

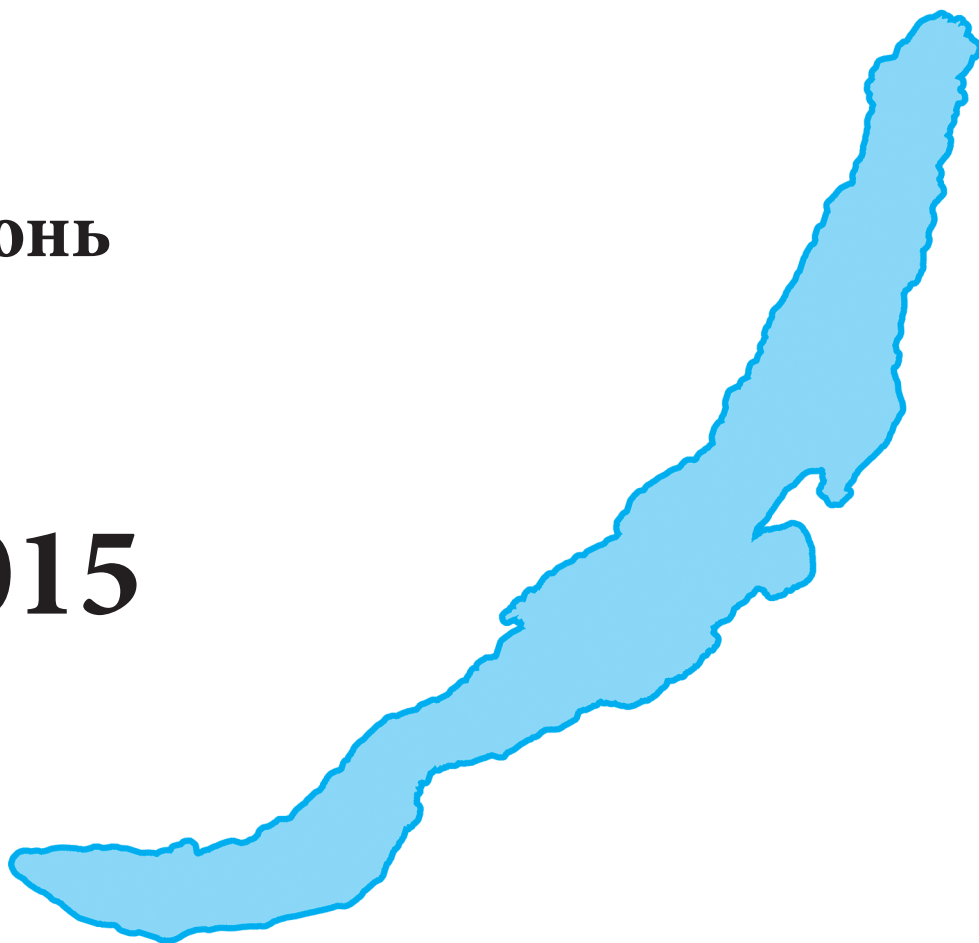
**СИБИРСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ  
ЖУРНАЛ  
(Иркутск)**

---

**6**

**ИЮНЬ**

**2015**



**Иркутск**

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

### Редакция «Сибирского медицинского журнала» просит внимательно ознакомиться с нижеследующими инструкциями по подготовке рукописей для публикации

«Сибирский медицинский журнал (Иркутск)» публикует статьи по проблемам медицинской науки и практического здравоохранения, а также по смежным проблемам.

В журнале публикуются обзоры, оригинальные статьи, сообщения из практики, лекции, информационные сообщения. Все представленные материалы **рецензируются** и обсуждаются редакционной коллегией.

Рукопись статьи должна быть представлена в 2 экземплярах, напечатанной на одной стороне стандартного листа (шрифт Times New Roman 14 пт, межстрочный интервал «полуторный»). Размеры полей: левое — 30 мм, правое — 10 мм, верхнее и нижнее — каждое не менее 20 мм. В электронном виде рукопись статьи представляется на дискете, CD или направляется прикрепленным файлом по электронной почте на адрес: **sibmedjur@mail.ru** в формате rtf (в разделе «тема» письма указывается ФИО автора, город и первые слова названия работы). Таблиц должно быть не более 3-4. При построении таблиц необходимо все пункты представлять отдельными строками. Буквы греческого алфавита в печатном варианте статьи должны быть подчеркнуты красным. Иллюстрации выполняются в графических редакторах в виде чёрно-белых чётких файлов формата \*.jpg, \*.tif с разрешением не менее 300x300 dpi. Рисунки следует выполнять компактно в целях экономии места. Наиболее удобны для типографского воспроизведения рисунки шириной в одну колонку (до 8 см), две колонки (до 17 см) или во весь лист (15x20 см). Рисунки необходимо представлять в отдельных файлах.

К рукописи должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице рукописи должна быть подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице рукописи должны быть подписи всех авторов. К рукописи прилагаются сведения об авторе, ответственном за контакты с редакцией (фамилия, имя, отчество, полный почтовый адрес, контактные телефоны, адрес электронной почты). Обязательно прилагается почтовый конверт с маркой.

Титульный лист (первая страница) включает на русском и английском языках: **название** работы, **инициалы и фамилии авторов**, полное **название учреждения**, кафедры (отдела, лаборатории и т.п.) с указанием инициалов, фамилии, ученого звания и степени руководителей, а также резюме. **Резюме** должно содержать не менее 400-500 слов, кратко отражать цель, методы, важнейшие результаты исследования с ключевыми числовыми данными. Резюме завершают **ключевые слова** (от 3 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. В конце приводятся контактные данные авторов, почтовый и электронный адрес, телефон и электронная почта, а также полные фамилии, имена, отчества, должности, ученые степени и звания всех авторов.

Объём оригинальных статей не должен превышать 8 страниц, научного обзора литературы — 12 страниц, казуистических сообщений — 1,5 страницы, аннотаций диссертаций — 0,5 страницы.

**Структура оригинальной статьи включает: введение** — в нем формулируются цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации; **материалы и методы** — приводятся количественные и качественные характеристики обследованных (объектов исследования), а также упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных и программные продукты. **Результаты** следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В **обсуждении** выделяются новые и важные аспекты результатов исследования, могут быть включены обоснованные рекомендации и краткое заключение.

**Библиография.** Список литературы составляется в алфавитном порядке (сначала работы отечественных авторов, затем — иностранных), печатается на отдельном листе. В тексте статьи библиографические ссылки обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках, в соответствии с нумерацией в списке литературы. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции). Рекомендуется в оригинальных статьях цитировать не более 15, а в обзорах — 60 источников. Библиографическое описание литературных источников к статье даётся в соответствии с ГОСТом 7.0.5-2008 «Библиографическое описание документов» (2008). Сокращение слов и словосочетаний приводят также в соответствии с ГОСТом 7.11-78 «Сокращение слов и словосочетаний на иностранных и европейских языках в библиографическом описании произведений печати» и 7.12-77 «Сокращение русских слов и словосочетаний в библиографическом описании произведений печати».

Работа должна быть написана грамотно, текст, таблицы и другие материалы тщательно выверены.

Рукописи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, к рассмотрению не принимаются и возвращаются авторам на доработку.

Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать работы. Ответственность за содержание статьи и интерпретацию полученных данных несёт автор.

Иркутский государственный медицинский университет  
Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого  
Бурятский государственный университет  
Монгольский государственный медицинский университет

---

# СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ (ИРКУТСК)

---

**№ 6**

**ИЮНЬ**

**2015**

**ТОМ 137**

**Редакционная коллегия:**

**Главный редактор** А.А. Майборода, проф., д.б.н.

**Зам. гл. редактора** А.В. Щербатых, проф., д.м.н.  
А.Н. Калягин, проф., д.м.н.  
Ю.В. Зобнин, доц., к.м.н.

**Члены редколлегии:** А.Д. Ботвинкин, проф., д.м.н.  
Ю.Н. Быков, проф., д.м.н.  
Г.М. Гайдаров, проф., д.м.н.  
Л.Н. Геллер, проф., д.ф.н.  
В.И. Злобин, проф., д.м.н.  
Л.П. Игнатъева, проф., д.б.н.  
Г.Н. Ковальская, проф. д.ф.н.  
В.Г. Лалетин, проф., д.м.н.  
И.В. Малов, проф., д.м.н.  
В.М. Минович, д.ф.н.  
С.Б. Пинский, проф., д.м.н.  
Л.А. Решетник, проф., д.м.н.  
В.С. Руковишников, проф., д.м.н.  
М.Ф. Савченков, проф., д.м.н.  
Л.А. Усов, проф., д.м.н.  
Е.В. Шевченко, проф., д.б.н.

**Отв. секретарь:** С.И. Горшунова

---

Научно-практический рецензируемый журнал  
Основан в 1994 г.  
8 номеров в год

**Иркутск**

## ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

«Сибирский медицинский журнал (Иркутск)» издается Иркутским государственным медицинским университетом. Соучредителями научно-практического журнала при его создании в 1994 году были Алтайский и Красноярский медицинские институты, Иркутский территориальный фонд обязательного медицинского страхования и др. В настоящее время соучредителями журнала являются Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Бурятский государственный университет и Монгольский государственный медицинский университет. С 2004 года журнал выходит с регулярностью восемь номеров в год. Кроме того, издаются дополнительные (специальные) номера журнала. Редакционную коллегию и совет журнала возглавляет почетный ректор ИГМУ, профессор А.А. Майборода. В течение 12 лет заместителем главного редактора была профессор Т.П. Сизых. С 2006 года заместителями главного редактора стали профессора А.В. Щербатых и А.Н. Калягин, доцент Ю.В. Зобнин.

Журнал традиционно включает следующие разделы и рубрики: «Научные обзоры», «Оригинальные исследования», «Лекарственные растения», «Образ жизни, экология», «Здоровье, вопросы организации здравоохранения», «Случаи из практики», «Страницы истории науки и здравоохранения», «Лекции», «Педагогика», «Основы духовной культуры», «Аспекты медицинского права и этики», «Дискуссия», «Юбилейные даты». Публикуются реферативные сообщения о защищенных диссертациях, аннотации и рецензии монографических изданий, информационные сообщения о состоявшихся научных форумах.

Редакционная коллегия и совет журнала выражают надежду, что публикуемые материалы будут интересны для научных работников и практических врачей и приглашают их к сотрудничеству.

В 2015 году стоимость публикации в журнале статьи объемом до 8 страниц — 2400 руб., при превышении этого объема взимается плата 300 руб. за каждую последующую страницу. **Публикации аспирантов принимаются бесплатно.** Стоимость годовой подписки на журнал в 2015 г. составляет 3000 руб. (с учетом НДС), одного номера — 375 руб. Почтовая рассылка номеров журнала осуществляется по предоплате.

Расчетный счет: ГРКЦ ГУ Банка России по Иркутской области г. Иркутск ИНН 3811022096 КПП 381101001 УФК по Иркутской области (ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России р/сч 40501810000002000001) БИК 042520001 ОГРН 1923801539673 ОКПО 01963054 ОКАТО 25401000000 Назначение платежа: (000 0 00 00000 00 0000 130, л/сч. 20346U95880) доходы от издания реализации научн., учебно-методической продукции (оплата) за подписку на (публикацию статьи Ф.И.О.) «Сибирского медицинского журнала».

### Наш адрес:

664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1,  
Иркутский государственный медицинский университет, Редакция «Сибирского медицинского журнала».  
Статьи, копии квитанций о приеме платежей и др. отправлять по адресу только простыми письмами.

E-mail: [sibmedjur@mail.ru](mailto:sibmedjur@mail.ru)

Телефоны редакции:  
(3952) 70-86-61, 70-37-22, 24-36-61

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

И.П. Артюхов, проф., д.м.н. (Красноярск)	В.В. Шпрах, проф., д.м.н. (Иркутск)
А.В. Говорин, проф., д.м.н. (Чита)	G. Besson, Prof., PhD, MD (Франция)
Е.Г. Григорьев, проф., д.м.н. (Иркутск)	J.J. Rambeaud, Prof., PhD, MD (Франция)
С.М. Николаев, проф., д.м.н. (Улан-Удэ)	G. Vijayaraghavan, Prof., PhD, MD (Индия)
В.Е. Хитрихеев, проф., д.м.н. (Улан-Удэ)	Y. Yang, Prof., PhD, MD (Китай)
С.В. Шойко, д.э.н. (Иркутск)	B.F. Yang, Prof., PhD, MD (Китай)

Рефераты статей «Сибирского медицинского журнала (Иркутск)» публикуются в «Реферативном журнале ВИНТИ РАН» (серия «Медицина»).

Полные тексты помещаются на сайте «Научной электронной библиотеки»

[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

и на сайте Иркутского государственного медицинского университета

[www.ismu.irkutsk.ru](http://www.ismu.irkutsk.ru)

<http://smj.ismu.baikal.ru/jour>

«Сибирский медицинский журнал (Иркутск)» с 2002 г. входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук».

Территория распространения журнала — Российская Федерация, страны СНГ, зарубежные страны.

Подписной индекс: 10309 в каталоге «Пресса России»

## СОДЕРЖАНИЕ

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

<i>Бывальцев В.А., Белых Е.Г., Степанов И.А., Прул М.</i> Цитокиновые механизмы дегенерации межпозвонкового диска .....	5
<i>Краснова Ю.Н.</i> Влияние табачного дыма на органы дыхания .....	11
<i>Семенова Т.В., Ботвинкин А.Д., Жерми Р., Моран П.</i> Роль вируса Эпштейн-Барр в развитии неходжинских лимфом у ВИЧ-инфицированных пациентов .....	16
<i>Савков В.С.</i> Психогенные неэпилептические приступы .....	24
<i>Семенов Ю.А., Чулков В.С., Москвичева М.Г., Сахарова В.В.</i> Факторы риска преждевременных родов .....	29
<i>Гуцол Л.О., Минакина Л.Н., Непомнящих С.Ф., Егорова И.Э., Ясько М.В.</i> Основные белки эксцизионной репарации нуклеотидов у человека .....	33
<i>Кондюкова Н.В., Рутковская Н.В., Барбараиш О.Л.</i> Качество жизни – интегральный показатель эффективности лечения, возможности его использования у пациентов с пороками клапанов сердца .....	36
<i>Малов С.И.</i> Полиморфизм генов интерферонов и его клиническое значение при вирусных гепатитах .....	41
<i>Мистяков М.В., Бардымова Т.П., Цыреторова С.С.</i> Сахарный диабет и остеопороз .....	47
<i>Пинский С.Б., Белобородов В.А., Батороев Ю.К., Дворниченко В.В.</i> Гормонально-активные нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (инсулинома, гастринома) .....	52
<i>Быков Ю.Н., Бендер Т.Б., Васильев Ю.Н.</i> Немедикаментозные методы реабилитации при болезни Паркинсона .....	58

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Ершов А.В., Долгих В.Т.</i> Влияние панкреатогенных факторов на сократимость и метаболизм изолированного сердца крысы .....	62
<i>Щербатых А.В., Бахтаирова В.И., Егорова И.Э., Шмаков Д.А.</i> Изменение активности щелочной фосфатазы и гаммаглутамилтрансферазы в сыворотке крови пациентов с острым и хроническим калькулезным холециститом .....	68
<i>Верес В.А.</i> Разработка шкалы интегрированной оценки анемии у беременных и родильниц .....	72
<i>Алексеевич Г.Ю., Родиков М.В., Петрова М.М., Еремина О.В., Алексеевич Г.В.</i> Динамика оценки когнитивных функций и неврологической симптоматики у пациентов с ишемической болезнью сердца после операции коронарного шунтирования .....	74
<i>Копейкина С.М., Ландышев Ю.С.</i> Сенситизация к условно-патогенным грибам и антибактериальным препаратам природного происхождения у больных бронхиальной астмой .....	78
<i>Еркегул С., Тармаева И.Ю., Савченков М.Ф.</i> Содержание макро- и микронутриентов в рационе проводников пассажирских вагонов железной дороги Монголии .....	81
<i>Караськов А.М., Щарифулин Р.М., Богачев-Прокофьев А.В., Демин И.И., Железнев С.И., Опен А.Б.</i> Сравнение средне-отдаленных результатов процедуры ресса и операции Бенталл-Де Боно при лечении пациентов с пороками аортального клапана и сопутствующим расширением восходящей аорты .....	84
<i>Якубович А.И., Салдамаева Л.С., Осипова Е.А.</i> Особенности клинического течения псориазического артрита у больных с дислипидемиями .....	89
<i>Пусева М.Э., Кинаш И.Н., Верхозина Т.К.</i> Динамика показателей регионарного кровотока у больных с переломом диафиза лучевой кости при чрезкостном остеосинтезе .....	91
<i>Родионова Л.В., Шурыгина И.А., Самойлова Л.Г., Шурыгин М.Г., Дремина Н.Н.</i> Способ моделирования остеорезорбции посредством введения препарата селена в условиях репаративного остеогенеза .....	94
<i>Лебединский В.Ю., Пусева М.Э., Нетесин Е.С., Михайлов И.Н.</i> Динамика количественных параметров регенерации в эксперименте .....	98
<i>Клещеногов С.А., Горин В.С., Мигачева И.В.</i> Доброкачественная дисгормональная дисплазия молочных желез и состояние вегетативной нервной системы .....	101
<i>Морозов С.В., Лобаков А.И., Долгих В.Т., Круглов Е.Е., Рейс А.Б., Богомазов Ю.К.</i> Защитно-компенсаторные механизмы органов детоксикации при экспериментальном остром панкреатите .....	103
<i>Анкудинов А.С., Калягин А.Н.</i> Иммуномодулирующие цитокины при хронической сердечной недостаточности, ассоциированной с остеоартрозом коленных суставов .....	109
<i>Кучеренко А.К., Лебединский В.Ю., Изатулин В.Г.</i> Анатомо-рентгенологические характеристики зубов и структур пародонта у работников предприятия при гиперфторозе .....	112
<i>Воскресенская Н.А., Орлова Г.М., Лужнова Н.Н., Андреева Е.О.</i> Состояние коагуляционного гемостаза у диализных больных с уремическим гиперпаратиреозом .....	117
<i>Бородин Г.Н., Лебединский В.Ю., Поправко Е.М., Халиулина О.В.</i> Механические свойства сердечной мышцы .....	120

## ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

<i>Алексеевская Т.И., Батрашина О.Н.</i> Организационное обеспечение внедрения системы оценки качества работы медицинского персонала в учреждениях, предоставляющих социальные услуги в виде стационарной формы обслуживания .....	123
--	-----

### **ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ**

*Босоохуу О., Игнатъева Л.П., Козлова Н.М.* Гигиенический анализ питания Монголов при ожирении . . . . . 127

### **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ**

*Золотарев П.Н.* Оценка патогенных свойств бактерий под действием фитосубстанций (на примере липолитической активности) . . . . . 130

*Разуваева Я.Г., Николаева С.М., Аюшева В.В., Верлан Н.В., Убеева И.П., Дымшеева Л.Д.* Оценка репродуктивной токсичности растительного средства «Атерофит» . . . . . 132

*Николаев С.М., Разуваева Я.Г., Убеева И.П., Верлан Н.В., Дымшеева Л.Д., Цыбанов К.Ц.* Морфофункциональная оценка фармакотерапевтической эффективности комплексного растительного средства при экспериментальном энтероколите . . . . . 135

### **СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ**

*Дворниченко В.В., Галченко Л.И., Москвина Н.А., Шиндякин Е.В.* Профилактика и лечение лучевых реакций слизистых оболочек полости рта у больных со злокачественными новообразованиями . . . . . 138

### **ЛЕКЦИИ**

*Долгих Д.В., Широкопад В.И., Долгих В.Т.* Диагностика рака мочевого пузыря . . . . . 141

### **ЮБИЛЕИ**

*Жигаев Геннадий Федорович* (к 75-летию со дня рождения) . . . . . 148

# НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© БЫВАЛЬЦЕВ В.А., БЕЛЫХ Е.Г., СТЕПАНОВ И.А., ПРУЛ М. – 2015  
УДК 616.711.9

## ЦИТОКИНОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕГЕНЕРАЦИИ МЕЖПОЗВОНКОВОГО ДИСКА

Вадим Анатольевич Бывальцев<sup>1,2,3</sup>, Евгений Георгиевич Белых<sup>1</sup>,  
Иван Андреевич Степанов<sup>2</sup>, Морган Гиерс<sup>4</sup>, Марк Прул<sup>4</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский научный центр хирургии и травматологии, директор – д.м.н., проф. Е.Г. Григорьев; <sup>2</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра госпитальной хирургии с курсом нейрохирургии, зав. – д.м.н., проф. Е.Г. Григорьев; <sup>3</sup>Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский, гл. врач – к.м.н. Е.А. Семенищева; <sup>4</sup>Барроу неврологический институт, Финикс, Аризона, США)

**Резюме.** Дегенеративные процессы межпозвонкового диска являются ведущим фактором возникновения поясничных и корешковых болей и, как следствие, главной причиной утраты трудоспособности взрослого населения. Повреждение межпозвонкового диска ассоциировано с высоким уровнем провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1  $\alpha/\beta$ , IL-6 и IL-17), секретируемых клетками диска. Данная группа цитокинов способствует деградации межклеточного матрикса, выделению ряда хемокинов для клеток иммунной системы, а также изменению фенотипа клеток межпозвонкового диска. Возникающий дисбаланс между катаболическими и анаболическими процессами приводит к разрушению межклеточного матрикса пульпозного ядра и фиброзного кольца, формированию грыж диска и корешкового синдрома. Выброс большого количества хемокинов привлекает нейтрофилы, T- и B-лимфоциты, макрофаги с последующим развитием воспалительной реакции в компремированных тканях. Миграция иммунных клеток сопровождается образованием капилляров и прорастанию нервных волокон из дорзального ганглия. В условиях активного воспаления нейрогенные факторы роста, продуцируемые клетками воспаления и межпозвонкового диска, индуцируют образование катионных болевых каналов в корешках спинального ганглия. Деполяризация таких каналов способствует развитию дискогенных и корешковых болей и активации цитокинового каскада. Комплексный подход к изучению роли цитокинов в процессах дегенерации межклеточного матрикса межпозвонкового диска позволит определить механизмы и потенциальные точки терапевтического приложения для лечения пациентов с дегенеративными заболеваниями позвоночника.

**Ключевые слова:** цитокины, дегенерация, межпозвонковый диск, межклеточный матрикс, IL-1, TNF, ноцицептивная система, катионные болевые каналы, иммунные клетки.

## CYTOKINE'S MECHANISMS OF INTERVERTEBRAL DISC DEGENERATION

V. A. Byvaltsev<sup>1,2,3</sup>, E.G. Belykh<sup>1</sup>, I.A. Stepanov<sup>2</sup>, Morgan Giers<sup>4</sup>, Mark C. Preul<sup>4</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; <sup>2</sup>Irkutsk State Medical University; <sup>3</sup>Railway Clinical Hospital on the station Irkutsk-Passazhirskiy of Russian Railways Ltd., Russia; <sup>4</sup>Barrow Neurological institute, Phoenix, Arizona, USA)

**Summary.** Degeneration of the intervertebral disc is the major cause of lumbar and radicular pain and is the one of the most common reasons for missed work days. Intervertebral disc alteration is characterized by an elevation of inflammatory cytokines levels: tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and interleukins (IL-1  $\alpha/\beta$ , IL-6 and IL-17) secreted by the disc cells. These cytokines promote extracellular matrix degradation, induce chemokine production and produce cells phenotype changes. The resulting imbalance between catabolic and anabolic responses leads to disc degeneration, herniation of disc material and produce radicular pain. Chemokines released from the degenerated discs promote infiltration and activation of neutrophils, macrophages, T and B cells, and mast cells further amplifying the inflammatory cascade. Migration of immune cells into the disc is accompanied by the development of microvasculature and nerve fibers arising from the dorsal root ganglion (DRG). In this inflammatory milieu, neurogenic factors in particular nerve growth factor (NGF) and brain-derive neurotrophic factor (BDNF) generated by disc and immune cells induce expression of pain associated cation channels in DRGs. Depolarization of these channels is likely to promote discogenic and radicular pain and reinforce the cytokine-mediated degenerative cascade. Complex approach for studying the role of cytokines in the degeneration of the intervertebral disc extracellular matrix will aid revealing the mechanisms and potential targets for therapeutic application in the treatment of patients with degenerative diseases of the spine.

**Key words:** cytokines, degeneration, intervertebral disc, extracellular matrix, IL-1, TNF, nociceptive system, cationic pain channels, immune cells.

Дегенеративные процессы межпозвонкового диска (МПД) в настоящее время являются актуальной проблемой, вставшей перед мировым сообществом. Основное проявление дегенеративных процессов МПД – боль в спине. Ее испытывают более 85% людей старше 35 лет [1,3,15,41]. Проблемой лечения боли занимаются врачи многих специальностей: неврологи, нейрохирурги, травматологи-ортопеды, врачи-реабилитологи, врачи лечебной физкультуры, мануальные терапевты, массажисты. В последнее десятилетие появилась новая наука – вертебрология. Немаловажная этиологическая роль отводится генетическим факторам, курению, инфекциям, нарушению биомеханической нагрузки, а также снижению диффузии питательных веществ через замыкательную пластинку [4,11,19]. Принято считать, что одним из

ключевых факторов в развитии дегенеративных процессов МПД является высокий уровень синтеза провоспалительных цитокинов [1,2,5,12,35]. Дегенерация МПД опосредуется выбросом большого количества провоспалительных цитокинов клетками пульпозного ядра и фиброзного кольца а так же макрофагами, нейтрофилами, T- и B-лимфоцитами. Синтезированные цитокины вызывают цепь патофизиологических реакций, которые приводят к аутофагии, старению и апоптозу клеток МПД [2,35]. Среди секретируемых провоспалительных цитокинов особое значение отводится TNF- $\alpha$ , IL-1  $\alpha/\beta$ , IL-6, IL-17, IL-8, IL-2, IL-4, IL-10, IFN- $\gamma$ , а также простагландинам (PG-E2). Доказано, что TNF- $\alpha$  играет важную роль в развитии грыж МПД и активации катионных болевых каналов спинальных ганглиев [22]. Также особое внимание при опосредованных цитокинами дегенеративных процессах уделяется дисбалансу матричных ме-

таллопротеиназ MMP-1, 3, 7, 9, и 13 и различным типам фермента адамализин с тромбоспондиновым модулем ADAMTS-1, 4, 5, 9, и 15, оказывающим специфическое протеолитическое действие на компоненты матрикса МПД, вызывая его деструкцию [6,8,26,27].

Цель настоящего обзора – анализ современных литературных данных о роли клеточного иммунитета и цитокиновых механизмов и факторов в развитии дегенеративных процессов МПД. Комплексный подход к изучению данных вопросов позволит углубить понимание молекулярных механизмов патогенеза дегенерации МПД и определить новые точки приложения в терапии дегенеративных заболеваний позвоночника.

### Строение и биология МПД

МПД состоит из трех специализированных структур – фиброзного кольца, студенистого ядра и концевых пластинок. Две концевые пластинки, состоящие из гиалинового хряща, замыкают диск аксиально и прилегают к соседним позвонкам. Толщина пластинок не превышает 1 мм. Фиброзное кольцо состоит из 25 концентрических колец или ламелл, образованных параллельно расположенными коллагеновыми фибриллами, окруженными эластиновыми волокнами [1,3]. Фиброзное кольцо ограничивает студенистое ядро – желатиноподобную сердцевину, состоящую из беспорядочно расположенных коллагеновых и радиально расположенных эластиновых волокон, погруженных в высокогидратированный агрекансодержащий гель [15]. Высокогидратированный агрекан в студенистом ядре поддерживает осмотическое давление, обеспечивая формирование свойств МПД [16]. Студенистое ядро и фиброзное кольцо различаются по клеточному составу. Клетки фиброзного кольца во внешней части фибробластоподобной структуры, расположены параллельно коллагеновым волокнам. Во внутренней части фиброзного кольца клетки более овальные, хондроцитоподобные. Клетки студенистого ядра имеют хондроцитоподобную структуру – единичные клетки (около 5000 в 1 мм<sup>2</sup>), иногда заключенные в капсулу, погружены в матрикс. Некоторые клетки МПД как в студенистом ядре, так и в фиброзном кольце имеют удлиненную форму длиной до 30 мкм. Предполагают, что они выполняют сенсорную, коммуникативную роль в МПД. МПД здорового взрослого человека практически лишен кровеносных сосудов и нервных волокон [8]. Некоторое количество нервных волокон обнаруживают только во внешних ламелях фиброзного кольца, часть из них представляет собой окончания проприорецепторов. С возрастом вследствие естественных дегенеративных процессов изменяется морфология диска. Уже в первые десятилетия жизни диск утрачивает большую часть кровоснабжения, что обуславливает дефицит глюкозы, аминокислот и воды. Вторичным по отношению к утрате значительной части кровоснабжения является кальцификация концевой пластинки, вследствие чего снижается фильтрация пластических веществ. Без необходимых нутриентов клетки гибнут, снижается синтез протеогликанов [2,10]. У взрослого количество клеток в 2 раза меньше, чем у ребенка [41]. Дегенеративные изменения студенистого ядра характеризуются прогрессирующим уменьшением толщины МПД. Граница между студенистым ядром и фиброзным кольцом становится более четкой. В ткани МПД усиливается коричневая пигментация, ткань становится более хрупкой [2,37]. Дегенеративные изменения в фиброзном кольце проявляются дезорганизацией регулярного чередования ламелей коллагена и эластина, замещением гелеподобной структуры фиброзно-хрящевой тканью. У большинства людей течение процесса старения (дегенерации) медленное, постепенное, однако в определенных ситуациях оно может значительно ускориться, что обуславливает возникновение хронического болевого синдрома.

Деструкция матрикса МПД осуществляется преимущественно специфическими ферментами. К ним относят агреканызы, различные виды MMP и другие

деградирующие энзимы. Например, MMP-3, или стромелизин, приводит к разрушению коллагена III, IX и X типов, протеогликанов, фибронектина, MMP-2 или желатиназы вызывает деградацию коллагена IV типа [6,8]. Ряд других деградирующих ферментов объединяют в семейство ADAMTS [27,39].

### Значение TNF-α и IL-1 в дегенеративных процессах МПД

Человеческий фактор некроза опухоли альфа (TNF-α) – это синтезируемый многими клетками организма цитокин, который представляет собой трансмембранный протеин II-го типа в виде устойчивой гомо-тримерной структуры. Свои множественные эффекты TNF-α оказывает через надсемейство рецепторов к TNF, которое содержит более 20 структурно-родственных трансмембранных белков, приводя к возникновению широкого спектра клеточных реакций. Надсемейство TNF-рецепторов можно разделить на два функциональных типа, в зависимости от того, содержит ли внутриклеточная область домен смерти [9]. Общими свойствами двух типов рецепторов является то, что они представлены трансмембранными протеинами, которые своими внеклеточными участками взаимодействуют с тримерами лигандов-индукторов. Взаимодействие рецептора и лиганда приводит к образованию кластеров рецепторных молекул и связыванию их внутриклеточных участков с адаптерами. Адаптер, связавшись с рецептором, вступает во взаимодействие с эффекторами [9,22].

TNF-рецепторы, содержащие домены смерти более известны как рецепторы смерти [9,14]. Наиболее хорошо изученные рецепторы смерти – TNFR1 и Fas. TNFR1 тип индуцирует апоптотические процессы лишь под воздействием определенных условий, чаще активирует транскрипцию генов, в то время как Fas рецептор является эффективным индуктором клеточной смерти. Рецепторы смерти, относящиеся к TNFR1, но не к Fas, способствуют действию TRAF2 (TNF receptor-associated factor 2) опосредованно через N-концевой домен адапторного белка TRADD (type receptor 1-associated death domain protein). TRADD также содержит домен смерти и взаимодействует с внутриклеточным доменом смерти TNFR1. TNF-рецепторы, не содержащие домены смерти, представлены несколькими типами рецепторов. Наиболее распространенными из них являются TNFR2, CD40, CD30. Эти рецепторы вовлечены преимущественно в транскрипцию генов, ответственных за адаптацию клетки, ее рост и дифференцировку [9,18,22]. После взаимодействия TNF-α со своими специфическими рецепторами происходит олигомеризация и последующая внутриклеточная сигнализация, которая в итоге приводит к клеточному ответу. TNF-α инициированный сигнальный путь вовлекает SAPK/JNK сигнал-трансдукторные системы и активирует ядерный фактор транскрипции NF-κB, необходимый для пролиферации Т лимфоцитов и синтеза IL-2 [34]. JNK-киназа непосредственно связывается со специфическими белковыми доменами c-Jun и ATF2, которые образуют один из димерных факторов транскрипции семейства AP1. В результате c-Jun и ATF2 фосфорилируются по N-концевым доменам. Эти домены являются активаторными и их фосфорилирование приводит к увеличению транскрипционной активности их димера AP1 [9]. Именно димеру AP1 отводится главенствующая роль в развитии программируемой клеточной смерти. Другой протеинкиназный каскад, активируемым стрессом (SAPK-сигнальный путь) оказывает ингибирующее влияние на клеточный рост и активацию воспаления в очаге за счет фосфорилирования белков c-Myc и Elk-1 [28]. Итогом активации SAPK-сигнального пути является активация апоптотических процессов в клеточных структурах МПД. Кроме того, активируя данный внутриклеточный каскад TNF-α приводит к повреждению миелиновой оболочки нервных волокон и повышению чувствительности к боли [14,34]. Iragashi и соавт. [14]



показали, что добавление TNF- $\alpha$  в культуру клеток фиброзного кольца и пульпозного ядра индуцирует гибель последних, однако, введение моноклональных антител к TNF- $\alpha$  тормозит процесс клеточного апоптоза.

В последнее время появляется все больше информации о роли IL-1 в дегенеративных процессах МПД. Как известно, IL-1 – это основной медиатор острого и хронического воспаления [17]. IL-1 выполняет широкий спектр важных функций: вызывает гипертермию, стимулирует выход нейтрофилов из костного мозга и их диapedез в ткани, активирует лимфоциты и NK-клетки. IL-1 был открыт в начале 70-х годов прошлого столетия, когда было показано, что фитогемагглютинин в культуре клеток способствует выделению фактора, стимулирующего деление лимфоцитов [24]. Кроме того, IL-1 осуществляет такие эффекты, как: активация хемотаксиса нейтрофилов и макрофагов, пролиферация эндотелиоцитов и остеобластов, стимуляция дифференцировки и пролиферации В-лимфоцитов, высвобождение факторов, связанных с ростом и дифференцировкой лимфоидной и миелоидной клеточных популяций, а также регуляция транскрипции генов IL-2 и IL-3 в Т-лимфоцитах [17,32].

Подвергающиеся апоптозу макрофаги выделяют IL-1, но не IL-6 или TNF- $\alpha$ , что свидетельствует о том, что апоптоз макрофагов *in vivo* в МПД является источником высвобождения цитокина. Различают две формы цитокина IL-1: IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , которые контролируются самостоятельными, неаллельными близкородственными генами [29]. Доминирующей формой у человека является IL-1 $\beta$ . Изучение структуры данного цитокина выявило отсутствие у цитоплазматического предшественника лидерных N-пептидов или каких-либо гидрофобных участков в иных местах полипептидной цепи, необходимых для прохождения через мембрану, предопределило потенциальное наличие гидрофобного цитоплазматического белка переносчика. Методами рентгеноструктурного анализа установлено, что IL-1 представляет собой глобулу, N- и C-концевые последовательности которой находятся в пространственной близости. Именно эти концевые участки молекулы формируют центр, взаимодействующий с соответствующим рецептором [17,18,32].

Основным источником продукции IL-1 являются фагоцитирующие мононуклеары различной тканевой локализации: макрофаги и моноциты периферической крови и перитонеального экссудата, клетки Лангерганса в эпидермисе, купферовские клетки печени, клетки микроглии нервной ткани. Активными продуцентами IL-1 являются также эндотелиоциты, в том числе и капилляров, питающих наружные слои МПД. Кроме того, способностью секретировать данный цитокин обладают Т- и В-лимфоциты, фибробласты, NK-клетки, кератиноциты, нейтрофилы [17,42]. Покоящиеся макрофаги, как и другие клеточные источники цитокина, не продуцируют IL-1 и не содержат его мРНК. Экспрессия гена IL-1 с образованием биологически активного белка начинается только после активации клеток различными индукторами [40].

Биологическая активность IL-1 реализуется через взаимодействие с рецепторами, представленными на поверхности клеток-мишеней. Рецепторы к IL-1 имеют следующее строение: неклеточная связывающая часть рецептора содержит 319 аминокислотных остатков, организованных в три иммуноглобулинподобных домена, что позволяет отнести этот белок к иммуноглобулиновому суперсемейству. Для данного типа рецепторов сигнал внутрь клетки передается с помощью сериновой протеинкиназы, взаимодействующей с цитоплазматическим хвостом рецептора. Набор различных типов клеток, несущих рецепторы к IL-1, крайне велик и распространяется практически по всем системам организма [17,43]. Одно из наиболее существенных свойств IL-1 – это стимуляция пролиферации антигенчувствительных Т-лимфоцитов. Сам по себе IL-1 не является фак-

тором роста для Т-лимфоцитов. Механизм его действия заключается в индукции синтеза IL-2 и IL-4 – ростовых факторов, секретируемых Т-хелперами. Кроме того, IL-1 усиливает экспрессию рецепторов к IL-2 и IL-4, что создает условия для аутокринной регуляции пролиферации Т-хелперов. Наибольшая стимулирующая активность IL-1 связана с теми Т-хелперами, которые продуцируют IL-4 [29].

Важным для развития иммунного ответа является ростстимулирующее действие IL-1 на В-клетки. Активированные специфическим антигеном или митогеном В-клетки отвечают усиленной пролиферацией под влиянием данного цитокина. Однако, как и в случае с Т-хелперами, это стимулирующее действие опосредуется через активацию экспрессии рецептора к другому цитокину – IL-2. Также опосредовано участие IL-1 в дифференцировке В-лимфоцитов. Сам по себе он не обладает дифференцирующей активностью, но обеспечивает трансформацию премированных клеток в антигенопродуценты в сочетании с другими цитокинами. IL-1 помимо участия в специфическом иммунном реагировании выступает в качестве одного из главных медиаторов, ответственных за развитие неспецифических форм защиты – формирование местной воспалительной реакции в очаге [17,29,43]. Ollmarker и соавт. [26] доказали способность IL-1 изменять мембранный потенциал и нарушать аксоток в волокнах. Таким образом, TNF- $\alpha$  и IL-1 способствуют программируемой клеточной гибели клеток МПД, активации воспаления с привлечением лимфоцитов, макрофагов и нейтрофилов, васкуло- и нейрогенезу в дегенерированном диске.

#### Значение IL-6 в патогенезе дегенерации МПД

IL-6 – плейотропный цитокин, продуцируемый моноцитами, Т- и В-лимфоцитами, фибробластами, кератиноцитами, гепатоцитами, нейроглиальными клетками и стромальными клетками костного мозга. Синтез IL-6 индуцируют IL-1, 2, TNF- $\alpha$ , инсулиноподобный фактор роста, а ингибируют IL-4, 13 [32]. Важной биологической функцией IL-6 является его способность стимулировать заключительные стадии созревания В-лимфоцитов. Под влиянием IL-6 В-лимфоциты дифференцируются в зрелые плазматические клетки и стимулируются для синтеза иммуноглобулинов. Кроме того, IL-6 вызывает активацию Т-клеток, стимулирует их рост и дифференцировку, включая дифференцировку цитотоксических Т-клеток [29]. По многообразию клеточных источников продукции и мишеней биологического действия IL-6 является одним из наиболее активных цитокинов, участвующих в реализации иммунного ответа и воспалительной реакции.

Биологическое действие IL-6 на клетки реализуется через взаимодействие с рецептором, который представляет собой мономер, включающий 468 аминокислотных остатков. Он имеет участок из 90 аминокислот, последовательность которых гомологична доменами иммуноглобулинов. Это обстоятельство позволяет отнести весь рецептор к суперсемейству иммуноглобулинов [25]. В отличие от рецепторов к другим цитокинам рецептор к IL-6 обладает значительным цитоплазматическим хвостом, включающим 82 аминокислотных остатков. Однако этот цитоплазматический домен не участвует в передаче сигнала внутрь клетки после взаимодействия с соответствующим лигандом, так как в его составе отсутствуют места связывания тирозинкиназ [23,31]. Рецепторы IL-6 с низкой и высокой аффинностью обнаружены в различных тканях и органах, включая В и Т лимфоциты, клетки эндотелия и МПД [19]. Показано, что генетические варианты IL-6 ассоциированы с дискогенной поясничной болью [25]. Число рецепторов, экспрессирующихся на клеточной поверхности, варьирует в зависимости от типа клеток и в среднем оно составляет около 1,5 тыс. на клетку, увеличиваясь при грыжах МПД [31].

Спектр биологического действия IL-6 достаточно широк и реализуется в обеспечении дифференциров-

ки иммуногенных клеток на поздних стадиях развития. Являясь ко-стимулятором, IL-6 подготавливает пролиферативный ответ Т-клеток на митоген или антиген, обеспечивает усиление продукции ИЛ-2 Т-хелперами, распознанными антигеном [27]. В качестве дифференцирующего фактора IL-6 определяет переход предшественников антигенспецифичных цитотоксических Т-клеток в зрелые эффекторы и трансформацию В лимфоцитов в плазматические клетки [4,11]. Studer и соавт. установили, что IL-6 потенцирует катаболическое влияние IL-1 и TNF-а на клетки пульпозного ядра [40]. Sainoh и соавт. установили роль IL-6 сигнального каскада в усилении секреции боль-ассоциированных протеинов в дорзальном ганглии на модели межпозвонковой грыжи [31]. Так же установлено IL-6 индуцированное увеличение секреции TNF-а и апоптоза нейронов дорзального спинального ганглия [23]. Таким образом, IL-6 является цитокином, влияющим на развитие аллодинии и гипералгезии, и, как следствие, потенциальной данной для анальгетической терапии, что подтверждено с помощью селективного ингибитора IL-6 в эксперименте [31]. Клинически, исходно высокий уровень IL-6 у пациентов, перенесших операцию удаления МПД, ассоциировался с худшим восстановлением [32]. Генетические исследования установили ассоциацию между риском заболевания МПД и аллелью гуанина при rs1800795 и rs1800797 вариантах однонуклеотидного полиморфизма гена IL-6. Более того, ГТГ гаплотип полиморфизма имел высокую значимую ассоциацию с развитием заболевания [41]. Совокупность свойств ИЛ-6 ставит его в единый ряд с наиболее важными эндогенными регуляторами иммунных и воспалительных процессов в организме и одним из ключевых цитокинов в патогенезе дегенерации МПД и сопутствующей ноцицептивной болевой импульсации.

**Значение интерферон-γ (IFN-γ) в патогенезе дегенерации МПД**

IFN-γ является интерфероном II типа и синтезируется Т-лимфоцитами и НК-клетками в ответ на воздействие чужеродных агентов или митогенов. IFN-γ обладает мощным противовирусным действием и является плеiotропным лимфокином, имеющим широкий спектр эффектов, влияя на рост и дифференцировку различных типов клеток [12]. IFN-γ индуцирует экспрессию молекул основного комплекса гистосовместимости II класса на антиген-презентирующих клетках, а также стимулирует экспрессию молекул основного комплекса гистосовместимости I класса. Кроме того, IFN-γ представляет собой и важнейший фактор, активирующий макрофаги и натуральные клетки киллеры [5,33].

Клеточные эффекты IFN-γ реализуются посредством взаимодействия с димерными специфическими рецепторами IFN-γR1 и IFN-γR2 [33]. Для экспрессии функционального рецептора нужны оба компонента из 6-ой и 21-ой хромосом, являющихся строго видоспецифичными. По разным оценкам одна клетка содержит на своей мембране до 10000. После взаимодействия IFN-γ с клеточными рецепторами происходит эндцитоз интерферона клеткой. Так же показано, что IFN взаимодействует с гепаран сульфатами клеточной стенки потенциально защищая от протеолитического разрушения [30]. Ввиду известной роли IFN-γ при артритах,

данный цитокин так же стал объектом внимания при исследовании механизмов дегенерации МПД. В частности подтверждено увеличение его уровня при дегенерации и грыжах МПД [35].

**Роль провоспалительных цитокинов в развитии болевого синдрома, ассоциированного с дегенерацией МПД**

Доказано, что развитие дискогенного болевого синдрома связано с вращением нервных волокон в ткань МПД. Именно взаимодействие провоспалительных цитокинов и нейротрофических факторов, продуцируемых клетками МПД и иммунными, активно поддерживают процессы роста нервных волокон в МПД [10,13,21]. В здоровом МПД вращению нервных волокон препятствует барьерная функция фиброзного кольца, которая возможна благодаря высокой концентрации хондроитинсульфата в агреконе и другими молекулами матрикса [2,16]. Важно отметить, что инвазии нервных стволов способствует расщепление агрекана ферментной системой ADAMTS 4, 5, которая активируется провоспалительными цитокинами (TNF-α, IL-1α, IL-1β, IL-6) [26,27]. Не менее важный механизм, обуславливающий вращение нервных волокон связан с низкой экспрессией белка Sema3A (белок 3 класса семейства Semaphorin). В норме этот белок ингибирует ангио- и нейрогенез в ткани МПД, однако, у пациентов с дискогенным болевым синдромом отмечается низкий уровень содержания белка Sema3A [20].

Freemont в своих исследованиях доказал, что для роста и развития нейрональной ткани в МПД необходим фактор роста нервов (NGF), секретируемый эндотелиоцитами капилляров [13]. Однако позже выяснилось, что клетки пульпозного ядра и фиброзного кольца в норме также экспрессируют низкие уровни нейротрофических факторов (NGF и BDNF) и рецепторов к ним (TrkA, TrkB и p75NGFR). Но при воздействии IL-1β и TNF-α уровень экспрессии повышается в несколько раз, что активирует процессы ангио- и нейрогенеза в ткани МПД [18,24]. Получены данные о том, что NGF способен не только активировать процессы роста нервов и сосудов, но и напрямую участвовать в формировании болевого синдрома. Механизм формирования боли связан с воздействием NGF на спинальный ганглий и открытием рН-чувствительного ASIC3 [13,20] и TRPV1 ноцицептивного каналов [21]. В совокупности цитоки-

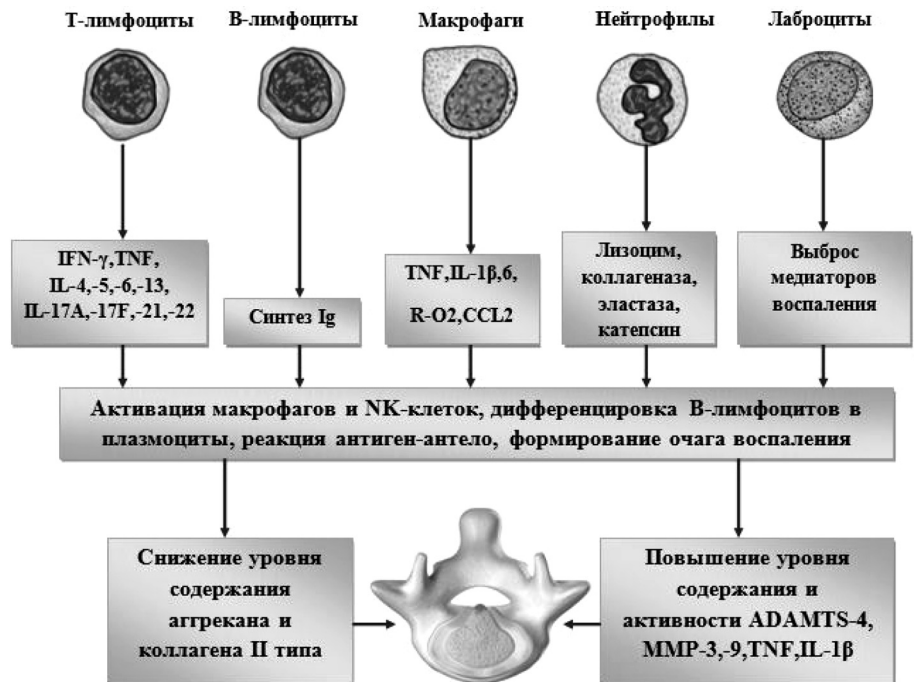


Рис. 1. Роль цитокинов в развитии дегенеративных процессов МПД. Объяснение в тексте.

ны оказывают повреждающее действие на дорзальный спинальный ганглий и повышают экспрессию и способствуют открытию ноцицептивных каналов, облегчая деполаризацию болевых нейронов.

Таким образом, на молекулярном уровне патогенез дегенеративного изменения МПД представляет собой сложный стадийный процесс, в котором важное значение отводится влиянию провоспалительных цитокинов (рис. 1). На начальных этапах дегенерации МПД происходит альтерация фенотипа клеток пульпозного ядра и фиброзного кольца, секреция хемо- и цитокинов. Привлеченные клетки иммунной системы активируют воспалительную реакцию в МПД и окружающих тканях, что способствует неоваскуляризации и вращанию нервных окончаний в ткань МПД. Наряду с вращанием нервных волокон происходит цитокин-опосредованная активация болевых каналов в дорзальных спинальных ганглиях и формирование дискогенного болевого синдрома. Болевая афферентация возникает при комплексном воздействии как цитокинов, так и нейротрофических факторов. Показано, что цитокины участвуют не только в дегенерации МПД, и развитии болевого синдрома, но и в регенерации периферических нервов после повреждения [24]. Доказано, что при достаточном уровне нейротрофинов, IL-1 $\beta$ , TNF, а также их рецепторов, регенеративные процессы нервного волокна происходят с нормальной скоростью, но болевой синдром наиболее выражен. Однако, при недостатке IL-1 $\beta$ , TNF, но достаточном уровне фактора роста нервов – регенерация резко замедляется или вовсе прекращается, а болевой

синдром минимален. Данные исследования наглядно демонстрируют, что более рациональным методом терапевтического воздействия для лечения дискогенного болевого синдрома является прицельное ингибирование IL-1 $\beta$ , TNF-реакций, нежели полное выключение всех цитокиновых механизмов. С другой стороны нужно понимать, что цитокиновые реакции представляют собой сложную регуляторную сеть, где за каждое клиническое проявление ответственны несколько или даже целая группа ключевых белков. Поиск ключевых цитокиновых реакций в патогенезе дегенеративных изменений матрикса, индукции воспалительных изменений и дискогенного болевого синдрома позволит применять комбинированные подходы к регенерации МПД, а так же определить новые мишени для качественно нового уровня терапии таких пациентов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 15-15-30037).

**Работа поступила в редакцию:** 01.04.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Благодатский М.Д., Балашов Б.Б.* О морфологических изменениях в тканях позвоночного канала // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1987. – №4 – С.512-516.
2. *Благодатский М.Д., Солодун Ю.В.* Об аутоиммунном компоненте воспалительных реакций при корешковых синдромах // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1988. – №88. – С.46-51.
3. *Бывальцев В.А., Панасенков С.Ю.* Наноструктурный анализ поясничных межпозвоночных дисков на разных стадиях дегенеративного процесса // Журнал вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2013. – №3. – С.36-41.
4. *Adams M.A., Freeman B.J., Morrison H.P., et al.* Mechanical initiation of intervertebral disc degeneration // Spine. – 2010. – Vol. 25. – P.1625-1636.
5. *Akyol S., Eraslan B.S., Etyemez H., et al.* Catabolic cytokine expressions in patients with degenerative disc disease // Turk Neurosurg. – 2010. – Vol. 20. – P.492-499.
6. *Bachmeier B.E., Rafiq R.T., Lambert Y.S., et al.* Matrix metalloproteinase expression levels suggest distinct enzyme roles during lumbar disc herniation and degeneration // Eur Spine J. – 2012. – Vol. 18. – P.1573-1586.
7. *Battie M.C., Borges B.T., Kandel S.P., et al.* The Twin Spine Study: contributions to a changing view of disc degeneration // Spine J. – 2011. – Vol. 9. – P.47-59.
8. *Black R.A., Yeomans T.D., Lontrie G.K., et al.* A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factor-alpha from cells // Nature. – 2007. – Vol. 385. – P.729-733.
9. *Cabal-Hierro L., Lazo P.S.* Signal transduction by tumor necrosis factor receptors // Cell Signal. – 2012. – Vol. 24. – P.1297-1305.
10. *Cheung K.M.* The relationship between disc degeneration, low back pain, and human pain genetics // Spine J. – 2010. – Vol. 10. – P.958-960.
11. *Côté P., Cassidy J.D., Carroll L.* The Saskatchewan Health and Back Pain Survey. The prevalence of neck pain and related disability in Saskatchewan adults // Spine. – 2008. – Vol. 23. – P.1689-1698.
12. *Cuellar J.M., Borges P.M., Cuellar V.G., et al.* Cytokine expression in the epidural space: a model of noncompressive disc herniation-induced inflammation // Spine. – 2013. – Vol. 38. – P.17-23.
13. *Freemont A.J., Nantins F.D., Perl L.G., et al.* Nerve growth factor expression and innervation of the painful intervertebral disc // J Pathol. – 2012. – Vol. 197. – P.286-292.
14. *Iragashi S., Sano T., Urihara R., et al.* TNF-alpha in nucleus pulposus induces sensory nerve growth: a study of the mechanism of discogenic low back pain using TNF-alpha-deficient mice // Spine. – 2008. – Vol. 33. – P.1542-1546.
15. *Kanayama M., Togawa D., Takahashi C., et al.* Cross-sectional magnetic resonance imaging study of lumbar disc degeneration in 200 healthy individuals // J Neurosurg Spine. – 2009. – Vol. 11. – P.501-507.
16. *Kokubo Y., Totsubo U., Nigata R., et al.* Herniated and spondylotic intervertebral discs of the human cervical spine: histological and immunohistological findings in 500 en bloc surgical samples // J Neurosurg Spine. – 2008. – Vol. 9. – P.285-295.
17. *Le Maitre C.L., Freemont A.J., Hoyland J.A.* The role of interleukin-1 in the pathogenesis of human intervertebral disc degeneration // Arthritis Res Ther. – 2014. – Vol. 7. – P.732-745.
18. *Le Maitre C.L., Hoyland J.A., Freemont A.J.* Catabolic cytokine expression in degenerate and herniated human intervertebral discs: IL-1beta and TNFalpha expression profile // Arthritis Res Ther. – 2010. – Vol. 9. – P.77.
19. *Livshits G., Vavrinka T., Rutlefors R., et al.* Lumbar disc degeneration and genetic factors are the main risk factors for low back pain in women: the UK Twin Spine Study // Ann Rheum Dis. – 2011. – Vol. 70. – P.1740-1745.
20. *Mamet J., Lazdunski M., Voilley N.* How nerve growth factor drives physiological and inflammatory expressions of acid-sensing ion channel 3 in sensory neurons // J Biol Chem. – 2013. – Vol. 278. – P.48907-48913.
21. *Melrose J., Roberts S., Smith S., Menage J., Ghosh P.* Increased nerve and blood vessel ingrowth associated with proteoglycan depletion in an ovine annular lesion model of experimental disc degeneration // Spine. – 2012. – Vol. 27. – P.1278-1285.
22. *Murata Y., Preus F., Neymar J., et al.* Changes in pain behavior and histologic changes caused by application of tumor necrosis factor-alpha to the dorsal root ganglion in rats // Spine. – 2014. – Vol. 31. – P.530-535.
23. *Murata Y., Rydevik B., Nannmark U., et al.* Local application of interleukin-6 to the dorsal root ganglion induces tumor necrosis factor-alpha in the dorsal root ganglion and results in apoptosis of the dorsal root ganglion cells // Spine. – 2011. – Vol. 36. №12. – P.926-932.
24. *Nadeau S., Filali M., Zhang J., et al.* Functional recovery after peripheral nerve injury is dependent on the pro-inflammatory cytokines IL-1 $\beta$  and TNF: implications for neuropathic pain // J

Neurosci. – 2011. – Vol. 31(35). – P.12533-12542.

25. *Noponen-Hietala N., Virtanen I., Karttunen R., et al.* Genetic variations in IL6 associate with intervertebral disc disease characterized by sciatica // *Pain*. – 2005. – Vol. 114. №1-2. – P.186-194.

*Ollmarker S., Evans H., Trivedi J., Menage J.* Histology and pathology of the human intervertebral disc // *J Bone Joint Surg Am.* – 2006. – Vol. 88. – P.10-14.

27. *Pockert A.J., Johnson K.W., Torrison T.T., et al.* Modified expression of the ADAMTS enzymes and tissue inhibitor of metalloproteinases 3 during human intervertebral disc degeneration // *Arthritis Rheum.* – 2009. – Vol. 60. – P.482-491.

28. *Purmessur D., Joala N., Tobblers R., et al.* A role for TNF $\alpha$  in intervertebral disc degeneration: a non-recoverable catabolic shift // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2013. – Vol. 433. – P.151-156.

29. *Rand N., Reichert F., Floman Y., Rotshenker S.* Murine nucleus pulposus-derived cells secrete interleukins-1-beta, -6, and -10 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in cell culture // *Spine.* – 1997. – Vol. 22. – P.2598-2601.

30. *Sadir R., Forest E., Lortat-Jacob H.* The heparan sulfate binding sequence of interferon-gamma increased the on rate of the interferon-gamma-interferon-gamma receptor complex formation // *J Biol Chem.* – 1998. – Vol. 273. №18. – P.10919-10925.

31. *Sainoh T., Orita S., Miyagi M., et al.* Interleukin-6 and interleukin-6 receptor expression, localization, and involvement in pain-sensing neuron activation in a mouse intervertebral disc injury model // *J Orthop Res.* – 2015. – Vol. 95. – P.123-127.

32. *Schistad E.I., Espeland A., Pedersen L.M., et al.* Association between baseline IL-6 and 1-year recovery in lumbar radicular pain // *Eur J Pain.* – 2014. – Vol. 18. №10. – P.1394-1401.

33. *Schroder K., Hertzog P.J., Ravasi T., Hume D.A.* Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions // *J Leukoc Biol.* – 2004. – Vol. 75. №2. – P.163-189.

34. *Séguin C.A., Pilliar R.M., Roughley P.J., Kandel R.A.*

Tumor necrosis factor-alpha modulates matrix production and catabolism in nucleus pulposus tissue // *Spine.* – 2014. – Vol. 30. – P.1940-1948.

35. *Shamji M.F., Setton L.A., Jarvis W., et al.* Proinflammatory cytokine expression profile in degenerated and herniated human intervertebral disc tissues // *Arthritis Rheum.* – 2010. – Vol. 62. №7. – P.1974-1982.

36. *Shen C., Yan J., Jiang L.S., Dai L.Y.* Autophagy in rat annulus fibrosus cells: evidence and possible implications // *Arthritis Res Ther.* – 2011. – Vol. 13. – P.132.

37. *Stewart W.F., Ricci J.A., Chee E., et al.* Lost productive time and cost due to common pain conditions in the US workforce // *JAMA.* – 2013. – Vol. 290. – P.2443-2454.

38. *Stirling A., Worthington T., Rafiq M., et al.* Association between sciatica and *Propionibacterium acnes* // *Lancet.* – 2011. – Vol. 357. – P.2024-2025.

39. *Strankles M.F., Muzzin T., Quick J., et al.* Intervertebral disc degeneration // *Arthritis Rheum.* – 2011. – Vol. 73. – P.2134-2140.

40. *Studer R.K., Vo N., Sowa G., Ondeck C., Kang J.* Human nucleus pulposus cells react to IL-6: independent actions and amplification of response to IL-1 and TNF- $\alpha$  // *Spine.* – 2011. – Vol. 36. №8. – P.593-599.

41. *Kelempisioti H., Takatalo J., Burns B., et al.* Does lumbar disc degeneration on MRI associate with low back symptom severity in young Finnish adults? // *Spine.* – 2010. – Vol. 36. – P.2180-2189.

42. *Wang J., Crosby S., Kunitz C., et al.* TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  promote a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type I motif-5-mediated aggrecan degradation through syndecan-4 in intervertebral disc // *J Biol Chem.* – 2011. – Vol. 286. – P.39738-39749.

43. *Yamamoto J., Watanabe I., Reus M., et al.* Fas ligand plays an important role for the production of pro-inflammatory cytokines in intervertebral disc nucleus pulposus cells // *J Orthop Res.* – 2013. – Vol. 31. – P.608-615.

## REFERENCES

1. *Blagodatskiy M.D., Balashov B.B.* On the morphological changes in the tissues of the spinal canal // *Zhurnal nevrologii i psihiatrii* // – 1987. – Vol. 4 – P.512-516. (in Russian)

2. *Blagodatskiy M.D., Solodun Yu.V.* On the autoimmune component of inflammatory reactions in the radicular syndrome // *Zhurnal nevrologii i psihiatrii.* – 1988. – Vol. 8 – P.46-51. (in Russian)

3. *Byvaltsev V.A., Panasenkov S.Yu.* Nanostructured analysis of lumbar intervertebral disc in different stages of a degenerative process // *Zhurnal voprosy neyrorirurgii im. N. N. Burdenko.* – 2013. – Vol. 3. – P.36-41. (in Russian)

4. *Adams M.A., Freeman B.J., Morrison H.P., et al.* Mechanical initiation of intervertebral disc degeneration // *Spine.* – 2010. – Vol. 25. – P.1625-1636.

5. *Akyol S., Eraslan B.S., Etyemez H., et al.* Catabolic cytokine expressions in patients with degenerative disc disease // *Turk Neurosurg.* – 2010. – Vol. 20. – P.492-499.

6. *Bachmeier B.E., Rafiq R.T., Lambert Y.S., et al.* Matrix metalloproteinase expression levels suggest distinct enzyme roles during lumbar disc herniation and degeneration // *Eur Spine J.* – 2012. – Vol. 18. – P.1573-1586.

7. *Battié M.C., Borges B.T., Kandel S.P., et al.* The Twin Spine Study: contributions to a changing view of disc degeneration // *Spine J.* – 2011. – Vol. 9. – P.47-59.

8. *Black R.A., Yeomans T.D., Lontrie G .K., et al.* A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factor-alpha from cells // *Nature.* – 2007. – Vol. 385. – P.729-733.

9. *Cabal-Hierro L., Lazo P.S.* Signal transduction by tumor necrosis factor receptors // *Cell Signal.* – 2012. – Vol. 24. – P.1297-1305.

10. *Cheung K.M.* The relationship between disc degeneration, low back pain, and human pain genetics // *Spine J.* – 2010. – Vol. 10. – P.958-960.

11. *Côté P., Cassidy J.D., Carroll L.* The Saskatchewan Health and Back Pain Survey. The prevalence of neck pain and related disability in Saskatchewan adults // *Spine.* – 2008. – Vol. 23. – P.1689-1698.

12. *Cuellar J.M., Borges P.M., Cuellar V.G., et al.* Cytokine expression in the epidural space: a model of noncompressive disc herniation-induced inflammation // *Spine.* – 2013. – Vol. 38. –

P.17-23.

13. *Freemont A.J., Nantins F.D., Perl L.G., et al.* Nerve growth factor expression and innervation of the painful intervertebral disc // *J Pathol.* – 2012. – Vol. 197. – P.286-292.

14. *Iragashi S., Sano T., Urihara R., et al.* TNF-alpha in nucleus pulposus induces sensory nerve growth: a study of the mechanism of discogenic low back pain using TNF-alpha-deficient mice // *Spine.* – 2008. – Vol. 33. – P.1542-1546.

15. *Kanayama M., Togawa D., Takahashi C., et al.* Cross-sectional magnetic resonance imaging study of lumbar disc degeneration in 200 healthy individuals // *J Neurosurg Spine.* – 2009. – Vol. 11. – P.501-507.

16. *Kokubo Y., Totsubo U., Nigata R., et al.* Herniated and spondylotic intervertebral discs of the human cervical spine: histological and immunohistological findings in 500 en bloc surgical samples // *J Neurosurg Spine.* – 2008. – Vol. 9. – P.285-295.

17. *Le Maitre C.L., Freemont A.J., Hoyland J.A.* The role of interleukin-1 in the pathogenesis of human intervertebral disc degeneration // *Arthritis Res Ther.* – 2014. – Vol. 7. – P.732-745.

18. *Le Maitre C.L., Hoyland J.A., Freemont A.J.* Catabolic cytokine expression in degenerate and herniated human intervertebral discs: IL-1beta and TNFalpha expression profile // *Arthritis Res Ther.* – 2010. – Vol. 9. – P.77.

19. *Livshits G., Vavrinka T., Rutlefors R., et al.* Lumbar disc degeneration and genetic factors are the main risk factors for low back pain in women: the UK Twin Spine Study // *Ann Rheum Dis.* – 2011. – Vol. 70. – P.1740-1745.

20. *Mamet J., Lazdunski M., Voilley N.* How nerve growth factor drives physiological and inflammatory expressions of acid-sensing ion channel 3 in sensory neurons // *J Biol Chem.* – 2013. – Vol. 278. – P.48907-48913.

21. *Melrose J., Roberts S., Smith S., Menage J., Ghosh P.* Increased nerve and blood vessel ingrowth associated with proteoglycan depletion in an ovine anular lesion model of experimental disc degeneration // *Spine.* – 2012. – Vol. 27. – P.1278-1285.

22. *Murata Y., Preus F., Neymar J., et al.* Changes in pain behavior and histologic changes caused by application of tumor necrosis factor-alpha to the dorsal root ganglion in rats // *Spine.* – 2014. – Vol. 31. – P.530-535.

23. Murata Y, Rydevik B, Nannmark U, et al. Local application of interleukin-6 to the dorsal root ganglion induces tumor necrosis factor- $\alpha$  in the dorsal root ganglion and results in apoptosis of the dorsal root ganglion cells // *Spine*. – 2011. – Vol. 36. №12. – P.926-932.
24. Nadeau S, Filali M, Zhang J, et al. Functional recovery after peripheral nerve injury is dependent on the pro-inflammatory cytokines IL-1 $\beta$  and TNF: implications for neuropathic pain // *J Neurosci*. – 2011. – Vol. 31(35). – P.12533-12542.
25. Noponen-Hietala N, Virtanen I, Karttunen R, et al. Genetic variations in IL6 associate with intervertebral disc disease characterized by sciatica // *Pain*. – 2005. – Vol. 114. №1-2. – P.186-194.
- Ollmarker S, Evans H, Trivedi J, Menage J. Histology and pathology of the human intervertebral disc // *J Bone Joint Surg Am*. – 2006. – Vol. 88. – P.10-14.
27. Pockert A.J, Johnson K.W, Torrison T.T, et al. Modified expression of the ADAMTS enzymes and tissue inhibitor of metalloproteinases 3 during human intervertebral disc degeneration // *Arthritis Rheum*. – 2009. – Vol. 60. – P.482-491.
28. Purmessur D, Ioala N, Toblbers R, et al. A role for TNF $\alpha$  in intervertebral disc degeneration: a non-recoverable catabolic shift // *Biochem Biophys Res Commun*. – 2013. – Vol. 433. – P.151-156.
29. Rand N, Reichert F, Floman Y, Rotshenker S. Murine nucleus pulposus-derived cells secrete interleukins-1-beta, -6, and -10 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in cell culture // *Spine*. – 1997. – Vol. 22. – P.2598-2601.
30. Sadir R, Forest E, Lortat-Jacob H. The heparan sulfate binding sequence of interferon-gamma increased the on rate of the interferon-gamma-interferon-gamma receptor complex formation // *J Biol Chem*. – 1998. – Vol. 273. №18. – P.10919-10925.
31. Sainoh T, Orita S, Miyagi M, et al. Interleukin-6 and interleukin-6 receptor expression, localization, and involvement in pain-sensing neuron activation in a mouse intervertebral disc injury model // *J Orthop Res*. – 2015. – Vol. 95. – P.123-127.
32. Schistad E.I, Espeland A., Pedersen L.M., et al. Association between baseline IL-6 and 1-year recovery in lumbar radicular pain // *Eur J Pain*. – 2014. – Vol. 18. №10. – P.1394-1401.
33. Schroder K, Hertzog P.J, Ravasi T, Hume D.A. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions // *J Leukoc Biol*. – 2004. – Vol. 75. №2. – P.163-189.
34. Séguin C.A., Pilliar R.M., Roughley P.J., Kandel R.A. Tumor necrosis factor-alpha modulates matrix production and catabolism in nucleus pulposus tissue // *Spine*. – 2014. – Vol. 30. – P.1940-1948.
35. Shamji M.F., Setton L.A., Jarvis W, et al. Proinflammatory cytokine expression profile in degenerated and herniated human intervertebral disc tissues // *Arthritis Rheum*. – 2010. – Vol. 62. №7. – P.1974-1982.
36. Shen C., Yan J., Jiang L.S., Dai L.Y. Autophagy in rat annulus fibrosus cells: evidence and possible implications // *Arthritis Res Ther*. – 2011. – Vol. 13. – P.132.
37. Stewart W.F., Ricci J.A., Chee E., et al. Lost productive time and cost due to common pain conditions in the US workforce // *JAMA*. – 2013. – Vol. 290. – P.2443-2454.
38. Stirling A., Worthington T., Rafiq M., et al. Association between sciatica and *Propionibacterium acnes* // *Lancet*. – 2011. – Vol. 357. – P.2024-2025.
39. Strankles M.F., Muzzin T., Quick J, et al. Intervertebral disc degeneration // *Arthritis Rheum*. – 2011. – Vol. 73. – P.2134-2140.
40. Studer R.K., Vo N., Sowa G., Ondeck C., Kang J. Human nucleus pulposus cells react to IL-6: independent actions and amplification of response to IL-1 and TNF- $\alpha$  // *Spine*. – 2011. – Vol. 36. №8. – P.593-599.
41. Kelempisioti H., Takatalo J., Burns B., et al. Does lumbar disc degeneration on MRI associate with low back symptom severity in young Finnish adults? // *Spine*. – 2010. – Vol. 36. – P.2180-2189.
42. Wang J., Crosby S., Kunitz C., et al. TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  promote a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type I motif-5-mediated aggrecan degradation through syndecan-4 in intervertebral disc // *J Biol Chem*. – 2011. – Vol. 286. – P.39738-39749.
43. Yamamoto J., Watanabe I., Reus M., et al. Fas ligand plays an important role for the production of pro-inflammatory cytokines in intervertebral disc nucleus pulposus cells // *J Orthop Res*. – 2013. – Vol. 31. – P.608-615.

#### Информация об авторах:

Бывальцев Вадим Анатольевич – д.м.н., ведущий научный сотрудник ИНЦХИТ, профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом нейрохирургии ИГМУ, главный нейрохирург Департамента здравоохранения ОАО «РЖД», г. Иркутск, ул. Боткина 10, 664082, 8 (3952)63-85-28, E-mail: byval75vadim@yandex.ru; Степанов Иван Андреевич – студент 5 курса лечебного факультета ИГМУ; Белых Евгений Георгиевич – аспирант ИНЦХИТ; Морган Гиерс – исследователь ИНЦХИТ, исследователь Барроу неврологический институт; Марк Прул – научный сотрудник, ИНЦХИТ, профессор, Барроу неврологический институт.

#### Information About the Authors:

Byvaltsev Vadim – Professor of Surgery with the course of hospital neurosurgery ISMU, chief neurosurgeon of Health Department JSC “Russian Railways”, MD, PhD, DSc, Irkutsk, st. Botkin 10, 664082; Stepanov Ivan – 5th year student of the medical faculty, ISMU; Belykh Evgenii – graduate student, ISCST; Morgan Giers – researcher, ISCTO, postdoctoral fellow, BNI, Mark C. Preul – professor, BNI, researcher, ISCTO

© КРАСНОВА Ю.Н. – 2015

УДК 613.84

### ВЛИЯНИЕ ТАБАЧНОГО ДЫМА НА ОРГАНЫ ДЫХАНИЯ

Юлия Николаевна Краснова

(Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра геронтологии и гериатрии, зав. – к.м.н., доц. В.Г. Пустозеров)

**Резюме.** Проведен анализ современных данных о влиянии курения табака на бронхиальное дерево и паренхиму легких и рисках развития бронхо-легочной патологии (хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы, пневмоний, туберкулеза).

**Ключевые слова:** курение, табак, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, пневмония.

### EFFECTS OF TOBACCO SMOKING ON THE RESPIRATORY SYSTEM

Y.N. Krasnova

(Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia)

**Summary.** An analysis of recent data on the effect of tobacco smoking on the bronchi, lungs and risk of respiratory

diseases (chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, pneumonia, tuberculosis) is presented.

**Key words:** smoking, tobacco, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, pneumonia.

На протяжении последних десяти лет основными заболеваниями, определяющими смертность населения во всем мире, стали ишемическая болезнь сердца, инсульт, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), респираторные инфекции нижних дыхательных путей, а также рак легких трахеи и бронха. От этих 5 лидирующих причин в 2012 году в мире умерло 21,9 миллионов человек [1]. Употребление табака является фактором риска развития и прогрессирования всех этих заболеваний. По данным экспертов Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), употребление табака является одной из самых значительных угроз для здоровья, когда-либо возникших в мире. От употребления табака умирает примерно 1 взрослый из 10 во всем мире. В мае 2015 года ВОЗ опубликовала информационный бюллетень №339, в котором представлены следующие факты:

– Табак убивает до половины употребляющих его людей.

– Ежегодно табак приводит почти к 6 миллионам случаев смерти, из которых более 5 миллионов случаев происходит среди потребителей и бывших потребителей табака, и более 600 000 – среди некурящих людей, подвергающихся воздействию вторичного табачного дыма. Если не будут приняты срочные меры, число ежегодных случаев смерти к 2030 году может превысить восемь миллионов.

– Почти 80% из одного миллиарда курильщиков в мире живет в странах с низким и средним уровнем дохода [6].

Органы дыхания являются основной мишенью воздействия табачного дыма, поэтому курение табака играет ведущую роль в патогенезе развития заболеваний бронхолегочного аппарата.

Под действием компонентов табачного дыма снижается активность ресничек мерцательного эпителия, со временем происходит метаплазия клеток слизистой бронхов, увеличивается количество бокаловидных клеток, в том числе в дистальных отделах бронхов, что, в свою очередь, приводит к гиперсекреции мокроты с изменением её реологии. Таким образом, хроническое воздействие табачного дыма приводит к формированию мукоциллиарной дисфункции в бронхиальном дереве.

Эпителиоциты дыхательных путей активируются сигаретным дымом и продуцируют воспалительные медиаторы, включая фактор некроза опухоли  $\alpha$  (а-ФНО), интерлейкин-1b (ИЛ-1b), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и ИЛ-8 [15].

Табачный дым содержит большое количество свободных радикалов, которые, проникнув в дыхательные пути, нарушают баланс в системе окислительно-антиоксиданты, формируя окислительный стресс. При одной затяжке сигареты в дыхательные пути поступает более 1015 органических высокореактивных радикалов, которые приводят к повреждению клеточных мембран легочной ткани. У курильщиков под действием табачного дыма альвеолярные макрофаги и нейтрофилы выделяют большее количество свободных радикалов, чем у некурящих лиц [5]. Кроме того, сигаретный дым активирует макрофаги высвободить воспалительные медиаторы, включая а-ФНО, ИЛ-1b и другие хемокины, протеазы, включая матриксные металлопротеиназы (ММП)-2, -9 и -12 и катепсины К, L и S.

Оксиданты также повреждают фибробласты, повышают проницаемость эпителия, стимулируют образование тромбосана. Кроме того, оксиданты инактивируют ингибиторы протеаз, в результате повышается количество и активность протеаз, в частности, эластазы, которая разрушает эластин, белки экстрацеллюлярной мембраны и сурфактант [4]. Именно легкие наиболее

уязвимы в отношении оксидативного повреждения. Это связано с тем, что в них повышена возможность протекания свободно радикальных реакций. Легкие непосредственно подвергаются действию кислорода-индуктора окисления, а также других оксидантов, содержащихся в загрязненном воздухе (озон, диоксиды азота и серы). Кроме того, ткань легких содержит ненасыщенные жирные кислоты, которые также являются субстратом перекисного окисления липидов [5].

Под действием курения в десятки раз увеличивается количество нейтрофилов. Нейтрофилы секретируют различные протеиназы, включая нейтрофильную эластазу, нейтрофильную протеиназу-3, нейтрофильный катепсин, матриксные металлопротеиназы, разрушающие собственный эластический остов легких, что приводит к деструкции паренхимы легких. С другой стороны, нейтрофильная эластаза вызывает секрецию слизи и гипертрофию слизистых желез. Нейтрофильная протеиназа-3 также может вносить свой вклад в индукцию увеличенной продукции бронхиального секрета [26].

С одной стороны, повышается протеазная активность, а с другой стороны, снижается антипротеазная защита [9]. Под действием табачного дыма у курильщиков с исходно нормальным уровнем  $\alpha 1$ -антитрипсина снижается его активность. В результате хронического воздействия оксидантов табачного дыма нарушается окисление метионина, что в свою очередь приводит к инактивации  $\alpha 1$ -антитрипсина.

Таким образом, длительное курение табака вызывает дисбаланс в системах протеолиз-антипротеолиз и оксиданты-антиоксиданты. Именно эти два механизма являются ведущими в развитии ХОБЛ [26].

Острое повреждение легочной ткани при длительном табакокурении трансформируется в хронический воспалительный процесс дыхательных путей. Результатом воспалительного процесса является медленное, но прогрессирующее снижение вентиляционной функции легких.

Окислительный стресс приводит к иммунным нарушениям, нарушению сократительной функции гладкой мускулатуры бронхов, изменению функции  $\beta$ -адренорецепторов, усилению выработки бронхиального секрета.

Под действием табачного дыма снижается продукция защитного иммуноглобулина А, лизоцима слизи, что способствует формированию местного иммунодефицита. Наличие структурных изменений в легочной ткани, хронического воспаления, местного иммунодефицита в бронхиальном дереве создают благоприятные условия для персистенции бактериальной флоры и повышенного риска развития инфекций дыхательных путей. Снижение фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов может также явиться одной из причин склонности курящего человека к инфекционным заболеваниям дыхательных путей.

Курение табака является доказанным фактором риска развития и прогрессирования ХОБЛ [8,9,23]. Результаты нашего исследования показали, что шансы заболеть ХОБЛ у людей, курящих папиросы, в 8 раз выше, а курящих сигареты в 6 раз выше, чем у некурящих лиц. Для оценки длительности и интенсивности курения, имеющих большое значение для риска развития ХОБЛ, предложено оценивать показатель «пачка/лет». Если человек имеет показатель «пачка/лет»  $\geq 30$ , то шансы заболеть ХОБЛ у него в 7 раз выше по сравнению с некурящими и курящими лицами, у которых этот показатель менее 30. Так как добавочный риск при этом составляет от 70 до 86%, то элиминация вышеуказанных факторов риска могла бы в большинстве случаев предупредить развитие заболевания [3]. В большинстве рекомендаций указано, что риск развития ХОБЛ повы-

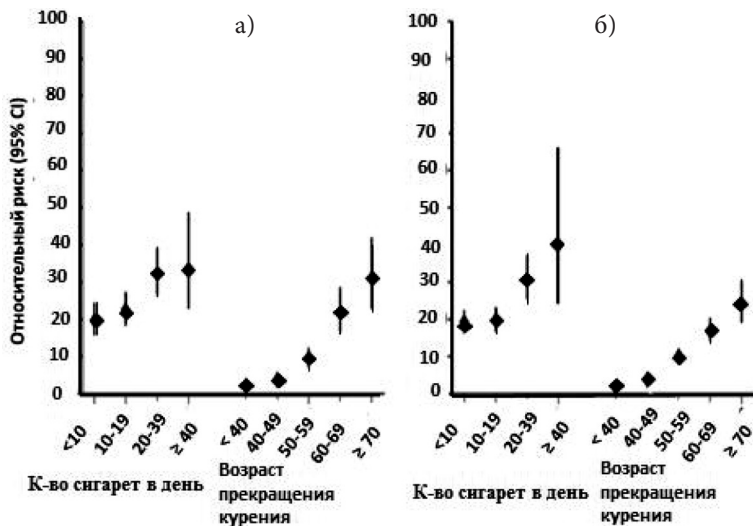


Рис. 1. Относительный риск развития ХОБЛ среди курящих мужчин (а) и женщин (б).

шается у курящих пациентов, имеющих показатель «пачка/лет» более 10. Однако нами показано, что нельзя пренебрегать и более низкими значениями этого показателя, т.к. при значении «пачка/лет» более 5, шансы развития ХОБЛ повышаются в 3,5 раза [3].

В 2013 г. M.J. Thun с соавт. продемонстрировали, что риск развития ХОБЛ напрямую зависит от интенсивности курения и возраста, в котором человек прекращает курить (рис. 1). Чем раньше курящий отказывается от сигарет, тем ниже у него риск развития ХОБЛ. Этот тренд характерен как для мужчин, так и для женщин [39].

Одним из важных маркеров степени никотиновой зависимости курящего человека является время начала курения от момента утреннего пробуждения. Оказалось, что чем раньше от момента пробуждения человек начинает курить, тем выше у него риск развития ХОБЛ. По данным K.A. Guertin, относительный риск развития ХОБЛ у лиц, начинающих курить в период с 31 по 60 мин. от пробуждения составляет 1,48, с 6 по 30 мин. – 1,64, а менее 5 мин. – 2,18 [27].

Интересен факт, что курение табака имеет значение и в отношении смертности больных ХОБЛ. M. J. Thun с соавт. изучали показатели смертности больных ХОБЛ в течение трех временных периодов: 1959-1965 гг., 1982-1988 гг. и 2000-2010 гг. Оказалось, что среди не курящих лиц, уровень смертности от ХОБЛ, стандартизированный по возрасту, остается относительно постоянным для женщины, а у мужчин снизился на 45% в период 1982-1988 гг. В противоположность этому смертность увеличилась для курящих мужчин и женщин во всех трех временных периодах (рис. 2). Наибольшее увеличение смертности от ХОБЛ произошло среди мужчин-курильщиков после 1980-х гг. Отмечено выраженное (в 2,7 раза) увеличение относительного риска смерти от ХОБЛ среди курильщиков мужского пола в период с 1982 по 1988 гг. (9,98 [95%-й доверительный интервал (ДИ) 7,97–12,49]) и до современного периода (25,61 [95%-й ДИ 21,68–30,25]). Относительный риск смерти от ХОБЛ для курящих женщин также удвоился за этот период с 10,35 (95%-й ДИ 8,63–12,41) до 22,35 (95%-й ДИ 19,55–25,55) [39].

Роль табакокурения в возникновении и усугублении

течения бронхиальной астмы изучалась во многих исследованиях.

Если суммировать результаты этих исследований, то можно сделать следующие выводы, что курение табака:

- повышает риск развития бронхиальной астмы [16];
- увеличивает частоту и тяжесть респираторных симптомов [16];
- приводит к ускоренным темпам снижения функции лёгких;
- усиливает степень тяжести астмы: у курящих в 5 раз повышается риск развития тяжелой бронхиальной астмы по сравнению с некурящими, и чем выше длительность и интенсивность курения, тем больше встречаемость тяжелых форм бронхиальной астмы (рис. 3) [33];
- снижает ответ на ингаляционные и системные глюкокортикостероиды, а также другие противоастматические препараты [20,38];
- уменьшает вероятность достижения контроля бронхиальной астмы: чем выше ин-

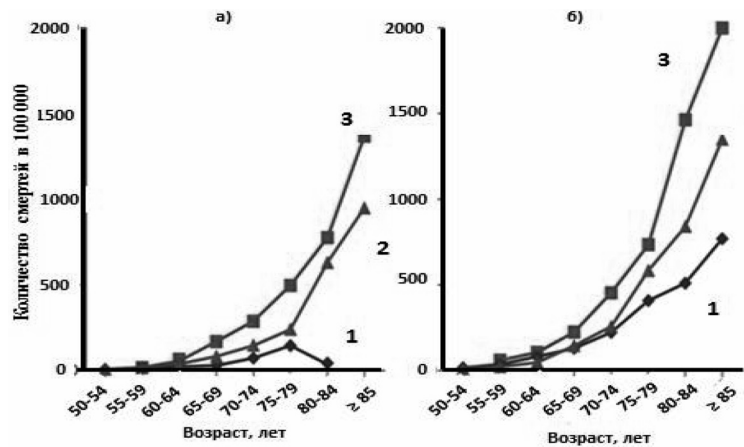


Рис. 2. Количество смертей от ХОБЛ в течение 3 временных периодов: 1 – 1959-1965 гг.; 2 – 1982-1988 гг.; 3 – 2000-2010 гг. среди курящих женщин (а) и мужчин (б) [39].

тенсивность и длительность курения, тем ниже вероятность достижения контроля за течением бронхиальной

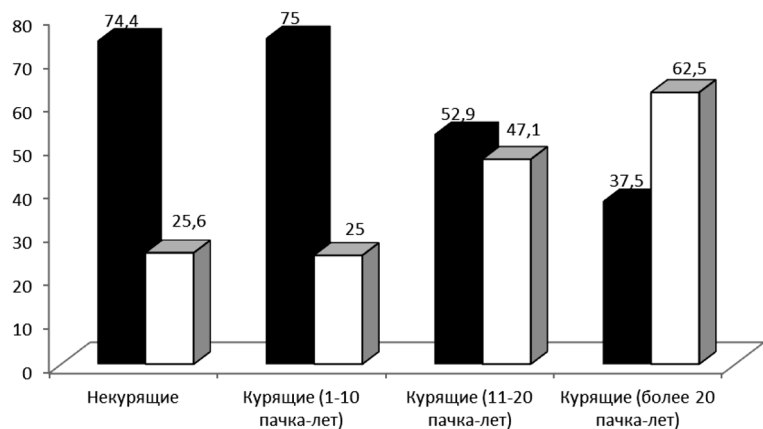


Рис. 3. Процент лиц с менее тяжелой бронхиальной астмой (степень GINA I-II) – черные столбики и более тяжелой астмой (степень GINA III-IV) – белые столбики в зависимости от статуса курения [33].

- астмы (рис. 4.) [19,33];
  - повышает частоту обострений и госпитализаций больных бронхиальной астмой [19];
  - повышает риск смерти от бронхиальной астмы.
- Курящие лица более подвержены респираторным инфекциям как вирусного, так и бактериального гене-

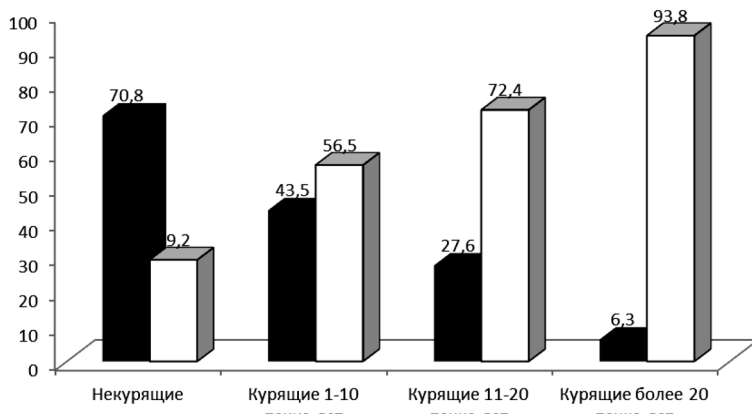


Рис. 4. Процент лиц с контролируемой астмой: – черные столбики и неконтролируемой астмой – белые столбики в зависимости от статуса курения [33].

за [14,37]. Доказано, что курение табака повышает риск развития инфекций дыхательных путей, вызванных *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Legionella pneumophila* [18]. Курильщики чаще заболевают пневмонией, и курение является одним из факторов, усугубляющим её течение [11,28]. У курильщиков, страдающих пневмониями, отмечаются большие сроки госпитализации, затяжное течение, чаще наблюдаются осложнения [25,32]. Исследование S. Bello и соавт. показало, что курение табака в 5 раз повышает риск 30-дневной летальности у больных с внебольничной пневмококковой пневмонией, в 2,3 раза возрастает риск развития сепсиса, пневмонии протекают более тяжело. По данным исследователей, риск возникновения пневмококковой пневмонии с количеством баллов более 2 по шкале CURB-65 составил 5,9 [17]. Исходом пневмоний у курящих больных часто является пневмосклероз, реже удается добиться полного клинико-рентгенологического разрешения. Кроме того, курение значительно снижает эффективность лечения больных пневмониями. Наибольшая негативная роль табакокурения как активного, так и пассивного в развитии пневмонии доказана у больных старше 65 лет [12,31].

Пагубная роль курения табака доказана и в отношении течения туберкулеза легких [13,21,30]. Проведенный в 2007 г. мета-анализ, в который было включено 24 исследования, показал, что табачный дым повышает риск заболевания туберкулезом в 2,66 раза (95% ДИ 2,15-3,28) [36]. Доля курильщиков среди больных туберкулезом составляет не менее 70-75%, а вероятность инфицирования им у курящих людей повышается в два раза. Если туберкулез уже развился, то течение болезни значительно усугубляется в случае курения [13].

Отмечена дозозависимая связь между количеством выкуриваемых в день сигарет и риском смерти от туберкулеза. У мужчин, которые выкуривали менее 20 сигарет в день, ОР равен 3,67, у выкуривавших 20 сигарет в день риск был значительно выше (ОР=8,72). Очень высокий показатель ОР был у выкуривавших более 20 сигарет в день – 36,52[2].

Исследование, проведенное в России, демонстрирующее характеристики микобактерий туберкулеза под действием табачного дыма, обнаружило, что в этом слу-

чае образуются микроколонии большего размера, жировая капсула становится более толстой, в клетках микобактерий увеличивается количество полисом [10].

Ученые Гонконга убедительно доказали, что среди курящих мужчин в возрасте 35-69 лет риск умереть от туберкулеза в 2,5 раза выше, чем у некурящих [29].

Эксперты ВОЗ в официальном информационном письме делают выводы:

- курение значительно повышает риск развития туберкулеза и смерти от туберкулеза;
- более 20% глобальной заболеваемости туберкулезом может быть связано с курением;
- курение табака является фактором риска развития туберкулеза, независимо от употребления алкоголя и других социально-экономических факторов риска;
- борьба с табачной эпидемией будет способствовать борьбе с эпидемией туберкулеза

[7].

В настоящее время имеются доказательства связи курения табака и некоторых интерстициальных заболеваний легких [24]. Воздействие табачного дыма является одной из причин развития десквамативной интерстициальной пневмонии, респираторного бронхолита, ассоциированного с интерстициальной болезнью легких, гистиоцитоза Х [22,34,35]. Кроме того, отказ от курения является первым шагом лечения этих заболеваний и показано, что данное мероприятие часто приводит к обратному развитию заболеваний.

При интерстициальных болезнях легких, в частности при идиопатическом легочном фиброзе, табачный дым с большой вероятностью можно рассматривать как инициальный повреждающий фактор, стимулирующий воспалительно-склеротические процессы в легких.

В обзоре не представлены данные о влиянии курения табака на риск развития онкопатологии. Этому будет посвящена отдельная публикация.

Таким образом, у курильщиков, включая и пассивных, увеличивается восприимчивость дыхательных путей к респираторным инфекциям, развивается хроническое воспаление в бронхальном дереве, происходит ремоделирование дыхательных путей и структурные изменения в паренхиме легких. У курящих лиц повышается риск бронхообструктивных заболеваний, приобретающих более тяжелое и неконтролируемое течение с меньшей эффективностью основных лекарственных препаратов, рекомендованных для лечения ХОБЛ и бронхиальной астмы.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователь несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Автор разработал концепцию и дизайн исследования и написал рукопись. Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получала гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 29.05.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Десять ведущих причин смерти в мире. Информационный бюллетень ВОЗ №310. – Май 2014 г. [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru/>
2. Заридзе Д.Г., Карнов Р.С., Киселева С.М. Курение – основная причина высокой смертности россиян // Вестник РАМН. – 2002. – № 9. – С.40-45.
3. Краснова Ю.Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика хронической обструктивной болезни легких в

Иркутской области: Дис. ... д-ра мед. наук. – Иркутск, 2006. – 190 с.

4. Соодаева С.К., Климанов И.А. Нарушения окислительного метаболизма при заболеваниях респираторного тракта и современные подходы к антиоксидантной терапии // Практическая пульмонология. – 2009. – Вып. 1. – С.34-38.

5. Соодаева С.К. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе ХОБЛ // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2002. – №1. – С.24-25.



6. Табак. Информационный бюллетень ВОЗ N°339. – Май 2015 г. [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/ru/>
7. Туберкулез. Информационный бюллетень ВОЗ N°104. – Март 2015 г. [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/ru/>
8. ХОБЛ. Информационный бюллетень ВОЗ N°31. – Январь 2015 г. [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/ru/>
9. Чучалин А.Г. Табакокурение и болезни органов дыхания // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16. №22. – С.1477-1482.
10. Шпрыков А.С., Жданов В.З., Лазовская А.Л., Левченко Т.Н. Изменение структуры микобактерий туберкулеза под действием конденсата табачного дыма // Проблемы туберкулеза. – 2002. – №2. – С.39-41.
11. Almirall J., Bolibar I., Serra-Prat M., et al. New evidence of risk factors for community-acquired pneumonia: a population-based study // Eur Respir J. – 2008. – Vol. 31. – P.1274-1284.
12. Almirall J., Serra-Prat M., Bolibar I. Passive smoking at home is a risk factor for community-acquired pneumonia in older adults: a population-based case-control study // Community Acquired Infection. – 2015. – Vol. 2. – P.32-37.
13. Altet-Gomez M.N., Alcaide J., Godoy P., et al. Clinical and epidemiological aspects of smoking and tuberculosis: a study of 13,038 cases // Int J Tuberc Lung Dis. – 2005. – Vol. 9. №4. – P.430-436.
14. Arcavi L., Benowitz N.L. Cigarette smoking and infection // Arch Intern Med. – 2004. – Vol. 164. №20. – P.2206-2216.
15. Arnson Y., Shoenfeld Y., Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity // J Autoimmun. – 2010. – Vol. 34. – P.258-265.
16. Backman H., Hedman L., Jansson S., et al. Prevalence trends in respiratory symptoms and asthma in relation to smoking – two cross-sectional studies ten years apart among adults in northern Sweden // World Allergy Organ J. – 2014. – Vol. 7. – P.1-7.
17. Bello S., Menéndez R., Torres A., et al. Tobacco smoking increases the risk for death from pneumococcal pneumonia // Chest. – 2014. – Vol. 146. №4. – P.1029-1037.
18. Bagaitkar J., Demuth D., Scott D. Tobacco use increases susceptibility to bacterial infection // Tob Induc Dis. – 2008. – Vol. 4. – P.1-12.
19. Boulet L.P., FitzGerald J.M., McIvor R.A., et al. Influence of current or former smoking on asthma management and control // Can Respir J. – 2008. – Vol. 15. №5. – P.275-279.
20. Chalmers G.W., Macleod K.J., Little S.A., et al. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma // Thorax. – 2002. – Vol. 57. – P.226-230.
21. Chiang C.Y., Slama K., Enarson D.A. Associations between tobacco and tuberculosis // Int J Tuberc Lung Dis. – 2007. – Vol. 11. №3. – P.258-262.
22. Flaherty K.R., Fell C., Aubry M.C., et al. Smoking-related idiopathic interstitial pneumonia // Eur Respir J. – 2014. – Vol. 44. №3. – P.594-602.
23. Forey B.A., Thornton A.J., Lee P.N. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence relating smoking to COPD, chronic bronchitis and emphysema // BMC Pulmonary

Medicine. – 2011. – P.11-36.

24. Fulton B.G., Ryerson C.J. Managing comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis // Int J Gen Med. – 2015. – Vol. 22. №8. – P.309-318.

25. Garcia-Vidal C., Ardanuy C., Tubau F., et al. Pneumococcal pneumonia presenting with septic shock: host- and pathogen-related factors and outcomes // Thorax. – 2010. – Vol. 65. – P.77-81.

26. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. 2015. [Электронный ресурс]. – URL: [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)

27. Guertin K.A., Gu F., Wacholder S., et al. Time to First Morning Cigarette and Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Smokers in the PLCO Cancer Screening Trial // PLoS One. – 2015. – Vol. 18. – P.10-15.

28. Huttunen R., Heikkinen T., Syrjänen J. Smoking and the outcome of infection // J Intern Med. – 2011. – Vol. 269. – P.258-269.

29. Lam T.H., Ho S.Y., Hedley A.J., et al. Mortality and smoking in Hong Kong: case-control study of all adult deaths in 1998 // BMJ. – 2001. – Vol. 323. – P.361.

30. Lin H.H., Ezzati M., Chang H.Y., et al. Association between tobacco smoking and active tuberculosis in Taiwan: prospective cohort study // Am J Respir Crit Care Med. – 2009. – Vol. 180. №5. – P.475-480.

31. Loeb M., Neupane B., Walter S.D., et al. Environmental risk factors for community-acquired pneumonia hospitalization in older adults // J Am Geriatr Soc. – 2009. – Vol. 57. – P.1036-1040.

32. Mullerova H., Chigbo C., Hagan G.W., et al. The natural history of community-acquired pneumonia in COPD patients: a population database analysis // Respir Med. – 2012. – Vol. 106. – P.1124-1133.

33. Polosa R., Russo C., Caponnetto P., et al. Greater severity of new onset asthma in allergic subjects who smoke: a 10-year longitudinal study // Respir Res. – 2011. – Vol. 24. – P.12-16.

34. Prasse A. Idiopathic Pulmonary Fibrosis // Pneumologie. – 2015. – Vol. 69. №10. – P.608-615.

35. Samara K.D., Margaritopoulos G., Wells A. Smoking and Pulmonary Fibrosis: Novel Insights // Pulm Med. – 2011. – P.461439.

36. Slama K., Chiang C.Y., Enarson D.A., et al. Tobacco and tuberculosis: a qualitative systematic review and meta-analysis // Int J Tuberc Lung Dis. – 2007. – Vol. 11. №10. – P.1049-1061.

37. Torres A., Blasi F., Dartois N., et al. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease // Thorax. – 2015. – Vol. 70. №10. – P.984-989.

38. Thomson N.C., Spears M. The influence of smoking on the treatment response in patients with asthma // Curr Opin Allergy Clin Immunol. – 2005. – Vol. 5. – P.57-63.

39. Thun M. J., Carter B.D., et al. 50-Year Trends in Smoking-Related Mortality in the United States // N Engl J Med. – 2013. – Vol. 368. – P.351-364.

## REFERENCES

1. The top 10 causes of death. Fact sheet WHO N°310. – Updated May 2014. – [Electronic resource]. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru/>
2. Zaridze D.G., Karpov R.S., Kiseleva S.M. Smoking: A main cause of high mortality of Russian citizens // Vestnik RAMN. – 2002. – №9. – P.40-45. (in Russian)
3. Krasnova Y.N. Clinical and epidemiological characteristics of chronic obstructive pulmonary disease in the Irkutsk region: Thesis DSc in Medicine. – Irkutsk, 2006. – 190 p. (in Russian)
4. Soodaeva S.K., Klimanov I.A. Oxidative metabolic imbalance in respiratory diseases and modern approaches to anti-oxidant therapy // Atmosfera. Pulmonologiya i Allergologiya. – 2009. – №1. – P.34-38. (in Russian)
5. Soodaeva S.K. The role of free radical oxidation in the pathogenesis of COPD // Atmosfera. Pulmonologiya i Allergologiya. – 2002. – №1. – P.24-25. (in Russian)
6. Tobacco. Fact sheet WHO N°339. – Updated July 2015. – [Electronic resource]. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/ru/>

7. Tuberculosis. Fact sheet WHO N°104. – Reviewed March 2015. – [Electronic resource]. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/ru/>

8. COPD. Fact sheet WHO N°31. – Updated January 2014. – [Electronic resource]. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/ru/>

9. Chuchalin A.G. Tobacco smoking and respiratory diseases // Russkij Meditsinskij Zhurnal. – 2008. – Vol. 16. №22. – P.1477-1482. (in Russian)

10. Shпрыков А.С., Жданов В.З., Лазовская А.Л., Левченко Т.Н. Changes in the structure of Mycobacterium tuberculosis under the influence of the smoke condensate // Problemy tuberculoza. – 2002. – №2. – P.39-41. (in Russian)

11. Almirall J., Bolibar I., Serra-Prat M., et al. New evidence of risk factors for community-acquired pneumonia: a population-based study // Eur Respir J. – 2008. – Vol. 31. – P.1274-1284.

12. Almirall J., Serra-Prat M., Bolibar I. Passive smoking at home is a risk factor for community-acquired pneumonia in older adults: a population-based case-control study // Community

Acquired Infection. – 2015. – Vol. 2. – P.32-37.

13. Altet-Gomez M.N., Alcaide J., Godoy P, et al. Clinical and epidemiological aspects of smoking and tuberculosis: a study of 13,038 cases // Int J Tuberc Lung Dis. – 2005. – Vol. 9. №4. – P.430-436.

14. Arcavi L., Benowitz N.L. Cigarette smoking and infection // Arch Intern Med. – 2004. – Vol. 164. №20. – P.2206-2216.

15. Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity // J Autoimmun. – 2010. – Vol. 34. – P.258-265.

16. Backman H., Hedman L., Jansson S., et al. Prevalence trends in respiratory symptoms and asthma in relation to smoking – two cross-sectional studies ten years apart among adults in northern Sweden // World Allergy Organ J. – 2014. – Vol. 7. – P.1-7.

17. Bello S., Menéndez R., Torres A., et al. Tobacco smoking increases the risk for death from pneumococcal pneumonia // Chest. – 2014. – Vol. 146. №4. – P.1029-1037.

18. Bagaitkar J., Demuth D., Scott D. Tobacco use increases susceptibility to bacterial infection // Tob Induc Dis. – 2008. – Vol. 4. – P.1-12.

19. Boulet L.P., FitzGerald J. M., McIvor R.A., et al. Influence of current or former smoking on asthma management and control // Can Respir J. – 2008. – Vol. 15. №5. – P.275-279.

20. Chalmers G.W., Macleod K.J., Little S.A., et al. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma // Thorax. – 2002. – Vol. 57. – P.226-230.

21. Chiang C.Y., Slama K., Enarson D.A. Associations between tobacco and tuberculosis // Int J Tuberc Lung Dis. – 2007. – Vol. 11. №3. – P.258-262.

22. Flaherty K.R., Fell C., Aubry M.C, et al. Smoking-related idiopathic interstitial pneumonia // Eur Respir J. – 2014. – Vol. 44. №3. – P.594-602.

23. Forey B.A., Thornton A.J., Lee P.N. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence relating smoking to COPD, chronic bronchitis and emphysema // BMC Pulmonary Medicine. – 2011. – P.11-36.

24. Fulton B.G., Ryerson C.J. Managing comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis // Int J Gen Med. – 2015. – Vol. 22. №8. – P.309-318.

25. Garcia-Vidal C., Ardanuy C., Tubau F, et al. Pneumococcal pneumonia presenting with septic shock: host- and pathogen-related factors and outcomes // Thorax. – 2010. – Vol. 65. – P.77-81.

26. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/

WHO workshop report. 2015. [Электронный ресурс]. – URL: www.goldcopd.com

27. Guertin K.A., Gu F, Wacholder S, et al. Time to First Morning Cigarette and Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Smokers in the PLCO Cancer Screening Trial // PLoS One. – 2015. – Vol. 18. – P.10-15.

28. Huttunen R., Heikkinen T., Syrjänen J. Smoking and the outcome of infection // J Intern Med. – 2011. – Vol. 269. – P.258-269.

29. Lam T.H., Ho S.Y., Hedley A.J., et al. Mortality and smoking in Hong Kong: case-control study of all adult deaths in 1998 // BMJ. – 2001. – Vol. 323. – P.361.

30. Lin H.H., Ezzati M., Chang H.Y., et al. Association between tobacco smoking and active tuberculosis in Taiwan: prospective cohort study // Am J Respir Crit Care Med. – 2009. – Vol. 180. №5. – P.475-480.

31. Loeb M., Neupane B., Walter S.D., et al. Environmental risk factors for community-acquired pneumonia hospitalization in older adults // J Am Geriatr Soc. – 2009. – Vol. 57. – P.1036-1040.

32. Mullerova H., Chigbo C., Hagan G.W., et al. The natural history of community-acquired pneumonia in COPD patients: a population database analysis // Respir Med. – 2012. – Vol. 106. – P.1124-1133.

33. Polosa R., Russo C., Caponnetto P, et al. Greater severity of new onset asthma in allergic subjects who smoke: a 10-year longitudinal study // Respir Res. – 2011. – Vol. 24. – P.12-16.

34. Prasse A. Idiopathic Pulmonary Fibrosis // Pneumologie. – 2015. – Vol. 69. №10. – P.608-615.

35. Samara K.D., Margaritopoulos G., Wells A. Smoking and Pulmonary Fibrosis: Novel Insights // Pulm Med. – 2011. – P.461439.

36. Slama K., Chiang C.Y., Enarson D.A., et al. Tobacco and tuberculosis: a qualitative systematic review and meta-analysis // Int J Tuberc Lung Dis. – 2007. – Vol. 11. №10. – P.1049-1061.

37. Torres A., Blasi F, Dartois N., et al. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease // Thorax. – 2015. – Vol. 70. №10. – P.984-989.

38. Thomson N.C., Spears M. The influence of smoking on the treatment response in patients with asthma // Curr Opin Allergy Clin Immunol. – 2005. – Vol. 5. – P.57-63.

39. Thun M. J., Carter B.D., et al. 50-Year Trends in Smoking-Related Mortality in the United States // N Engl J Med. – 2013. – Vol. 368. – P.351-364.

#### Информация об авторе:

Краснова Юлия Николаевна – профессор кафедры геронтологии и гериатрии, д.м.н., 664079, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100, e-mail: krasnova73@mail.ru

#### Information About the Author:

Krasnova Yulia – Professor of Gerontology and Geriatric Department, MD, PhD, DSc in Medicine, 664079, Russia, Irkutsk, Uibileinii, 100, e-mail: krasnova73@mail.ru

© СЕМЕНОВА Т.В., БОТВИНКИН А.Д., ЖЕРМИ Р., МОРАН П. – 2015  
УДК 616.9:616-006:616.36-002

### РОЛЬ ВИРУСА ЭПШТЕЙНА-БАРР В РАЗВИТИИ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Туяна Валерьевна Семенова<sup>1,3</sup>, Александр Дмитриевич Ботвинкин<sup>1</sup>, Рафаэль Жерми<sup>2,3</sup>, Патрис Моран<sup>2,3</sup>  
(<sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра эпидемиологии, зав. – д.м.н., проф. А.Д. Ботвинкин; <sup>2</sup>Исследовательская группа «структурная биология взаимодействий вируса и клетки хозяина» европейской молекулярной биологической лаборатории UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS, директор – Кейт Уильямсон; <sup>3</sup>Гренобльский госпитальный университетский центр, генеральный директор – Ж. Юбер, вирусологическая лаборатория, зав. – проф. П. Моран)

**Резюме.** Обзор литературы. Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) выступает важным кофактором СПИД-ассоциированных неходжкинских лимфом (НХЛ) у ВИЧ-инфицированных пациентов. Риск развития НХЛ в этой группе в 60-100 раз выше, чем среди общего населения. Внедрение высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) неблагоприятно отразилось на ВЭБ-ассоциированной онкогематологии. НХЛ стали самыми часто встречающимися СПИД-ассоциированными заболеваниями в эру ВААРТ. Клеточная иммуносупрессия, снижение контроля над ВЭБ-инфекцией и генетические мутации на фоне ВИЧ способствуют развитию лимфогенеза.

**Ключевые слова:** вирус Эпштейна-Барр, ВИЧ-инфекция, неходжкинские лимфомы, СПИД-ассоциированные лимфомы, лимфомагенез.

**THE ROLE OF EPSTEIN-BARR VIRUS IN THE DEVELOPMENT OF NON-HODGKIN'S LYMPHOMA IN HIV-INFECTED PATIENTS**

T.V. Semenova<sup>1-3</sup>, A.D. Botvinkin<sup>1</sup>, R. Germi<sup>2,3</sup>, P. Morand<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University, Russia; <sup>2</sup>Unit of Virus Host Cell Interactions UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS, France;

<sup>3</sup>Hospital University Center of Grenoble, France)

**Summary.** A review. Epstein-Barr virus (EBV) is an important cofactor in AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma (NHL) in HIV-infected patients. The risk of NHL in this group is 60-100 times higher than in the general population. The introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) has adverse effect on EBV-associated onco-hematology. NHL becomes the most common malignant disease among persons with AIDS in the HAART era. Cellular immunodeficiency, reduce of control over EBV-infection and genetic mutations on the background of HIV, promote the development of lymphomagenesis.

**Key words:** Epstein-Barr virus, HIV-infection, non-Hodgkin's lymphoma, AIDS-associated lymphomas, lymphomagenesis.

Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) – убиквитарный  $\gamma$ -герпесвирус, инфицирующий более 90% человеческого населения. Первичное инфицирование происходит чаще всего в детском возрасте и протекает бессимптомно или с неспецифическими симптомами. У подростков и взрослых первичная ВЭБ инфекция становится причиной развития инфекционного мононуклеоза, характеризующегося лихорадкой, сильной усталостью, болью в горле и лимфопролиферативным синдромом [21,22]. Сильный Т-клеточный иммунный ответ у пациентов с инфекционным мононуклеозом, где больше 50% лимфоцитов являются ВЭБ-специфическими, и последующее высвобождение цитокинов считаются причиной развития клинической картины [18,60]. После первичной ВЭБ инфекции клеточно-опосредованный иммунитет играет решающую роль в пожизненной латентной персистенции вируса в покоящихся В-клетках памяти [10,40]. У ВЭБ-серопозитивных иммунокомпетентных лиц количество циркулирующих инфицированных В-клеток остается низким, от 1 до  $60 \times 10^6$  клеток [34,40]. На фоне иммунодефицитного состояния ВЭБ, обладая трансформирующими свойствами, может привести к неконтролируемой клеточной пролиферации и трансформации инфицированных клеток. Пациенты с первичным или вторичным иммунодефицитным состоянием имеют более высокий риск развития ВЭБ-ассоциированных заболеваний: от лимфопролиферативных расстройств до онкогематологических заболеваний [7,20,47]. Около 90% посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний (ПТЛЗ) являются ВЭБ-ассоциированными, и во многих исследованиях обнаружена высокая вирусная нагрузка ВЭБ  $> 4 \log$  копий/мл на момент постановки диагноза ПТЛЗ, что значительно выше показателей контрольной группы [11,25,49,51].

ВЭБ выступает важным кофактором СПИД-ассоциированных неходжкинских лимфом у ВИЧ-инфицированных пациентов [12,19,30]. Практически все первичные лимфомы центральной нервной системы (ПЦНС) ассоциированы с ВЭБ-инфекцией [37]. ВЭБ выявляется от 30 до 80% случаев, в зависимости от типа лимфомы [6,13,31,33,53] (табл. 1). Многие исследования показывают наличие высокой вирусной нагрузки ВЭБ в сыворотке, плазме или крови на момент постановки диагноза лимфомы с последующим снижением при ле-

чении [15,24,26,36,55,58]. Тем не менее, по сравнению с посттрансплантационными пациентами факторы риска у ВИЧ-инфицированных пациентов остаются не до конца изученными. Цель данного обзора – составить более ясное представление о влиянии ВЭБ на лимфомагенез при ВИЧ-инфекции.

**Жизненный цикл и свойства вируса Эпштейна-Барр**

ВЭБ – герпесвирус человека или герпесвирус 4 типа, принадлежит семейству *Herpesviridae*, подсемейству  *$\gamma$ -herpesvirinae*, роду лимфокриптовирусов. Геном представлен двухцепочечной ДНК, кодирующий около 100 вирусных белков, размер генома 173 т.п.н. Обладает тропизмом к В-лимфоцитам и свойствами их дальнейшей трансформации [25,57]. ВЭБ также может инфицировать Т-лимфоциты клетки эпителия ротоглотки и носоглотки, клетки гранулярного эпителия щитовидной железы, желудка и слюнных желез, миоциты гладкой мышечной ткани и фолликулярные дендритные клетки [1,6].

В клетках ВЭБ может существовать в двух фазах: литической и латентной. В литическую фазу происходит репликация вирусов, клетка подвергается лизису или апоптозу. ВЭБ переходит в литическую фазу в плазматических и эпителиальных клетках. В латентной фазе или фазе персистенции вирус находится в ядре клетки экстрахромосомно в эписомальной форме – в виде замкнутого кольца: на концах линейной вирусной ДНК имеются «терминальные повторы» (terminal repeats, TR), способные соединяться под действием соответствующих сигналов [1,2]. Репликация вируса происходит один раз за клеточный цикл с поражением материнских и дочерних клеток [1,8]. Для генома ВЭБ характерно наличие в нем большого числа повторов, отличающихся в разных штаммах вируса и определяющих структурное и функциональное многообразие ряда кодируемых вирусом белков [2].

После первичной инфекции ВЭБ пожизненно персистирует в организме хозяина. Это происходит благодаря латентному инфицированию фракции циркулирующих В-клеток памяти [2,10,25,45]. Входные ворота ВЭБ инфекции – назофарингеальный эпителий. ВЭБ проникает в лимфоидную ткань кольца Пирогова-Вальдейера, вызывая литическую фазу с интенсивной репликацией вируса, продукцией всех вирусных белков (около 100) и

Таблица 1

Характеристика ВИЧ-ассоциированных лимфом и связь их с ВЭБ

Тип лимфомы	Доля среди ВИЧ-ассоциированных лимфом	Связь с низким уровнем CD4 Т клеток	% содержания ВЭБ
Лимфома Ходжкина	5-15%	Нет (но риск выше у ВИЧ+ по сравнению с ВИЧ-)	80-100%
Лимфома Беркитта	30%		30-50%
Первичная лимфома ЦНС	5%	Есть	Практически всегда
Диффузная В-крупноклеточная лимфома	50%	Есть	80-90%-центробластная 30%-иммунобластная
Первичная выпотная лимфома	<5%	Есть	90%
Плазмабластическая лимфома	<5%	Есть	60-75%

распространением вирусной инфекции по всей лимфатической системе организма [5]. После того, как инфицированные ВЭБ В-клетки памяти достигают кровеносного русла, устанавливается латентная фаза [45,57]. В латентной фазе происходит экспрессия от двух до 10 генов: это гены ядерных антигенов (EBNA-1, 2, 3А, 3В, 3С и LP), гены латентных мембранных белков (LMP-1, 2А, 2В) и гены неко-

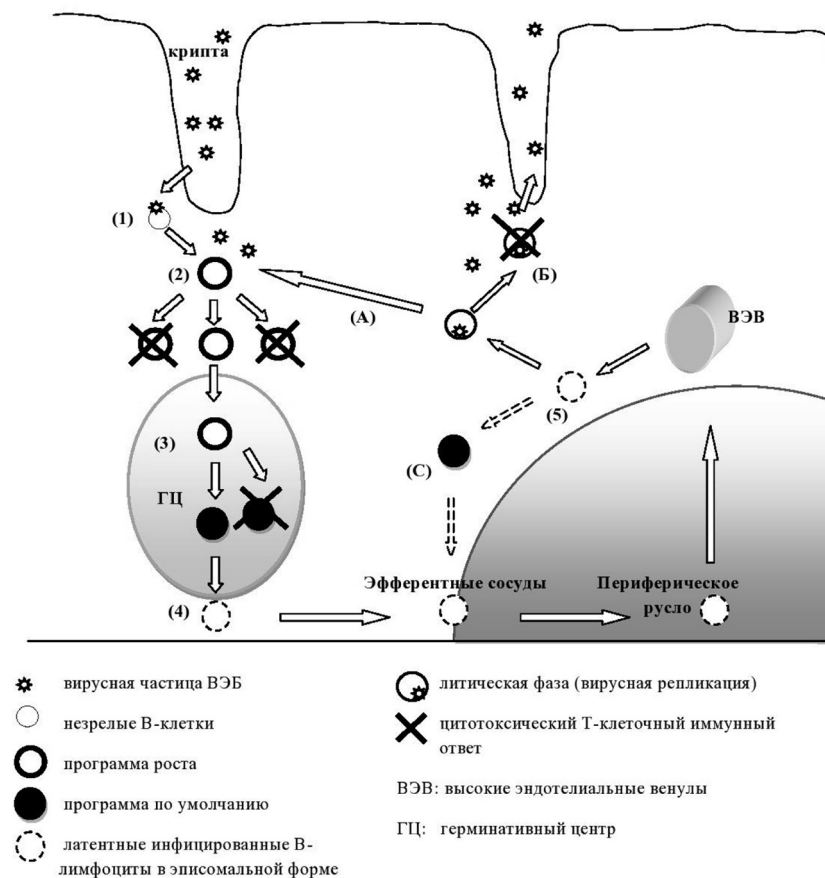


Рис. 1. Схематическая модель жизненного цикла ВЭБ [56].

Легенда: (1) ВЭБ проникает в организм через эпителий ротоглотки, где инфицирует незрелые В-лимфоциты напрямую или опосредованно через эпителиальные клетки. (2) При первичной инфекции В-клетки дифференцируются в пролиферирующие лимфобласты с полной экспрессией латентных генов ВЭБ. (3) После подавления большинства латентных генов В-клетки продвигаются в герминативный центр, где они дифференцируются до В-клеток памяти. Как только инфицированные В-клетки памяти проникают в периферическое русло по эфферентным сосудам, экспрессия генов ВЭБ резко снижается. Клетки становятся «невидимыми» для иммунной системы и могут персистировать в покое в состоянии в периферическом русле. EBNA-1 может экспрессироваться транзитом при гомеостатическом делении В-клеток памяти с целью дубликации латентного генома. (5) В дальнейшем, инфицированные клетки могут мигрировать из периферического русла через высокие эндотелиальные вены (ВЭВ) до миндалин и лимфатических узлов, где они способны (А) запустить программу роста и снова добраться до герминативного центра; (Б) дифференцироваться в плазматические клетки, вызывающие литическую репликацию ВЭБ, или (С) запустить программу для выживания и затем возвратиться в периферическое русло по ее окончании. В последнем случае происходит синтез новых вирусных частиц, активация экспрессии ряда литических генов. Затем вирусный геном укладывается, собирается капсид, поступающий из ядра в цитоплазму. В результате образуются вирионы, секретируемые из клетки. Вновь синтезируемые вирионы могут заново инфицировать эпителиальные клетки и В-клетки или выделяться в слюну. В период разрешения острой инфекции и последующей латентной фазы Т-клетки CD8<sup>+</sup> элиминируют ВЭБ-инфицированные В-клетки с выраженной экспрессией генов, на рисунке обозначено в виде креста.

дирующей РНК (EBER-1 и 2). Инфицированные ВЭБ В-клетки персистировать в пассивной форме в периферической крови. Но они также могут снова мигрировать в лимфатические узлы и миндалины, где может произойти их пролиферация до лимфобластов, запуская программу роста с участием латентных генов ВЭБ; либо созреть до плазматических клеток с развитием литической репликации ВЭБ и освобождением фракции новых вирионов. Схематическая модель жизненного цикла ВЭБ по Thorley-Lawson [56] представлена на рисунке 1.

Выделяют 4 типа латенции ВЭБ (табл. 2):

– латенция 0 типа, позволяющая вирусу избегать иммунного ответа со стороны организма хозяина. Происходит транскрипция EBER-1 и EBER-2 с образованием некодирующих РНК, а также экспрессия правосторонне направленного BamA-транскриптом (BART) РНК, из которой затем образуется ряд микроРНК. Экспрессии белков не происходит, что позволяет вирусу быть «невидимым» для иммунной

системы. Именно на этой стадии вирус находится в В-лимфоцитах памяти у здоровых людей, и поддерживается пожизненная персистенция вируса. Обнаружить вирус на этой стадии можно только с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) [1,2].

– латенция I типа характеризуется избирательной экспрессией EBNA-1 и EBER, вирус находится в делящихся В-клетках памяти периферической крови.

– латенция II типа или программа по умолчанию с экспрессией генов EBNA-1, LMP-1, LMP-2A, LMP-2B и EBER. Вирус поражает клетки герминативного центра. Происходит дифференцировка активированных В-клеток в В-клетки памяти [10].

– при латенции III типа (программа роста) происходит экспрессия всех латентных генов, наблюдается при лимфопролиферативных заболеваниях у пациентов с тяжелой степенью иммунодефицитных состояний, вирус инфицирует незрелые В-клетки. Происходит активация В-клеток [45]. Основными факторами иммунизации и пролиферации на этой стадии являются вирусные онкогены EBNA-2, EBNA-3С и LMP-1. Эти гены изменяют транскрипцию множества клеточных генов, усиливая пролиферацию клеток, дестабилизируя клеточный геном и снижая уровень апоптоза [1].

### Неходжкинские лимфомы и лимфомагенез

Неходжкинские лимфомы — гетерогенная группа опухолей, возникающих из различного типа клеток лимфоидной ткани и различающихся по ряду клинических, цитоморфологических, иммунологических и молекулярно-генетических признаков [1]. Риск развития НХЛ у ВИЧ-инфицированных пациентов в 60-100 раз выше, чем среди общего населения [13,29,35]. Локализация лимфом чаще экстраанодальная и диссеминированная [4,52]. Большая часть этих лимфом представлена фенотипом В и с высокой степенью злокачественности. Наиболее чаще встречающиеся гистологические типы — это диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) 50% и лимфома

Таблица 2

Типы латенции ВЭБ-инфекции и связанные с ними лимфопролиферативные патологии

Тип латенции	Экспрессия белков	Болезнь
Тип 0	EBER, BART	Нет клинических проявлений
Тип I	EBNA-1, EBER	Лимфома Беркитта ПВЛ Плазмабластическая лимфома
Тип II	EBNA-1 LMP1 LMP2 EBER	Лимфома Ходжкина ВЭБ+ ДВККЛ пожилых Т-клеточная лимфома НК-клеточная лимфома
Тип III	EBNA-1, -2, 3a, 3b, 3c EBNA-LP LMP-1, LMP-2A/B EBER	ИМ ПЛЦНС ПТЛЗ СПИД-ассоциированная ДВККЛ с хроническим воспалением

Примечания: ПВЛ – первичная выпотная лимфома; ИМ – инфекционный мононуклеоз; ПЛЦНС – первичная лимфома центральной нервной системы; ПТЛЗ: посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания; ДВККЛ – диффузная В-крупноклеточная лимфома.

Беркитта (ЛБ) (30-40%) [12,13]. Прогноз остается неблагоприятным, несмотря на применение ВААРТ [14]. В большинстве случаев НХЛ развиваются в течение первого года после применения ВААРТ [6].

ВИЧ оказывает не прямое влияние на развитие лимфомагенеза, так как он не инфицирует опухолевые клетки [4,14]. Процессы развития лимфом у разных пациентов не идентичны и могут комбинироваться. Так как лимфомы, ассоциированные с ВИЧ, являются гетерогенными, их лимфомагенез варьируется в зависимости от степени иммунодепрессии и гистологического типа лимфомы [14,38].

Можно выделить три основных фактора лимфомагенеза у иммунокомпроментированных пациентов: иммунная дисфункция, онкогенный вирус (ВЭБ, HHV-8), молекулярные и цитогенетические аномалии, развивающиеся на фоне ВИЧ [4,14,21,41].

**Молекулярная дисфункция, молекулярные и цитогенетические аномалии.** Дефицит клеточно-опосредованного иммунитета вследствие ВИЧ-инфекции приводит к снижению иммунного контроля в отношении инфицированных клеток ВЭБ и противоопухолевой защиты, что способствует развитию лимфопротиперации [14,41]. Одновременное угнетение функции CD4 Т-хелперов и повышение уровня различных цитокинов стимулируют В-клеточную активацию и пролиферацию [27,30,58]. Репликация ВИЧ и оппортунистические инфекции, в частности ВЭБ, приводят к дополнительной В-клеточной стимуляции путем генерирования цитокинового ответа или в результате прямого действия микробных антигенов. Повышенная репликация ДНК создает дополнительные возможности для генетических ошибок (хромосомных перегруппировок, соматической гипермутации), следствием которых может быть злокачественная трансформация и клональный рост перерожденных клеток, что и наблюдается при НХЛ. Изменение передачи сигналов цитокинового звена и снижение контроля иммунной системы над ВЭБ являются инициирующими факторами развития этого процесса и становятся индикаторами степени тяжести В-клеточной гиперстимуляции и риска развития лимфомы. У ВИЧ-инфицированных пациентов с НХЛ отмечается увеличение уровня практически всех цитокинов, в частности интерлейкинов гуморального звена иммунитета и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, уже за несколько лет до развития СПИД-ассоциированных НХЛ [23,39,47,48].

Изменения на цитогенетическом уровне, описанные при НХЛ на фоне ВИЧ, не являются специфичными для ВИЧ. Гены могут быть модифицированы в результате точечных мутаций или транслокаций. Эти модификации носят гетерогенный характер с разным гистологическим типом лимфом. Модификация онкогена *c-MYC* практически всегда встречается при лимфоме Беркитта и в 25% случаев – при ДВККЛ. Мутация гена *bcl-6* встречается в 20% случаев ДВККЛ. Ген-супрессор опухоли *p53* неактивен в 15% НХЛ, ассоциированных с ВИЧ, где в 60% случаев представлены ЛБ [4,14].

В герминативном центре лимфатических узлов гены иммуноглобулинов подвергаются соматической гипермутации, которая позволяет увеличить аффинность антител к антигену. Аберрантная соматическая гипермутация может затрагивать и повреждать гены в локусах – *RAX5*, *RHO/TTF*, *PIM*, *c-MYC*, играющие важную роль в развитии лимфомагенеза. Этот механизм был описан в случае В-крупноклеточных лимфом у иммунокомпетентных лиц. При развитии лимфом, ассоциированных с ВИЧ, эти генные мутации обнаружены в 50% случаев [20,28].

**Влияние ВЭБ на лимфомагенез.** ВЭБ играет важную роль в патогенезе НХЛ. Клеточная иммуносупрессия приводит к реактивации ВЭБ. Потеря контроля над ВЭБ-инфекцией провоцирует увеличение численности инфицированной лимфоцитарной популяции, тем самым способствует развитию лимфомагенеза.

ВЭБ обладает онкогенными свойствами: *in vitro* ВЭБ трансформирует В-лимфоциты в иммортализованные лимфобластные клеточные линии. ВЭБ продуцирует онкогенные вирусные белки [2,52,57]. LMP-1 вырабатывается на поверхности инфицированных клеток и ведет себя, как активированный рецептор типа CD40. Он угнетает фактор транскрипции NF- $\kappa$ B и экспрессию внутриклеточных генов с целью стимуляции пролиферации и ингибирования апоптоза [2,14,32]. LMP-1 обнаруживается в 90% случаев иммунобластного варианта ДВККЛ и обычно не определяется при центробластном варианте [4,42].

Следует отметить значение ВЭБ-специфического CD8+ Т-клеточного ответа при развитии НХЛ. Репликация ВЭБ в организме контролируется цитотоксическим Т-клеточным иммунным ответом [21]. Было показано, что у бессимптомных ВИЧ-инфицированных пациентов можно часто обнаружить CD8+ Т-клетки [33], а их способность к выработке  $\gamma$ -интерферона ниже, чем у здоровых ВЭБ-носителей [45,59]. У ВИЧ+ пациентов при развитии ВЭБ-ассоциированной НХЛ уровень CD8+ Т-клеток резко падает [33]. Резкое сокращение популяции, практически потеря CD8+ Т-клеток коррелируется с общим уровнем CD4+ Т-клеток. Это свидетельствует, что снижение специфических CD4+ Т-хелперов также может влиять на развитие ВЭБ-ассоциированных НХЛ [59]. Было показано, что ВЭБ-специфические CD8+ Т-клетки действуют против EBNA1 у ВИЧ-инфицированных пациентов [46]. У пациентов с развивающейся НХЛ выявляется очень низкий уровень EBNA1-специфических CD4+ и CD8+ клеток по сравнению с пациентами с другой СПИД-ассоциированной патологией. Напротив, содержание Т-клеток, распознающих антиген BZLF1 и более стабильных при ВИЧ, даже повышается по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции [46]. Это указывает на то, что EBNA1-специфические Т-клетки являются важным звеном в развитии ВЭБ-трансформированных злокачественных клонов В-клеток.

#### **ВААРТ и детекция вируса Эпштейна-Барр**

ВААРТ с использованием препаратов обратной транскриптазы и ингибитора протеазы резко изменила естественное течение ВИЧ-инфекции. Внедрение ВААРТ привело к снижению уровня РНК ВИЧ в плазме крови, увеличению CD4+ Т-клеток и снижению частоты различных ВИЧ-ассоциированных оппортунистических заболеваний, что указывает на частичное восстановление иммунной защиты организма [44,48]. Тем не менее, влияние ВААРТ менее благоприятно отразилось на ВЭБ-ассоциированной онкогематологии по сравнению с другими СПИД-индикаторными заболеваниями. Следует отметить, что НХЛ стали самыми часто встречающимися СПИД-ассоциированными заболеваниями в эру ВААРТ [54]. Дискордантный ответ на ВААРТ с персистенцией ВИЧ в плазме и хронической иммунной активацией могут способствовать поддержанию В-клеточной активации и повышению вирусной нагрузки ВЭБ.

Вирусная нагрузка ВЭБ повышается через полгода после начала приема ВААРТ и является транзиторной [17,43]. Изменение показателей вирусной нагрузки ВЭБ может быть обусловлено реорганизацией пула В-лимфоцитов, литической фазой или комбинацией литического и латентного циклов ВЭБ. Было выявлено, что реактивация ВЭБ у иммуносупрессированных пациентов происходит преимущественно в покоящихся В-лимфоцитах [10]. Также было показано, что повышение уровня Т и В-лимфоцитов в периферической крови после начала приема ВААРТ происходит в результате их перераспределения в тканях организма (в крови и лимфоидных тканях), а не за счет пролиферации этих клонов [16]. С. O'Silvan и соавт. [43] выдвигают две теории повышения вирусной нагрузки ВЭБ после начала приема ВААРТ. Первая теория: у пациентов с продвинутой стадией ВИЧ низкий уровень В-лимфоцитов ограничивает

количество клеток, которое ВЭБ может инфицировать. После начала приема ВААРТ численность популяции В-лимфоцитов повышается, тем самым увеличивая темпы репликации ВЭБ, что приводит к высокому уровню нагрузки ДНК ВЭБ и, как результат – к снижению функций иммунного восстановления. Эта ситуация может встретиться у пациентов с абсолютным лимфоцитозом и соответственно – с высокой вирусной нагрузкой ВЭБ. Альтернативная теория подразумевает, что большинство пациентов с продвинутой стадией ВИЧ имеют низкий уровень репликации ВЭБ. ВЭБ-инфицированные В-лимфоциты находятся в лимфатических узлах, следовательно, у таких пациентов ВЭБ в периферической крови не определяется методом ПЦР. С приемом ВААРТ происходит первоначальное перераспределение ВЭБ-позитивных В-лимфоцитов, приводя к положительному результату ПЦР при определении вирусной нагрузки ВЭБ. Тем не менее, эта вирусная нагрузка ВЭБ является транзиторной, так как при перераспределении лимфоцитов в тканях происходит иммунное восстановление клеточного и гуморального иммунитета, что в дальнейшем приводит к снижению вероятности успешной детекции ВЭБ в периферической крови [43].

У ВИЧ-инфицированных пациентов без лимфомы ВЭБ в крови определяется редко и в низких концентрациях [15,24,43,50,55,58], в то время как у пациентов с НХЛ вирусная нагрузка ВЭБ имеет более высокие показатели. Высокая вирусная нагрузка ВЭБ не является специфичной для постановки диагноза лимфомы, так как вирус может активироваться при многих оппортунистических заболеваниях [26,58]. Но, тем не менее, можно предположить, что вирусная нагрузка > 2500 копий/мл является триггерной для ВЭБ-ассоциированных лимфом. Однако, это не позволяет исключить диагноз лимфомы при низких вирусных нагрузках ВЭБ, в частности при EBV-отрицательной лимфоме или лимфоме головного мозга [26]. Одни исследования показывают наличие отрицательной корреляции между вирусной нагрузкой ВЭБ и уровнем CD4+ клеток у ВИЧ-инфицированных пациентов с ВААРТ, а также положительной корреляции между нагрузками ДНК ВЭБ и РНК ВИЧ в плазме [9,47]. В других исследованиях не обнаружено корреляции между вышеперечисленными признаками [26].

Также у пациентов с НХЛ на фоне ВИЧ отмечаются изменения в серологических показателях: значительное повышение титров антител к EA и EBNA и тенденция к увеличению титра антител к VCA после первого года приема ВААРТ [43]. Тем не менее, не была выявлена связь между серологическими показателями и вирусной нагрузкой ВЭБ, которая наблюдается при ПТЛЗ. Отсутствие корреляции можно объяснить тем, что

контроль за вирусной нагрузкой ВЭБ осуществляется в основном клеточным иммунитетом. Динамика восстановления клеточного иммунитета может значительно отличаться от динамики серологических показателей. У лиц с сохраненной иммунной системой обнаруживаются повышенный титр антител с высокой вирусной нагрузкой в начале инфицирования и относительно низкий уровень антител с контролем преимущественно со стороны клеточного иммунного ответа при переходе в латентную фазу инфекции. У иммунокомпроментированных пациентов, как в случае со СПИДом, выявляется высокая вирусная нагрузка с поврежденным антительным ответом. Итак, связь между вирусной нагрузкой и серологией у ВИЧ-инфицированных пациентов является результатом мультифакторных взаимодействий.

Итак, можно выделить три основных фактора лимфомагенеза у иммунокомпроментированных пациентов: 1) иммунная дисфункция (сокращение функций иммунного контроля против ВЭБ-инфицированных клеток и снижение противоопухолевой защиты, которая приводит к развитию лимфопротиферации и увеличению пула ВЭБ-инфицированных лимфоцитов); 2) онкогенный вирус (ВЭБ, HHV-8) и 3) цитогенетические и молекулярные аномалии, развивающиеся на фоне ВИЧ (поликлональная активация В-лимфоцитов путем хронической антигенной активации и дисрегуляции цитокинового ответа, приводящая к усилению лимфопротиферации; развитие абберантной гипермутации и перестройки генов иммуноглобулинов в герминативном центре) [14,21,41]. Таким образом, активация клеточного звена иммунной системы под влиянием генов ВИЧ и неполный иммунный контроль за ВЭБ могут привести к развитию хронической стимуляции В-клеток и значительному росту популяции ВЭБ-инфицированных В-клеток [17,28,47,50], тем самым увеличивая риск развития ВЭБ-ассоциированных онкогематологических заболеваний [13,20,25]. Факторы, приводящие к неконтролируемой пролиферации В-лимфоцитов и росту ВЭБ-инфицированных В-клеток под действием ВИЧ, изучены не до конца.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Авторы совместно разработали концепцию и дизайн исследования и написали рукопись. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 29.04.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Волянський А.Ю., Колотова Т.Ю., Романова Е.А. и др. Молекулярные основы персистенции вируса Эпштейна-Барр в организме человека // Annals of Mechnikov Institute. – 2014. – №4. – С.17-27.
2. Гурицевич В.Э. Роль вируса Эпштейна-Барр в онкогематологических заболеваниях человека // Клиническая онкогематология. – 2010. – Т. 3. №3. – С.222-234.
3. Джалилов А.Ф. Основы классификации и иммуноцитохимической диагностики // Онкология. – 2013. – Т. 15. №4. – С.264-272.
4. Пивник А.В., Туманова М.В., Серегина Н.В. и др. Лимфомы у ВИЧ-инфицированных больных: обзор литературы // Клиническая онкогематология. – 2014. – Т. . №3. – С.264-277.
5. Симонян Л.Г. Иммунопатогенез вируса Эпштейна-Барр // Медицинская наука Армении НАН РА. – 2011. – Т. 51. №4. – С.24-30.
6. Хайретдинов Р.К., Давыдкин И.Л., Кривова С.П. и др. Неходжжинские лимфомы у ВИЧ-инфицированных больных на фоне ВААРТ // Гематология и трансфузиология. – 2014. – Т. 59. №51. – С.126.
7. Шестакова И.В., Юшук Н.Д. Роль вируса Эпштейна-Барр в онкогенезе // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2014. – №3. – С.75-86.
8. Adams A. Replication of latent Epstein-Barr virus genomes in Raji cells // J. Virol. – 1987. – Vol. 61. – P.1743-1746.
9. Amiel C., LeGoff J., Lescure F.X., et al. Epstein-Barr virus load in whole blood correlates with HIV surrogate markers and lymphoma: a french national cross-sectional study // Acquir Immune Defic Syndr. – 2009. – Vol. 50. №4. – P.427-428.
10. Babcock G.J., Decker L.L., Volk M., Thorley-Lawson D.A. EBV persistence in memory B cells in vivo // Immunity. – 1998. – №9. – P.395-404.
11. Bai X., Hosler G., Rogers B.B., et al. Quantitative polymerase chain reaction for human herpesvirus diagnosis and measurement of Epstein-Barr virus burden in posttransplant lymphoproliferative disorder // Clin Chem. – 1997. – Vol. 43. – P.1843-1849.
12. Beral V., Newton R. Overview of the epidemiology of immunodeficiency associated cancers // J Natl Cancer Inst Monogr. – 1998. – Vol. 23. – P.1-6.
13. Beral V., Peterman T., Berkelman R., Jaffe H. AIDS

- associated non-Hodgkin lymphoma // *Lancet*. – 1991. – Vol. 337. – P.805-809.
14. Besson C., Raphael M. Lymphomagenèse au cours de l'infection par le VIH // *Ann Med Interne*. – 2003. – №8. – P.523-528.
  15. Bossolasco S., Cinque P., Ponzoni M., et al. Epstein-Barr virus DNA load in cerebrospinal fluid and plasma of patients with AIDS-related lymphoma // *J Neurovirol*. – 2002. – №8. – P.432-438.
  16. Bucy R.P., Hockett R.D., Derdeyn C.A., et al. Initial increase in blood CD4+ lymphocytes after HIV antiretroviral therapy reflects redistribution from lymphoid tissues // *J Clin Invest*. – 1999. – Vol. 15. – P.1391-1398.
  17. Burighel N., Ghezzi S., Nozza S., et al. Differential dynamics of Epstein-Barr virus in individuals infected with human immunodeficiency virus-1 receiving intermittent interleukin-2 and antiretroviral therapy // *Haematologica*. – 2006. – Vol. 91. – P.244-247.
  19. Callan M.F., Tan L., Annels N., et al. Direct visualization of antigen specific CD8 $\beta$  T cells during the primary immune response to Epstein-Barr virus in vivo // *J Exp Med*. – 1998. – Vol. 187. – P.1395-1402.
  19. Carbone A., Cesarman E., Spina M., et al. HIV-associated lymphomas and gamma-herpesviruses // *Blood*. – 2009. – Vol. 113. – P.1213-1224.
  20. Carbone A. Emerging pathways in the development of AIDS-related lymphomas // *Lancet Oncol*. – 2003. – №4. – P.22-29.
  21. Cohen J. Epstein-Barr virus infection // *N Engl J Med*. – 2000. – Vol. 343. – P.481-492.
  22. Crawford D.H., Macsween K.F., Higgins C.D., et al. A cohort study among university students: identification of risk factors for Epstein-Barr virus seroconversion and infectious mononucleosis // *Clin Infect Dis*. – 2006. – Vol. 43. – P.276-282.
  23. David D., Bani L., Moreau J.L., et al. Regulatory dysfunction of the interleukin-2 receptor during HIV infection and the impact of triple combination therapy // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 1998. – Vol. 95. – P.11348-11353.
  24. Dehee A., Asselot C., Piolot T., et al. Quantification of Epstein-Barr virus load in peripheral blood of Human Immunodeficiency Virus-infected patients using Real-Time PCR // *J Med Virol*. – 2001. – Vol. 65. – P.543-552.
  25. Dolcetti R. B lymphocytes and Epstein-Barr virus: the lesson of post-transplant lymphoproliferative disorders // *Autoimmun Rev*. – 2007. – №7. – P.96-101.
  26. Fan H., Seong Ch.K., Chima Ch.O., et al. Epstein-Barr viral load as a marker of lymphoma in AIDS patients // *J Med Virol*. – 2005. – Vol. 75. – P.59-69.
  27. Gaidano G., Carbone A., Dalla-Favera R. Pathogenesis of AIDS-related lymphomas: molecular and histogenetic heterogeneity // *Am J Pathol*. – 1998. – Vol. 152. – P.623-630.
  28. Gaidano G., Pasqualucci L., Capello D., et al. Aberrant somatic hypermutation in multiple subtypes of AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma // *Blood*. – 2003. – Vol. 102. – P.1833-1841.
  29. Goedert J.J. The epidemiology of acquired immunodeficiency syndrome malignancies // *Semin Oncol*. – 2000. – Vol. 27. – P.390-401.
  30. Guiguet M., Boue F., Cadranet J., et al. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study // *Lancet Oncol*. – 2009. – Vol. 10. – P.1152-1159.
  31. Hamilton-Dutoit S.J., Raphael M., Audouin J., et al. In situ demonstration of Epstein-Barr virus small RNAs (EBER 1) in acquired immunodeficiency syndrome-related lymphomas: correlation with tumor morphology and primary site // *Blood*. – 1993. – Vol. 82. – P.619-624.
  32. Henderson S., Rowe M., Gregory C., et al. Induction of bcl-2 expression by Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 protects infected B cells from programmed cell death // *Cell*. – 1991. – Vol. 65. – P.1107-1115.
  33. Kersten M.J., Van Gorp J., Pals ST., et al. Expression of Epstein-Barr virus latent genes and adhesion molecules in AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas: correlation with histology and CD4-cell number // *Leuk Lymphoma*. – 1998. – Vol. 30. – P.515-524.
  34. Khan G., Miyashita E.M., Yang B., et al. Is EBV persistence in vivo a model for B cell homeostasis // *Immunity*. – 1996. – Vol. 5. №2. – P.173-179.
  35. Lanoy E., Spano J-P., Bonnet F., et al., ONCOVIH study group. The spectrum of malignancies in HIV-infected patients in 2006 in France: the ONCOVIH study // *Int J Cancer*. – 2011. – Vol. 129. – P.467-475.
  36. Laroche C., Drouet E.B., Brousset P., et al. Measurement by the polymerase chain reaction of the Epstein-Barr virus load in infectious mononucleosis and AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas // *J Med Virol*. – 1995. – Vol. 46. – P.66-74.
  37. Mac Mahon E.M., Glass J.D., Hayward S.D., et al. Association of Epstein-Barr virus with primary central nervous system lymphoma in AIDS // *AIDS Res Hum Retroviruses*. – 1992. – №8. – P.740-742.
  38. Martinez V. Lymphomes associés à l'infection par le VIH // *La lettre d'inféctiologie*. – 2011. – №5. – P.180-183.
  39. Mauray S., Fuzzati-Armentero M.T., Trouillet P., et al. Epstein-Barr virus-dependent lymphoproliferative disease: critical role of IL-6 // *Eur J Immunol*. – 2000. – Vol. 30. – P.2065-2073.
  40. Miyashita E.M., Yang B., Lam K.M., et al. A novel form of Epstein-Barr virus latency in normal B cells in vivo // *Cell*. – 1995. – Vol. 80. – P.593-601.
  41. Moses A., Nelson J., Bagby G.C. The influence of human immunodeficiency virus-1 on hematopoiesis // *Blood*. – 1998. – Vol. 91. №5. – P.1479-1495.
  42. Mounier N., Spina M., Gabarre J., et al. AIDS-related non-Hodgkin lymphoma: final analysis of 485 patients treated with risk adapted intensive chemotherapy // *Blood*. – 2006. – Vol. 107. №10. – P.3832-3840.
  43. O'Sullivan C.E., Peng R., Cole K.S., et al. Epstein-Barr virus and HIV serological responses and viral burdens in HIV-infected patients treated with HAART // *J of Med Virol*. – 2002. – Vol. 67. – P.320-326.
  44. Palella Jr F.J., Delaney K.M., Moorman A.C., et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators // *N Engl J Med*. – 1998. – Vol. 338. – P.853-860.
  45. Pietersma F., Piriou E., Van Baarle D. Immune surveillance of EBV-infected B cells and the development of non-Hodgkin lymphomas in immunocompromised patients // *Leuk Lymphoma*. – 2008. – Vol. 49. №6. – P.1028-1041.
  46. Piriou E., van Dort K., Nanlohy N.M., et al. Loss of EBNA1-specific memory CD4+ and CD8+ T cells in HIV-infected patients progressing to AIDS-related non-Hodgkin lymphoma // *Blood*. – 2005. – Vol. 106. – P.3166-3174.
  47. Petrara M.R., Cattelan A.M., Zanchetta M., et al. Epstein-Barr Virus load and immune activation in Human Immunodeficiency Virus type 1-infected patients // *Journal of Clinical Virology*. – 2012. – Vol. 53. – P.195-200.
  48. Rabkin Ch.S., Engels E.A., Landgren O., et al. Circulating cytokine levels, Epstein-Barr viremia and risk of acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin lymphoma // *Am J Hematol*. – 2011. – Vol. 86. №10. – P.875-878.
  49. Riddler S.A., Breinig M.C., McKnight J.L. Increased levels of circulating Epstein-Barr virus (EBV)-infected lymphocytes and decreased EBV nuclear antigen antibody responses are associated with the development of posttransplant lymphoproliferative disease in solid-organ transplant recipients // *Blood*. – 1994. – Vol. 84. – P.972-984.
  50. Righetti E., Ballon G., Ometto L., et al. Dynamics of Epstein-Barr virus in HIV-1-infected subjects on highly active antiretroviral therapy // *AIDS*. – 2002. – Vol. 16. – P.63-73.
  51. Rowe D.T., Qu L., Reyes J., Jabbour N., et al. Use of quantitative competitive PCR to measure Epstein-Barr virus genome load in the peripheral blood of pediatric transplant patients with lymphoproliferative disorders // *J Clin Microbiol*. – 1997. – Vol. 35. – P.1612-1615.
  52. Schulz T.F., Boshoff C.H., Weiss R.A. HIV infection and neoplasia // *Lancet*. – 1996. – Vol. 348. – P.587-591.
  53. Shibata D., Weiss L.M., Hernandez A.M., et al. Epstein-Barr virus associated non-Hodgkin's lymphoma in patients with the human immunodeficiency virus // *Blood*. – 1993. – Vol. 81. – P.2102-2109.
  54. Simard E.P., Pfeiffer R.M., Engels E.A. Cumulative incidence of cancer among individuals with Acquired Immunodeficiency Syndrome in the United States // *Cancer*. – 2011. – Vol. 117. – P.1089-1096.
  55. Stevens S.J., Blank B.S., Smits P.H., et al. High Epstein-Barr virus (EBV) DNA loads in HIV-infected patients: Correlation with antiretroviral therapy and quantitative EBV serology // *AIDS*. – 2002. – Vol. 16. – P.993-1001.
  56. Thorley-Lawson D.A. Epstein-Barr virus: exploiting the immune system // *Nature reviews*. – 2001. – Vol. 1. №1. – P.75-82.

57. *Thorley-Lawson D.A., Gross A.* Persistence of the Epstein-Barr virus and the origins of associated lymphomas // *N Engl J Med.* – 2004. – Vol. 350. – P.1328-1337.

58. *Van Baarle D., Wolthers K.C., Hovenkamp E., et al.* Absolute level of Epstein-Barr virus DNA in human immunodeficiency virus type 1 infection is not predictive of AIDS-related non-Hodgkin lymphoma // *J Infect Dis.* – 2002. – Vol. 186. – P.405-409.

59. *Van Baarle D., Hovenkamp E., Callan M.E., et al.* Dysfunctional Epstein-Barr virus (EBV)-specific CD8(+) T lymphocytes and increased EBV load in HIV-1 infected individuals progressing to AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma // *Blood.* – 2001. – Vol. 91. – P.146-155.

60. *Williams H., Macsween K., McAulay K., et al.* Analysis of immune activation and clinical events in acute infectious mononucleosis // *J Infect Dis.* – 2004. – Vol. 190. – P.63-71.

## REFERENCES

1. *Volyansky A.Yu., Kolotova T.Yu., Romanova E.A., et al.* Molecular basis of Epstein-Barr virus persistence in humans // *Annals of Mechnikov Institute.* – 2014. – №4. – P.17-27. (in Russian)

2. *Gurtcevic V.E.* The role of Epstein-Barr virus in human malignant hematologic diseases // *Klinicheskaya onkogematologiya.* – 2010. – Vol. 3. – №3. – P.222-234. (in Russian)

3. *Dzhalilov A.F.* Basics of classification and immunocytochemical diagnosis // *Oncologiya.* – 2013. – Vol. 15. №4. – P.264-272. (in Russian)

4. *Pivnik A.V., Tumanova M.V., Seregina N.V., et al.* Lymphomas in HIV-infected patients: review of literature // *Klinicheskaya onkogematologiya.* – 2014. – Vol. №3. – P.264-277. (in Russian)

5. *Simonyan L.G.* Immunopathogenesis of Epstein-Barr virus // *Meditsinskaya nauka Armenii NAN RA.* – 2011. – Vol. 51. №4. – P.24-30. (in Russian)

6. *Khairtdinov R.K., Davidkin I.L., Krivova S.P., et al.* Non Hodgkin lymphomas in HIV-infected patients in the HAART era // *Gematologiya i transfusiologiya.* – 2014. – Vol. 59. №S1. – P.126. (in Russian)

7. *Shestakova I.V., Yuschuk N.D.* The role of Epstein-Barr virus in oncogenesis // *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika I.P.Pavlova.* – 2014. – №3. – P.75-86. (in Russian)

8. *Adams A.* Replication of latent Epstein-Barr virus genomes in Raji cells // *J. Virol.* – 1987. – Vol. 61. – P.1743-1746.

9. *Amiel C., LeGoff J., Lescure F.X., et al.* Epstein-Barr virus load in whole blood correlates with HIV surrogate markers and lymphoma: a french national cross-sectional study // *Acquir Immune Defic Syndr.* – 2009. – Vol. 50. №4. – P.427-428.

10. *Babcock G.J., Decker L.L., Volk M., Thorley-Lawson D.A.* EBV persistence in memory B cells in vivo // *Immunity.* – 1998. – №9. – P.395-404.

11. *Bai X., Hosler G., Rogers B.B., et al.* Quantitative polymerase chain reaction for human herpesvirus diagnosis and measurement of Epstein-Barr virus burden in posttransplant lymphoproliferative disorder // *Clin Chem.* – 1997. – Vol. 43. – P.1843-1849.

12. *Beral V., Newton R.* Overview of the epidemiology of immunodeficiency associated cancers // *J Natl Cancer Inst Monogr.* – 1998. – Vol. 23. – P.1-6.

13. *Beral V., Peterman T., Berkelman R., Jaffe H.* AIDS associated non-Hodgkin lymphoma // *Lancet.* – 1991. – Vol. 337. – P.805-809.

14. *Besson C., Raphael M.* Lymphomagenèse au cours de l'infection par le VIH // *Ann Med Interne.* – 2003. – №8. – P.523-528.

15. *Bossolasco S., Cinque P., Ponzoni M., et al.* Epstein-Barr virus DNA load in cerebrospinal fluid and plasma of patients with AIDS-related lymphoma // *J Neurovirol.* – 2002. – №8. – P.432-438.

16. *Bucy R.P., Hockett R.D., Derdeyn C.A., et al.* Initial increase in blood CD4+ lymphocytes after HIV antiretroviral therapy reflects redistribution from lymphoid tissues // *J.Clin Invest.* – 1999. – Vol. 15. – P.1391-1398.

17. *Burighel N., Ghezzi S., Nozza S., et al.* Differential dynamics of Epstein-Barr virus in individuals infected with human immunodeficiency virus-1 receiving intermittent interleukin-2 and antiretroviral therapy // *Haematologica.* – 2006. – Vol. 91. – P.244-247.

19. *Callan M.F., Tan L., Annels N., et al.* Direct visualization of antigen specific CD8 $\beta$  T cells during the primary immune response to Epstein-Barr virus in vivo // *J Exp Med.* – 1998. – Vol. 187. – P.1395-1402.

19. *Carbone A., Cesarman E., Spina M., et al.* HIV-associated lymphomas and gamma-herpesviruses // *Blood.* – 2009. – Vol. 113. – P.1213-1224.

20. *Carbone A.* Emerging pathways in the development of

AIDS-related lymphomas // *Lancet Oncol.* – 2003. – №4. – P.22-29.

21. *Cohen J.* Epstein-Barr virus infection // *N Engl J Med.* – 2000. – Vol. 343. – P.481-492.

22. *Crawford D.H., Macsween K.F., Higgins C.D., et al.* A cohort study among university students: identification of risk factors for Epstein-Barr virus seroconversion and infectious mononucleosis // *Clin Infect Dis.* – 2006. – Vol. 43. – P.276-282.

23. *David D., Bani L., Moreau J.L., et al.* Regulatory dysfunction of the interleukin-2 receptor during HIV infection and the impact of triple combination therapy // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1998. – Vol. 95. – P.11348-11353.

24. *Dehee A., Asselot C., Piolot T., et al.* Quantification of Epstein-Barr virus load in peripheral blood of Human Immunodeficiency Virus-infected patients using Real-Time PCR // *J Med Virol.* – 2001. – Vol. 65. – P.543-552.

25. *Dolcetti R.* B lymphocytes and Epstein-Barr virus: the lesson of post-transplant lymphoproliferative disorders // *Autoimmun Rev.* – 2007. – №7. – P.96-101.

26. *Fan H., Seong Ch.K., Chima Ch.O., et al.* Epstein-Barr viral load as a marker of lymphoma in AIDS patients // *J Med Virol.* – 2005. – Vol. 75. – P.59-69.

27. *Gaidano G., Carbone A., Dalla-Favera R.* Pathogenesis of AIDS-related lymphomas: molecular and histogenetic heterogeneity // *Am J Pathol.* – 1998. – Vol. 152. – P.623-630.

28. *Gaidano G., Pasqualucci L., Capello D., et al.* Aberant somatic hypermutation in multiple subtypes of AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma // *Blood.* – 2003. – Vol. 102. – P.1833-1841.

29. *Goedert J.J.* The epidemiology of acquired immunodeficiency syndrome malignancies // *Semin Oncol.* – 2000. – Vol. 27. – P.390-401.

30. *Guiguet M., Boue F., Cadranel J., et al.* Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study // *Lancet Oncol.* – 2009. – Vol. 10. – P.1152-1159.

31. *Hamilton-Dutoit S.J., Raphael M., Audouin J., et al.* In situ demonstration of Epstein-Barr virus small RNAs (EBER 1) in acquired immunodeficiency syndrome-related lymphomas: correlation with tumor morphology and primary site // *Blood.* – 1993. – Vol. 82. – P.619-624.

32. *Henderson S., Rowe M., Gregory C., et al.* Induction of bcl-2 expression by Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 protects infected B cells from programmed cell death // *Cell.* – 1991. – Vol. 65. – P.1107-1115.

33. *Kersten M.J., Van Gorp J., Pals ST., et al.* Expression of Epstein-Barr virus latent genes and adhesion molecules in AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas: correlation with histology and CD4-cell number // *Leuk Lymphoma.* – 1998. – Vol. 30. – P.515-524.

34. *Khan G., Miyashita E.M., Yang B., et al.* Is EBV persistence in vivo a model for B cell homeostasis // *Immunity.* – 1996. – Vol. 5. №2. – P.173-179.

35. *Lanoy E., Spano J-P, Bonnet F., et al., ONCOVIH study group.* The spectrum of malignancies in HIV-infected patients in 2006 in France: the ONCOVIH study // *Int J Cancer.* – 2011. – Vol. 129. – P.467-475.

36. *Laroche C., Drouet E.B., Brousset P., et al.* Measurement by the polymerase chain reaction of the Epstein-Barr virus load in infectious mononucleosis and AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas // *J Med Virol.* – 1995. – Vol. 46. – P.66-74.

37. *Mac Mahon E.M., Glass J.D., Hayward S.D., et al.* Association of Epstein-Barr virus with primary central nervous system lymphoma in AIDS // *AIDS Res Hum Retroviruses.* – 1992. – №8. – P.740-742.

38. *Martinez V.* Lymphomes associés à l'infection par le VIH // *La lettre d'inféctiologie.* – 2011. – №5. – P.180-183.



39. *Mauray S., Fuzzati-Armentero M.T., Trouillet P., et al.* Epstein-Barr virus-dependent lymphoproliferative disease: critical role of IL-6 // *Eur J Immunol.* – 2000. – Vol. 30. – P.2065-2073.
40. *Miyashita E.M., Yang B., Lam K.M., et al.* A novel form of Epstein-Barr virus latency in normal B cells in vivo // *Cell.* – 1995. – Vol. 80. – P.593-601.
41. *Moses A., Nelson J., Bagby G.C.* The influence of human immunodeficiency virus-1 on hematopoiesis // *Blood.* – 1998. – Vol. 91. №5. – P.1479-1495.
42. *Mounier N., Spina M., Gabarre J., et al.* AIDS-related non-Hodgkin lymphoma: final analysis of 485 patients treated with risk adapted intensive chemotherapy // *Blood.* – 2006. – Vol. 107. №10. – P.3832-3840.
43. *O'Sullivan C.E., Peng R., Cole K.S., et al.* Epstein-Barr virus and HIV serological responses and viral burdens in HIV-infected patients treated with HAART // *J of Med Virol.* – 2002. – Vol. 67. – P.320-326.
44. *Palella Jr F.J., Delaney K.M., Moorman A.C., et al.* Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators // *N Engl Med.* – 1998. – Vol. 338. – P.853-860.
45. *Pietersma F., Piriou E., Van Baarle D.* Immune surveillance of EBV-infected B cells and the development of non-Hodgkin lymphomas in immunocompromised patients // *Leuk Lymphoma.* – 2008. – Vol. 49. №6. – P.1028-1041.
46. *Piriou E., van Dort K., Nanlohy N.M., et al.* Loss of EBNA1-specific memory CD4+ and CD8+ T cells in HIV-infected patients progressing to AIDS-related non-Hodgkin lymphoma // *Blood.* – 2005. – Vol. 106. – P.3166-3174.
47. *Petrara M.R., Cattelan A.M., Zanchetta M., et al.* Epstein-Barr Virus load and immune activation in Human Immunodeficiency Virus type 1-infected patients // *Journal of Clinical Virology.* – 2012. – Vol. 53. – P.195-200.
48. *Rabkin Ch.S., Engels E.A., Landgren O., et al.* Circulating cytokine levels, Epstein-Barr viremia and risk of acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin lymphoma // *Am J Hematol.* – 2011. – Vol. 86. №10. – P.875-878.
49. *Riddler S.A., Breinig M.C., McKnight J.L.* Increased levels of circulating Epstein-Barr virus (EBV)-infected lymphocytes and decreased EBV nuclear antigen antibody responses are associated with the development of posttransplant lymphoproliferative disease in solid-organ transplant recipients // *Blood.* – 1994. – Vol. 84. – P.972-984.
50. *Righetti E., Ballon G., Ometto L., et al.* Dynamics of Epstein-Barr virus in HIV-1-infected subjects on highly active antiretroviral therapy // *AIDS.* – 2002. – Vol. 16. – P.63-73.
51. *Rowe D.T., Qu L., Reyes J., Jabbour N., et al.* Use of quantitative competitive PCR to measure Epstein-Barr virus genome load in the peripheral blood of pediatric transplant patients with lymphoproliferative disorders // *J Clin Microbiol.* – 1997. – Vol. 35. – P.1612-1615.
52. *Schulz T.F., Boshoff C.H., Weiss R.A.* HIV infection and neoplasia // *Lancet.* – 1996. – Vol. 348. – P.587-591.
53. *Shibata D., Weiss L.M., Hernandez A.M., et al.* Epstein-Barr virus associated non-Hodgkin's lymphoma in patients with the human immunodeficiency virus // *Blood.* – 1993. – Vol. 81. – P.2102-2109.
54. *Simard E.P., Pfeiffer R.M., Engels E.A.* Cumulative incidence of cancer among individuals with Acquired Immunodeficiency Syndrome in the United States // *Cancer.* – 2011. – Vol. 117. – P.1089-1096.
55. *Stevens S.J., Blank B.S., Smits P.H., et al.* High Epstein-Barr virus (EBV) DNA loads in HIV-infected patients: Correlation with antiretroviral therapy and quantitative EBV serology // *AIDS.* – 2002. – Vol. 16. – P.993-1001.
56. *Thorley-Lawson D.A.* Epstein-Barr virus: exploiting the immune system // *Nature reviews.* – 2001. – Vol. 1. №1. – P.75-82.
57. *Thorley-Lawson D.A., Gross A.* Persistence of the Epstein-Barr virus and the origins of associated lymphomas // *N Engl J Med.* – 2004. – Vol. 350. – P.1328-1337.
58. *Van Baarle D., Wolthers K.C., Hovenkamp E., et al.* Absolute level of Epstein-Barr virus DNA in human immunodeficiency virus type 1 infection is not predictive of AIDS-related non-Hodgkin lymphoma // *J Infect Dis.* – 2002. – Vol. 186. – P.405-409.
59. *Van Baarle D., Hovenkamp E., Callan M.E., et al.* Dysfunctional Epstein-Barr virus (EBV)-specific CD8(+) T lymphocytes and increased EBV load in HIV-1 infected individuals progressing to AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma // *Blood.* – 2001. – Vol. 91. – P.146-155.
60. *Williams H., Macsween K., McAulay K., et al.* Analysis of immune activation and clinical events in acute infectious mononucleosis // *J Infect Dis.* – 2004. – Vol. 190. – P.63-71.

#### Информация об авторах:

Семенова Туяна Валерьевна – ассистент кафедры эпидемиологии Иркутского государственного медицинского университета, аспирант Университета Гренобль Альпы, Гренобль, Франция, исследовательская группа «структурная биология взаимодействий вируса и клетки хозяина» европейской молекулярной биологической лаборатории UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS, e-mail: touiana@list.ru; Ботвинкин Александр Дмитриевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии Иркутского государственного медицинского университета, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1, e-mail: botvinkin\_ismu@mail.ru; Жерми Рафаэль – д.м.н., доцент университета Гренобль Альпы, исследовательская группа «структурная биология взаимодействий вируса и клетки хозяина» европейской молекулярной биологической лаборатории UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS, врач вирусологической лаборатории госпитального университетского центра г. Гренобль, CS 102217, 38043, Grenoble Cedex 09, France, e-mail: RGerme@chu-grenoble.fr; Моран Патрис – д.м.н., профессор, преподаватель университета Гренобль Альпы, исследовательская группа «структурная биология взаимодействий вируса и клетки хозяина» европейской молекулярной биологической лаборатории UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS, заведующий вирусологической лабораторией госпитального университетского центра г. Гренобль, CS 102217, 38043, Grenoble Cedex 09, France, PMorand@chu-grenoble.fr.

#### Information About the Authors:

Semenova Touyana V. – Assistant Professor of Epidemiology, postgraduate student of Irkutsk State Medical University, Irkutsk, 664003, Krasnogo Vosstania st., 1; postgraduate student of University Grenoble Alpes, Unit of Virus Host Cell Interactions UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS, Grenoble, France, e-mail: touiana@list.ru; Botvinkin Alexandr D. – MD, PhD, DSc, Head of Epidemiology, Irkutsk State Medical University, Irkutsk, 664003, Krasnogo Vosstania st., 1; e-mail: botvinkin\_ismu@mail.ru; Germe Raphaële – PhD, Associate Professor of University Grenoble Alpes, Unit of Virus Host Cell Interactions UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS, doctor of Virology, Hospital Center University, CS 102217, 38043, Grenoble Cedex 09, France, e-mail: RGerme@chu-grenoble.fr; Morand Patrice – MD, PhD, Professor of University Grenoble Alpes, Unit of Virus Host Cell Interactions UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS, Head of Virology, Hospital Center University, CS 102217, 38043, Grenoble Cedex 09, France, e-mail: PMorand@chu-grenoble.fr.

## ПСИХОГЕННЫЕ НЕЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРИСТУПЫ

Владимир Станиславович Савков

(Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра медицинской экспертизы, зав. – д.м.н., доц. И.Л. Петрунько)

**Резюме.** В обзоре отражены клинические проблемы психогенных неэпилептических приступов (ПНЭП), нередко диагностируемых как эпилепсия. Ошибочность диагноза приводит к назначению бесполезных в этих случаях противосудорожных препаратов. Пациенты с ПНЭП имеют такой же уровень инвалидности, что и пациенты с эпилепсией. Часто они теряют свои рабочие места, семьи, лишаются водительских прав, что ухудшает качество их жизни. Ранняя диагностика, отмена противосудорожных средств и соответствующее лечение ПНЭП со стороны неврологов, психиатров и психологов может предотвратить значительный ятрогенный вред и улучшить качество жизни таких больных.

**Ключевые слова:** психогенные неэпилептические приступы, диагностика, лечение, прогноз.

## PSYCHOGENIC NON-EPILEPTIC ATTACK

V.S. Savkov

(Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia)

**Summary.** The review reflects the clinical problems of psychogenic non-epileptic seizures (PNEP), often diagnosed as epilepsy. A mistake in diagnosis leads to the prescription of useless in these cases antiepileptic drugs. Patients with PNEP have the same level of disability that patients with epilepsy. Often they lose their jobs, families, can be deprived of driving license, that makes worse their quality of life. Early diagnosis, cancel of antiepileptics and appropriate treatment PNEP by neurologists, psychiatrists and psychologists can prevent significant iatrogenic harm and improve the quality of life of these patients.

**Key words:** psychogenic non-epileptic seizures, diagnosis, treatment, prognosis.

Во время эпизодов психогенных неэпилептических приступов (ПНЭП) изменяется поведение человека, и они часто внешне выглядят как эпилептические припадки. ПНЭП могут имитировать эпилептический эпизод, сопровождающийся, например, расширением зрачков, недержанием мочи и кала, прикусом языка, телесными повреждениями [53]. Поэтому и опытные эпилептологи ошибаются в различении между психогенными и эпилептическими припадками с использованием видеозаписей в 20% - 30% случаев [46]. Лица, имеющие ПНЭП, могут иметь внутренние ощущения, которые напоминают те, что чувствуются во время эпилептического припадка. Разницу этих двух видов эпизодов часто бывает трудно распознать, просто наблюдая за происходящим. Но есть важное отличие. Так, если эпилептические припадки обусловлены аномальной, чрезмерной или гиперсинхронной активностью нейронов в мозге, то ПНЭП не связаны с воздействием электрических патологических изменений в мозге, они являются физическим или соматическим проявлением психических нарушений [21,65].

Заболеваемость ПНЭП составляет от 1,4 до 4 случаев на 100 тыс. населения в год, а распространенность – от 2 до 33 случаев на 100 тыс. населения в целом, то есть они встречаются с такой же частотой, как рассеянный склероз или невралгия тройничного нерва, что делает данную проблему неврологически значимой [11,75,79]. При этом 70% составляют женщины. От 5 до 10% пациентов, наблюдающихся в амбулаторных условиях, с диагнозом «эпилепсия» и от 20 до 30% пациентов, направленных в эпилептологические стационарные центры с фармакорезистентной эпилепсией, имеют ПНЭП [4, 21,43]. От 20 до 50% госпитализаций в больницы с «эпилептическим статусом», на самом деле имеют диссоциативные судороги, или «псевдостатус» [42,62]. Но вместе с тем, около 10% пациентов с ПНЭП имеют также эпилептические припадки [10,52].

Когда ПНЭП ошибочно диагностируется как эпилепсия, пациенты подвержены риску длительного, ненужного и, прежде всего, неэффективного лечения противосудорожными препаратами, включая ургентное назначение антиконвульсантов и проведение искусственной вентиляции легких [41,49,61]. Эти пре-

параты не уменьшают количество психогенных судорожных инцидентов, что может быть расценено как резистентная к противосудорожным препаратам эпилепсия, вызывающая необходимость повышения дозировки антиэпилептических препаратов. К сожалению, ошибочность диагностики и необоснованные экономические затраты продолжают оставаться достаточно высокими и в наше время, при этом около 3/4 всех пациентов с ПНЭП первоначально получали противосудорожные препараты [69].

С момента начала заболевания до момента постановки окончательного диагноза проходит в среднем 7-10 лет [7,22,65]. Так, например, в Германии средний интервал между первыми проявлениями ПНЭП и постановкой правильного диагноза составляет 7,2 года [62,63]. Около 75% пациентов, изначально получавших противосудорожные препараты, имели риски побочных эффектов [65]. Оценки ежегодных расходов на ошибочный диагноз ПНЭП в 1990-х годах были в диапазоне от 0,5 до 4 млрд долл. США [59]. М.Е. Lancman и соавт. (1995) подсчитали, что на пациентов с ПНЭП в среднем было потрачено 15 000 долл. США на ненадлежащую медицинскую помощь.

Симптомы ПНЭП обычно отражают психологический конфликт или психическое расстройство. Поэтому около 90% больных ПНЭП имеют сопутствующие психические расстройства, такие как депрессия, тревога, соматоформные расстройства, расстройства личности, посттравматического стрессового расстройства [36]. Таким образом, врачи должны быть ознакомлены с клиническими проявлениями ПНЭП, чтобы адекватно распознавать и лечить данное заболевание.

### Клиника ПНЭП

Для ПНЭП нет патогномичных симптомов или признаков [59]; клинически они могут имитировать все признаки и симптомы эпилептических припадков [38]. Диагноз ПНЭП основывается на интеграции многочисленных данных, в том числе на тщательном сборе анамнеза, показаниях свидетелей, параклинических данных. В большинстве случаев врач не является свидетелем пароксизмальных состояний, поэтому видеозаписи (например, на мобильном телефоне или видеокамере) могут быть полезны, чтобы поставить правильный

диагноз. В настоящее время «золотым стандартом» для постановки правильного диагноза считается интенсивный видео-мониторинг ЭЭГ [77]. Однако данная процедура является дорогостоящей, трудоемкой и не всегда доступной.

Клинически некоторые ПНЭП могут быть внешне походить на генерализованные судороги (по аналогии с «grand-mal» – эпилептическими припадками), которые характеризуются падением и судорожными подергиваниями всего тела. Другие походят на малые припадки (или «petitmal»), при которых на короткое время суживается сознание или внимание, при этом взгляд устремлен в пространство, больной на вопросы не отвечает, на внешние раздражители не реагирует.

T. Betts и S. Borden (1992) классифицировали некоторые атаки, наблюдаемые у пациентов с ПНЭП, как «обмороки», «вспышки гнева» и «ареактивный тип» атак. При «обморочных» атаках пациенты падают на пол, как бы из-за развития слабости, и лежат с закрытыми глазами, судорог не отмечается. Затем больные приходят в себя с быстрой нормализацией общего состояния. При «вспышках гнева» пациенты издают крик, падают, могут ударить, укусить, часто кричат, рычат или плачут. Атаки «ареактивного типа» чаще всего развиваются ночью, но могут быть и в течение дня (тогда больной падает). Тело больного деревенеет, развивается задержка дыхания, возникают стоны, тело выгибается в виде дуги и возникают толчкообразные движения таза.

G. Gröppel и соавт. (2000) при длительном видео-ЭЭГ мониторинге выделили три кластера симптомов. Первый кластер – «психогенные двигательные приступы», характеризуется клоническими и гипермоторными движениями верхних и/или нижних конечностей, толчкообразными движениями таза, движениями головы и постуральным тонусом головы. Второй кластер – «психогенные малые моторные приступы» или «дрожание судороги», включает в себя дрожание верхних и/или нижних конечностей. Третий кластер – «психогенные атонические приступы», единственным симптомом которых является атония и падение на пол.

Существует ряд клинических признаков, которые позволяют заподозрить ПНЭП. Их можно разделить на четыре группы: общие признаки, предиктальные, иктальные и постиктальные особенности ПНЭП [2].

**1. Общие характерные особенности ПНЭП.** Наводить на ПНЭП могут следующие сведения: частые приступы – несколько приступов в день в течение большинства дней; частая смена врачей; частые вызовы скорой помощи, включая нередкие госпитализации; неэффективность противосудорожных препаратов или парадоксальное увеличение частоты приступов в ответ на их применение [25,33,62,68,70,80]; наличие конкретных триггеров (таких как психологический стресс, конфликт) и сопутствующих психических расстройств (например, депрессия, тревога, посттравматическое стрессовое расстройство, пограничные расстройства личности, другие диссоциативные и конверсионные расстройства) [22,47,67]; нет серьезных травм от приступов (например, ожогов, как это бывает при истинной эпилепсии); высокая частота приступов не соответствует тяжести состояния больного (т.е. отсутствует неврологическая симптоматика и снижение интеллекта); вторичные нормальные или неспецифические изменения на обычной ЭЭГ. В анамнезе могут присутствовать сведения о физическом или сексуальном насилии в детстве [3,30,60]. ПНЭП нередко сосуществуют с такими коморбидными диагнозами, как фибромиалгия, хроническая боль, синдром раздраженного кишечника или хроническая усталость [15,58]. В поведении пациента отмечается чрезмерная драматизация или равнодушие (LaBelle безразличие). Иногда имеется «модель» с настоящим заболеванием (например, знакомые или родственники такого пациента страдают эпилепсией).

**2. Предиктальные особенности ПНЭП.** ПНЭП обычно начинаются постепенно при наличии свидетелей

[15,54,78]. ПНЭП никогда не возникают во время сна в отличие от эпилепсии [5,82]. Иногда состояние таких пациентов перед началом приступа напоминает нормальный сон (т.е. лежат неподвижно и глаза закрыты), однако ЭЭГ в этот период фиксирует активные признаки бодрствования (альфа-ритм, быстрое движение глаз и активную электромиографию). Эти проявления имеют чувствительность 56% и специфичность 100% [12].

**3. Иктальные события.** Движения верхних и нижних конечностей во время ПНЭП асинхронные, противофазные в клонической фазе (специфичность 93-96%), нестереотипные, которые изменяются во время эпизода; при этом двигательная активность волнообразно нарастает и убывает [26,37,57]. Могут наблюдаться дистонические позы, включая опистотонус (выгнутая спина), тазовые движения, особенно движения вперед [6,51]. Характерны движения головы или тела из стороны в сторону (специфичность 96-100%). ПНЭП могут сопровождаться вокализацией, например: плачем, рыданием, стоном, криком, иктальным заиканием и постиктальным шепотом [18,81]. При эпилептических судорогах тонико-клонические движения обычно симметричны, кратковременные, отсутствует вокализация или может отмечаться только вначале припадка [30]. Приступ плача является довольно специфичным для ПНЭП, хотя его чувствительность представляется низкой [4]. Укусы языка, если это происходит при ПНЭП, то они, как правило, наблюдаются на кончике языка, а не на его сторонах, как это бывает при генерализованных тонико-клонических судорогах, и обычно в тонической фазе [16,27]. Реже при ПНЭП могут быть укусы щеки, губы, ссадины на конечностях. Во время ПНЭП пациенты обычно сохраняют контроль над функцией мочевого пузыря и кишечника в отличие от больных эпилепсией. Однако недержание мочи в момент эпизода не исключает ПНЭП; кроме того, мочеиспускание может произойти и при обмороке. Поэтому имеется мало доказательств, подтверждающих полезность этого клинического признака в распознавании ПНЭП или эпилепсии.

Другой общей чертой ПНЭП является охранный поведенческий во время приступов. Так, например, пациент, имеющий эпизод ПНЭП, обычно не потеряет равновесие и не упадет внезапно на пол, если эпизод начнется во время сидения на стуле; а при поднятии руки пациента вверх и опускании ее на лицо, он отведет ее в сторону. Кроме того, при ПНЭП сознание больного в иктальном периоде колеблется, 48% пациентов могут следовать простым инструкциям со стороны наблюдателя, чего не могут сделать больные с эпилепсией [9]. Во время припадка лицо пациента с ПНЭП краснеет или бледнеет, но не бывает синюшным или багрово-синюшным, как при эпилептическом приступе.

У трети пациентов с ПНЭП отмечаются неэпилептические ауры (в виде необычных запахов, тошноты, «кручения» в животе, нечеткости зрения и мерцающих пятен) без каких-либо внешних проявлений и изменений на ЭЭГ, ЭКГ [72]. Luciana D'alesio и соавт. (2006) выделяют три типа неэпилептической ауры при ПНЭП: соматическая аура (головная боль, головокружение, приливы, вегетативные симптомы), сенсорная аура (различные виды галлюцинаций или иллюзий), психическая аура (психологические симптомы в виде тревоги, страха и других эмоций).

Продолжительность приступа при ПНЭП, как правило, более длительная – от нескольких минут до нескольких часов [24,37,44]. При приступе, продолжающемся более 3 минут, есть веские основания предполагать о наличии ПНЭП. Эпилептические припадки обычно не превышают 2 минут. Но вместе с тем, следует отметить, что иногда эпилептический приступ может длиться более чем 2 минуты, а ПНЭП могут не превышать и 1 минуты.

При ПНЭП глаза обычно закрыты, пациент противится попыткам врача раскрыть веки. Существуют хорошие доказательства, что закрытие глаз во время при-

ступа позволяет отличить ПНЭП от эпилептического приступа [26,27,29,34,76]. Закрытие глаз обладало 96% чувствительностью и 98% специфичностью для диагностики ПНЭП; а иктальное открытие глаз в начале приступа составило 98% чувствительности и 96% специфичности для установления истинного эпилептического приступа. При ПНЭП сохранена реакция зрачков на свет, не изменен и роговичный рефлекс.

**4. Постиктальные особенности.** При ПНЭП отсутствуют такие постиктальные симптомы, как спутанность сознания, мышечная боль, усталость, тяжелое, храпящее дыхание или слюнотечение (которые более характерны для эпилептического приступа). Пациент может припомнить эпизоды событий, происходящие в иктальный период, чего не бывает при эпилептических приступах. Поверхностное, нерегулярное и тихое постиктальное дыхание, которое длится короткий период (около 1 минуты), указывает в пользу ПНЭП. По данным A. Avbersek и S. Sisodiya (2010), постепенное начало, отсутствие стереотипии приступа, недержание мочи, укус языка, опистотонус, вращение или обмолот движений являются недостаточными признаками, чтобы отличить ПНЭП от эпилепсии. Тазовые движения встречаются не только при ПНЭП, но могут наблюдаться при лобной и височной эпилепсии [39].

#### Диагностика

Диагноз ПНЭП или эпилепсии – это постепенный, поэтапный процесс, а не отдельное событие. Даже иногда видео-ЭЭГ не может подтвердить наличие ПНЭП, так как они могут встречаться очень редко или не быть зафиксированы в период пребывания в стационаре. При диагностической неопределенности между эпилептическими и неэпилептическими событиями предлагается использовать термин «неклассифицированные пароксизмальные приступы», чтобы избежать постановку ложных диагнозов и продолжить динамическое наблюдение с целью установления точного диагноза [8]. Диагностика ПНЭП включает две стадии: 1) клиническое подозрение и 2) подтверждение диагноза. ПНЭП, как правило, отражают текущие или латентные психические расстройства, поэтому важен междисциплинарный подход с проведением неврологической и психиатрической экспертиз. Таким образом, точное выявление и диагностика ПНЭП – это задача для неврологов и психиатров. Диагноз ПНЭП опирается на исключение эпилепсии. Необходимо отметить, что наличие неврологических заболеваний в анамнезе (история легких травм головы, нейропсихологического дефицита, умственной отсталости, менингита, арахноидальной кисты, внутричерепной операции и т.д.) не исключает ПНЭП. У пациентов с ПНЭП нередко выявляется мозговая органическая дисфункция; поэтому и неспецифические изменения на ЭЭГ у них обнаруживаются в 1,8 раза чаще, чем у здоровых лиц [64]. Вопрос о лечении следует принимать только после постановки правильного диагноза, так как неверный диагноз приводит к более неблагоприятным последствиям, нежели задержка лечения. Так, ежегодные экономические затраты на неэпилептические пароксизмы, диагностируемые как эпилептические, составляют в США 4 миллиарда долларов в год [59]. Существует ложное мнение, что пропустить диагноз «эпилепсия» несет серьезные риски, а откладывание лечения противозепилептическими препаратами ухудшает прогноз и увеличивает вероятность развития «хронической эпилепсии». Однако факты не подтверждают данную точку зрения [74]. На данное время нет никаких доказательств, что немедленное лечение противозепилептическими препаратами положительно влияет на долгосрочный результат; а ретроспективные и проспективные обсервационные исследования указывают, что прогноз для развития хронической эпилепсии не изменяется посредством раннего вмешательства.

**Анамнез.** Диагноз «эпилепсия» – это, прежде всего, клинический диагноз. Анамнестические данные являются более важными в постановке правильного

диагноза, чем рутинная ЭЭГ, которая, к сожалению, нередко переоценивается или неправильно интерпретируется [13]. Необходимо подробно задокументировать продромальные симптомы, способствующие факторы, время и обстановку, в которой происходят припадки, их продолжительность, точный характер движений во время судорог, открыты или закрыты были глаза в этот период, постприступное состояние, частота и повторяемость пароксизмальных проявлений. Указывать на возможный неэпилептический характер приступов могут следующие признаки: разнообразие и переменные припадки (эпилептический приступ обычно стереотипный); отсутствие типичной для эпилепсии последовательности – кратковременной тонической фазы и более длительной клонической фазы; отсутствие симптома Бабинского; меняющийся уровень сознания; эмоциональные или ситуационные триггеры для возникновения приступов. Если приступы продолжаются более чем 2 минуты, то они должны быть проверены на ПНЭП [71], а длительностью свыше 10 минут наводят на мысль о наличии ПНЭП [31].

**Лабораторно-инструментальные методы диагностики.** Лабораторные исследования применяются для исключения нарушений обмена веществ или токсических влияний, которые могут вызывать судороги (например, гипонатриемия, гипогликемия, лекарственные препараты). Измерения базовых уровней пролактина сыворотки крови, креатиновой киназы полезны для выявления тонико-клонических судорог, но в меньшей степени информативны при других формах припадков. Однако, в целом, они имеют малую чувствительность и практическую ценность, чтобы полностью исключить эпилептические припадки. На МРТ при ПНЭП, чаще всего, изменений нет; но в 10% (в зависимости от истории болезни) могут быть обнаружены изменения в виде глиозных изменений, кист в паутинной оболочке, изменений в белом веществе, венозных ангиом, атрофии в гиппокампе. Поэтому наличие органических изменений при проведении нейровизуализационных методов исследования (МРТ, МСКТ) не должны исключать ПНЭП, если они твердо подтверждены с помощью видео-ЭЭГ.

Обычная ЭЭГ, проведенная в амбулаторных условиях, из-за низкой чувствительности имеет малую практическую ценность для исключения или подтверждения ПНЭП. ЭЭГ может быть полезной для классификации эпилепсии, но она бывает нормальной у пациентов с эпилепсией и показывает аномальную ЭЭГ-картину у пациентов без эпилепсии [14,35]. Однако неоднократная нормальная ЭЭГ в случае участвовавших приступов и резистентности к противосудорожным препаратам в большей степени свидетельствует в пользу ПНЭП [16]. В амбулаторных условиях возможно проведение краткосрочного видео-ЭЭГ-наблюдения с активацией. С этой целью используется гипервентиляция, световая стимуляция или введение физиологического раствора (как плацебо). Эти тесты позволяют провести дифференциальный диагноз между эпилепсией и ПНЭП у 70-80% больных, избегая длительного видео-ЭЭГ-мониторинга [16]. В этических целях пациенты должны быть проинформированы, что провокационные тесты необходимы для правильной постановки диагноза.

**Дифференциальная диагностика.** Дифференциальный диагноз проводится, прежде всего, с эпилепсией, реже – с обмороками (как неврологического, так и кардиологического происхождения), паническими приступами, транзиторными ишемическими атаками, мигренью, симуляцией. Особенно сложно дифференцировать ПНЭП и эпилептические припадки лобной доли. При последних во время приступа могут наблюдаться симптомы, сходные с ПНЭП, например двустороннее позерство или велосипедное движение, при нормальной (в некоторых случаях) иктальной ЭЭГ. Лобная эпилепсия имеет следующие характерные особенности: выраженная стереотипность приступов; внезапное начало приступов (чаще – без ауры); высокая частота приступов с

тенденцией к серийности; короткая продолжительность приступов – 30-60 сек.; выраженные, нередко необычные двигательные феномены (педальирование ногами, хаотичные движения, сложные жестовые автоматизмы); открытые глаза во время приступа; отсутствие или минимальная постприступная спутанность; нередко возникают во сне; быстрая вторичная генерализация.

#### Лечение

Следует отметить, что в настоящее время нет убедительных доказательств в поддержку использования какого-либо метода лечения пациентов с ПНЭП [55]. Лечение обычно начинается с постановки точного диагноза [48], и оно включает психиатрическую или психологическую диагностику потенциальных триггеров (то есть событий, ситуаций или эмоций, которые могут вызывать ПНЭП) и связанных с ними сопутствующих психических расстройств. Показано, что психотерапия (особенно когнитивная поведенческая терапия), а также лекарственные препараты (антидепрессанты, анксиолитики), направленные, конечно, не на основное заболевание, а на сопутствующие коморбидные расстройства, улучшают результаты по сравнению с пациентами, не получавшими никаких лечебных вмешательств [1,16]. Считается, что первым шагом в лечении ПНЭП – это доведение диагноза до больного и членов его семьи. При этом необходимо подчеркнуть, что имеющиеся приступы реальны, но они имеют психогенную природу и связаны со стрессом и эмоциональными переживаниями. Следующим этапом является постепенная отмена противоэpileптических препаратов под наблюдением специалистов, чтобы избежать синдрома отмены и сохранить приверженность к лечению со стороны психологически зависимых пациентов и их родственников. Дальнейший этап – это направление пациента к психиатру, не отказываясь полностью от наблюдения его со стороны невролога [73].

W. Shen и соавт. (1990) подготовили специальный протокол информирования родителей о диагнозе ПНЭП, который заключается в следующем: 1) Показать пациенту и его родственникам видеозапись приступа и убедиться в том, что они рассказывают именно о таких пароксизмах; 2) Сообщить родственникам «хорошие новости» о том, что приступы не эпилептические; 3) Сообщить им «плохие новости» о том, что пока не известна истинная причина приступов; 4) Посоветовать родственникам обратиться к психологу и психиатру; 5) Подчеркнуть, что данный диагноз не означает, что ребенок обязательно страдает психическим заболеванием; 6) Предположить, что больной может сам справиться с данными состояниями.

#### Прогноз

Клиническое течение ПНЭП у взрослых остается трудным или неопределенным [25,45,56,66,68]. Примерно у 70% пациентов приступы продолжают

по истечении 3 лет после постановки правильного диагноза и более половины из них остаются зависимыми от пособий по социальному страхованию [62]. Плохой прогноз при ПНЭП может включать в себя: принятие данного диагноза пациентом и родственниками; сопутствующие психические заболевания, включая расстройство личности; продолжительность заболевания (чем дольше больной лечится от эпилепсии, тем хуже прогноз); возраст старше 30 лет; сочетание ПНЭП и эпилепсии; дисфункциональную семью, которая поддерживает зависимость члена семьи от болезни [4]. Безработица и получение пособий по инвалидности также могут являться предикторами неблагоприятного исхода заболевания [56]. Отмечено, что дети имеют лучший прогноз, чем взрослые [83]. Более благоприятный прогноз – как у детей младшего возраста, так и подростков – отмечается при ранней диагностике, непродолжительном сроке заболевания, высоком уровне образования, четкой идентификации стрессорных триггеров заболевания. Отказ ходить в школу и продолжающиеся семейные конфликты оказывают неблагоприятное влияние на исход заболевания.

Таким образом, ПНЭП не вызваны аномальной (эпилептиформной) активностью головного мозга; они являются отражением психологического конфликта или психического расстройства. ПНЭП нередко ошибочно диагностируются как эпилептические приступы. Ошибочность диагноза приводит к назначению бесполезных в этих случаях противоэpileптических препаратов. Ранняя диагностика, отмена противоэpileптических средств и соответствующее лечение ПНЭП со стороны неврологов, психиатров и психологов может предотвратить значительный ятрогенный вред и улучшить качество жизни таких больных. Правильная диагностика должна базироваться на тщательном анамнезе, задокументированных приступах (с помощью, например, видеокамеры, мобильного телефона), ЭЭГ. Ошибочность диагноза эпилепсии является распространенным явлением. Поэтому постановка первоначального диагноза эпилепсии или ПНЭП или их переоценка при ошибочной постановке того или иного пароксизмального события требует коллегиального участия нескольких специалистов.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователь несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Автор самостоятельно участвовал в разработке концепции, дизайна исследования и написании рукописи. Автор не получал гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 12.06.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА – REFERENCES

1. Aboukasm A., Mahr G., Gahry B.R., et al. Retrospective analysis of the effects of psychotherapeutic interventions on outcomes of psychogenic nonepileptic seizures // *Epilepsia*. – 1998. – Vol. 39. №5. – P.470-473.
2. Ali S., Jabeen S., Arain A., et al. How to use your clinical judgement to screen for and diagnose psychogenic nonepileptic seizures without video electroencephalogram // *InnovClinNeurosci*. – 2011. – Vol. 8. №1. – P.29-35.
3. Alper K., Devinsky O., Perrine K., et al. Nonepileptic seizures and childhood sexual and physical abuse // *Neurology*. – 1993. – Vol. 43. №10. – P.1950-1953.
4. Alsaadi T.M., Marquez A.V. Psychogenic nonepileptic seizures // *Am Fam Physician*. – 2005. – Vol. 72. №5. – P.849-856.
5. Avbersek A., Sisodiya S. Does the primary literature provide support for clinical signs used to distinguish psychogenic nonepileptic seizures from epileptic seizures? // *JNeurolNeurosurg Psychiatry*. – 2010. – Vol. 81. №7. – P.719-725.
6. Azar N.J., Pitiyanuvath N., Vittal N.B., et al. A structured

questionnaire predicts if convulsions are epileptic or nonepileptic // *Epilepsy Behav*. – 2010. – Vol. 19. №3. – P.462-466.

7. Bailles E., Pintor L., Torres X., et al. Psychiatric disease in patients with psychogenic non-epileptic seizures referred from an epilepsy unit in a general hospital // *ActasEspPsiquiatr*. – 2004. – Vol. 32. №2. – P.76-81.

8. Beach R., Reading R. The importance of acknowledging clinical uncertainty in the diagnosis of epilepsy and non-epileptic events // *Arch Dis Child*. – 2005. – Vol. 90. №12. – P.1219-1222.

9. Bell W.L., Park Y.D., Thompson E.A., Radtke R.A. Ictal cognitive assessment of partial seizures and pseudoseizures // *Arch Neurol*. – 1998. – Vol. 55. №11. – P.1456-1459.

10. Benbadis S.R., Agrawal V., Tatum W.O. How many patients with psychogenic nonepileptic seizures also have epilepsy? // *Neurology*. – 2001. – Vol. 57. №5. – P.915-917.

11. Benbadis S.R., Hauser W.A. An estimate of the prevalence of psychogenic non-epileptic seizures // *Seizure*. – 2000. – Vol. 9. №4. – P.280-281.

12. Benbadis S.R., Lancman M.E., King L.M., Swanson S.J. Preictal pseudo-sleep: a new finding in psychogenic seizures // *Neurology*. – 1996. – Vol. 47. №1. – P.63-67.
13. Benbadis S.R., Lin K. Errors in EEG interpretation and misdiagnosis of epilepsy. Which EEG patterns are overread? // *Eur Neurol*. – 2008. – Vol. 59. №5. – P.267-271.
14. Benbadis S.R., Tatum W.O. Overinterpretation of EEGs and misdiagnosis of epilepsy // *J Clin Neurophysiol*. – 2003. – Vol. 20. №1. – P.42-44.
15. Benbadis S.R. A spell in the epilepsy clinic and a history of "chronic pain" or "fibromyalgia" independently predict a diagnosis of psychogenic seizures // *Epilepsy Behav*. – 2005. – Vol. 6. №2. – P.264-265.
16. Benbadis S.R. Nonepileptic behavioral disorders: diagnosis and treatment // *Continuum (Minneapolis)*. – 2013. – Vol. 19. №3. – P.715-729.
17. Benbadis S. The differential diagnosis of epilepsy: a critical review // *Epilepsy Behav*. – 2009. – Vol. 15. №1. – P.15-21.
18. Bergen D., Ristanovic R. Weeping as a common element of pseudoseizures // *Arch Neurol*. – 1993. – Vol. 50. №10. – P.1059-1060.
19. Betts T., Boden S. Diagnosis, management and prognosis of a group of 128 patients with non-epileptic attack disorder. Part I // *Seizure*. – 1992. – Vol. 1. №1. – P.19-26.
20. Bodde N.M., van der Kruijs S.J., Ijff D.M., et al. Subgroup classification in patients with psychogenic non-epileptic seizures // *Epilepsy Behav*. – 2013. – Vol. 26. №3. – P.279-289.
21. Bowman E.S., Coons P.M. The differential diagnosis of epilepsy, pseudoseizures, dissociative identity disorder, and dissociative disorder not otherwise specified // *Bull Menninger Clin*. – 2000. – Vol. 64. №2. – P.164-180.
22. Bowman E.S., Markand O.N. Psychodynamics and psychiatric diagnoses of pseudoseizure subjects // *Am J Psychiatry*. – 1996. – Vol. 153. №1. – P.57-63.
23. Bowman E.S. Etiology and clinical course of pseudoseizures. Relationship to trauma, depression, and dissociation // *Psychosomatics*. – 1993. – Vol. 34. №4. – P.333-342.
24. Brown M.C., Levin B.E., Ramsay R.E., et al. Characteristics of patients with nonepileptic seizures // *J Epilepsy*. – 1991. – Vol. 4. №4. – P.225-229.
25. Carton S., Thompson P., Duncan J. Non-epileptic seizures: patients under-standing and reaction to the diagnosis and impact on outcome // *Seizure*. – 2003. – Vol. 12. №5. – P.287-294.
26. Chen D.K., Graber K.D., Anderson C.T., et al. Sensitivity and specificity of video alone versus electroencephalography alone for the diagnosis of partial seizures // *Epilepsy Behav*. – 2008. – Vol. 13. №1. – P.115-118.
27. Chung S.S., Gerber P., Kirlin K.A. Ictal eye closure is a reliable indicator for psychogenic nonepileptic seizures // *Neurology*. – 2006. – Vol. 66. №11. – P.1730-1731.
28. D'Alessio L., Giagante B., Oddo S., et al. Psychiatric disorders in patients with psychogenic non-epileptic seizures, with and without comorbid epilepsy // *Seizure*. – 2006. – Vol. 15. №5. – P.333-339.
29. DeToledo J.C., Ramsay R.E. Patterns of involvement of facial muscles during epileptic and nonepileptic events: review of 654 events // *Neurology*. – 1996. – Vol. 47. №3. – P.621-625.
30. Duncan R., Oto M. Predictors of antecedent factors in psychogenic nonepileptic attacks: multivariate analysis // *Neurology*. – 2008. – Vol. 71. №13. – P.1000-1005.
31. Dworetzky B.A., Mortati K.A., Rossetti A.O., et al. Clinical characteristics of psychogenic nonepileptic seizure status in the long-term monitoring unit // *Epilepsy Behav*. – 2006. – Vol. 9. №2. – P.335-338.
32. Elzawahry H., Do C.S., Lin K., Benbadis S.R. The diagnostic utility of the ictal cry // *Epilepsy Behav*. – 2010. – Vol. 18. №3. – P.306-307.
33. Ettinger A.B., Devinsky O., Weisbrot D.M., et al. A comprehensive profile of clinical, psychiatric, and psychosocial characteristics of patients with psychogenic nonepileptic seizures // *Epilepsia*. – 1999. – Vol. 40. №9. – P.1292-1298.
34. Flugel D., Bauer J., Kaseborn U., et al. Closed eyes during a seizure indicate psychogenic etiology: a study with suggestive seizure provocation // *J Epilepsy*. – 1996. – Vol. 9. №3. – P.165-169.
35. Fowle A.J., Binnie C.D. Uses and abuses of the EEG in epilepsy // *Epilepsia*. – 2000. – Vol. 41(suppl. 3). – P.10-18.
36. Fritzsche K., Baumann K., Schulze-Bonhage A. Dissociative seizures: a manual for neurologists for communicating the diagnosis // *Nervenarzt*. – 2013. – Vol. 84. №1. – P.7-13.
37. Gates J.R., Ramani V., Whalen S., Loewenson R. Ictal characteristics of pseudoseizures // *Arch Neurol*. – 1985. – Vol. 42. №12. – P.1183-1187.
38. Gates J.R. Epidemiology and classification of non-epileptic events. In: *Non-Epileptic Seizures*, 2-nd Ed. Edited by Gates J.R., Rowan A.J. – Boston, Butterworth-Heinemann, 2000. – P.3-14.
39. Geyer J.D., Payne T.A., Drury I. The value of pelvic thrusting in the diagnosis of seizures and pseudoseizures // *Neurology*. – 2000. – Vol. 54. №1. – P.227-229.
40. Groppe G., Kapitany T., Baumgartner C. Cluster analysis of clinical seizure semiology of psychogenic non-epileptic seizures // *Epilepsia*. – 2000. – Vol. 41. №5. – P.610-614.
41. Gunatilake S.B., De Silva H.J., Ranasinghe G. Twenty-seven venous cut downs to treat pseudostatus epilepticus // *Seizure*. – 1997. – Vol. 6. №1. – P.71-72.
42. Howells J., Owen L., Chadwick D.W. Pseudostatus epilepticus // *Q. J. Med.* – 1989. – Vol. 71. №266. – P.473-475.
43. Iriarte J., Parra J., Urrestarazu E., Kuyk J. Controversies in the diagnosis and management of psychogenic pseudoseizures // *Epilepsy Behav*. – 2003. – Vol. 4. №3. – P.354-359.
44. Jedrzejczak J., Owczarek K., Majkowski J. Psychogenic pseudoepileptic seizures: clinical and electroencephalogram (EEG) video-tape recordings // *Eur J Neurol*. – 1999. – Vol. 6. №4. – P.473-479.
45. Kanner A.M., Parra J., Frey M., Stebbins G., Pierre-Louis S., Iriarte J. Psychiatric and neurologic predictors of psychogenic pseudoseizure outcome // *Neurology*. – 1999. – Vol. 53. №5. – P.933-938.
46. King D.W., Gallagher B.B., Murvin A.J., et al. Pseudoseizures: diagnostic evaluation // *Neurology*. – 1982. – Vol. 32. №1. – P.18-23.
47. Lacey C., Cook M., Salzberg M. The neurologist, psychogenic nonepileptic seizures, and borderline personality disorder // *Epilepsy Behav*. – 2007. – Vol. 11. №4. – P.492-498.
48. LaFrance W.C. Jr., Baker G.A., Duncan R., et al. Minimum requirements for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures: a staged approach: a report from the International League Against Epilepsy Nonepileptic Seizures Task Force // *Epilepsia*. – 2013. – Vol. 54. №11. – P.2005-2018.
49. LaFrance W.C. Jr., Benbadis S.R. Avoiding the costs of unrecognized psychological nonepileptic seizures // *Neurology*. – 2006. – Vol. 66. №11. – P.1620-1621.
50. Lancman M., Gibson P., Ascanope J., Brotherton T. Financial cost of delayed diagnosis of pseudoseizures // *Epilepsia*. – 1995. – Vol. 36 (Suppl. 3). – P.179.
51. Leis A.A., Ross M.A., Summers A.K. Psychogenic seizures: ictal characteristics and diagnostic pitfalls // *Neurology*. – 1992. – Vol. 42. №1. – P.95-99.
52. Lesser R.P., Lueders H., Dinner D.S. Evidence for epilepsy is rare in patients with psychogenic seizures // *Neurology*. – 1983. – Vol. 33. №4. – P.502-504.
53. Lesser R.P. *Psychogenic seizures*. – Edinburgh: Churchill Livingstone, 1985. – P.273-296.
54. Luther J.S., McNamara J.O., Carwile S., et al. Pseudoepileptic seizures: methods and video analysis to aid diagnosis // *Ann Neurol*. – 1982. – Vol. 12. №5. – P.458-462.
55. Martlew J., Pulman J., Marson A.G. Psychological and behavioural treatments for adults with non-epileptic attack disorder // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2014. – Issue 2.
56. McKenzie P., Oto M., Russell A., et al. Early outcomes and predictors in 260 patients with psychogenic nonepileptic attacks // *Neurology*. – 2010. – Vol. 74. №1. – P.64-69.
57. Meierkord H., Will B., Fish D., Shorvon S. The clinical features and prognosis of pseudoseizures diagnosed using video-EEG telemetry // *Neurology*. – 1991. – Vol. 41. №10. – P.1643-1646.
58. Mökleby K., Blomhoff S., Malt U.F., et al. Psychiatric comorbidity and hostility in patients with psychogenic nonepileptic seizures compared with somatoform disorders and healthy controls // *Epilepsia*. – 2002. – Vol. 43. №2. – P.193-198.
59. Nowack W.J. Epilepsy: a costly misdiagnosis // *Clin Electroencephalogr*. – 1997. – Vol. 28. №4. – P.225-228.
60. Paras M.L., Murad M.H., Chen L.P., et al. Sexual abuse and lifetime diagnosis of somatic disorders: a systematic review and meta-analysis // *JAMA*. – 2009. – Vol. 302. №5. – P.550-561.
61. Reuber M., Baker G.A., Gill R., et al. Failure to recognize psychogenic nonepileptic seizures may cause death // *Neurology*. – 2004. – Vol. 62. №5. – P.834-835.
62. Reuber M., Elger C.E. Psychogenic nonepileptic seizures: review and update // *Epilepsy Behav*. – 2003. – Vol. 4. №3. – P.205-216.

63. Reuber M., Fernandez G., Bauer J., et al. Diagnostic delay in psychogenic nonepileptic seizures // *Neurology*. – 2002. – Vol. 58. №3. – P.493-495.
64. Reuber M., Fernandez G., Bauer J., et al. Interictal EEG abnormalities in patients with psychogenic nonepileptic seizures // *Epilepsia*. – 2002. – Vol. 43. №9. – P.1013-1020.
65. Reuber M., House A.O. Treating patients with psychogenic non-epileptic seizures // *Curr Opin Neurol*. – 2002. – Vol. 15. №2. – P.207-211.
66. Reuber M., Mitchell A.J., Howlett S., Elger C.E. Measuring outcome in psychogenic nonepileptic seizures: how relevant is seizure remission? // *Epilepsia*. – 2005. – Vol. 46. №11. – P.1788-1795.
67. Reuber M., Pukrop R., Bauer J., et al. Multidimensional assessment of personality in patients with psychogenic nonepileptic seizures // *J NeurolNeurosurg Psychiatry*. – 2004. – Vol. 75. №5. – P.743-748.
68. Reuber M., Pukrop R., Bauer J., et al. Outcome in psychogenic nonepileptic seizures: 1 to 10-year follow-up in 164 patients // *Ann Neurol*. – 2003. – Vol. 53. №3. – P.305-311.
69. Reuber M. The etiology of psychogenic non-epileptic seizures: toward a bi-opsychosocial model // *NeurolClin*. – 2009. – Vol. 27. №4. – P.909-924.
70. Scheepers B., Budd S., Curry S., et al. Non-epileptic attack disorder: a clinical audit // *Seizure*. – 1994. – Vol. 3. №2. – P.129-134.
71. Selwa L.M., Geyer J., Nikakhtar N., et al. Nonepileptic seizure outcome varies by type of spell and duration of illness // *Epilepsia*. – 2000. – Vol. 41. №10. – P.1330-1334.
72. Seneviratne U., Reutens D., D'Souza W. Stereotypy of psychogenic nonepileptic seizures: Insights from video-EEG monitoring // *Epilepsia*. – 2010. – Vol. 51. №7. – P.1159-1168.
73. Shen W., Bowman E.S., Markand O.N. Presenting the diagnosis of pseudoseizure // *Neurology*. – 1990. – Vol. 40. №5. – P.756-759.
74. Shinnar S., Berg A.T. Does antiepileptic drug therapy prevent the development of chronic epilepsy? // *Epilepsia*. – 1996. – Vol. 37. №8. – P.7010-708.
75. Sigurdardottir K.R., Olafsson E. Incidence of psychogenic seizures in adults: a population-based study in Iceland // *Epilepsia*. – 1998. – Vol. 39. №7. – P.749-752.
76. Syed T.U., Arozullah A.M., Suci G.P., et al. Do observer and self-reports of ictal eye closure predict psychogenic nonepileptic seizures? // *Epilepsia*. – 2008. – Vol. 49. №5. – P.898-904.
77. Syed T.U., LaFrance W.C. Jr, Kahriman E.S., et al. Can semiology predict psychogenic nonepileptic seizures? A prospective study // *Ann Neurol*. – 2011. – Vol. 69. №6. – P.997-1004.
78. Szabó L., Siegler Z., Zubek L., et al. A detailed semiologic analysis of childhood psychogenic nonepileptic seizures // *Epilepsia*. – 2012. – Vol. 53. №3. – P.565-570.
79. Szaflarski J.P., Ficker D.M., Cahill W.T., et al. Four-year incidence of psychogenic nonepileptic seizures in adults in Hamilton County, OH // *Neurology*. – 2000. – Vol. 55. №10. – P.1561-1563.
80. Szaflarski J.P., Hughes C., Szaflarski M., et al. Quality of life in psychogenic nonepileptic seizures // *Epilepsia*. – 2003. – Vol. 44. №2. – P.236-242.
81. Vossler D.G., Haltiner A.M., Schepp S.K., et al. Ictal stuttering: a sign suggestive of psychogenic nonepileptic seizures // *Neurology*. – 2004. – Vol. 63. №3. – P.516-519.
82. Woollacott I.O., Scott C., Fish D.R., et al. When do psychogenic nonepileptic seizures occur on a video/EEG telemetry unit? // *Epilepsy Behav*. – 2010. – Vol. 17. №2. – P.228-235.
83. Wyllie E., Freidman D., Luders H., et al. Outcome of psychogenic seizures in children and adolescents compared to adults // *Neurology*. – 1991. – Vol. 41. №5. – P.742-744.

#### Информация об авторе:

Савков Владимир Станиславович – к.м.н., доцент кафедры медицинской экспертизы, 664049. г. Иркутск, Юбилейный, 100, ГБОУ ДПО ИГМАПО Министерства Здравоохранения РФ; тел.: 8-914-9383064; e-mail: mr.savkov1955@mail.ru

#### Information About the Author:

Savkov Vladimir Stanislavovich - PhD, Associate Professor of Department, 664049. Irkutsk, Jubilee, 100, IGMAPO; Tel.: 8-914-9383064; e-mail: mr.savkov1955@mail.ru

© СЕМЕНОВ Ю.А., ЧУЛКОВ В.С., МОСКВИЧЕВА М.Г., САХАРОВА В.В. – 2015  
УДК 618.39

### ФАКТОРЫ РИСКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Юрий Алексеевич Семенов<sup>1</sup>, Василий Сергеевич Чулков<sup>2</sup>,

Марина Геннадьевна Москвичева<sup>2</sup>, Виктория Владиславовна Сахарова<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>Областной перинатальный центр, Челябинск, гл. врач – к.м.н. Ю.А. Семёнов; <sup>2</sup>Южно-Уральский государственный медицинский университет, и.о. ректора – д.м.н., проф. И.И. Долгушин, кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н., проф. С.П. Сеницын, кафедра общественного здоровья факультета ДПО, зав. – д.м.н., доц. М.Г. Москвичева; <sup>3</sup>Министерство здравоохранения Челябинской области, министр – д.м.н. С.Л. Кремлев)

**Резюме.** Проведен литературный обзор факторов, определяющих вероятность возникновения преждевременных родов. Проанализированы факторы, имеющие значение в генезе спонтанных и индуцированных преждевременных родов. Показана роль материнских характеристик, включая возраст, этническую принадлежность, уровень образования, социально-экономические факторы, акушерский анамнез, соматические заболевания, вредные привычки, особенности течения беременности. Проанализирована роль инфекционных факторов: инфекции мочевыводящих путей, бактериальный вагиноз, ВИЧ-инфекция и сифилис. Систематический анализ изучаемых факторов позволит проводить оценку исходов беременности и определить направления и мероприятия по профилактике преждевременных родов.

**Ключевые слова:** беременность, преждевременные роды, перинатальная смертность, факторы риска, ВИЧ-инфекция, сифилис, инфекции мочевыводящих путей, бактериальный вагиноз.

### RISK FACTORS OF PREMATURE BIRTH (REVIEW)

U.A. Semenov<sup>1</sup>, V.S. Chulkov<sup>2</sup>, M.G. Moskvicheva<sup>2</sup>, V.V. Sakharova<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>Regional Perinatal Center, <sup>2</sup>South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia,

<sup>3</sup>The Ministry of Health of the Chelyabinsk region, Russia)

**Summary.** We reviewed risk factors of premature birth. We analyzed factors of spontaneous and induced preterm births. It was shown the role of maternal characteristics, including age, ethnicity, the level of education, socio-economic factors, obstetric history, physical illness, pernicious habits, especially during pregnancy. The role of infectious factors: urinary tract infection, bacterial vaginosis, HIV and syphilis was determined. Systematic analysis of the studied factors allows to assess

pregnancy outcomes and identify directions and activities for the prevention of preterm birth.

**Key words:** pregnancy, premature delivery, perinatal death.

Частота преждевременных родов (ПР) в мире колеблется от 5 до 12% и не имеет тенденции к снижению на протяжении последних 20 лет. Актуальность данной проблемы обусловлена тем, что ПР определяют уровень перинатальной заболеваемости и смертности [19]. У недоношенных детей резко возрастает частота нарушений функции дыхания, развития бронхолегочной дисплазии, сепсиса, внутрижелудочковых кровоизлияний, а в дальнейшем – детского церебрального паралича, что в конечном итоге приводит к стойким расстройствам здоровья с нарушением поведенческих и когнитивных функций вплоть до инвалидности. На долю недоношенных детей приходится до 50% случаев мертворождений, 60-70% – ранней неонатальной и 65-75% – детской смертности; недоношенные дети рождаются мертвыми в 8-13 раз чаще по сравнению с доношенными, в 20-30 раз чаще умирают на первой неделе жизни [3]. Перинатальная смертность при преждевременных родах в 33 раза выше, чем при родах в срок. Проблема преждевременных родов имеет и психосоциальный аспект, так как рождение неполноценного ребенка, его болезнь или смерть являются тяжелой психологической травмой.

Наиболее значимыми факторами со стороны матери, определяющими вероятность возникновения преждевременных родов, являются возраст, уровень образования, социально-экономические факторы, акушерский анамнез, соматические заболевания, вредные привычки, особенности течения данной беременности [9]. Завершение беременности преждевременными родами можно ожидать у женщин с высокими психоэмоциональными нагрузками в повседневной жизни. Если ситуативная тревожность у большинства женщин группы риска расценивается как низкая, личностная тревожность, напротив, чаще обозначается как средняя и высокая. Беременность при этом выступает как дополнительный стрессовый фактор, на который пациентки реагируют соответственно своим индивидуальным особенностям [6]. Вклад различных факторов может также отличаться в зависимости от географического региона и этнической принадлежности.

Недоношенность представляет серьезную социальную проблему в связи с большими трудовыми и экономическими затратами, связанными с выхаживанием этих детей, а также значительной долей их среди инвалидов детства и больных с хронической патологией [5].

С апреля 2012 г. в России введены новые критерии живорождения – масса тела плода от 500 г и срок беременности 22 и более недели [1]. Соответственно этим критериям, прерывания беременности на сроке 22-27 недель, трактованные до 2011 г. как «поздний аборт», с апреля 2012 г. считаются и учитываются как сверхранние преждевременные роды [4]. Эта реформа сопровождается реструктуризацией исходов зарегистрированных беременностей – родов и аборт, а также числа родившихся и умерших детей по весовым категориям. Уровень перинатальной смертности (ПС) в акушерских стационарах в 2012 г. увеличился на 45,1% за счет учета детей массой тела 500-999 г и составил 9,75 на 1000 родившихся живыми и мертвыми против уровня 6,72‰ в 2011 г., определявшегося среди детей массой тела 1000 г и более. При сравнении показателей ПС для детей массой тела 1000 г и более выявляется увеличение в 2012 г. уровня мертворождения (с 4,62 в 2011 г. до 4,79‰) и ПС (с 6,72 до 6,82‰), что может свидетельствовать о более значимой регистрации погибших детей при новых критериях живорождения [8].

На протяжении многих лет отечественные и зарубежные акушеры исследуют причины невынашивания беременности, так как это является чрезвычайно важным с практической точки зрения. Зная причины и понимая механизмы развития прерывания беременности,

можно более успешно проводить патогенетическое лечение на стадии угрозы прерывания беременности [7].

Профилактика преждевременных родов является чрезвычайно сложной и трудно решаемой проблемой. Профилактика недоношенности заключается в рациональном ведении женщины с самого начала беременности. Более детальное обследование и лечение женщины с высоким инфекционным индексом позволяет снизить процент преждевременных родов инфекционного генеза. Улучшению течения беременности и состояния плода способствует своевременная диагностика и лечение плацентарной недостаточности. Своевременная диагностика и коррекция истмико-цервикальной недостаточности, применение акушерского pessaria приводят к статистически значимому снижению частоты преждевременных родов.

Новая стратегическая задача состоит в оценке того, как подход типа «первичной профилактики» (выявление и устранение факторов риска среди всех женщин, планирующих беременность, с целью профилактики невынашивания) может снизить частоту преждевременных родов. Вторичная профилактика проводится женщинам из группы риска при наличии нескольких отягощающих факторов (например, профилактическое наложение швов при невынашивании и многоплодной беременности). Третичная профилактика проводится после начала родовой деятельности, чтобы отсрочить роды и улучшить прогноз для новорожденного.

Принципиальные особенности здоровья детей – высокая демографическая значимость в формировании уровня общественного здоровья, социальная обусловленность и зависимость от качества медицинской помощи – определяют ответственность общества в целом и его медико-социальных институтов за максимальное сохранение репродуктивного, интеллектуального и физического потенциала рождающегося поколения. Необоснованная перинатальная и младенческая смертность или утрата здоровья детей представляет собой невосполнимую потерю потенциала демографического развития страны, и укрепление здоровья детей является важной составляющей национальной безопасности.

Проблема дальнейшего снижения репродуктивных потерь, прежде всего за счет эффективных медико-социальных мероприятий и повышения качества медицинской помощи, является приоритетной задачей современного общества.

Преждевременные роды представляют собой синдром, вызванный различными причинами. По механизму наступления выделяют: 1) спонтанные ПР – вследствие регулярной родовой деятельности при целом плодном пузыре (40-50%) или излитии околоплодных вод при отсутствии регулярной родовой деятельности (25-40%); 2) индуцированные ПР (20-30%), представляющие собой досрочное родоразрешение в плановом порядке или по экстренным показаниям как со стороны матери (тяжелые экстрагенитальные заболевания с декомпенсацией), осложнения беременности (тяжелая преэклампсия/эклампсия, HELLP-синдром, внутрипеченочный холестаз беременных, отслойка плаценты, разрыв матки и др.), так и со стороны плода (прогрессирующее ухудшение состояния, антенатальная гибель плода) [4,13,20].

Спонтанные ПР – процесс, обусловленный взаимодействием многих факторов, вызывающих изменения сократительной деятельности матки и приводящих к рождению ребенка на сроке до 37 недель. Предикторы спонтанных ПР меняются в зависимости от гестационного возраста [34], социальных и экологических факторов, хотя примерно в 50% случаев причина остается неизвестной [29]. Материнская история спонтанных ПР является значимым фактором риска, обусловлен-



ным взаимодействием генетических, эпигенетических и экологических (внешних) факторов риска [33]. Многие материнские факторы, включая молодой (<18 лет) и старший возраст (>34 лет), небольшой временной промежуток между беременностями, низкий индекс массы тела, также были связаны с увеличением риска спонтанных ПР [19,30].

Еще одним важным фактором является многоплодная беременность, увеличивающая риск ПР почти в 10 раз по сравнению с одноплодной беременностью [15]. Частота многоплодных беременностей различается между этническими группами и варьирует от 1 случая на 40 беременностей в Западной Африке до 1 на 200 беременностей – в Японии. Большой вклад в увеличение частоты многоплодных беременностей вносит применение вспомогательных репродуктивных технологий [18]. Так, например, в Англии и Уэльсе, Франции и Соединенных Штатах сообщили об увеличении рождения близнецов на 50-60% с середины 1970-х годов до 1998 года, а в некоторых странах (например, в Республике Корея) отмечается даже более высокая частота прироста [14]. В некоторых странах существуют ограничения по числу переносимых эмбрионов в цикле экстракорпорального оплодотворения, что может изменить эту тенденцию [23], в то время как другие страны продолжают сообщать об увеличении частоты рождения близнецов [27,28]. Учитывая большое количество осложнений и менее благоприятные исходы при многоплодных беременностях, рекомендуется отказываться от подсадки двух и более эмбрионов при ВРТ и использовать технологию селективной подсадки одного эмбриона [2].

Важную роль в возникновении ПР играет инфекция. Инфекции мочевыводящих путей, бактериальный вагиноз, ВИЧ-инфекция и сифилис связаны с повышенным риском преждевременных родов [21]. Кроме того, недавно было показано, что возникновение цервикальной недостаточности ассоциировано с внутриматочной инфекцией и воспалением с вторичным преждевременным укорочением шейки матки [26].

Некоторые особенности образа жизни вносят вклад в развитие спонтанных ПР. К ним относятся стресс, чрезмерная физическая активность и длительное нахождение в положении стоя [30]. Курение и злоупотребление алкоголем, а также заболевания пародонта также были связаны с повышенным риском преждевременных родов [21].

При беременности плодом мужского пола ПР встречаются несколько чаще (около 55% всех ПР) [35] и ассоциируются с более высоким риском смерти, по сравнению с рождением девочек [25].

Роль этнической принадлежности как фактора ПР широко обсуждается, хотя доказательства взаимосвязи срока родов с этнической группой сообщались во многих популяционных исследованиях, начиная с 1970 года [13]. Несмотря на то, что эти ассоциации были связаны с социально-экономическими факторами и особенно-

стями образа жизни, недавние исследования предполагают роль генетической составляющей. Так, например, дети африканской расы, как правило, рождаются раньше, чем дети кавказской группы [32,34]. Тем не менее, даже с учетом меньшего гестационного возраста, новорожденные африканского происхождения имеют меньшую частоту респираторного дистресс-синдрома [17], у них ниже показатели неонатальной смертности [12], и они реже требуют особого ухода в сравнении с детьми кавказской расы [34].

Частота и причины индуцированных ПР более вариабельны. Наименьшие показатели отмечаются в странах с низкой частотой наблюдения женщин во время беременности и невысокой частотой кесарева сечения (менее чем 5% в большинстве африканских стран). Тем не менее, в недавнем исследовании, проведенном в Соединенных Штатах Америки, более половины всех женщин были родоразрешены досрочно на сроках 34-36 недель беременности при отсутствии определенных медицинских показаний [22]. Определенный вклад в частоту ПР могут вносить ошибки с определением гестационного возраста [31].

Соматические заболевания матери (например, заболевания почек, артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет) увеличивают риск акушерских осложнений (например, преэклампсии) и, соответственно, частоту индуцированных ПР [10,11,16]. Всемирная эпидемия ожирения и сахарного диабета, таким образом, становится все более важным фактором развития ПР. В одном регионе Великобритании 17% всех детей от матерей с сахарным диабетом родились преждевременно, что более чем в два раза превышало общепопуляционную частоту [34]. Сочетание материнских и плодовых факторов риска наиболее часто отмечается в ситуациях после лечения бесплодия, что, увеличивает риск как спонтанных, так и индуцированных преждевременных родов [24,31].

В настоящее время накоплено достаточно данных, чтобы уменьшить ежегодное бремя 15 миллионов ПР и более одного миллиона случаев смерти новорожденных во всем мире. Это непременно требует систематизации данных для адекватной оценки исходов родов, прогнозирования ПР и эффективности инновационных программ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Байбарина Е.Н., Шувалова М.П., Сорокина З.Х. и др. Переход Российской Федерации на международные критерии регистрации рождения детей: взгляд организатора здравоохранения // Акушерство и гинекология. – 2011. – №6. – С.4-8.
2. Кузнецов К.С. Исходы беременностей у женщин при использовании вспомогательных репродуктивных технологий // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – №6. – С.1180.
3. Кулаков В.И., Серов В.Н., Сидельникова В.М. Преждевременные роды – тактика ведения с учетом срока гестации // Журнал акушерство и женские болезни. – 2002. – №2. – С.13-17.
4. Письмо Министерства здравоохранения N 15-4/10 2-9480 от 17.12.2013 г., с приложением Клинических рекомендаций МЗ РФ (протокол лечения) «Преждевременные роды» от 5.12.2013.

5. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Плеханова А.Г. и др. Проблемы преждевременных родов в современном акушерстве // Практическая медицина. – 2010. – №4 (43). – С.7-12.
6. Семенова М.В., Набеева Д.А. Психологические особенности и состояние здоровья беременных женщин, угрожаемых на преждевременные роды // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №3. – С.66.
7. Серов В.Н., Тютюнник В.Л., Балушкина А.А. Способы терапии угрожающих преждевременных родов // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – №18. – С.20-25.
8. Суханова Л.П. Исходы беременности и перинатальные потери при новых критериях рождения // Социальные аспекты здоровья населения. – 2013. – №3 (31). – С.7.
9. Ходжаева З.С., Федотовская О.И., Донников А.Е. Клинико-анамнестические особенности женщин с идиопатическими преждевременными родами на примере славян-

ской // Акушерство и гинекология. – 2014. – №3. – С.28-32.

10. Чулков В.С. Артериальная гипертензия у беременных с факторами тромботического риска: клиническое течение, состояние гемостаза и функции эндотелия: Дисс. ... канд. мед. наук. – Челябинск, 2009. – 157 с.

11. Чулков В.С., Синицын С.П., Вереина Н.К. Течение беременности и родов, показатели гемостаза у женщин с избыточной массой тела и ожирением // Акушерство и гинекология. – 2011. – №1. – С.22-26.

12. Alexander G.R., Kogan M., Bader D., et al. US birth weight/gestational age-specific neonatal mortality: 1995-1997 rates for whites, hispanics, and blacks. – 2003. – Vol. 111. – P.61-66.

13. Ananth C.V., Vintzileos A.M. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes // J. Matern. Fetal Neonatal. Med. – 2006. – Vol. 19. – P.773-782.

14. Blondel B., Kaminski M. Trends in the occurrence, determinants, and consequences of multiple births // Semin. Perinatol. – 2002. – Vol. 26. – P.239-249.

15. Blondel B., Macfarlane A., Gissler M., et al. Preterm birth and multiple pregnancy in European countries participating in the PERISTAT project // BJOG. – 2006. – Vol. 113. – P.528-535.

16. Chulkov V.S., Vereina N.K., Sinitsyn S.P., et al. Cardiovascular risk factors, renin-angiotensin system gene polymorphisms, pregnancy course and outcomes in women with different forms of hypertension // Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health. – 2015. – Vol. 5. – P.210-211. – Abstracts from the European Congress of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy, 24-26 September 2015, Budapest, Hungary.

17. Farrell P.M., Wood R.E. Epidemiology of hyaline membrane disease in the United States: analysis of national mortality statistics // Pediatrics. – 1976. – Vol. 58. – P.167-176.

18. Felberbaum R.E. Multiple pregnancies after assisted reproduction – international comparison // Reprod. Biomed. Online. – 2007. – Vol. 15. Suppl 3. – P.53-60.

19. Goldenberg R.L., Culhane J.F., Iams J.D., et al. Epidemiology and causes of preterm birth // Lancet. – 2008. – Vol. 371. – P.75-84.

20. Goldenberg R.L., Gravett M.G., Iams J.D., et al. The preterm birth syndrome: issues to consider in creating a classification system // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol. 206. – P.113-118.

21. Gravett M.G., Rubens C.E., Nunes T.M. Global report on preterm birth and stillbirth (2 of 7): discovery science // BMC Pregnancy Childbirth. – 2010. – Vol. 10. Suppl 1. – P.S2.

22. Gyamfi-Bannerman C., Fuchs K.M., Young O.M., et al. Nonspontaneous late preterm birth: etiology and outcomes // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 205. – P.451-456.

23. Kaprio J. M.R. Demographic trends in Nordic countries. In Multiple Pregnancy: Epidemiology, Gestation & Perinatal Conditions. – 2nd edition. – London: Taylor & Francis, 2005. – P.22-25.

24. Kalra S.K., Molinaro T.A. The association of in vitro fertilization and perinatal morbidity // Semin. Reprod. Med. – 2008. – Vol. 26. – P.423-435.

25. Kent A.L., Wright I.M., Abdel-Latif M.E. Mortality and adverse neurologic outcomes are greater in preterm male infants // Pediatrics. – 2012. – Vol. 129. – P.124-131.

26. Lee S.E., Romero R., Park C.W., et al. The frequency and significance of intraamniotic inflammation in patients with cervical insufficiency // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2008. – Vol. 198. – P.631-638.

27. Lim J.W. The changing trends in live birth statistics in Korea, 1970 to 2010 // Korean J. Pediatr. – 2011. – Vol. 54. – P.429-435.

28. Martin J.A., Hamilton B.E., Sutton P.D., et al. Births: final data for 2008 // Natl. Vital. Stat. Rep. – 2010. – Vol. 59. №1. – P.3-71.

29. Menon R. Preterm birth: a global burden on maternal and child health // Pathog. Glob. Health. – 2012. – Vol. 106. №3. – P.139-140.

30. Muglia L.J., Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 362. – P.529-535.

31. Mukhopadhyay N., Arulkumaran S. Reproductive outcomes after in-vitro fertilization // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 19. – P.113-119.

32. Patel R.R., Steer P., Doyle P., et al. Does gestation vary by ethnic group? A London-based study of over 122,000 pregnancies with spontaneous onset of labour // Int. J. Epidemiol. – 2004. – Vol. 33. – P.107-113.

33. Plunkett J., Muglia L.J. Genetic contributions to preterm birth: implications from epidemiological and genetic association studies // Ann. Med. – 2008. – Vol. 40. №3. – P.167-195.

34. Steer P. The epidemiology of preterm labour // BJOG. – 2005. – Vol. 112. Suppl. 1. – P.1-3.

35. Zeitlin J., Saurel-Cubizolles M.J., De Mouzon J., et al. Fetal sex and preterm birth: are males at greater risk? // Hum. Reprod. – 2002. – Vol. 17. – P.2762-2768.

## REFERENCES

1. Baibarina E.N., Shuvalov M.P., Sorokin Z.H., et al. The transition of the Russian Federation to the international criteria for birth registration: gaze organizer // Akusherstvo i ginekologija. – 2011. – №6. – P.4-8. (in Russian)

2. Kovalenko K.S. The outcomes of pregnancies in women using assisted reproductive technologies // Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. – 2014. – №6. – P.1180. (in Russian)

3. Kulakov V.I., Serov V.N., Sidelnikova V.M. Premature birth – tactics based on gestational age // Zhurnal akusherstvo i zhenskoe bolezni. – 2002. – №2. – P.13-17. (in Russian)

4. Letter of the Ministry of Health N 15-4 / 10 2-9480 from 12.17.2013, at the application of clinical guidelines Ministry of Health Russian Federation (treatment protocol) «Premature birth» from 05.12.2013. (in Russian)

5. Savelyeva G.M., Shalina R.I., Plekhanova A.G., et al. The problems of premature birth in modern obstetrics // Prakticheskaja medicina. – 2010. – №4 (43). – P.7-12. (in Russian)

6. Semenova M.V., Nabeeva D.A. Psychological characteristics and the state of health of pregnant women, threatened to prematurity // Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. – 2015. – №3. – P.66. (in Russian)

7. Serov V.N., Tyutyunnik V.L., Balushkina A.A. Methods of treatment of threatening preterm labor // Jeffektivnaja farmakoterapija. – 2013. – №18. – P.20-25. (in Russian)

8. Sukhanova L.P. Pregnancy outcomes and perinatal losses in the context of new birth criteria // Social'nye aspekty zdorov'ja naselenija. – 2013. – №3 (31). – P.7. (in Russian)

9. Khodjaeva Z.S., Fedotovskaya O.I., Donnikov A.E. Clinical and anamnestic characteristics of women with idiopathic preterm labor in case of a Slavic population // Akusherstvo i ginekologija. – 2014. – №3. – P.28-32. (in Russian)

10. Chulkov V.S. Arterial hypertension in pregnant women with thrombotic risk factors: clinical course, hemostasis and

endothelial function: a thesis for the degree of candidate of medical sciences. – Chelyabinsk, 2009. – 157 p. (in Russian)

11. Chulkov V.S., Sinitsyn S.P., Vereina N.K. The course of pregnancy and childbirth, hemostasis in women with overweight and obesity // Akusherstvo i ginekologija. – 2011. – №1. – P.22-26. (in Russian)

12. Alexander G.R., Kogan M., Bader D., et al. US birth weight/gestational age-specific neonatal mortality: 1995-1997 rates for whites, hispanics, and blacks. – 2003. – Vol. 111. – P.61-66.

13. Ananth C.V., Vintzileos A.M. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes // J. Matern. Fetal Neonatal. Med. – 2006. – Vol. 19. – P.773-782.

14. Blondel B., Kaminski M. Trends in the occurrence, determinants, and consequences of multiple births // Semin. Perinatol. – 2002. – Vol. 26. – P.239-249.

15. Blondel B., Macfarlane A., Gissler M., et al. Preterm birth and multiple pregnancy in European countries participating in the PERISTAT project // BJOG. – 2006. – Vol. 113. – P.528-535.

16. Chulkov V.S., Vereina N.K., Sinitsyn S.P., et al. Cardiovascular risk factors, renin-angiotensin system gene polymorphisms, pregnancy course and outcomes in women with different forms of hypertension // Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health. – 2015. – Vol. 5. – P.210-211. – Abstracts from the European Congress of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy, 24-26 September 2015, Budapest, Hungary.

17. Farrell P.M., Wood R.E. Epidemiology of hyaline membrane disease in the United States: analysis of national mortality statistics // Pediatrics. – 1976. – Vol. 58. – P.167-176.

18. Felberbaum R.E. Multiple pregnancies after assisted reproduction – international comparison // Reprod. Biomed. Online. – 2007. – Vol. 15. Suppl 3. – P.53-60.

19. Goldenberg R.L., Culhane J.F., Iams J.D., et al. Epidemiology

- and causes of preterm birth // *Lancet*. – 2008. – Vol. 371. – P.75-84.
20. Goldenberg R.L., Gravett M.G., Iams J.D., et al. The preterm birth syndrome: issues to consider in creating a classification system // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 206. – P.113-118.
21. Gravett M.G., Rubens C.E., Nunes T.M. Global report on preterm birth and stillbirth (2 of 7): discovery science // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2010. – Vol. 10. Suppl 1. – P.S2.
22. Gyamfi-Bannerman C., Fuchs K.M., Young O.M., et al. Nonspontaneous late preterm birth: etiology and outcomes // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 205. – P.e451-456.
23. Kaprio J. M.R. Demographic trends in Nordic countries. In *Multiple Pregnancy: Epidemiology, Gestation & Perinatal Conditions*. – 2nd edition. – London: Taylor & Francis, 2005. – P.22-25.
24. Kalra S.K., Molinaro T.A. The association of in vitro fertilization and perinatal morbidity // *Semin. Reprod. Med.* – 2008. – Vol. 26. – P.423-435.
25. Kent A.L., Wright I.M., Abdel-Latif M.E. Mortality and adverse neurologic outcomes are greater in preterm male infants // *Pediatrics*. – 2012. – Vol. 129. – P.124-131.
26. Lee S.E., Romero R., Park C.W., et al. The frequency and significance of intraamniotic inflammation in patients with cervical insufficiency // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 198. – P.e631-638.
27. Lim J.W. The changing trends in live birth statistics in Korea, 1970 to 2010 // *Korean J. Pediatr.* – 2011. – Vol. 54. – P.429-435.
28. Martin J.A., Hamilton B.E., Sutton P.D., et al. Births: final data for 2008 // *Natl. Vital. Stat. Rep.* – 2010. – Vol. 59. №1. – P.3-71.
29. Menon R. Preterm birth: a global burden on maternal and child health // *Pathog. Glob. Health*. – 2012. – Vol. 106. №3. – P.139-140.
30. Muglia L.J., Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362. – P.529-535.
31. Mukhopadhyaya N., Arulkumaran S. Reproductive outcomes after in-vitro fertilization // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol. 19. – P.113-119.
32. Patel R.R., Steer P., Doyle P., et al. Does gestation vary by ethnic group? A London-based study of over 122,000 pregnancies with spontaneous onset of labour // *Int. J. Epidemiol.* – 2004. – Vol. 33. – P.107-113.
33. Plunkett J., Muglia L.J. Genetic contributions to preterm birth: implications from epidemiological and genetic association studies // *Ann. Med.* – 2008. – Vol. 40. №3. – P.167-195.
34. Steer P. The epidemiology of preterm labour // *BJOG*. – 2005. – Vol. 112. Suppl. 1. – P.1-3.
35. Zeitlin J., Saurel-Cubizolles M.J., De Mouzon J., et al. Fetal sex and preterm birth: are males at greater risk? // *Hum. Reprod.* – 2002. – Vol. 17. – P.2762-2768.

#### Информация об авторах:

Семенов Юрий Алексеевич – к.м.н., главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Областной перинатальный центр», главный внештатный акушер-гинеколог Министерства здравоохранения Челябинской области; Чулков Василий Сергеевич – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, тел.: (351) 2536911, e-mail: vschulkov@rambler.ru; Москвичева Марина Геннадьевна – д.м.н., проректор по дополнительному профессиональному образованию и взаимодействию с учебно-производственными базами, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения факультета дополнительного образования; Сахарова Виктория Владисловна – к.м.н., заместитель министра здравоохранения Челябинской области.

#### Information About the Authors:

Semenov Yuri A. – MD, PhD, chief medical officer of the Regional Perinatal Center, the main freelance gynecologist Ministry of Health of the Chelyabinsk region; Chulkov Vasily S. – MD, PhD, Associate Professor of Faculty Therapy Department of South Ural State Medical University (Chelyabinsk), 454092, Chelyabinsk, Vorovsky str., 64 Phone: (351) 2536911, e-mail: vschulkov@rambler.ru; Moskvicheva Marina G. – MD, PhD, DSc, vice-rector for additional professional education and interaction with educational and industrial bases, Head of the Department of Public Health and Health Faculty of South Ural State Medical University; Sakharova Victoria Vladislavovna – MD, PhD, Deputy Minister of Health of the Chelyabinsk region.

© ГУЦОЛ Л.О., МИНАКИНА Л.Н., НЕПОМНЯЩИХ С.Ф., ЕГОРОВА И.Э., ЯСЬКО М.В. – 2015  
УДК 577.2

### ОСНОВНЫЕ БЕЛКИ ЭКСЦИЗИОННОЙ РЕПАРАЦИИ НУКЛЕОТИДОВ У ЧЕЛОВЕКА

Людмила Олеговна Гуцол, Лилия Николаевна Минакина, Светлана Фёдоровна Непомнящих, Ирина Эдуардовна Егорова, Михаил Владимирович Ясько  
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н. проф. И.В. Малов)

**Резюме.** Главным механизмом, удаляющим массивные повреждения ДНК, является эксцизионная репарация нуклеотидов. Этот тип репарации активен как в нетранскрибируемых участках, так и в транскрибируемых участках ДНК. Механизм репарации не зависит от иницирующего фактора. На цепи ДНК в месте повреждения формируется ТФИИ-комплекс, который поддерживает работу геликаз, раскручивающих спираль, и нуклеаз, осуществляющих разрез. Сшивание вновь синтезированного участка осуществляют лигазы: ДНК-лигаза I, ДНК-лигаза IIIα и XRCC1.

**Ключевые слова:** повреждения ДНК, NER, репарация ДНК, эксцизионная репарация нуклеотидов.

#### KEY NUCLEOTIDE EXCISION REPAIR PROTEINS IN HUMANS

L.O. Gutsol, L.N. Minakina, S.F. Nepomniashikh, I.E. Egorova, M.V. Yasko  
(Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** The main mechanism that removes massive DNA lesions is a nucleotide excision repair. This type of repair is active both in non-transcribed and in transcribed DNA sites. The repair mechanism does not depend on the initiating factor. TFIID complex is formed on the DNA chain in vicinity of a lesion, and this complex supports functioning of helicase enzymes which unwind the DNA helix and nucleases which perform the incision. DNA ligase I, DNA ligase IIIα and XRCC1 perform fixing of the nick left after repair.

**Key words:** DNA damage, NER, DNA repair, nucleotide excision repair.

Универсальным механизмом репарации ДНК является эксцизионная репарация нуклеотидов (nucleotide excision repair, NER). NER одним и тем же набором ферментов может распознавать самые разнообразные

повреждения, искажающие спираль ДНК. При этом повреждение не обладает сходной химической структурой, но их объединяет то, что все они дестабилизируют двойную спираль ДНК и являются массивными [13].

Белки, реализующие NER, вначале распознают повреждение, затем раскручивают молекулу ДНК, удаляют олигонуклеотид, содержащий поврежденный нуклеотид, восстанавливают последовательность нуклеотидов на поврежденной нити и сшивают молекулу. Низкая специфичность этого вида репарации определяется тем, что удаляется не только модифицированный нуклеотид, а цепочка нуклеотидов, в ряду которых находится и поврежденный. Мутации некоторых белков, участвующих в NER, приводят к развитию пигментной ксеродермы, синдрому Коккейна и трихотиодистрофии. Эти заболевания дали названия некоторым группам ферментов, реализующим эксцизионную репарацию нуклеотидов: XP – xeroderma pigmentosum, TTD – trichothiodystrophy, CS – Cockayne syndrome.

На этапе распознавания повреждения различают два варианта эксцизионной репарации нуклеотидов: 1) NER, реализуемая по всему геному, и 2) NER, связанная с транскрипцией [8,11].

1) NER по всему геному – GG-NER (global genome nucleotide excision repair). При этом виде NER поиск и удаление объемных повреждений осуществляется во всем геноме, включая нетранскрибируемые участки и молчащий хроматин. GG-NER инициируется комплексом XPC/HR23B/CEN2 (XP complementation group C, Rad23 homolog B, Centrin-2, – белок XP с комплементарной группой C; гомолог B белка Rad 23; центрин-2).

В этом комплексе HR23B и CEN2 являются вспомогательными белками, которые увеличивают срочность и прочность связывания XPC с поврежденной спиралью ДНК. Оба этих белка присутствуют в клетке в парциальном избытке, и их истощение делает клетку чувствительной к ультрафиолету (УФ) [19]. Помимо этих белков, ДНК-связывающая способность XPC в целом коррелирует со степенью искажения спирали ДНК [24]. Белок HR23B, кроме структурной, имеет также и более специфическую функцию, стимулируя процесс опознания повреждений. После опознания повреждения HR23B диссоциирует от XPC [2,17].

Комплекс XPC/HR23B постоянно движется вдоль молекулы ДНК, распознает повреждения и служит основой, на которой осуществляется сборка ключевых факторов, реализующих удаление повреждения и репарацию этого участка. При этом элемент XPC распознаёт термодинамически неустойчивый участок молекулы [28].

XPC имеет два основных функциональных домена [16]. ДНК-связывающий домен, неспецифичный как к последовательности связываемой ДНК, так и к типу повреждения, состоит, в свою очередь, из трансглутамаза-гомологичного домена и  $\beta$ -шпилька-домена (BHD1), закоривающего белок на ДНК. Двойной  $\beta$ -шпилька-домен (BHD2/3) связывает неповрежденную нить ДНК, не вступая с повреждением в прямой контакт и вместо этого охватывая два нуклеотида, расположенные напротив повреждения. Этот «карман связывания» специфичен для неповрежденной ДНК и не мог бы вместить массивные аддукты. Таким образом, XPC прикрепляется только к неповрежденной нити ДНК. Такой характер связывания делает возможным для XPC связывать большое разнообразие структурно различных массивных повреждений [15].

2) NER, связанная с транскрипцией — TC-NER (transcription-coupled nucleotide excision repair). В этом случае поиск и удаление объемных повреждений осуществляется в транскрибируемых участках. Иницируется TC-NER остановкой РНК-полимеразы II перед поврежденным участком ДНК [7]. Затем белки CSA и CSB вытесняют РНК-полимеразу, освобождая место повреждения для белков NER [11]. Комплекс белков TFIIH способствует переключению с РНК-полимеразного комплекса на комплекс NER. При этом

транскрипционный аппарат не разрушается. После завершения репарации к цепи ДНК вновь присоединяются CSA и CSB и транскрипция РНК-полимеразным комплексом продолжается [30].

Независимо от способа распознавания повреждения и инициации репарации, процесс восстановления нативной структуры ДНК реализуется по одному механизму [8,11].

Рядом с поврежденным нуклеотидом собирается мультифункциональный транскрипционный фактор TFIIH (multi-functional transcription factor), состоящий из 10 белков [5]. Затем, две ассоциированные с TFIIH АТФ-зависимые геликазы XPB и XPD раскручивают спираль ДНК и образуют «пузырь» длиной примерно в 30 нуклеотидов по обеим сторонам от повреждения [7,11,29].

Как XPB, так и XPD являются каталитическими ферментами, служащими движущей силой всего TFIIH в NER. Роль остальных субъединиц также постепенно начинает проясняться. Показано, что p52 стимулирует активность XPB, а p44 тесно взаимодействует с XPD и также стимулирует его деятельность [3]. Неожиданно важной оказалась роль p8, самой маленькой из субъединиц. В её отсутствие нарушается разделение двойной спирали ДНК и присоединение XPA [4].

Присоединением XPD завершается сборка первичного комплекса NER. Далее к участку повреждения независимо друг от друга присоединяются XPA, RPA и XPG, а XPC-HR23B на этом этапе от комплекса отделяется. Центральным элементом комплекса теперь служит XPA [9]. Этот белок взаимодействует практически со всеми остальными и его вероятная роль заключается в том, чтобы все части комплекса NER находились на своих местах к тому моменту, как будет произведен надрез.

Особенно тесно XPA сотрудничает с белком RPA, связывающим однонитевую ДНК и состоящим из трех субъединиц (RPA70, RPA32 и RPA14). Считается, что XPA и RPA совместно связываются с ДНК [23]. Оптимальный участок связывания ДНК для RPA состоит примерно из 30 нуклеотидов, то есть как раз такой, какой подвергается вырезанию при NER. Полагают, что RPA прикрепляется к неповрежденной нити ДНК, и тем самым помогает двум эндонуклеазам ERCC1-XPF и XPG разместиться на их субстрате – поврежденной нити ДНК. RPA играет важную роль в координации событий эксцизии и репаративного синтеза [22].

После завершения сборки комплекса XPG производит разрез ДНК с 3'-конца, после чего он разрезает 5'-конец. С другой стороны, недавнее исследование предполагает, что первой разрез совершает как раз ERCC1-XPF, для чего ему требуется присутствие, но не активность XPG [6].

Это подтверждается сведениями о том, что репаративный синтез может начаться и пройти до половины длины заполняемого разрыва ещё до инцизии ДНК ферментом XPG [27].

Инцизия рестриктазой XPF оставляет свободную 3'-гидроксильную группу, от которой репликационный механизм может сразу начать репаративный синтез. Напротив, разрезание XPG оставляет после себя 5'-фосфат, который не может служить началом для синтеза и необходим только на этапе лигирования [10].

Комплекс из TFIIH, XPA, RPA и XPG относительно устойчив и эксцизия запускается только после присоединения ERCC1-XPF, которая рекрутируется белком XPA [21].

После вырезания поврежденного олигонуклеотида, он остаётся связанным с TFIIH. Затем TFIIH присоединяет АТФ, а от олигонуклеотида освобождается. Освободившийся олигонуклеотид связывается с RPA и впоследствии подвергается разложению [14].

На основании исследований *in vitro* считалось, что заполнение разрыва происходит с участием обычных факторов репликации: ДНК-полимераз  $\delta$  и  $\epsilon$ , скользящего «зажима» PCNA, пентамера RFC, который уста-

навливают «зажим» и RPA [1,25]. Недавние исследования показали, что этот процесс на самом деле более сложен. Первой неожиданностью оказалось участие подверженной частым ошибкам ДНК-полимеразы  $\kappa$ . Предполагается, что она работает совместно с ДНК-полимеразой  $\delta$ . Совместно эти две полимеразы осуществляют приблизительно 50% NER. Остальные 50%, вероятно, производит ДНК-полимераза  $\epsilon$ .

Для того, чтобы принимать участие в NER, каждая из трёх ДНК-полимераз требует своих факторов-партнеров. Для активации полимеразы  $\delta$  необходимы RFC и PCNA. Для полимеразы  $\kappa$  – PCNA и XRCC1 (белок, участвующий в BER). Для полимеразы  $\epsilon$  – модифицированная форма RFC, содержащая Ctf18. Отличаются ли чем-либо функционально пути репарации с использованием различных ДНК-полимераз, пока неизвестно [20].

Механизм последней стадии процесса NER – лигирования разрыва, оставшегося после репарационного синтеза – зависит от пролиферационного статуса клетки. Первоначально считалось, что оно осуществляется только с помощью ДНК-лигазы I, но, как выяснилось, активное участие принимают также ДНК-лигаза III $\alpha$  и XRCC1. В клетках, находящихся в состоянии покоя, ДНК-лигаза III $\alpha$  и ДНК-полимераза  $\delta$  для NER абсолютно необходимы, а в реплицирующих клетках они также используются, тогда как ДНК-полимераза  $\epsilon$  и ДНК-лигаза I используются исключительно в реплицирующих клетках [18].

Как и при всех операциях, совершаемых над ДНК, при NER необходима поддержка белков, модифицирующих хроматин, для получения доступа к нужным участ-

кам ДНК. В общем случае при этом требуется участие двух компонентов: модификатора хвостовых частей гистонов, чтобы уменьшить сродство гистонов к ДНК, и АТФ-зависимых ферментов, перестраивающих хроматин, чтобы иметь возможность перемещать гистоны вдоль ДНК [26].

Исследования показали, что, как и следовало ожидать, NER замедляется при полностью сформированных нуклеосомах, и может неспецифически усиливаться в присутствии перестраивающих хроматин ферментов класса SNF2/SFI2 [12].

В общих чертах механизм NER был известен уже к началу нашего века, однако исследования последнего десятилетия смогли значительно детализировать понимание разных стадий процесса, в особенности, касающихся сборки репаративного комплекса, опознания повреждений и роли NER в функционировании клетки в целом.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 22.05.2015.

## ЛИТЕРАТУРА — REFERENCES

1. Araujo S.J., Tirode F., Coin F., et al. Nucleotide excision repair of DNA with recombinant human proteins: Definition of the minimal set of factors, active forms of TFIIH, and modulation by CAK // *Genes Dev.* – 2000. – Vol. 14. – P.349-359.
2. Bergink S., Toussaint W., Luijsterburg M.S., et al. Recognition of DNA damage by XPC coincides with disruption of the XPC-RAD23 complex // *J. Cell Biol.* – 2012. – Vol. 196. – P.681-688.
3. Coin F., Oksenyich V., Egly J.M. Distinct roles for the XPB/p52 and XPD/p44 subcomplexes of TFIIH in damaged DNA opening during nucleotide excision repair // *Mol. Cell.* – 2007. – Vol. 26. – P.245-256.
4. Coin F., Oksenyich V., Mocquet V., et al. Nucleotide excision repair driven by the dissociation of CAK from TFIIH // *Mol. Cell.* – 2008. – Vol. 31. – P.9-20.
5. Compe E., Egly J.M. TFIIH: When transcription met DNA repair // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2012. – Vol. 13. – P.343-354.
6. Fagbemi A.F., Orelli B., Schärer O.D. Regulation of endonuclease activity in human nucleotide excision repair // *DNA Repair (Amst).* – 2011. – Vol. 10. – P.722-729.
7. Foustieri M., Mullenders L.H. Transcription-coupled nucleotide excision repair in mammalian cells: molecular mechanisms and biological effects // *Cell Res.* – 2008. – Vol. 18. №1. – P.73-84.
8. Gillet L.C., Schärer O.D. Molecular mechanisms of mammalian global genome nucleotide excision repair // *Chem. Rev.* – 2006. – Vol. 106. – P.253-276.
9. Gilljam K.M., Muller R., Liabakk N.B., et al. Nucleotide excision repair is associated with the replisome and its efficiency depends on a direct interaction between XPA and PCNA // *PLoS ONE.* – 2012. – Vol. 7. – P.49-199.
10. Grasby J.A., Finger L.D., Tsutakawa S.E., et al. Unpairing and gating: Sequence-independent substrate recognition by FEN superfamily nucleases // *Trends Biochem. Sci.* – 2012. – Vol. 37. – P.74-84.
11. Hanawalt P.C., Spivak G. Transcription-coupled DNA repair: two decades of progress and surprises // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2008. – Vol. 9. №12. – P.958-970.
12. Hara R., Sancar A. The SWI/SNF chromatin-remodeling factor stimulates repair by human excision nuclease in the mononucleosome core particle // *Mol. Cell Biol.* – 2002. – Vol. 22. – P.6779-6787.
13. Hess M.T., Schwitter U., Petretta M., et al. Bipartite substrate discrimination by human nucleotide excision repair // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 1997. – Vol. 94. – P.6664-6669.
14. Kemp M.G., Reardon J.T., Lindsey-Boltz L.A., et al. Mechanism of release and fate of excised oligonucleotides during nucleotide excision repair // *J. Biol. Chem.* – 2012. – Vol. 287. – P.22889-22899.
15. Liu Y., Reeves D., Kropachev K., et al. Probing for DNA damage with beta-hairpins: Similarities in incision efficiencies of bulky DNA adducts by prokaryotic and human nucleotide excision repair systems in vitro // *DNA Repair (Amst).* – 2011. – Vol. 10. – P.684-696.
16. Min J.H., Pavletich N.P. Recognition of DNA damage by the Rad4 nucleotide excision repair protein // *Nature.* – 2007. – Vol. 449. – P.570-575.
17. Mocquet V., Kropachev K., Kolbanovskiy M., et al. The human DNA repair factor XPC-HR23B distinguishes stereoisomeric benzo[a]pyrenyl-DNA lesions // *EMBO J.* – 2007. – Vol. 26. – P.2923-2932.
18. Moser J., Kool H., Giakzidis I., et al. Sealing of chromosomal DNA nicks during nucleotide excision repair requires XRCC1 and DNA ligase III  $\alpha$  in a cell-cycle-specific manner // *Mol. Cell.* – 2007. – Vol. 27. – P.311-323.
19. Ng J.M., Vermeulen W., van der Horst G.T., et al. A novel regulation mechanism of DNA repair by damage-induced and RAD23-dependent stabilization of xeroderma pigmentosum group C protein // *Genes Dev.* – 2003. – Vol. 17. – P.1630-1645.
20. Ogi T., Limsirichaikul S., Overmeer R.M., et al. Three DNA polymerases, recruited by different mechanisms, carry out NER repair synthesis in human cells. // *Mol. Cell.* – 2010. – Vol. 37. – P.714-727.
21. Orelli B., McClendon T.B., Tsodikov O.V., et al. The XPA-binding domain of ERCC1 is required for nucleotide excision repair but not other DNA repair pathways // *J. Biol. Chem.* – 2010. – Vol. 285. – P.3705-3712.
22. Overmeer R.M., Moser J., Volker M., et al. Replication protein A safeguards genome integrity by controlling NER incision events // *J. Cell Biol.* – 2011. – Vol. 192. – P.401-415.
23. Saijo M., Takedachi A., Tanaka K. Nucleotide excision repair by mutant xeroderma pigmentosum group A (XPA) proteins with deficiency in interaction with RPA // *J. Biol. Chem.* – 2011. – Vol. 286. – P.5476-5483.
24. Schärer O.D. Nucleotide Excision Repair in Eukaryotes / Cold Spring Harb. Perspect. Biol. — 2013. – Vol. 5. №10. – P.1-20.

25. Shivji M.K., Podust V.N., Hubscher U., et al. Nucleotide excision repair DNA synthesis by DNA polymerase epsilon in the presence of PCNA, RFC, and RPA // *Biochemistry*. – 1995. – Vol. 34. – P.5011-5017.

26. Smerdon M.J., Lieberman M.W. Nucleosome rearrangement in human chromatin during UV-induced DNA-repair [sic] synthesis // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 1978. – Vol. 75. – P.4238-4241.

27. Staresinic L., Fagbemi A.F., Enzlin J.H., et al. Coordination of dual incision and repair synthesis in human nucleotide excision repair // *EMBO J.* – 2009. – Vol. 28. – P.1111-1120.

28. Sugawara K., Okamoto T., Shimizu Y., et al. A multistep damage recognition mechanism for global genomic nucleotide excision repair // *Genes Dev.* – 2001. – Vol. 15. – P.507-521.

29. Tapias A., Auriol J., Forget D., et al. Ordered conformational changes in damaged DNA induced by nucleotide excision repair factors. // *J. Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 279. – P.19074-19083.

30. Van Oosterwijk M F., Versteeg A., Filon R., et al. The sensitivity of Cockayne's syndrome cells to DNA-damaging agents is not due to defective transcription-coupled repair of active genes // *Mol. Cell Biol.* – 1996. – Vol. 16. – P.4436-4444.

#### Информация об авторах:

Гуцол Людмила Олеговна – к.б.н., доцент кафедры патологической физиологии с курсом клинической иммунологии, e-mail: gutzol@list.ru; Минакина Лилия Николаевна – зав. кафедрой фармакологии, доцент, к.м.н.;

Непомнящих Светлана Фёдоровна – старший преподаватель, к.м.н.;

Егорова Ирина Эдуардовна – доцент, к.м.н.; Ясько Михаил Владимирович – доцент, к.м.н.

#### Information About the Authors:

Gutzol Lyudmila – PhD, Associate Professor; Department of Pathological Physiology with a course of Clinical Immunology,

e-mail: gutzol@list.ru; Minakina Liliya – MD, PhD, Associate Professor; Nepomnyasich Svetlana – MD, PhD, senior Lecture;

Egorova Irina – MD, PhD, Associate Professor; Yasko Mihail – MD, PhD, Associate Professor.

© КОНДЮКОВА Н.В., РУТКОВСКАЯ Н.В., БАРБАРАШ О.Л. – 2015

УДК: 616.12-007.2-089.168:615.477.2

### КАЧЕСТВО ЖИЗНИ – ИНТЕГРАЛЬНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ, ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПОРОКАМИ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

Наталья Владимировна Кондюкова, Наталья Витальевна Рутковская, Ольга Леонидовна Барбараш  
(Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, директор – д.м.н. О.Л. Барбараш, лаборатории кардиоваскулярного биопротезирования, зав. – к.м.н. Ю.Н. Одаренко)

**Резюме.** Обзор посвящен проблеме оценки качества жизни как интегрального показателя эффективности хирургической коррекции приобретенных пороков сердца. Возможность улучшения качества жизни реципиентов протезов клапанов сердца на фоне проводимых лечебно-профилактических мероприятий представляет собой дополнительный аргумент для повышения приверженности пациентов к рекомендованной терапии и играет ключевую роль в достижении целей первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

**Ключевые слова:** качество жизни, пороки сердца, протезы клапанов.

### QUALITY OF LIFE AS AN INTEGRAL INDICATOR OF SUCCESSFUL TREATMENT, OPPORTUNITIES OF ITS USE IN PATIENTS WITH VALVULAR HEART DISEASE

N.V. Kondyukova, N.V. Rutkovskaya, O.L. Barbarash  
(Research Institute of complex problems of cardiovascular disease, Kemerovo, Russia)

**Summary.** The article presents a systematic review of the problems in the assessment of quality of life as an integral indicator of the efficient surgical treatment of patients with acquired heart disease. The possibility of improving the quality of life of heart valve recipients during ongoing treatment and prevention appears to be additional argument for increasing patients' compliance to treatment and plays a pivotal role in achieving the goals of primary and secondary prevention of cardiovascular diseases and their complications.

**Key words:** quality of life, heart disease, prosthetic valves.

Современная медицинская наука и практика находятся на достаточно высокой ступени своего развития. Обладая высокоточными и высокотехнологичными методами клинко-инструментальной диагностики и лечения, широким арсеналом фармакологических препаратов, в настоящее время можно эффективно повышать продолжительность жизни пациентов и возвращать их к активной трудовой деятельности. Традиционно принято оценивать эффективность результатов проведенного лечения, используя показатели продолжительности и качества жизни (КЖ) пациента. Однако далеко не всегда медикаментозные и хирургические методы лечения способны влиять на эти два важных критерия эффективности. Несмотря на удовлетворительные клинко-функциональные показатели, адекватное, с позиции врача, консервативное или хирургическое лечение, большинство пациентов не удовлетворены качеством своей жизни. Примером тому могут быть результаты использования статинов у пациентов с атеросклерозом.

Применение данных препаратов снижает атерогенные показатели крови, замедляет процесс прогрессирования атеросклероза, уменьшает риск развития острых сосудистых событий и смерти, но субъективно не повышают КЖ пациентов. Нарушения липидного обмена относятся именно к такой патологии. В этой клинической ситуации они вынуждены оценивать эффективность проводимой терапии только с помощью лабораторного обследования [13,16], в отличие, например, от артериальной гипертензии или сахарного диабета, при которых пациент имеет возможность объективной оценки всех потенциальных эффектов препарата.

Показатель динамики КЖ на фоне проводимых лечебно-профилактических мероприятий может быть рассмотрен с позиции не только эффективности проводимого лечения, но и как аргумент для повышения приверженности пациентов к этой терапии. При этом высокий комплайнс играет ключевую роль в достижении целей первичной и вторичной профилактики сердечно-

сосудистых заболеваний и их осложнений [31,36] и, соответственно, значительно повышает КЖ пациентов.

В последние десятилетия во всем мире, в том числе и в нашей стране, значительно возрос интерес к изучению КЖ, прежде всего, связанного с оценкой состояния здоровья человека, о чем свидетельствует ежегодное увеличение количества публикаций в отечественной и зарубежной литературе [11,19]. Известно много определений КЖ, впервые это понятие использовалось в социологии, в последующем появилась и медицинская составляющая. Качество жизни (англ. – quality of life, сокр. – QOL; нем. – Lebensqualität, сокр. LQ) – категория, с помощью которой характеризуют существенные обстоятельства жизни населения, определяющие степень достоинства и свободы личности каждого человека. Это определение состоит из нескольких блоков индикаторов. Первый блок характеризует здоровье населения и демографическое благополучие, которые оцениваются по уровням рождаемости, продолжительности жизни, естественного воспроизводства. Второй блок отражает удовлетворенность населения индивидуальными условиями жизни (достатком, жилищем, питанием, работой и др.), а также социальную удовлетворенность положением дел в государстве (справедливости власти, доступностью образования и здравоохранения, безопасностью существования, экологическим благополучием). Третий блок индикаторов оценивает духовное состояние общества. Уровень духовности определяется по характеру, спектру и числу творческих инициатив, инновационных проектов и т.д. Таким образом, КЖ – это интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования человека, основанная на его субъективном восприятии [4,34], удовлетворенности условиями жизни, работой, учебной, домашней обстановкой, экономическими и духовными аспектами и многими другими социальными и даже политическими компонентами [11,24].

Медицинское понимание КЖ, естественно, включает, прежде всего, те показатели, которые связаны с состоянием здоровья человека [22], влиянием самого заболевания (его симптомов и признаков); ограничением функциональной способности, наступающим в результате заболевания; а также влиянием лечения на повседневную жизнедеятельность пациента. N. Wenger и соавт. [33] характеризуют медицинские аспекты КЖ, исходя из трех основных компонентов: функциональной способности, восприятия, симптомов и их последствий.

Оценка показателей КЖ в последние годы чрезвычайно востребована в различных сферах медицины: для стандартизации методов лечения; экспертизы новых методов лечения с использованием международных критериев, принятых в большинстве развитых стран; обеспечения полноценного индивидуального мониторинга состояния пациента с оценкой ранних и отдаленных результатов лечения; разработки прогностических моделей течения и исхода заболевания; проведения социально-медицинских популяционных исследований с выделением групп риска; обеспечения динамического наблюдения за группами риска и оценки эффективности профилактических программ; экономического обоснования методов лечения с учетом таких показателей, как цена – качество, стоимость – эффективность [24]. В настоящее время все чаще показатели КЖ используются для оценки эффективности различных методов лечения, которые не приводят к существенному увеличению продолжительности жизни, связаны с определенным риском и требуют значительных экономических затрат. Возможность улучшения КЖ может служить решающим фактором при выборе именно данного метода лечения.

Оценка КЖ – новое и перспективное направление медицины, которое дает возможность точнее оценить нарушения в состоянии здоровья пациентов, яснее представить суть клинической проблемы, определить наиболее рациональный метод лечения, а также оценить его ожидаемые результаты по параметрам, кото-

рые находятся на стыке научного подхода специалистов и субъективной точки зрения пациента [37].

В настоящее время отсутствует универсальная методика оценки показателей КЖ. Предпринимаются попытки создания идеальной модели его оценки, однако более рациональным считается использование нескольких опросников и тестов [8]. Базовым инструментом при проведении исследования КЖ служат опросники, специально разработанные для каждого раздела медицины, к которым предъявляют строгие требования: они должны быть универсальными (охватывать все параметры здоровья), надёжными, чувствительными, воспроизводимыми, простыми в использовании, краткими, стандартизированными (предлагается единый вариант стандартных вопросов и ответов для всех групп респондентов) и оценочными (давать количественную оценку параметров здоровья) [9]. Все опросники подразделяются на специфические и неспецифические. Неспецифические или общие учитывают такие показатели, как физическое, социальное, эмоциональное функционирование, восприятие собственного здоровья, жизненная удовлетворённость. Они предназначены для оценки КЖ независимо от нозологии, тяжести заболевания и способа лечения. Наиболее распространены общими опросниками, признанными авторитетными организациями [16,17,19,20,23] являются EuroQol (EQ-5D), MOS SF-36 и его модификации (SF-22, SF-20, SF-12), Quality of Well-Being. Специфические опросники применяются для оценки КЖ у пациентов тем или иным заболеванием или оценки того или иного симптома. Однако наиболее универсален опросник Short Form Medical Outcomes Study (SF-36), который является наиболее распространенным и широко применяемым как в популяционных, так и в специальных исследованиях качества жизни [6]. Опросник заполняется самим пациентом и отражает его КЖ в течение последнего месяца. На основании данных, полученных в ходе исследования, можно мониторировать результаты проводимой терапии, провести модификацию стандартов лечения, оптимизировать, а главное и индивидуализировать лекарственную терапию. SF-36 состоит из 36 вопросов, разделенных на 8 категорий. Значения каждой категории КЖ дают расчеты от 0 до 100 баллов, отражающих уровень КЖ больного по возрастающей [6,25,35,40]. Эта методика обладает более высокой чувствительностью по сравнению с NHP [19], и в настоящее время методике SF-36 рассматривают как “золотой” стандарт общих методов оценки КЖ больных с поражением системы кровообращения [5,18].

В последние годы появились исследования, оценивающие показатели КЖ у пациентов с приобретенными пороками сердца как индикатор эффективности различных подходов к ведению данной категории пациентов.

Приобретенные пороки сердца (ППС) представляют собой тяжелую органическую патологию клапанного аппарата, значительно ухудшающую качество и сокращающую продолжительность жизни пациентов. У пациентов с клапанной патологией внезапная смерть встречается довольно часто, даже при отсутствии дополнительных факторов риска. Данная категория пациентов имеет высокий риск летального исхода, особенно при длительной консервативной терапии. По последним данным, опубликованным Американской Ассоциацией Сердца, смертность от клапанных пороков сердца в США составляет около 20 тыс. человек ежегодно [41] или 7 человек на 100 тыс. в общей популяции. У пациентов с ППС прогрессирование заболевания закономерно сопровождается развитием сердечной недостаточности, нарушениями ритма, что является главным фактором, ограничивающим КЖ таких пациентов.

В последнее десятилетие меняется структура ППС – в развитых странах преобладают дегенеративные пороки сердца [13]. Снижение частоты пороков сердца ревматического генеза вызвано сокращением случаев острого ревматизма. Это подтверждают данные

регистров США и Европы, свидетельствующие об изменении этиологии клапанных пороков. Если около 50 лет назад основной причиной клапанной патологии была острая ревматическая лихорадка [14], то на сегодняшний день большую часть пациентов кардиохирургических клиник составляют лица с пороками дегенеративной этиологии или идиопатическим поражением того или иного клапана [4]. Меняется возрастная структура пациентов. Увеличение среднего возраста пациентов с ППС сопровождается появлением обилия коморбидной патологии, дополнительно негативно влияющей на КЖ.

Своевременная хирургическая коррекция ППС является эффективным подходом не только в отношении увеличения продолжительности жизни пациентов, но и с позиции улучшения ее качества. В отличие от зарубежных стран в России кандидатами для проведения клапанного протезирования являются пациенты более молодого, трудоспособного возраста, что обусловлено меньшей средней продолжительностью жизни и преобладанием в структуре ППС инфекционных и ревматических поражений. Пороки данной нозологии часто проявляются исходно более высоким функциональным классом хронической сердечной недостаточности (ХСН) и поражением двух или более клапанов, требующих многоклапанного протезирования. Именно для этой категории пациентов вопросы обеспечения удовлетворительного самочувствия в послеоперационном периоде имеют наибольшую актуальность [21].

Операции протезирования клапанов сердца в настоящее время в нашей стране удерживают лидирующие позиции среди прочих (миниинвазивных вмешательств, пластических операций) возможных методов коррекции ППС. На данном этапе развития кардиохирургии своевременная коррекция ППС позволяет вернуть к полноценному образу жизни и трудовой деятельности до 75-80% пациентов [3]. К основным целям хирургической коррекции пороков помимо уменьшения симптомов заболевания относятся продление жизни пациента и возвращение его к трудовой деятельности. Для их достижения непрерывно совершенствуется техника проведения кардиохирургических операций, внедряются новые методы анестезиологического обеспечения, создаются более совершенные модели протезов клапанов сердца, что существенно улучшает прогноз для пациента, а также ближайшие и отдаленные результаты оперативного лечения [14]. Детальное исследование КЖ больных пороками сердца актуально также и в связи с тем, что у данной категории пациентов анализ симптоматики и КЖ играет не меньшую роль в прогнозировании течения заболевания, чем точные данные инструментальных исследований внутрисердечной гемодинамики [12]. Вместе с тем ряд пациентов в отдаленном периоде наблюдения оценивают свое состояние как неудовлетворительное, что далеко не всегда связано с адекватностью выполненного хирургического вмешательства или наличием нарушения функции имплантированного протеза.

В нашей стране исследованиям, посвященным оценке КЖ пациентов с ППС, уделяется недостаточное внимание. Хотя литература по данной тематике насчитывает более 40 тысяч публикаций, в основном это работы зарубежных авторов, и только около 1,5 тысяч исследований выполнены в России. По данным М. Bullinger, значительно возросло количество работ за последние 10 лет [2]. Вместе с тем показатели КЖ, по мнению ряда авторов, обязательно должны учитываться при оценке отдаленных результатов хирургических вмешательств наряду с другими клиническими и инструментальными параметрами [4,15].

Основными факторами, определяющими КЖ пациентов с ППС, являются своевременность и радикальность проведения оперативной коррекции порока, обуславливающие потенциальную обратимость имеющихся нарушений гемодинамики, необходимость последующего использования медикаментозной терапии

(и её объем) и субъективное восприятие пациентом имплантированного устройства.

При всей надежности и долговечности механических протезов (МП) клапанов сердца они не лишены существенных недостатков. Из-за высокой тромбогенности МП пациенты вынуждены пожизненно принимать терапию антикоагулянтами, а вследствие этого добавляются побочные действия, к самым опасным из которых относятся массивные кровотечения. На КЖ при использовании МП также оказывает влияние необходимость регулярного контроля международного нормализованного отношения (МНО). Одним из наиболее опасных осложнений применения МП является фатальное течение дисфункций (тромбоз протеза) и другие. Также имеет место развитие у пациентов психологических расстройств, получивших название «кардиопротезный синдром» или синдром В.А. Скумина, проявляющийся в виде специфического симптомокомплекса нарушений психического здоровья [14]. Данный синдром чаще развивается после протезирования митрального клапана либо многоклапанного протезирования. Все перечисленные факторы оказывают значительное влияние на КЖ реципиентов механических протезов. Таким образом, при устранении клапанного порока с помощью механического устройства пациент приобретает «новое заболевание».

Известные недостатки имплантируемых механических протезов явились стимулом для создания альтернативного варианта клапанных заменителей. Непрерывно эволюционируя, современные биологические протезы (БП), благодаря своей конструкции, обладают оптимальными параметрами внутрисердечной гемодинамики. Применяемые современные технологии антибактериальной и антикальциевой обработки позволяют повысить резистентность биологической ткани к инфекции, снизить развитие первичной тканевой несостоятельности вследствие кальцификации, соответственно продлить срок службы биологических клапанов сердца, снижая количество реопераций. Также к достоинствам БП можно отнести бесшумность работы, постепенное развитие дисфункций, тромборезистентность, которая в ряде случаев позволяет отказаться от пожизненного приема антикоагулянтной терапии. Таким образом, БП имеют ряд преимуществ перед МП в отношении обеспечения удовлетворительного КЖ, даже несмотря на ограниченные сроки функционирования [32].

В нашей клинике в течение более четверти века (первый биологический протез был имплантирован в 1991 г.) применяют БП клапанов сердца, обработанные диглицидиловым эфиром этиленгликоля (ЗАО «Неокор» г. Кемерово). С 2009 г. используются БП III поколения, соответствующие современным мировым стандартам, создание которых явилось одним из подходов к улучшению КЖ пациентов [1]. Так, в своей работе сотрудница центра Н.В. Рогулина и соавт. показали, что применение БП при митральном пороке улучшает показатели КЖ, что отсутствует у реципиентов МП [12]. Однако существующие различия между показателями КЖ у реципиентов биологических и механических протезов подтверждают не все исследователи. Так, Р. Муken и соавт. не нашли существенных различий в КЖ пациентов с биологическими и механическими протезами. Описаны гендерные различия в показателях КЖ – женщины имеют значительно более низкий уровень некоторых показателей и это более выражено у пациенток с биологическими протезами [41]. Закономерно существование и возрастных различий в показателях КЖ у пациентов с протезированными клапанами сердца. Вместе с тем в исследовании Р.А. Kurlansky и соавт. при оценке сопоставимых групп реципиентов биологических или механических протезов не было никаких преимуществ в любом показателе выживания или КЖ пациентов в возрасте 65-75 лет [29].

Проблема оценки эффективности различных подходов к лечению ППС, в том числе хирургического лечения



далека от разрешения. Между тем существующие исследования позволяют надеяться на то, что оценка КЖ у пациентов с ППС позволит более взвешенно подойти к проблеме выбора типа протеза с позиций прогнозирования возможных результатов их использования.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело

спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 18.05.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Барбараиш Л.С., Барбараиш Н.А., Журавлева И.Ю. Биопротезы клапанов сердца: проблемы и перспективы. – Кемерово, 1995. – 400 с.
2. Бокерия Л.А. Оценка отдаленных результатов и качества жизни пациентов после операции реваскуляризации миокарда на работающем сердце // Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2007. – Т. 8. №3. – С.28-33.
3. Гиляревский С.Р., Орлов В.А. Оценка качества жизни больных ревматическими митральными пороками сердца: методические подходы // Кардиология. – 1992. – №6. – С.49-53.
4. Гиляревский С.Р., Орлов В.А., Бенделиани Н.Г. Современная методология оценки качества жизни больных с хронической сердечной недостаточностью. – М.: РМАПО, 2000. – 60 с.
5. Гиляревский С.Р., Орлов В.А., Хаманганова Л.К. и др. Влияние терапевтического обучения больных с хронической сердечной недостаточностью на качества из жизни и потребность в ранних повторных госпитализациях // Журнал сердечная недостаточность. – 2001. – №4. – С.187-190.
6. Калягин А.Н. Хроническая сердечная недостаточность: современное понимание проблемы. Качество жизни больных (сообщение 2) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2006. – Т. 62. №4. – С.93-97.
7. Недошивин А.О., Кутузова А.Э., Петрова Н.Н. и др. Исследование качества жизни и психологического статуса больных с хронической сердечной недостаточностью // Журнал сердечная недостаточность. – 2000. – №1. – С.148-151.
8. Новик А.А., Ионова Т.И., Кайнд П. Концепция исследования качества жизни в медицине. – СПб.: ЭЛБИ, 1999. – С.34-42.
9. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / Под ред. Ю.Л. Шевченко. – 2-е изд. – М.: ОЛМА-ПРЕСС, 2007. – 313 с.
10. Новик А.А., Матвеев С.А., Сухонос Ю.А. Оценка качества жизни больного в медицине // Клиническая медицина. – 2000. – №2. – С.10-13.
11. Орлинская В.А. Оценка отдаленных результатов и качества жизни больных после хирургической коррекции аортальных пороков сердца с помощью аллографтов: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 22 с.
12. Рогулина Н.В. Отдаленные результаты применения механических и биологических протезов у пациентов различных возрастов: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Кемерово, 2009. – 22 с.
13. Померанцев В.П. Диагноз, лечение и качество жизни // Клиническая медицина. – 1989. – №9. – С.3-8.
14. Скумин В.А. Непсихотические нарушения психики у больных с приобретенными пороками сердца до и после операции // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 1982. – №11. – С.1730-1735.
15. Aaronson N.K. Quality of life assessment in clinical trials: methodological issues // Control Clin Trials. – 1989. – Vol. 10. – P.195-208.
16. Aaronson N.K., Ahmedzai S., Bergman B., et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology // J Natl Cancer Inst. – 1993. – Vol. 85. №5. – P.365-376.
17. Apolone G., Mosconi P. The Italian SF-36 Health Survey translation, validation and norming // J. Clin. Epidemiology. – 1998. – Vol. 11. – P.1025-1036.
18. Boisjoly H., Gresset T., Fontaine N., et al. The VF-14 index of functional visual impairment in candidates for a corneal graft // Am J Ophthalmol. – 1999. – Vol. 128. №1. – P.38-44.
19. Bowling A. Measuring Disease: a review of disease-specific quality of life measurement scales. – Buckingham: Open University Press, 1996. – 208 p.
20. Otto C.M., Bonow R.O. Valvular heart disease. A companion to Braunwald's heart disease. – Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009. – 488 p.
21. Cella D.F. Manual: Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT). – N.Y.: Scales, 1992. – P.13.
22. Cline C., Willenheimer R.B., Erhardt L.R. Health-related quality of life in elderly patients with heart failure // Scand. Cardiovasc. J. – 1999. – Vol. 33. №5. – P.278-285.
23. Cramer J.A. A systematic review of adherence with medications for diabetes // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27. №5. – P.1218-1224.
24. Ekeberg O., Klemsdal T.O., Kjeldsen S.E. Quality of life on enalapril after acute myocardial infarction // Eur. Heart J. – 1994. – Vol. 15. №8. – P.1135-1139.
25. Fletcher A.E., Hunt B.M., Bulpitt C.J. Evaluation of quality of life in clinical trials of cardiovascular disease // J Chron Dis. – 1987. – Vol. 40. №6. – P.557-569.
26. Murakami T., Hess O.M., Gage J.E., et al. Diastolic filling dynamics in patients with aortic stenosis // Circulation. – 1986. – Vol. 73. №6. – P.1162-1174.
27. Kogut S.J., Andrade S.E., Willey C., et al. Nonadherence as a predictor of antidiabetic drug therapy intensification (augmentation) // Pharmacoepidemiol Drug Safety. – 2004. – Vol. 13. №9. – P.591-598.
28. Krousel-Wood M., Thomas S., Munter P., et al. Medication adherence: a key factor in achieving blood pressure control and good clinical outcomes in hypertensive patients // Curr Opin Cardiol. – 2004. – Vol. 19. №4. – P.357-362.
29. Kurlansky P.A., Williams D.B., Traad E.A., et al. The valve of choice in elderly patients and its influence on quality of life: a long-term comparative study // J Heart Valve Dis. – 2006. – Vol. 15. №2. – P.180-189.
30. Miller N.H., Hill M., Kottke T., et al. The multilevel compliance challenge: recommendations for a call to action. A statement for healthcare professionals // Circulation. – 1997. – Vol. 95. №4. – P.1085-1090.
31. Munro A.I., Jamieson W.R., Tyers G.F., et al. Tricuspid valve replacement: porcine bioprostheses and mechanical prostheses // Ann Thorac Surg. – 1995. – Vol. 60. №2. – P.470-474.
32. Myken P., Larsson P., Larsson S., et al. Similar quality of life after heart valve replacement with mechanical or bioprosthetic valves // J Heart Valve Dis. – 1995. – Vol. 4. №4. – P.339-345.
33. Bullinger M., Ravens-Sieberer I.J. Health related quality of life assessment in children. A review of the literature // Appl Psychol Eur Rev. – 1995. – Vol. 45. – P.245-254.
34. Pollar W.D., Bobbit R.A., Berner M., et al. The sickness impact profile: reliability of a health status measure // Med Care. – 1976. – Vol. 14. №2. – P.146-155.
35. Simpson S.H., Eurich D.T., Majumdar S.R., et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality // BMJ. – 2006. – Vol. 1. – P.333.
36. Spector W.D., Katz S., Murphy J.B., et al. The hierarchical relationship between activities of daily living and instrumental activities of daily living // J Chron Dis. – 1987. – Vol. 40. №6. – P.481-489.
37. Schumpelick V., Fitzgibbons R.J. Recurrent Hernia: Prevention and Treatment. – Heidelberg: Springer-Verlag: Berlin, 2007. – 427 p.
38. Torrance G.W. Utility approach to measuring health-related quality of life // J Chron Dis. – 1987. – Vol. 40. №6. – P.593-603.
39. Ware J., Gandek B. Overview of the SF-36 health survey and the international quality of life assessment (IQOLA) Project // J Clin Epidemiology. – 1998. – Vol. 51. №11. – P.903-912.

40. Ware J., Gandek B., Kosinski M., et al. The equivalence of SF-36 summary health scores estimated using standard and country-specific algorithms in 10 countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment // J Clin

Epidemiology. – 1998. – Vol. 5. №11. – P.1167-1170.

41. Ware J.E., Sherdour C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection // Med Care. – 1992. – Vol. 30. №6. – P.473-483.

## REFERENCES

1. Barbarash L.S., Barbarash N.A., Zhuravleva I.Yu. Bioprosthetic heart valves: problems and prospects. – Kemerovo, 1995. – 400 p. (in Russian)

2. Bokeria L.A. Evaluation of long-term results and quality of life of patients after myocardial revascularization on the working heart // Serdechno-sosudistye zabolevaniya. Byulleten' NC SSKH im. A.N. Bakuleva RAMN. – 2007. – №8 (3). – P.28-33. (in Russian)

3. Gilyarevsky S.R., Orlov V.A. Assessment of the quality of life of patients with rheumatic mitral valvular disease: methodological approaches // Kardiologiya. – 1992 – №6. – P.49-53. (in Russian)

4. Gilyarevsky S.R., Orlov V.A., Bendeliani N.G. Modern methodology for assessing the quality of life of patients with chronic heart failure. – Moscow RMAPO, 2000. – 60 p. (in Russian)

5. Gilyarevsky S.R., Orlov V.A., Khamaganova L.K., et al. Effect of therapeutic education of patients with chronic heart failure in the quality of life and the need for early re-hospitalizations // Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'. – 2001. – №4. – P.187-190. (in Russian)

6. Kalyagin A.N. Chronic heart failure: modern understanding of the problem. Quality of life patients (the message 2) // Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk). – 2006. – Vol. 62. №4. – P.93-97. (in Russian)

7. Nedoshivin A.O., Kutuzov A.E., Petrova N.N., et al. Quality of life and psychological status of patients with chronic heart failure // Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'. – 2000. – №1. – P.148-151. (in Russian)

8. Novik A.A., Ionova T.I., Kaynd P. The concept of Quality of Life Research in Medicine. – St. Petersburg: EHLBI, 1999. – P.34-42. (in Russian)

9. Novik A.A., Ionova T.I. Guidelines for Quality of Life Research in Medicine / Ed. Yu. Shevchenko. – 2-th ed. – Moscow: OLMA-PRESS, 2007. – 313 p. (in Russian)

10. Novik A.A., Matveev S.A., Sukhonos J.A. Assessment of quality of life of the patient in medicine // Klinicheskaya Meditsina. – 2000. – №2. – P.10-13. (in Russian)

11. Orlinskoye V.A. Evaluation of long-term results and quality of life of patients after surgical correction of the aortic heart disease using allografts: Thesis PhD (Medicine). – Moscow, 2010. – 22 p. (in Russian)

12. Ragulina N.V. Long-term results of biological and mechanical prostheses in patients of different ages: Thesis PhD (Medicine). – Kemerovo, 2009. – 22 p. (in Russian)

13. Pomerantsev V.P. Diagnosis, treatment and quality of life // Klinicheskaya medicina. – 1989. – №9. – P.3-8. (in Russian)

14. Skumin V.A. Non-psychotic mental disorders in patients with heart valve disease before and after surgery // Zhurnal nevroptologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. – 1982. – №11. – P.1730-1735. (in Russian)

15. Aaronson N.K. Quality of life assessment in clinical trials: methodological issues // Control Clin Trials. – 1989. – Vol. 10. – P.195-208.

16. Aaronson N.K., Ahmedzai S., Bergman B., et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology // J Natl Cancer Inst. – 1993. – Vol. 85. №5. – P.365-376.

17. Apolone G., Mosconi P. The Italian SF-36 Health Survey translation, validation and norming // J. Clin. Epidemiology. – 1998. – Vol. 11. – P.1025-1036.

18. Boisjoly H., Gresset T., Fontaine N., et al. The VF-14 index of functional visual impairment in candidates for a corneal graft // Am J Ophthalmol. – 1999. – Vol. 128. №1. – P.38-44.

19. Bowling A. Measuring Disease: a review of disease-specific quality of life measurement scales. – Buckingham: Open University Press, 1996. – 208 p.

20. Otto C.M., Bonow R.O. Valvular heart disease. A companion to Braunwald's heart disease. – Philadelphia: Saunders

Elsevier, 2009. – 488 p.

21. Cella D.F. Manual: Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT). – N.Y.: Scales, 1992. – P.13.

22. Cline C., Willenheimer R.B., Erhardt L.R. Health-related quality of life in elderly patients with heart failure // Scand. Cardiovasc. J. – 1999. – Vol. 33. №5. – P.278-285.

23. Cramer J.A. A systematic review of adherence with medications for diabetes // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27. №5. – P.1218-1224.

24. Ekeberg O., Klemsdal T.O., Kjeldsen S.E. Quality of life on enalapril after acute myocardial infarction // Eur. Heart J. – 1994. – Vol. 15. №8. – P.1135-1139.

25. Fletcher A.E., Hunt B.M., Bulpitt C.J. Evaluation of quality of life in clinical trials of cardiovascular disease // J Chron Dis. – 1987. – Vol. 40. №6. – P.557-569.

26. Murakami T., Hess O.M., Gage J.E., et al. Diastolic filling dynamics in patients with aortic stenosis // Circulation. – 1986. – Vol. 73. №6. – P.1162-1174.

27. Kogut S.J., Andrade S.E., Willey C., et al. Nonadherence as a predictor of antidiabetic drug therapy intensification (augmentation) // Pharmacoepidemiol Drug Safety. – 2004. – Vol. 13. №9. – P.591-598.

28. Krousel-Wood M., Thomas S., Munter P., et al. Medication adherence: a key factor in achieving blood pressure control and good clinical outcomes in hypertensive patients // Curr Opin Cardiol. – 2004. – Vol. 19. №4. – P.357-362.

29. Kurlansky P.A., Williams D.B., Traad E.A., et al. The valve of choice in elderly patients and its influence on quality of life: a long-term comparative study // J Heart Valve Dis. – 2006. – Vol. 15. №2. – P.180-189.

30. Miller N.H., Hill M., Kottke T., et al. The multilevel compliance challenge: recommendations for a call to action. A statement for healthcare professionals // Circulation. – 1997. – Vol. 95. №4. – P.1085-1090.

31. Munro A.I., Jamieson W.R., Tyers G.F., et al. Tricuspid valve replacement: porcine bioprostheses and mechanical prostheses // Ann Thorac Surg. – 1995. – Vol. 60. №2. – P.470-474.

32. Myken P., Larsson P., Larsson S., et al. Similar quality of life after heart valve replacement with mechanical or bioprosthetic valves // J Heart Valve Dis. – 1995. – Vol. 4. №4. – P.339-345.

33. Bullinger M., Ravens-Sieberer I.J. Heals related quality of life assessment in children. A review of the literature // Appl Psychol Eur Rev. – 1995. – Vol. 45. – P.245-254.

34. Pollar W.D., Bobbit R.A., Berner M., et al. The sickness impact profile: reliability of a health status measure // Med Care. – 1976. – Vol. 14. №2. – P.146-155.

35. Simpson S.H., Eurich D.T., Majumdar S.R., et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality // BMJ. – 2006. – Vol. 1. – P.333.

36. Spector W.D., Katz S., Murphy J.B., et al. The hierarchical relationship between activities of daily living and instrumental activities of daily living // J Chron Dis. – 1987. – Vol. 40. №6. – P.481-489.

37. Schumpelick V., Fitzgibbons R.J. Recurrent Hernia: Prevention and Treatment. – Heidelberg: Springer-Verlag: Berlin, 2007. – 427 p.

38. Torrance G.W. Utility approach to measuring health-related quality of life // J Chron Dis. – 1987. – Vol. 40. №6. – P.593-603.

39. Ware J., Gandek B. Overview of the SF-36 health survey and the international quality of life assessment (IQOLA) Project // J Clin Epidemiology. – 1998. – Vol. 51. №11. – P.903-912.

40. Ware J., Gandek B., Kosinski M., et al. The equivalence of SF-36 summary health scores estimated using standard and country-specific algorithms in 10 countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment // J Clin Epidemiology. – 1998. – Vol. 5. №11. – P.1167-1170.

41. Ware J.E., Sherdour C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection // Med Care. – 1992. – Vol. 30. №6. – P.473-483.

## Информация об авторах:

Кондюкова Наталья Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории кардиоваскулярного биопротезирования,

650002, г. Кемерово Сосновый бульвар 6, тел. (384) 2645360, e-mail: kondiukova@bk.ru; Рутковская Наталья Витальевна – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории кардиоваскулярного биопротезирования, e-mail wenus@mail.ru; Барбараш Ольга Леонидовна – д.м.н., профессор, директор, e-mail: olb61@mail.ru.

**Information About the Authors:**

Kondyukova Natalia V. – junior researcher Laboratory cardiovascular, e-mail kondiukova@bk.ru; Rudkovskaja Natalia Nikolaevna – MD, PhD, senior researcher, Laboratory of cardiovascular Orthotic Research Institute, e-mail wenus@mail.ru; Barbarash Olga L. – MD, PhD, DSc, professor, Director of the Research Institute, ph. (384) 2645360, e-mail olb61@mail.ru

© МАЛОВ С.И. – 2015  
УДК 616.36-002.14:575.113

**ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ИНТЕРФЕРОНОВ И ЕГО КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ  
ПРИ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ**

*Сергей Игоревич Малов*

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов)

**Резюме.** В обзоре отечественной и зарубежной литературы представлены данные описанных к настоящему времени однонуклеотидных и динуклеотидных полиморфизмов генов интерферонов у больных вирусными гепатитами. Описана связь некоторых нуклеотидных полиморфизмов с клинико-лабораторными проявлениями и исходами вирусных гепатитов. Отдельно представлен анализ роли интерферонов III типа в индукции спонтанного клиренса вируса гепатита С и ответа на противовирусную терапию интерферонами.

**Ключевые слова:** вирусный гепатит, генетический полиморфизм, интерферон, спонтанный клиренс.

**INTERFERON GENES POLYMORPHISM AND ITS CLINICAL SIGNIFICANCE  
IN VIRAL HEPATITIS**

*S.I. Malov*

(Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** This review of home and foreign literature presents the results of recent studies of single-nucleotide and double-nucleotide polymorphism of interferon genes in patients with viral hepatitis. Associations of nucleotide polymorphisms with clinical-laboratory manifestations and viral hepatitis outcomes have been described. The analysis of the role of interferons of III type in induction of spontaneous clearance of hepatitis C virus and response to antiviral interferon drug therapy has been presented separately.

**Key words:** viral hepatitis, nucleotide polymorphisms, interferon, spontaneous viral clearance.

В начале XXI века был завершен глобальный проект по расшифровке генома человека [5]. В результате этого в медицине и биологии к настоящему времени появилось целое научное направление – изучение взаимосвязи между нуклеотидными полиморфизмами в предгеномной зоне генов человека и различными заболеваниями и патологическими состояниями.

Один индивидуум отличается от другого нуклеотидными полиморфизмами в количестве примерно десять миллионов нуклеотидных пар [37]. Полиморфизм генов цитокинов имеет большое значение в популяционной генетике, поскольку объясняет врожденную предрасположенность или толерантность к ряду инфекционных заболеваний у представителей различных рас и этнических групп. Описаны однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) в генах, имеющих непосредственное отношение к врожденной устойчивости к инфекционным агентам. Это такие гены как *MxA*, *OAS1*, *EIF2AK2*, *IFNARI*, *IL-6*, *MHC* и *MAP3K3*, а также гены интерферонов I, II и III типов [9,27,35,56,68].

Семейство интерферонов представляет собой большое количество белков с различной биологической функцией, реализующих свое действие через рецепторный клеточный сигнал [38].

Впервые интерферон-альфа (IFN-α) из супернатантов культур клеток инфицированных вирусом выделили A. Isaacs и G. Lindenman в 1957 г. [30]. Интерфероны обладают противовирусным, антипролиферативным (противоопухолевым) и иммуномодулирующим действием. За счет активации фактора транскрипции интерфероны способны вызвать транскрипцию около 1000 генов.

В настоящее время интерфероны в зависимости от механизма взаимодействия с рецепторами клеток, структурными отличиями и биологической активности подразделяют на три типа – I, II, III [9]. К интерферо-

нам I типа относятся: IFN-α (13 субтипов); IFN-β; IFN-ε; IFN-κ; IFN-ω.

Гены всех интерферонов I типа собраны в 9-й хромосоме человека. IFN-α продуцируют активированные лимфоидные дендритные клетки, Т-лимфоциты, фибробласты, натуральные киллеры. Индукторами биосинтеза интерферонов I типа являются двуспиральные РНК и CpG-ДНК, которые сопровождают жизненный цикл вирусов. В.А. Бычковым и соавт. (2011) оценено совместное влияние полиморфных вариантов генов интерферона на предрасположенность к хроническому течению гепатита С (ГС) (табл. 1) [2]. Установлена связь между наличием маркеров ГС и генотипами A/A гена *OAS1*, C/C гена *OAS3*, G/G гена *PKR*, G/G гена *IFN-α* и T/T гена *IFN-γ* [2]. Расчет отношения шансов показал, что наибольший риск развития ГС существует у носителей гомозиготного A/A генотипа гена *OAS1* (OR=2,52) и самого аллеля A (OR=2,12) [2].

Интерферон II типа представлен единственной молекулой IFN-γ. В экзонах гена IFN-γ полиморфизмов не описано, но обнаружены ОНП в некодирующих участках [16]. Носительство G-аллеля rs2069707 IFN-γ чаще встречается у европеоидов, чем у негроидов, что определяет и разную частоту спонтанного клиренса вируса гепатита С (ВГС) у представителей этих рас [1]. Генотип rs2069707 G/G IFN-γ ассоциирован также с эффективностью противовирусной терапии (ПВТ) хронического гепатита С (ХГС) [13,26]. Прогностическое значение установлено и в отношении G-аллеля этого гена [27]. IFN-γ +874 T/A полиморфизм увеличивает в 1,5 раза риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) у представителей азиатской расы, но не маркирует такую предрасположенность у европеоидов [70]. Попытка связать +874 T/A полиморфизм IFN-γ с риском развития цирроза печени (ЦП) у больных гепатитом В китайской

## Нуклеотидные полиморфизмы генов интерферонов при вирусных гепатитах

IFN- $\alpha$			
+551	T/G	Предрасположенность к заболеванию ГС	В.А. Бычков, 2011 [2]
IFN- $\gamma$			
+874	A/T	Не обнаружено какой-либо ассоциации	В.А. Бычков, 2011 [2] Y. Sun, 2015 [61]
		Ассоциация с риском развития ГЦК при ХГС (OR=1,38) и при гепатите В (OR=1,42)	H. Zhou, 2015 [70]
rs2069707	G/G	Ассоциация со спонтанным клиренсом. Чаше встречается у европеоидов.	Y. Huang, 2007 [27] S. Azam, 2015 [13]
	G/C	Спонтанный клиренс ВГС, СВО на ПВТ	Y. Huang, 2007 [27]
+2109	A/G	Высокий риск развития ЦП при гепатите В	Y. Sun, 2015 [61]
IFN- $\lambda 3$			
rs12979860	C/C	Спонтанный клиренс ВГС, СВО на ПВТ	D. Ge, 2009 [22] D. Thomas, 2009 [64] Y. Tanaka, 2009 [63] V. Suppiah, 2009 [62] A. Rauch, 2010 [52] A.J. Thompson, 2010 [65] A.H. Козина, 2011 [4] V.M. Pampukha, 2011 [48] B.X. Фазылов, 2013 [7] L. Bordi, 2015 [15] M. Imran, 2015 [28]
		Предиктор степени воспаления и фиброза печени. Минимален при 1 и 3 генотипе вируса.	M. Eslam, 2014 [20]
		Низкая вероятность развития фиброза при ХГС	M.T. Kitson, 2014 [33]
		Не обнаружено какой-либо ассоциации при гепатите В	L.J. Peng, 2012 [49]
	C/T, T/T	Ассоциация развития продвинутого фиброза печени, риск развития ГЦК, даже после излечения о ВГС	K.C. Chang, 2014 [17]
	C-аллель	Высокая вероятность спонтанного клиренса	V. de Re., 2014 [18]
	T/T	Быстрое прогрессирование фиброза печени с исходом в ГЦК	
rs8099917	T/T	Благоприятный прогноз исхода и ответа на ПВТ	Y. Tanaka, 2009 [63] V. Suppiah, 2009 [62] J. Grebely, 2010 [25] B.X. Фазылов, 2013 [7] Z. Iranmanesh, 2015 [29]
		Нет ассоциации с эффективностью ПВТ при 3 генотипе ВГС	M. Imran, 2015 [28]
rs12980275	C/C	Благоприятный прогноз естественного течения ГС и эффективности ПВТ	Y. Tanaka, 2009 [63]
	A/A	Высокая частота СВО (OR=3,08)	H. Zheng, 2015 [69]
rs1127354	C/C	Высокий риск развития рибавирин-индуцированной анемии	T. Miyamura, 2012 [44]
IFN- $\lambda 4$			
rs368234815	TT/TT	СВО на ПВТ. Более сильная прогностическая значимость у афроамериканцев (OR=8,4), чем у европеоидов (OR=7,42)	Y.F. Lu., 2015 [39]
ss469415590	TT/TT	Высокий уровень <i>ser-Ag HCV</i> в крови.	V.D. Thong, 2014 [66]
		Спонтанный клиренс ВГС при 4 генотипе	
		Высокая вероятность спонтанного клиренса, высокая эффективность ПВТ	L. Prokunina-Olsson, 2013 [50] B. Muchmore, 2013 [46] C.J. Schweitzer, 2013 [55] L. Bordi., 2015 [15]
		Нет ассоциации при 2 и 3 генотипах ВГС	A.F. Stattemayer, 2014 [59]

национальности к успеху не привела, в то время как у носителей +2109 G/G генотипа установлена генетическая устойчивость к развитию ЦП [61].

Особый интерес вызывает изучение недавно открытого S.V. Kotenko и P. Sheppard нового класса интерферонов – интерферонов III типа [35,56]. Известно 3 молекулы IFN III типа: IFN- $\lambda 1$  (ген IL-29), IFN- $\lambda 2$  (ген IL-28A), IFN- $\lambda 3$  (ген IL-28B) [9,35,45,56]. Экспрессия генов IFN- $\lambda$  индуцируется главным образом РНКовыми вирусами, геном которых представлен одноцепочечной РНК [12]. На культуре клеток установлено, что IFN- $\lambda$  подавляет репликацию вирусов гепатита В и С [42,53].

Применительно к генам IFN- $\lambda$  первое сообщение о наличии генетической предрасположенности к спонтанному клиренсу ВГС и прогнозу на стойкое излечение было опубликовано в журнале «Nature» в 2009 г. D.L. Thomas и соавт. [64]. После этого, четыре независимых исследования установили ассоциацию между ОНП в регионе, близко расположенному к гену IFN- $\lambda 3$  и вероятностью освобождения от ВГС. В одном исследовании обнаружена связь с локусами rs12979860, в трех других – с локусом rs8099917 [22,52,62,63]. Благоприятные геноти-

пы по rs12979860 были определены как гомозиготы по мажорному C-аллелю (C/C-генотип), по rs8099917 гомозиготы по мажорному T-аллелю (T/T-генотип) [12]. Лица с генотипами C/C rs12979860 и T/T rs8099917 отличаются высокой вероятностью выздоровления от ГС [18,64]. Частота встречаемости C- и T-аллелей IFN- $\lambda 3$  значительно отличается в различных этнических группах [22,64]. В связи с этим спонтанный клиренс ВГС встречается у 36,4% инфицированных европеоидов и только у 9,3% – африканцев [64]. В странах, населенных азиатами (Япония, Корея, Китай), частота встречаемости C/C генотипа rs12979860 достигает 73,0-88,5% и во многом определяется долей этнических азиатов, проживающих на территории [14,32,51]. В отношении T/T генотипа rs8099917 более сильная ассоциация с частотой спонтанного клиренса установлена для популяции жителей Японии и Китая (OR=12,1), менее сильная – для европеоидов (OR=1,98-5,2) [11,12,43,57,62]. По мнению Y. Asahina и соавт. совместный анализ сочетания обоих благоприятных генотипов rs12979860 и rs8099917 позволяет дать более точный прогноз исхода остро го инфицирования ВГС, чем каждый взятый по отдельности [12].

Не обнаружена зависимость между полиморфизмом гена IFN- $\lambda 3$  и скоростью развития фиброза печени у больных ГС в Европе [65], но установлена сильная ассоциация при обследовании больных китайской национальности и жителей Австралии [17,33]. Вместе с тем, среди больных ХГС с ЦП носительство T/T генотипа rs12979860 гена IFN- $\lambda 3$  встречается чаще, и чаще развивается ГЦК даже после успешного курса ПВТ [17,60].

Практически одновременно с установлением генетических маркеров высокой вероятности спонтанного клиренса, начались исследования наличия генетической предрасположенности в достижении стойкого вирусологического ответа (СВО) у больных ХГС на лечение препаратами генно-инженерного интерферона и рибавирин. Среди ОНП гена IFN- $\lambda 3$  рассматривались локусы: rs12980275, rs8099917, rs12972991, rs8109886,

rs4803223, rs12980602, rs8105790, rs11881222, rs8103142, rs28416813, rs4803219, rs7248668 [69]. Однако, большинство исследователей в оценке прогноза лечения ХГС отдают предпочтение двум основным полиморфизмам: rs12979860 и rs8099917 [11,52]. Определение полиморфизмов IFN- $\lambda$ 3 позволяло прогнозировать вероятность достижения СВО с чувствительностью 65% и специфичностью 78% для ОНП rs12979860 [59], а для ОНП rs8099917 57% и 63% соответственно [57]. Кроме этого отмечено, что рецидивы ГС у больных с С/С генотипом rs12979860 возникают реже (26%) [21].

Изучение вариаций гена IFN- $\lambda$ 3 на территории России подтвердили прогностическую важность этого критерия [3,4,6,7,8]. Так, СВО на ПВТ препаратами пегелированного интерферона у носителей С/С генотипа rs12979860 гена IFN- $\lambda$ 3 составляет в целом 70-88%, что примерно в 2 раза выше, чем у лиц с не-С/С генотипами [4,6].

Мета-анализ эффективности ПВТ у представителей европеоидов, афро-американцев и азиатов с 1 генотипом ВГС показал, что во всех расах генетически детерминированный ответ значительно выше у носителей С/С генотипа (73-76%), снижается у гетерозигот С/Т до (41%) и минимален у минорных гомозигот Т/Т (13%) [31,51]. Это указывает на универсальный характер генетической детерминированности к успешному лечению препаратами интерферона у представителей всех рас, хотя распределение аллельных вариантов внутри каждой расы значительно отличается [24,32,41,47,67].

На популяции больных ХГС из Европы и Саудовской Аравии было установлено, что прогностическое значение С/С генотипа rs12979860 распространяется не только на больных с 1 генотипом ВГС, но и на пациентов с 4 генотипом, что указывает на некоторую общность механизмов противовирусного ответа при этих заболеваниях [10,19].

В единичных исследованиях отмечена зависимость между вариантами INF- $\lambda$ 3 и частотой сероконверсии по HBeAg [58]. Рассматривается возможность использования анализа ОНП IFN- $\lambda$ 3 как фактора прогноза эффективности интерферонотерапии вирусного гепатита В [36,58]. В месте с тем, другими авторами исследование полиморфизма локуса rs12979860 IFN- $\lambda$ 3 при вирусном гепатите В не выявило какой-либо значимой ассоциации [49].

В 2013 г. впервые был описан динуклеотидный полиморфизм (ДНП) в локусе ss469415590 гена IFN- $\lambda$ 4, связанный с делецией  $\Delta$ G [50]. Последовательность аминокислот в белке IFN- $\lambda$ 4 на 40% идентична IFN- $\lambda$ 3 [46]. Индивидуумы гомозиготы по ТТ-аллелю ss469415590 (90% азиатов, 50% европейцев, 10% африканцев) гене-

тически не способны к продукции IFN- $\lambda$ 4. Такие индивидуумы более легко освобождаются от ВГС, спонтанно или под влиянием терапии экзогенным интерфероном и рибавирином [46]. Предполагается, что  $\Delta$ G-аллель каким-то образом ингибирует фосфорилирование молекул семейства STAT (signal transducers and activators of transcription), иными словами выступает как супрессор цитокинового сигнала, как и сам ВГС [54].

Открытие полиморфизма нового гена IFN- $\lambda$ 4 позволило обнаружить сильную ассоциацию между rs12979860 гена IFN- $\lambda$ 3 и ss469415590 гена IFN- $\lambda$ 4 в части частоты самозелиминации ВГС [15,34,50]. Кроме этого, установлено, что точность прогноза эффективности ПВТ примерно одинаково по «силе» для европеоидов, но первый тип мутации имеет первостепенное значение для негроидов и может быть расценен как открытие нового генетического фактора для этой расы [50]. В другом исследовании не было выявлено прогностических преимуществ определения IFN- $\lambda$ 4 в сравнении с rs12979860, по крайней мере у лиц европеоидной расы [59].

Полиморфизм гена IFN- $\lambda$ 4 не связан с частотой СВО у больных ГС, вызванным 2 и 3 генотипами [59]. У больных микст-инфекцией ВГС и ВИЧ уровень HCVorAg коррелирует с вирусной нагрузкой по РНК ВГС и оказывается выше у ТТ/ТТ носителей ss469415590 IFN- $\lambda$ 4, чем при других генотипах [66].

Описанные полиморфизмы генов IFN- $\lambda$  не связаны с кодируемыми областями самих генов и находятся на расстоянии от 3 до 9 килобаз до начала рамки считывания гена [59]. Поэтому ОНП этих локусов не кодируют структуру самого белка – IFN- $\lambda$ 1, IFN- $\lambda$ 2, IFN- $\lambda$ 3, а действуют на функцию гена через механизм регуляции транскрипции [1,40,45]. До настоящего времени эти механизмы не раскрыты, но в практике широко используется возможность исследования ОНП генов в прогностическом плане [23].

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователь несёт полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Автор разрабатывал концепцию и дизайн исследования и готовил рукопись. Окончательная версия рукописи была им одобрена. Автор не получал гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 28.05.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Арсентьева Н.А., Семенов А.В., Толоян Арег А. Роль полиморфизма генов цитокинов при вирусном гепатите С // Инфекция и иммунитет. – 2012. – Т. 2. №4. – С.687-698.
2. Бычков В.А., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. и др. Ассоциация полиморфизмов генов системы интерферона OAS-1, OAS-3, PKR и хронического вирусного гепатита С // Медицинская иммунология. – 2011. – №1. – С.93-100.
3. Воронцова Г.А., Кузнецова А.В., Рогачикова А.Е. и др. Возможности использования данных о генотипах IL28B при управлении медицинской помощью пациентам с хроническим гепатитом С // Материалы V Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. – М., 2013. – С.94.
4. Козина А.Н., Абрамов Д.Д., Климова Е.А. и др. Возможности персонализированного подхода к лечению гепатита С на основании разработанных генетических тестов определения варианта полиморфизма гена IL28B человека // Лечащий врач. – 2011. – №10. – С.39-43.
5. Лопаткина Т.Н., Кудринский И.С. Роль полиморфизмов гена интерлейкина 28В в оценке эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С // Клиническая гепатология. – 2011. – Т. 2. – С.28-38.
6. Прутулина Ю.Г., Филь Г.В., Астапенко Д.С., Кукота И.И. Полиморфизм гена IL-28В для прогноза эффективности лечения при хроническом гепатите С // Материалы V Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. – М., 2013. – С.328.
7. Фазылов В.Х., Ткачева С.В., Мананова Э.Р., Созинова Ю.М. Определение варианта полиморфизма гена интерлейкина 28В как предиктора эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6. №4. – С.30-32.
8. Филь Г.В. Полиморфизм гена IL-28В в качестве критерия эффективности противовирусной терапии при хроническом вирусном гепатите С // Врач-аспирант. – 2013. – Т. 58. №3. – С.110-114.
9. Хаитов М.Р., Шиловский И.П., Хаитов Р.М. Интерфероны третьего типа // Успехи современной биологии. – 2010. – Т. 130. №2. – С.147-153.
10. Abdo A.A., Al-Ahdal M.N., Khalid S.S., et al. IL28B polymorphisms predict the virological response to standard therapy in patients with chronic hepatitis C virus genotype 4 infection // Hepatology international. – 2013. – Vol. 7. №2. – P.533-538.
11. Andriulli A., Di Marco V., Margaglione M., et al. Identification of HCV-1 naive patient with chronic hepatitis who might benefit from dual therapy with peg-interferon and ribavirin // J. Hepatol. – 2014. – Vol. 60. №1. – P.16-21.
12. Asahina Y., Nakagawa M., Kakinuma S., Watanabe M.

Polymorphism near the interleukin-28B gene and anti-hepatitis C viral response // Journal of clinical and translational hepatology. – 2013. – Vol. 1. – P.39-44.

13. Azam S., Manzoor S., Irman M., et al. Role of interferon gamma and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand receptor 1 single nucleotide polymorphism in natural clearance and treatment response of HCV infection // Viral immunology. – 2015. – Vol. 28. №4. – P.222-228.

14. Basu P.P., Shah N.J., Krishnaswamy N., et al. Pan-Asian Variability of Interleukin 28B (IL 28B) Gene Polymorphism and Relationship to Sustained Viral Response (SVR) in Chronic Hepatitis C // Hepatology international. – 2011. – Vol. 5. №1. – P.264.

15. Bordi L., Caglioti C., Garbuglia A.R., et al. IFNL4 and IFNL3 associated polymorphism strongly influence the spontaneous IFN-alpha receptor-1 expression in HCV-infected patients // PLoS One. – 2015. – Vol. 10. №2. – e0117397.

16. Bream J.H., Carrington M., O'Toole S., et al. Polymorphisms of the human IFNG gene noncoding regions // Immunogenetics. – 2000. – Vol. 51. – P.50-58.

17. Chang K.C., Tseng P.L., Wu Y.Y., et al. A polymorphism in interferon L3 is an independent risk factor for development of hepatocellular carcinoma after treatment of hepatitis C virus infection // Clinical gastroenterology and hepatology. – 2015. – Vol. 13. №5. – P.1017-1024.

18. De Re V., Gragnani L., Fognani E., et al. Impact of immunogenetic IL28B polymorphism on natural outcome of HCV infection // BioMed research international. – 2014. – Vol. 2014. – 710642. doi: 10.1155/2014/710642.

19. Domagalski K., Pawlowska M., Tretyn A., et al. Impact of IL-28B polymorphism on pegylated interferon plus ribavirin treatment response in children and adolescents infected with HCV genotypes 1 and 4 // European journal of clinical microbiology & infectious diseases. – 2013. – Vol. 32. №6. – P.745-754.

20. Eslam M., Leung R., Romero-Gomez M., et al. IFNL3 polymorphisms predict response to therapy in chronic hepatitis C genotype 2/3 infection // Journal of hepatology. – 2014. – Vol. 61. №2. – P.235-241.

21. Ferenci P., Scherzer T., Stauber R., et al. Impact of the IL28 polymorphism on response guided therapy in chronic hepatitis C // Hepatology international. – 2011. – Vol. 5. №1. – P.257.

22. Ge D., Fellay J., Thompson A.J., et al. Genetic variation in IL-28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance // Nature. – 2009. – Vol. 461. – P.399-401.

23. Gonzalez S.A., Keeffe E.B. IL-28B as a predictor of sustained virologic response in patients with chronic hepatitis C virus infection // Gastroenterology & hepatology. – 2011. – Vol. 7. №6. – P.366-373.

24. Grandi T., da Silva C.M., Amaral K.M., et al. Response to treatment in Brazilian patients with chronic hepatitis C is associated with a single-nucleotide polymorphism near the interleukin-28B gene // Memorias do instituto Oswaldo Cruz. – 2013. – Vol. 108. №1. – P.48-53.

25. Grebely J., Petoumenos K., Hellard M., et al. Potential role for IL28B genotype in treatment decision-making in recent hepatitis C virus infection // Hepatology. – 2010. – Vol. 52. №4. – P.1216-1224.

26. Hellier S., Frodsham A.J., Hennig B.J., et al. Association of genetic variants of the chemokine receptor CCR5 and its ligands, RANTES and MCP-2, with outcome of HCV infection // Hepatology. – 2003. – Vol. 38. №6. – P.1468-1476.

27. Huang Y., Yang H., Borg B.B., et al. A functional SNP of interferon-gamma gene is important for interferon-alpha-induced and spontaneous recovery from hepatitis C virus infection // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2007. – Vol. 104. №3. – P.985-990.

28. Imran M., Manzoor S., Azam., Resham S. Genetic variant of IL28B rs12979860, as predictive marker of interferon-based therapy in Pakistani population // APMIS. – 2015. – Vol. 123. №4. – P.342-349.

29. Iranmanesh Z., Mollaie H.R., Arabzadeh S.A., et al. Evaluation of the frequency of the IL-28 polymorphism (rs8099917) in patients with chronic hepatitis C using Zipnucleic acid probes, Kerman, Southeast of Iran // Asian Pacific journal of cancer prevention. – 2015. – Vol. 16. №5. – P.1919-1924.

30. Isaacs A., Lindenman J. Virus interference I. The interferon // Proc R Soc Lond B Biol Sci. – 1957. – Vol. 147. – P.258-267.

31. Jeong S.H., Jung Y.K., Yang J.W., et al. Efficacy of peginterferon and ribavirin is associated with the IL28B gene in Korean patients with chronic hepatitis C // Clinical and molecular hepatology. – 2012. – Vol. 18. №4. – P.360-367.

32. Jung Y.K., Kim J.H., Ahn S.M., et al. Role of interleukin 28B-related gene polymorphisms in chronic hepatitis C and the response to antiviral therapy in Koreans // Journal of clinical gastroenterology. – 2013. – Vol. 47. №7. – P.644-650.

33. Kitson M.T., George J., Dore G.J., et al. Interleukin-28B rs12979860 Allele: Protective against advanced fibrosis in chronic hepatitis C genotype 1 infection // Journal of gastroenterology and hepatology. – 2014. – Vol. 29. №7. – P.1458-1462.

34. Knapp S., Zakaria Z., Hashem M., et al. Influence of IFNL3. rs12979860 and IFNL4.ss469415590 polymorphism on clearance of hepatitis C virus infection among Egyptians // Hepatology international. – 2015. – Vol. 9. №2. – P.251-257.

35. Kotenko S.V., Gallagher G., Baurin V.V., et al. IFN-lambda mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex // Nat. Immunol. – 2003. – Vol. 4. – P.69-77.

36. Lampertico P., Vigano M., Cheroni C., et al. IL28B polymorphisms predict interferon-related HBsAg seroclearance in genotype D HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B // Hepatology. – 2013. – Vol. 57. №3. – P.890-896.

37. Lange C.M., Zeuzem S. IL28B single nucleotide polymorphism in the treatment of hepatitis C // Journal of hepatology. – 2011. – Vol. 55. №3. – P.692-701.

38. Lopusna K., Rezuchova I., Betakova T., et al. Interferons lambda, new cytokines with antiviral activity // Acta virologica. – 2013. – Vol. 57. №2. – P.171-179.

39. Lu Y.F., Goldstein D.B., Urban T.J., Bradrick S.S. Interferon-λ4 is a cell-autonomous type III interferon associated with pre-treatment hepatitis C virus burden // Virology. – 2015. – Vol. 476. – P.334-340.

40. Lupberger J., Felmlee D.J., Baumert T.F. Interferon-lambda polymorphisms and hepatitis C virus clearance revisited // Hepatology. – 2013. – Vol. 58. №1. – P.439-441.

41. Maor Y., Morali G., Bashari D., et al. Genetic polymorphism of IL28B in hepatitis C-infected haemophilia patients in Israel // Haemophilia. – 2013. – Vol. 19. №1. – P.150-156.

42. Marcello T., Grakoui A., Barba-Spaeth G., et al. Interferons alpha and lambda inhibits hepatitis C virus replication with distinct signal transduction and gene regulation kinetics // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 131. №6. – P.1887-1898.

43. Matsuura K., Tanaka Y., Nishida N., et al. Genetic polymorphism in IL28B gene associated with clinical course of hepatitis C virus infection in Japanese population // Hepatology international. – 2011. – Vol. 5. №1. – P.262.

44. Miyamura T., Kanda T., Nakamoto S., et al. Roles of ITPA and IL28B genotypes in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon plus ribavirin // Viruses. – 2012. – Vol. 4. №8. – P.1264-1278.

45. Mizokami M. Discovery of critical host factor, IL-28B, associated with response to hepatitis C virus treatment // Journal of gastroenterology and hepatology. – 2012. – Vol. 27. №3. – P.425-429.

46. Muchmore B., Tang W., Porter-Gill P., et al. Identification and characterization of interferon-λ4 (INF-λ4), a novel class-2 cytokine which impairs clearance of hepatitis C virus // Cytokine. – 2013. – Vol. 63. №3. – P.286.

48. Orlent H., Reynaert H., Bourgeois S., et al. IL28B polymorphism and the control of hepatitis C virus infection: ready for clinical use? // Acta Gastro-Enterologica Belgica. – 2011. – Vol. 74. №2. – P.317-322.

48. Pampukha V.M., Kravchenko S.A., Moroz L.V., Livshits L.A. IFN-λ-3 (IL28B) genotyping by restriction fragment length polymorphism method: detection polymorphism of rs12979860 // Biopolymers and Cell. – 2011. – Vol. 27. №3. – P.231-234.

49. Peng L.J., Guo J.S., Zhang Z., et al. IL28B rs12979860 polymorphism does not influence outcomes of hepatitis B virus infection // Tissue antigens. – 2012. – Vol. 79. №4. – P.302-305.

50. Prokunina-Olsson L., Muchmore B., Tang W., et al. A variant upstream of IFNL3 (IL28B) creating a new interferon gene IFNL4 is associated with impaired clearance of hepatitis C virus // Nature genetics. – 2013. – Vol. 45. №2. – P.164-171.

51. Rangnekar A.S., Fontana R.J. IL-28B polymorphisms and the response to antiviral therapy in HCV genotype 2 and 3 varies by ethnicity: a meta-analysis // Journal of viral hepatitis. – 2013. – Vol. 20. №6. – P.377-384.

52. Rauch A., Kutalik Z., Dercombes P., et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 138. №4. – P.1338-1345.

53. Robek M.D., Boyd B.S., Chisari F.V. Lambda interferon inhibits hepatitis B and C virus replication // J.Virology. – 2005. –

Vol. 79. №6. – P.3851-3854.

54. *Sarasin-Filipowicz M., Oakeley E.J., Duong F.H., et al.* Interferon signaling and treatment outcome in chronic hepatitis C // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 2008. – Vol. 105. №19. – P.7034-7039.

55. *Schweitzer C.J., Liang T.J.* Impact of host and virus genome variability on HCV replication and response to interferon // Current opinion in virology. – 2013. – Vol. 3. №5. – P.1-7.

56. *Sheppard P., Kindsvogel W., Xu W., et al.* IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R // Nat. Immunol. – 2003. – Vol. 4. №1. – P.63-68.

57. *Smith K.R., Suppiah V., O'Connor K., et al.* Identification of improved IL28B SNPs and haplotypes for prediction of drug response in a treatment of hepatitis C using massively parallel sequencing in a cross-section European cohort // Genome Med. – 2011. – Vol. 3. №8 – P.57.

58. *Sonneveld M.J., Wong V.W., Woltman A.M., et al.* Polymorphisms near IL28B and serologic response to peginterferon in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B // Gastroenterology. – 2012. – Vol. 142. №3. – P.513-520.

59. *Stattermayer A.F., Strassl R., Maieron A., et al.* Polymorphisms of interferon- $\lambda$ 4 and IL28B – effects on treatment response to interferon/ribavirin in patient with chronic hepatitis C // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2014. – Vol. 39. – P.104-111.

60. *Sugiyama M., Tanaka Y., Wakita T., et al.* Genetic variation of the IL-28B promoter affecting gene expression // PLoS One. – 2011. – Vol. 6. №10. – e26620. Doi: 10.1371/journal.pone.0026620

61. *Sun Y., Lu Y., Xie L., et al.* Interferon gamma polymorphism and hepatitis B virus-related liver cirrhosis risk in Chinese population // Cancer cell international. – 2015. – №15 – P.35.

62. *Suppiah V., Moldovan M., Ahlenstiel G., et al.* IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy // Nat. Genet. – 2009. – Vol. 41. №10. –

P.1100-1174.

63. *Tanaka Y., Nishida N., Siquyama M., et al.* Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C // Nat Genet. – 2009. – Vol. 41. №10. – P.1105-1109.

64. *Thomas D.L., Thio C.L., Martin M.P., et al.* Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus // Nature. – 2009. – Vol. 461. №7265. – P.798-801.

65. *Thompson A.J., Muir A.J., Sulkowski M.S., et al.* Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 139. №1. – P.120-129.

66. *Thong V.D., Akkarathamrongsin S., Poovorawan K., et al.* Hepatitis C virus genotype 6: virology, epidemiology, genetic variation and clinical implication // World journal of gastroenterology. – 2014. – Vol. 20. №11. – P.2927-2940.

67. *Tolmane I., Rozentale B., Keiss J., et al.* Interleukin 28B gene polymorphism and association with chronic hepatitis C therapy results in Latvia // Hepatitis research and treatment. – 2012. – Vol. 2012. – ID 324090.

68. *Tsukada H., Ochi H., Maekawa T., et al.* A polymorphism in MAPKAPK3 affects response to interferon therapy for chronic hepatitis C // Gastroenterology. – 2009. – Vol. 136. №5. – P.1796-1805.

69. *Zheng H., Li M., Chi B., et al.* IL28B rs12979860 variant as a predictor of sustained virologic response to pegylated-interferon and ribavirin in chronic hepatitis C patients: A systematic review and meta-analysis // Clinics and research in hepatology and gastroenterology. – 2015. (Epub ahead of print) doi: 10.1016/j.clinre.2015.01.009.

70. *Zhou H., Wang L., Li X., et al.* Interferon- $\gamma$  +874 A/T polymorphism and hepatocellular carcinoma risk: a meta-analysis // Medical science monitor. – 2015. – Vol. 21. – P.689-693.

## REFERENCES

1. *Arsentieva N.A., Semenov A.V., Totolian Areg A.* The role of cytokine genes polymorphism in hepatitis C virus infection // Инфекции I Иммуитет. – 2012. – Vol. 2. №4. – P.687-698. (in Russian)

2. *Bychkov V.A., Ryazantseva N.V., Novitskiy V.V., et al.* Associations of interferon gene polymorphisms OAS-1, OAS-3, PKR with chronic viral hepatitis C // Meditsinskaya Immunologia. – 2011. – №1. – P.93-100. (in Russian)

3. *Vorontsova G.A., Kuznetsova A.V., Rogachikova A.E., et al.* The possibility of using data on IL28B genotypes in the management of care for patients with chronic hepatitis C // Proceedings of the V Annual All-Russian Congress on infectious diseases. – Moscow, 2013. – P.94. (in Russian)

4. *Kozina A.N., Abramov D.D., Klimova E.A., et al.* Opportunities personalized approach to the treatment of hepatitis C on the basis of the developed genetic tests determine the version of the gene polymorphism of IL-28B // Lechashchiy vrach. – 2011. – №10. – P.39-43. (in Russian)

5. *Lopatkina T.N., Kudlinskiy I.S.* The role of gene polymorphisms of interleukin 28B in assessing the effectiveness of antiviral therapy for chronic hepatitis C // Klinicheskaya Gepatologiya. – 2011. – Vol. 2. – P.28-38. (in Russian)

6. *Pritulina Yu.G., Fil G.V., Astanchenko D.S., Kukota I.I.* Polymorphism of the IL-28B gene for the prediction of the effectiveness of treatment for chronic hepatitis C // Proceedings of the V Annual All-Russian Congress on infectious diseases. – Moscow, 2013. – P.328. (in Russian)

7. *Fazylov V.H., Tkacheva S.V., Manapova E.R., Sozinova Yu.M.* The identification of options interleukin 28B gene polymorphism as a predictor of effective antiviral therapy for chronic hepatitis C // The bulletin of contemporary clinical medicine. – 2013. – Vol. 6. №4. – P.30-32. (in Russian)

8. *Fil G.V.* Polymorphism of the IL-28B as a criterion of effective antiviral therapy for chronic hepatitis C // Graduate doctor. – 2013. – Vol. 58. №3. – P.110-114. (in Russian)

9. *Khaitov M.R., Shilovskiy I.P., Khaitov R.M.* Interferons of third type // Achievements in modern biology. – 2010. – Vol. 130. №2. – P.147-153. (in Russian)

10. *Abdo A.A., Al-Ahdal M.N., Khalid S.S., et al.* IL28B polymorphisms predict the virological response to standard therapy in patients with chronic hepatitis C virus genotype 4 infection // Hepatology international. – 2013. – Vol. 7. №2. –

P.533-538.

11. *Andriulli A., Di Marco V., Margaglione M., et al.* Identification of HCV-1 naive patient with chronic hepatitis who might benefit from dual therapy with peg-interferon and ribavirin // J. Hepatol. – 2014. – Vol. 60. №1. – P.16-21.

12. *Asahina Y., Nakagawa M., Kakinuma S., Watanabe M.* Polymorphism near the interleukin-28B gene and anti-hepatitis C viral response // Journal of clinical and translational hepatology. – 2013. – Vol. 1. – P.39-44.

13. *Azam S., Manzoor S., Irman M., et al.* Role of interferon gamma and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand receptor 1 single nucleotide polymorphism in natural clearance and treatment response of HCV infection // Viral immunology. – 2015. – Vol. 28. №4. – P.222-228.

14. *Basu P.P., Shah N.J., Krishnaswamy N., et al.* Pan-Asian Variability of Interleukin 28B (IL 28B) Gene Polymorphism and Relationship to Sustained Viral Response (SVR) in Chronic Hepatitis C // Hepatology international. – 2011. – Vol. 5. №1. – P.264.

15. *Bordi L., Caglioti C., Garbuglia A.R., et al.* IFNL4 and IFNL3 associated polymorphism strongly influence the spontaneous IFN-alpha receptor-1 expression in HCV-infected patients // PLoS One. – 2015. – Vol. 10. №2. – e0117397.

16. *Bream J.H., Carrington M., O'Toole S., et al.* Polymorphisms of the human IFNG gene noncoding regions // Immunogenetics. – 2000. – Vol. 51. – P.50-58.

17. *Chang K.C., Tseng P.L., Wu Y.Y., et al.* A polymorphism in interferon L3 is an independent risk factor for development of hepatocellular carcinoma after treatment of hepatitis C virus infection // Clinical gastroenterology and hepatology. – 2015. – Vol. 13. №5. – P.1017-1024.

18. *De Re V., Gragnani L., Fognani E., et al.* Impact of immunogenetic IL28B polymorphism on natural outcome of HCV infection // BioMed research international. – 2014. – Vol. 2014. – 710642. doi: 10.1155/2014/710642.

19. *Domagalski K., Pawlowska M., Tretyn A., et al.* Impact of IL-28B polymorphism on pegylated interferon plus ribavirin treatment response in children and adolescents infected with HCV genotypes 1 and 4 // European journal of clinical microbiology & infectious diseases. – 2013. – Vol. 32. №6. – P.745-754.

20. *Eslam M., Leung R., Romero-Gomez M., et al.* IFNL3 polymorphisms predict response to therapy in chronic hepatitis

- C genotype 2/3 infection // Journal of hepatology. – 2014. – Vol. 61. №2. – P.235-241.
21. Ferenci P, Scherzer T, Stauber R, et al. Impact of the IL28 polymorphism on response guided therapy in chronic hepatitis C // Hepatology international. – 2011. – Vol. 5. №1. – P.257.
  22. Ge D, Fellay J, Thompson A.J., et al. Genetic variation in IL-28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance // Nature. – 2009. – Vol. 461. – P.399-401.
  23. Gonzalez S.A., Keeffe E.B. IL-28B as a predictor of sustained virologic response in patients with chronic hepatitis C virus infection // Gastroenterology & hepatology. – 2011. – Vol. 7. №6. – P.366-373.
  24. Grandi T, da Silva C.M., Amaral K.M., et al. Response to treatment in Brazilian patients with chronic hepatitis C is associated with a single-nucleotide polymorphism near the interleukin-28B gene // Memorias do instituto Oswaldo Cruz. – 2013. – Vol. 108. №1. – P.48-53.
  25. Grebely J, Petoumenos K, Hellard M., et al. Potential role for IL28B genotype in treatment decision-making in recent hepatitis C virus infection // Hepatology. – 2010. – Vol. 52. №4. – P.1216-1224.
  26. Hellier S., Frodsham A.J., Hennig B.J., et al. Association of genetic variants of the chemokine receptor CCR5 and its ligands, RANTES and MCP-2, with outcome of HCV infection // Hepatology. – 2003. – Vol. 38. №6. – P.1468-1476.
  27. Huang Y, Yang H, Borg B.B., et al. A functional SNP of interferon-gamma gene is important for interferon-alpha-induced and spontaneous recovery from hepatitis C virus infection // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2007. – Vol. 104. №3. – P.985-990.
  28. Imran M., Manzoor S., Azam., Resham S. Genetic variant of IL28B rs12979860, as predictive marker of interferon-based therapy in Pakistani population // APMIS. – 2015. – Vol. 123. №4. – P.342-349.
  29. Iranmanesh Z, Mollaie H.R., Arabzadeh S.A., et al. Evaluation of the frequency of the IL-28 polymorphism (rs8099917) in patients with chronic hepatitis C using Zipnucleic acid probes, Kerman, Southeast of Iran // Asian Pacific journal of cancer prevention. – 2015. – Vol. 16. №5. – P.1919-1924.
  30. Isaacs A., Lindenman J. Virus interference I. The interferon // Proc R Soc Lond B Biol Sci. – 1957. – Vol. 147. – P.258-267.
  31. Jeong S.H., Jung Y.K., Yang J.W., et al. Efficacy of peginterferon and ribavirin is associated with the IL28B gene in Korean patients with chronic hepatitis C // Clinical and molecular hepatology. – 2012. – Vol. 18. №4. – P.360-367.
  32. Jung Y.K., Kim J.H., Ahn S.M., et al. Role of interleukin 28B-related gene polymorphisms in chronic hepatitis C and the response to antiviral therapy in Koreans // Journal of clinical gastroenterology. – 2013. – Vol. 47. №7. – P.644-650.
  33. Kitson M.T., George J., Dore G.J., et al. Interleukin-28B rs12979860 C allele: Protective against advanced fibrosis in chronic hepatitis C genotype 1 infection // Journal of gastroenterology and hepatology. – 2014. – Vol. 29. №7. – P.1458-1462.
  34. Knapp S., Zakaria Z., Hashem M., et al. Influence of IFNL3. rs12979860 and IFNL4.ss469415590 polymorphism on clearance of hepatitis C virus infection among Egyptians // Hepatology international. – 2015. – Vol. 9. №2. – P.251-257.
  35. Kotenko S.V., Gallagher G., Baurin V.V., et al. IFN-lambda mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex // Nat. Immunol. – 2003. – Vol. 4. – P.69-77.
  36. Lampertico P, Vigano M., Cheroni C., et al. IL28B polymorphisms predict interferon-related HBeAg seroclearance in genotype D HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B // Hepatology. – 2013. – Vol. 57. №3. – P.890-896.
  37. Lange C.M., Zeuzem S. IL28B single nucleotide polymorphism in the treatment of hepatitis C // Journal of hepatology. – 2011. – Vol. 55. №3 – P.692-701.
  38. Lopusna K., Rezuchova I., Betakova T., et al. Interferons lambda, new cytokines with antiviral activity // Acta virologica. – 2013. – Vol. 57. №2. – P.171-179.
  39. Lu Y.F., Goldstein D.B., Urban T.J., Bradrick S.S. Interferon-λ4 is a cell-autonomous type III interferon associated with pre-treatment hepatitis C virus burden // Virology. – 2015. – Vol. 476. – P.334-340.
  40. Lupberger J., Felmler D.J., Baumert T.F. Interferon-lambda polymorphisms and hepatitis C virus clearance revisited // Hepatology. – 2013. – Vol. 58. №1. – P.439-441.
  41. Maor Y, Morali G., Bashari D., et al. Genetic polymorphism of IL28B in hepatitis C-infected haemophilia patients in Israel // Haemophilia. – 2013. – Vol. 19. №1. – P.150-156.
  42. Marcello T, Grakoui A, Barba-Spaeth G., et al. Interferons alpha and lambda inhibits hepatitis C virus replication with distinct signal transduction and gene regulation kinetics // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 131. №6. – P.1887-1898.
  43. Matsuura K, Tanaka Y, Nishida N., et al. Genetic polymorphism in IL28B gene associated with clinical course of hepatitis C virus infection in Japanese population // Hepatology international. – 2011. – Vol. 5. №1. – P.262.
  44. Miyamura T, Kanda T, Nakamoto S., et al. Roles of ITPA and IL28B genotypes in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon plus ribavirin // Viruses. – 2012. – Vol. 4. №8. – P.1264-1278.
  45. Mizokami M. Discovery of critical host factor, IL-28B, associated with response to hepatitis C virus treatment // Journal of gastroenterology and hepatology. – 2012. – Vol. 27. №3. – P.425-429.
  46. Muchmore B. Tang W, Porter-Gill P, et al. Identification and characterization of interferon-λ4 (INF-λ4), a novel class-2 cytokine which impairs clearance of hepatitis C virus // Cytokine. – 2013. – Vol. 63. №3 – P.286.
  48. Orlent H, Reynaert H, Bourgeois S., et al. IL28B polymorphism and the control of hepatitis C virus infection: ready for clinical use? // Acta Gastro-Enterologica Belgica. – 2011. – Vol. 74. №2. – P.317-322.
  48. Pampukha V.M., Kravchenko S.A., Moroz L.V., Livshits L.A. IFN-λ-3 (IL28B) genotyping by restriction fragment length polymorphism method: detection polymorphism of rs12979860 // Biopolymers and Cell. – 2011. – Vol. 27. №3. – P.231-234.
  49. Peng L.J., Guo J.S., Zhang Z., et al. IL28B rs12979860 polymorphism does not influence outcomes of hepatitis B virus infection // Tissue antigens. – 2012. – Vol. 79. №4. – P.302-305.
  50. Prokunina-Olsson L., Muchmore B., Tang W, et al. A variant upstream of IFNL3 (IL28B) creating a new interferon gene IFNL4 is associated with impaired clearance of hepatitis C virus // Nature genetics. – 2013. – Vol. 45. №2. – P.164-171.
  51. Rangnekar A.S., Fontana R.J. IL-28B polymorphisms and the response to antiviral therapy in HCV genotype 2 and 3 varies by ethnicity: a meta-analysis // Journal of viral hepatitis. – 2013. – Vol. 20. №6. – P.377-384.
  52. Rauch A., Kutalik Z., Dercombes P, et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 138. №4. – P.1338-1345.
  53. Robek M.D., Boyd B.S., Chisari F.V. Lambda interferon inhibits hepatitis B and C virus replication // J.Virology. – 2005. – Vol. 79. №6. – P.3851-3854.
  54. Sarasin-Filipowicz M. Oakeley E.J., Duong F.H., et al. Interferon signaling and treatment outcome in chronic hepatitis C // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 2008. – Vol. 105. №19. – P.7034-7039.
  55. Schweitzer C.J., Liang T.J. Impact of host and virus genome variability on HCV replication and response to interferon // Current opinion in virology. – 2013. – Vol. 3. №5. – P.1-7.
  56. Sheppard P, Kindsvogel W, Xu W, et al. IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28R // Nat. Immunol. – 2003. – Vol. 4. №1. – P.63-68.
  57. Smith K.R., Suppiah V., O'Connor K., et al. Identification of improved IL28B SNPs and haplotypes for prediction of drug response in a treatment of hepatitis C using massively parallel sequencing in a cross-section European cohort // Genome Med. – 2011. – Vol. 3. №8 – P.57.
  58. Sonneveld M.J., Wong V.W., Woltman A.M., et al. Polymorphisms near IL28B and serologic response to peginterferon in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B // Gastroenterology. – 2012. – Vol. 142. №3. – P.513-520.
  59. Stattermayer A.F., Strassl R., Maieron A., et al. Polymorphisms of interferon-λ4 and IL28B – effects on treatment response to interferon/ribavirin in patient with chronic hepatitis C // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2014. – Vol. 39. – P.104-111.
  60. Sugiyama M., Tanaka Y, Wakita T, et al. Genetic variation of the IL-28B promoter affecting gene expression // PLoS One. – 2011. – Vol. 6. №10. – e26620. Doi: 10.1371/journal.pone.0026620
  61. Sun Y, Lu Y, Xie L., et al. Interferon gamma polymorphism and hepatitis B virus-related liver cirrhosis risk in Chinese population // Cancer cell international. – 2015. – №15 – P.35.
  62. Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G., et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy // Nat. Genet. – 2009. – Vol. 41. №10. – P.1100-1174.
  63. Tanaka Y, Nishida N, Suiyama M., et al. Genome-wide



association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C // Nat Genet. – 2009. – Vol. 41. №10. – P.1105-1109.

64. *Thomas D.L., Thio C.L., Martin M.P., et al.* Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus // Nature. – 2009. – Vol. 461. №7265. – P.798-801.

65. *Thompson A.J., Muir A.J., Sulkowski M.S., et al.* Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 139. №1. – P.120-129.

66. *Thong V.D., Akkarathamrongsin S., Poovorawan K., et al.* Hepatitis C virus genotype 6: virology, epidemiology, genetic variation and clinical implication // World journal of gastroenterology. – 2014. – Vol. 20. №11. – P.2927-2940.

67. *Tolman I., Rozentale B., Keiss J., et al.* Interleukin 28B gene

polymorphism and association with chronic hepatitis C therapy results in Latvia // Hepatitis research and treatment. – 2012. – Vol. 2012. – ID 324090.

68. *Tsukada H., Ochi H., Maekawa T., et al.* A polymorphism in MAPKAPK3 affects response to interferon therapy for chronic hepatitis C // Gastroenterology. – 2009. – Vol. 136. №5. – P.1796-1805.

69. *Zheng H., Li M., Chi B., et al.* IL28B rs12979860 variant as a predictor of sustained virologic response to pegylated-interferon and ribavirin in chronic hepatitis C patients: A systematic review and meta-analysis // Clinics and research in hepatology and gastroenterology. – 2015. (Epub ahead of print) doi: 10.1016/j.clinre.2015.01.009.

70. *Zhou H., Wang L., Li X., et al.* Interferon- $\gamma$  +874 A/T polymorphism and hepatocellular carcinoma risk: a meta-analysis // Medical science monitor. – 2015. – Vol. 21. – P.689-693.

#### Информация об авторе:

Малов Сергей Игоревич – аспирант, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1, e-mail: lynx2000@mail.ru

#### Information About the Author:

Malov Sergey I. – postgraduate student, 664003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 1, e-mail: lynx2000@mail.ru

© МИСТЯКОВ М.В., БАРДЫМОВА Т.П., ЦЫРЕТОРОВА С.С. – 2015  
УДК 616.319-008.64:616.71-007.234

### САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ОСТЕОПОРОЗ

*Максим Викторович Мистьяков, Татьяна Прокопьевна Бардымова, Сэсэг Самбуевна Цыреторова*  
(Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра эндокринологии, зав. – д.м.н., проф. Т.П. Бардымова)

**Резюме.** В последние годы отмечается высокая распространенность сахарного диабета как в нашей стране, так и за рубежом. Рост заболеваемости обусловлен за счет пациентов с сахарным диабетом 2 типа в возрасте старше 40 лет. Заболевание характеризуется микро- и макрососудистыми осложнениями. В то же время все чаще обращается внимание на нарушения фосфорно-кальциевого обмена при сахарном диабете. Диабетическое повреждение костной ткани сочетается с протекающими в ней остеопоротическими процессами. В обзоре представлены данные о метаболических нарушениях у больных сахарным диабетом и остеопорозом с учетом гендерных характеристик и возрастных особенностей.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, остеопороз, показатели минеральной плотности костной ткани, риск переломов.

### DIABETES MELLITUS AND OSTEOPOROSIS

*M.V. Mistyakov, T.P. Bardimova, S.S. Tsyretorova*  
(Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk, Russia)

**Summary.** Recent years there has been a high prevalence of diabetes both in our country and abroad. The increase in morbidity was caused by patients with type 2 diabetes over the age of 40 years. The disease is characterized by micro- and macrovascular complications. At the same time, more and more attention is paid to violations of calcium-phosphorus metabolism in diabetes mellitus. Diabetic damage of bone tissue is combined with osteoporotic processes. The survey provides data on metabolic disorders in patients with diabetes mellitus and osteoporosis taking into account gender and age characteristics.

**Key words:** diabetes mellitus, osteoporosis, indices of bone mineral density, fracture risk.

Сахарный диабет (СД) во всем мире признан одним из наиболее важных неинфекционных заболеваний, занимающих четвертое место среди лидирующих причин смертности в большинстве стран [4]. Количество больных СД постоянно увеличивается в связи с ростом численности и возраста населения, урбанизации, увеличения распространенности ожирения и малоподвижного образа жизни. В мире по данным International Diabetes Federation (IDF) насчитывается 387 млн больных СД, к 2035 году их число достигнет 591,9 млн человек [26].

Вопросы, связанные с СД во всем мире, в том числе и России, представляют собой тяжелое экономическое бремя для национальных систем здравоохранения. По предварительным данным только прямые расходы на обеспечение медицинской помощью больных диабетом в России могут составлять более 8,5 млн долларов США в год [8].

Рост числа больных диабетом наблюдается за счет

пациентов с СД 2 типа старше 40-50 лет, в основном, женщин. Диабет характеризуется широкой распространенностью микро- и макрососудистых осложнений, которые приводят к высокой летальности. Вместе с тем, в последние годы все большее внимание уделяется вопросам изучения механизмов развития заболевания, дисрегуляторных и адаптационных нарушений, в том числе связанных с изменениями фосфорно-кальциевого обмена. Это обусловлено тем, что подавляющее большинство случаев остеопороза касается женщин, находящихся в периоде постменопаузы, которые и составляют группу риска по СД. При этом диабетическое повреждение костной ткани наслаивается на состояние постменопаузы, когда костные потери ускоряются. Соответственно, в клиническом и прогностическом плане важны особенности влияния на костную ткань нарушений углеводного обмена, стартовавших до менопаузы, с последующей динамикой процесса в постменопаузе.

Социальная значимость остеопороза определяется не только высокой распространенностью, но и его последствиями – переломами позвонков и костей периферического скелета, обусловливающими высокий уровень нетрудоспособности и большие материальные затраты в области здравоохранения [6,7]. Так, остеопороз является причиной 8,9 млн переломов, происходящих в мире ежегодно. Риск в течение жизни сломать предплечье, бедро или позвоночник составляет 30-40%, что соответствует риску ишемической болезни сердца.

По данным экспертов ВОЗ, для остеопороза характерна высокая распространенность в различных популяциях, в большинстве стран. Так, среди белого населения Северной Америки и Западной Европы в возрасте 50 лет и старше остеопороз выявляется у 34% женщин и 27% мужчин. Это означает, что остеопорозом страдают около 14 млн человек [54].

Важно также, что остеопороз занимает одно из ведущих мест среди заболеваний, приводящих к обездвиженности, инвалидности и смерти [32]. Согласно данным статистики, в Российской Федерации 14 млн человек (10% населения страны) страдают остеопорозом, еще 20 млн имеют остеопению. Таким образом, в России в группу потенциального риска остеопоротических переломов входит 24% жителей. При этом каждую минуту в стране у людей старше 50 лет происходит 7 переломов позвонков, каждые 5 минут – перелом шейки бедра [5].

В виду значимости проблемы, СД 2 типа внесен в клинические рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу как фактор риска остеопоротических переломов шейки бедра с уровнем доказательности А [7].

Последние годы все активнее обсуждаются особенности остеопатий при СД 2 типа. Актуальность этой проблемы во многом обусловлена ростом коморбидности на фоне увеличения продолжительности жизни. Отмечается тенденция к омоложению диабета, хотя еще недавно дебют заболевания регистрировался в возрасте 65 лет. Однако, по последним данным IDF наибольшее количество больных СД 2 типа зафиксировано в возрасте 40-59 лет [26].

Рассматриваются взаимосвязи между СД 2 типа и остеопорозом, имеются противоречивые сообщения, касающиеся развития остеопороза в зависимости от пола, возраста и национальной принадлежности.

В настоящее время существуют убедительные доказательства, свидетельствующие о снижении минеральной плотности костной ткани (МПК) у детей, подростков, а также взрослых с СД 1 типа, что может сопровождаться снижением пика костной массы и увеличением риска развития остеопороза и связанных с ним осложнений в дальнейшем [36]. Установлено, что снижение МПК наблюдается как у пациентов СД 1 типа, так и СД 2 типа [28]. Некоторые авторы сообщают о повышении МПК у пациентов с СД 2 типа [27]. Наряду с этим имеются работы, в которых отклонения МПК от нормы выявлены не были [57].

В качестве механизмов, обуславливающих связь СД с остеопорозом, рассматриваются не только прямые патофизиологические эффекты самого диабета, но также другие состояния, которые участвуют в развитии процесса [29].

Forsen и соавт. показали, что частота переломов у пациентов с СД 2 типа выше по сравнению с лицами без диабета, однако имеются противоречивые сведения [20,53]. Другое крупное проспективное исследование также установило, что у пожилых женщин с СД 2 типа чаще наблюдались переломы на уровне бедра, плечевой кости и стопы по сравнению с женщинами без диабета [47]. Обсуждается связь между риском переломов и СД 2 типа в связи с влиянием разных разнонаправленных факторов, таких как влияние МПК, возраста, индекса массы тела (ИМТ), расы, пола и других компонентов. В исследовании, включавшем около 1000 пациентов с СД, Neath и соавт. сообщили о снижении частоты перело-

мов независимо от гендерных особенностей при СД по сравнению с контрольной группой. Однако, авторами не сделана поправка на часто встречающееся ожирение у пациентов с СД 2 типа [22]. По мнению Ottenbacher и соавт., установленный повышенный риск переломов на фоне СД 2 типа в других исследованиях обусловлен учетом поправки на наличие ожирения у пациентов [43]. Другое исследование показало, что у женщин с СД 1 типа риск переломов шейки бедра был максимальным по сравнению с контрольной группой, а у женщин с СД 2 типа риск переломов шейки бедра оставался высоким относительно контрольной группы, но был ниже, чем при СД 1 типа [41].

СД 2 типа ассоциирован с нормальными или увеличенными значениями МПК [58]. Ряд авторов считают, что стабильность показателей МПК, вероятно, связана с механической нагрузкой и изменениями уровней инсулина, эстрогена и лептина [1,51].

Имеются отдельные исследования, свидетельствующие о низкой частоте остеопений и повышении костной массы у пожилых женщин с СД. Meema и соавт. сообщили о значимом увеличении толщины кортикального слоя лучевой кости у 63 пожилых женщин с СД по сравнению с 133 женщинами без диабета [40]. Као и соавт. показали, что в постменопаузальном периоде у женщин с СД 2 типа наблюдаются более высокие уровни МПК по сравнению с группой контроля [33]. В то же время, Sosa и соавт. не обнаружили изменений по МПК и уровням биохимических маркеров костного метаболизма у пожилых женщин СД 2 типа [49].

Как известно, низкий ИМТ связан со снижением МПК, повышенным риском развития остеопороза и переломов. Мета-анализ, проведенный Vestergaard, показал, что повышение ИМТ является важным предиктором увеличения МПК при СД 2 типа [55].

Показано, что азиаты с достаточно низким ИМТ имели относительно высокий процент жировой ткани, причем в большей степени за счет подкожно-жировой клетчатки [18]. Исследование, в котором участвовало более 13 тыс. китайских мужчин и женщин со средним ИМТ 21 кг/м<sup>2</sup>, показало, что процент жировой ткани был обратно пропорционален МПК позвоночника [25].

До последнего времени проблеме остеопороза у мужчин уделялось гораздо меньше внимания по сравнению с женщинами [48]. Показано, что переломы бедра и позвоночника у мужчин менее ассоциированы с инвалидизацией и смертностью относительно женщин [16]. Однако, установлено, что распространенность переломов позвоночника у мужчин аналогична или даже выше, чем у женщин [30]. Исследования костной массы у мужчин с СД показывают связь снижения показателя МПК и неудовлетворительного гликемического контроля при остеопорозе [50]. Bridges и соавт. провели анализ уровней МПК у мужчин, больных СД 1 и 2 типа, по сравнению с контрольной группой и не обнаружили взаимосвязи костной массы и диабета. Наряду с этим, не выявлено корреляции между МПК и гликозилированным гемоглобином, длительностью СД и имеющимися диабетическими осложнениями [14]. Роттердамское исследование показало увеличение МПК у больных с СД 2 типа не зависимо от пола, однако продемонстрировано повышение МПК с низкой частотой внепозвоночных переломов у женщин с диабетом [53]. Barrett-Connor и соавт. установили повышение МПК у пожилых женщин с СД 2 типа относительно контрольной группы, а у мужчин с диабетом повышение МПК отсутствовало [10].

Позже Oz и соавт. обнаружили связь между СД 2 типа и повышением МПК у мужчин и женщин с СД 2 типа в возрасте 41-64 лет, что может свидетельствовать о низкой выраженности процессов резорбции костной ткани при диабете. Сниженная скорость ремоделирования костной ткани может замедлить процессы потери костной массы и приводить к повышению МПК [44].

Определение показателей МПК у больных СД с це-

лю прогнозированию риска патологических переломов может ограничиваться факторами, включающими снижение качества костной ткани и высоким риском падений. На качество костной ткани могут оказывать влияние микрососудистые осложнения при СД [56].

Пациенты с СД 2 типа часто имеют повышенный риск падений из-за наличия периферической нейропатии, гипогликемий, никтурии и нарушений зрения. Необходимо учитывать, что пациенты с диабетом 2 типа имеют избыточную массу тела или ожирение и, как следствие, – малоподвижный образ жизни. Чувство равновесия и координация, которые помогли бы при падениях, у больных СД часто нарушены. Следовательно, пациенты с СД 2 типа и ожирением на фоне относительно высокой костной массы имеют высокий риск переломов и интерпретация нормальных значений МПК часто необъективна и малоинформативна.

Механизмы влияния на костную ткань при СД продолжают изучаться. Результаты некоторых работ демонстрируют, что появление активированных Т-клеток оказывает негативное влияние на остеогенез посредством активации системы RANKL и наблюдается до манифестации СД 1 типа [35]. Снижение минерализации костной ткани в эксперименте доказывает, что инсулин важен для костной ткани как анаболический фактор [19]. Выявление остеопении и остеопороза у молодых пациентов с дебютом СД 1 типа подтверждает анаболический эффект инсулина на костную ткань [52]. СД 1 типа развивается в молодом возрасте и дефицит инсулина подтверждает его роль на формирование пика костной массы. В другом исследовании показано, что при СД наблюдалось снижение уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), числа рецепторов к нему и рецепторов к инсулину в костной ткани на фоне нарушений костеобразования и задержки роста. Следует отметить, что инсулинотерапия способствовала нормализации числа рецепторов к инсулину, но количество рецепторов к ИФР-1 не восстанавливалось [38].

В экспериментах на животных продемонстрировано, что ИФР-1 оказывает разнонаправленные эффекты как на кортикальную, так и губчатую костные ткани, а действие зависит от его системного повышения или локально в костной ткани [31]. В исследованиях выявлена ассоциация низкой концентрации ИФР-1 с остеопенией у пациентов с СД 1 типа [34]. Работа, проведенная Vouillon и соавт. среди детей и взрослых молодого возраста с СД 1 типа, свидетельствует о том, что уровни ИФР-1 и биохимические маркеры остеогенеза ниже у пациентов с СД 1 типа по сравнению со здоровыми [13]. Кроме того, показана положительная корреляция уровня ИФР-1 с пропептидом проколлагена 1 типа, щелочной фосфатазой, остеокальцином у пациентов с СД 1 типа. Campos и соавт. установили, что при длительной инсулинотерапии у пациентов с СД 1 типа МПК поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости оставалась неизменной и уровень тартрат-резистентной кислой фосфатазы снижался на 38% [15].

Гиперинсулинемия при СД 2 типа может способствовать формированию костной ткани [44]. Снижение же уровня инсулина при прогрессировании СД 2 типа может приводить к снижению МПК. Majima и соавт. показали, что у пожилых японцев с СД 2 типа наблюдалась потеря кортикального слоя кости и положительная корреляция между уровнями секреции инсулина и МПК. Кроме того, поддержание хорошего гликемического контроля является ключевым моментом для предотвращения потери костной ткани при СД 2 типа [37].

Гипергликемия, способствующая гликозилированию коллагена, приводит к нарушению взаимодействия с клетками и другими компонентами межклеточного матрикса с образованием глюкозо-зависимых межмолекулярных связей [59]. Сами процессы негативно отражаются на прочности кости и приводят к развитию остеопороза, а конечные продукты гликозилиро-

вания могут стимулировать апоптоз остеобластов [9]. Продемонстрировано, что более выраженное снижение МПК наблюдалось у больных с плохо контролируемым СД 2 типа, а улучшение гликемического статуса снижало потери костной массы в течение короткого периода. Следовательно, удовлетворительный гликемический контроль может защитить больных СД 2 типа от потери костной массы [42]. Другим эффектом гипергликемии является глюкозурия, которая способствуя гиперкальциурии, ведет к мобилизации кальция из костного депо и снижению МПК [21].

Амилин секретируется  $\beta$ -клетками поджелудочной железы и оказывает позитивное влияние на костную ткань, сохраняя костную массу, снижая биохимические маркеры остеорезорбции, приводит к повышению биохимических маркеров остеогенеза [24]. В другом исследовании при дефиците амилина продемонстрирована высокая частота остеопений, повышение маркеров остеорезорбции, а использование амилина снижало остеокластогенез (*in vitro*) [17].

В исследовании продемонстрировано, что дефицит витамина D способствует нарушению синтеза и секреции инсулина, увеличивая риск развития СД у животных [60]. Связь между дефицитом витамина D с риском развития СД 1 типа продемонстрирована Mathieu и соавт. [39]. В проведенном мета-анализе Pittas и соавт. показали корреляцию дефицита витамина D с риском развития СД 2 типа, а также диабета в сочетании с остеопенией [45].

Обсуждается влияние на метаболизм костной ткани панкреатических и кишечных гормонов. Так, рецепторы к глюкагоно-подобному полипептиду 2 (ГПП-2) обнаружены на остеокластах и введение физиологических доз ГПП-2 приводило к снижению костной резорбции [23]. Показано, что активация рецепторов к глюкозозависимому инсулилотропному полипептиду (ГИП), расположенных на остеобластах, сопровождалась повышением щелочной фосфатазы и коллагена I типа, снижением потери костной массы [11,12]. Диабетические микрососудистые осложнения сопровождаются нарушением микроциркуляции в костной ткани и способствуют снижению массы и прочности самой костной ткани [56]. Campos-Pastor и соавт. показали, что остеопения и остеопороз наблюдались у 72% больных СД 1 типа с ретинопатией, а у больных без ретинопатии – у 53% [15].

Таким образом, в последние годы наблюдается рост числа больных СД, который как ни одно заболевание характеризуется высокой распространенностью осложнений. Тем не менее, с каждым годом с внедрением новых технологий и методов лечения продолжительность жизни больных с диабетом увеличивается. Возрастает значение определения факторов риска, программ профилактики и разработки новых, более информативных методов диагностики и лечения метаболических нарушений, в том числе нарушений фосфорно-кальциевого обмена с развитием остеопороза у больных СД. Продолжаются исследования, направленные на уточнение механизмов формирования нарушений у больных СД и остеопорозом, которые будут полезны при составлении программ реабилитации при сочетанной патологии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 11.05.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Березина М.В., Михалева О.Г., Бардымова Т.П. Ожирение: механизмы развития // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – №7. – С.15-18.
2. Калягин А.Н. Хроническая сердечная недостаточность: современное понимание проблемы. Особенности ведения больных с сахарным диабетом (сообщение 17) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – Т. 80. №5. – С.93-99.
3. Калягин А.Н. Медицинская экспертиза больных сахарным диабетом // Заместитель главного врача. – 2012. – №7. – С.30-41.
4. Колесниченко Л.С., Кулинский В.И., Шпрах В.В. и др. Система глутатиона крови при цереброваскулярных заболеваниях и коррекция ее нарушений альфа-липооевой кислотой // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Прил. «Инсульт». – 2008. – №9. – С.68-73.
5. Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в Российской Федерации // Профилактическая медицина. – 2011. – №2. – С.7-10.
6. Меньшикова Л.В., Варава Ю.О. Оценка факторов риска переломов позвоночника по инструменту FRAX у женщин старше 50 лет // Современные проблемы ревматологии. – 2014. – Вып. 5. – С.99-101.
7. Остеопороз / Под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 272 с.
8. Сунцов Ю.И., Дедов И.И. Государственный регистр больных сахарным диабетом – основная информационная система для расчета экономических затрат государства на сахарный диабет и их прогнозирование // Сахарный диабет. – 2005. – №2. – С.2-5.
9. Alikhani M., Alikhani Z., Boyd C., et al. Advanced glycation end products stimulate osteoblast apoptosis via the MAP kinase and cytosolic apoptotic pathways // Bone. – 2007. – Vol. 2. – P.345-353.
10. Barrett-Connor E., Holbrook T. Sex differences in osteoporosis in older adults with non-insulin-dependent diabetes mellitus // JAMA. – 1992. – Vol. 23. – P.3333-3337.
11. Bollag R.J., Zhong Q., Ding K.H., et al. Glucose-dependent insulinotropic peptide is an integrative hormone with osteotropic effects // Mol Cell Endocrinol. – 2001. – Vol. 177. – P.35-41.
12. Bollag R.J., Zhong Q., Phillips P., et al. Osteoblast-derived cells express functional glucose-dependent insulinotropic peptide receptors // Endocrinology. – 2000. – Vol. 141. – P.1228-1235.
13. Bouillon R., Bex M., van Herck E., et al. Influence of age, sex, and insulin on osteoblast function: Osteoblast dysfunction in diabetes mellitus // J Clin Endocrinol Metab. – 1995. – Vol. 80. – P.1194-1202.
14. Bridges M., Mochhala S., Barbour J., Kelly C. Influence of diabetes on peripheral bone mineral density in men: a controlled study // Acta Diabetol. – 2005. – Vol. 2. – P.82-86.
15. Campos-Pastor M.M., Lopez-Ibarra P.J., Escobar-Jimenez F., et al. Intensive insulin therapy and bone mineral density in type 1 diabetes mellitus: A prospective study // Osteoporos Int. – 2000. – Vol. 11. – P.455-459.
16. Center J., Nguyen T., Schneider D., et al. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study // Lancet. – 1999. – Vol. 9156. – P.878-882.
17. Dacquin R., Davey R.A., Laplace C., et al. Amylin inhibits bone resorption while the calcitonin receptor controls bone formation in vivo // J Cell Bio. – 2004. – Vol. 164. – P.509-514.
18. Deurenberg P., Yap M., van Staveren W.A. Body mass index and percent body fat: a meta analysis among different ethnic groups // Int J Obes. – 1998. – Vol. 12. – P.1164-1171.
19. Einhorn T.A., Boskey A.L., Gundberg C.M., et al. The mineral and mechanical properties of bone in chronic experimental diabetes // J Orthop Res. – 1988. – Vol. 6. – P.317-323.
20. Forsen L., Meyer H., Midthjell K., Edna T. Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: results from the Nord-Trøndelag Health Survey // Diabetologia. – 1999. – Vol. 8. – P.920-925.
21. Gregorio F., Cristallini S., Santeusano F., et al. Osteopenia associated with non-insulin-dependent diabetes mellitus: what are the causes? // Diabetes Res Clin Pract. – 1994. – Vol. 1. – P.43-54.
22. Heath H., Melton L., Chu C. Diabetes mellitus and risk of skeletal fracture // N Engl J Med. – 1980. – Vol. 10. – P.567-570.
23. Henriksen D.B., Alexandersen P., Bjarnason N.H., et al. Role of gastrointestinal hormones in postprandial reduction of bone resorption // J Bone Miner Res. – 2003. – Vol. 18. – P.2180-2189.
24. Horcajada-Molteni M.N., Chanteranne B., Lebecque P., et al. Amylin and bone metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats // J Bone Miner Res. – 2011. – Vol. 16. – P.958-965.
25. Hsu Y., Chen C., Feng F., et al. Major determinants of bone mineral density (BMD) at multiple skeletal sites in Chinese // J Bone Miner Res. – 2004. – Vol. 19. – P.421.
26. IDF // DIABETES ATLAS [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL: <http://www.idf.org/sites/default/files/attachments/Atlas-poster-RU.pdf> (дата обращения: 01.06.2015).
27. Isaia G., Ardisson P., Di Stefano M., et al. Bone metabolism in type 2 diabetes mellitus // Acta Diabetol. – 1999. – Vol. 1. – P.35-38.
28. Ishida H., Seino Y., Matsukura S., et al. Diabetic osteopenia and circulating levels of vitamin D metabolites in type 2 (noninsulin-dependent) diabetes // Metabolism. – 1985. – Vol. 9. – P.797-801.
29. Izaola M., Escudero E., Herrero V. Effects of dietary intake and life style on bone density in patients with diabetes mellitus type 2 // Ann Nutr Metab. – 2004. – Vol. 48. – P.141-145.
30. Jackson S., Tenenhouse A., Robertson L. Vertebral fracture definition from population-based data: preliminary results from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study (CaMos) // Osteoporos Int. – 2000. – Vol. 8. – P.680-687.
31. Jiang J., Lichtler A.C., Gronowicz G.A., et al. Transgenic mice with osteoblast-targeted insulin-like growth factor-I show increased bone remodeling // Bone. – 2006. – Vol. 39. – P.494-504.
32. Kanis J.A. On behalf of the World Health Organization Scientific Group (2007). Assessment of osteoporosis at the primary health-care level, World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases. – University of Sheffield. – UK. Technical Report, 2007.
33. Kao W.H., Kammerer C., Schneider J., et al. Type 2 diabetes is associated with increased bone mineral density in Mexican-American women // Arch Med Res. – 2003. – Vol. 5. – P.399-406.
34. Kemink S.A., Hermus A.R., Swinkels L.M., et al. Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus: Prevalence and aspects of pathophysiology // Endocrinol Invest. – 2000. – Vol. 23. – P.295-303.
35. Kong Y.Y., Boyle W.J., Penninger J.M. Osteoprotegerin ligand: A regulator of immune responses and bone physiology // Immunol Today. – 2000. – Vol. 21. – P.495-502.
36. Lettgen B., Hauffa B., Möhlmann C., et al. Bone mineral density in children and adolescents with juvenile diabetes: selective measurement of bone mineral density of trabecular and cortical bone using peripheral quantitative computed tomography // Horm Res. – 2013. – Vol. 5. – P.173-175.
37. Majima T., Komatsu Y., Yamada T., et al. Decreased bone mineral density at the distal radius, but not at the lumbar spine or the femoral neck, in Japanese type 2 diabetic patients // Osteoporos Int. – 2005. – Vol. 168. – P.907-913.
38. Maor G., Karnieli E. The insulin-sensitive glucose transporter (GLUT4) is involved in early bone growth in control and diabetic mice, but is regulated through the insulin-like growth factor I receptor // Endocrinology. – 1999. – Vol. 140. – P.1841-1851.
39. Mathieu C., Gysemans C., Giulietti A., et al. Vitamin D and diabetes // Diabetologia. – 2005. – Vol. 48. – P.1247-1257.
40. Meema H., Meema S. The relationship of diabetes mellitus and body weight to osteoporosis in elderly females // Can Med Assoc J. – 1967. – Vol. 3. – P.132-139.
41. Nicodemus K., Folsom A. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women // Diabetes Care. – 2001. – Vol. 7. – P.1192-1197.
42. Okazaki R., Totsuka Y., Hamano K., et al. Metabolic improvement of poorly controlled noninsulin-dependent diabetes mellitus decreases bone turnover // J Clin Endocrinol Metab. – 1997. – Vol. 9. – P.2915-2920.
43. Ottenbacher K., Ostir G., Peek M., et al. Diabetes mellitus as a risk factor for hip fracture in Mexican American older adults // J Gerontol A Biol Sci Med Sci. – 2002. – Vol. 10. – P.648-653.
44. Oz S., Guven G., Kilicarslan A., et al. Evaluation of bone metabolism and bone mass in patients with type-2 diabetes mellitus // J Natl Med Assoc. – 2006. – Vol. 10. – P.1598-1604.
45. Pittas A.G., Lau J., Hu F.B., et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. a systematic review and meta-analysis // J Clin Endocrinol Metab. – 2007. – Vol. 6. – P.2017-2029.
46. Reid I., Evans M., Cooper G., et al. Circulating insulin levels

are related to bone density in normal postmenopausal women // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 1993. – Vol. 4. – P.655-659.

47. *Schwartz A., Sellmeyer D., Ensrud K., et al.* Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study // *Clin Endocrinol Metab.* – 2001. – Vol. 1. – P.32-38.

48. *Seeman E.* Osteoporosis in men: epidemiology, pathophysiology, and treatment possibilities // *Am J Med.* – 1993. – Vol. 5. – P.522-528.

49. *Sosa M., Dominguez M., Navarro M., et al.* Bone mineral metabolism is normal in non-insulin-dependent diabetes mellitus // *J Diabetes Complicat.* – 1996. – Vol. 4. – P.201-205.

50. *Takizawa M., Suzuki K., Matsubayashi T., et al.* Increased bone resorption may play a crucial role in the occurrence of osteopenia in patients with type 2 diabetes: possible involvement of accelerated polyol pathway in its pathogenesis // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2008. – Vol. 1. – P.119-126.

51. *Thomas T., Burguera B., Melton L.J., et al.* Role of serum leptin, insulin, and estrogen levels as potential mediators of the relationship between fat mass and bone mineral density in men versus women // *Bone.* – 2001. – Vol. 2. – P.114-120.

52. *Thrallkill K.M., Lumpkin C.K., Bunn R.C., et al.* Is insulin an anabolic agent in bone? Dissecting the diabetic bone for clues // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 2005. – Vol. 289. – P.735-745.

53. *van Daele P., Stolk R., Burger H., et al.* Bone density in non-insulin-dependent diabetes mellitus: the Rotterdam Study // *Ann*

*Intern Med.* – 1995. – Vol. 6. – P.409-414.

54. *Varenna M., Binelli L., Zucchi F., et al.* Prevalence of osteoporosis by educational level in a cohort of postmenopausal women // *Osteoporos Int.* – 1999. – Vol. 9. – P.236-241.

55. *Vestergaard P.* Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes – a meta-analysis // *Osteoporos Int.* – 2007. – Vol. 4. – P.427-444.

56. *Vogt M.T., Cauley J.A., Kuller L.H., Nevitt M.C.* Bone mineral density and blood flow to the lower extremities: the study of osteoporotic fractures // *J Bone Miner Res.* – 1997. – Vol. 2. – P.283-289.

57. *Wakasugi M., Wakao R., Tawata M., et al.* Bone mineral density measured by dual energy X-ray absorptiometry in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Bone.* – 1993. – Vol. 1. – P.29-33.

58. *Wang M., Bachrach L., Van Loan M., et al.* The relative contributions of lean tissue mass and fat mass to bone density in young women // *Bone.* – 2005. – Vol. 4. – P.474-481.

59. *Yamagishi S., Nakamura K., Inoue H.* Possible participation of advanced glycation end products in the pathogenesis of osteoporosis in diabetic patients // *Med Hypotheses.* – 2005. – Vol. 6. – P.1013-1015.

60. *Zeitl U., Weber K., Soegiarto D.W., et al.* Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor // *FASEB J.* – 2003. – Vol. 17. – P.509-511.

## REFERENCES

1. *Berezina M.V., Mikhaleva O.G., Bardymova T.P.* Obesity: mechanisms of development // *Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk).* – 2012. – №7. – P.15-18. (in Russian)

2. *Kalyagin A.N.* Chronic heart failure: modern understanding of the problem. Features of patients with diabetes mellitus (the message 17) // *Sibirskij medicinskij zurnal (Irkutsk).* – 2008. – Vol. 80, №5. – P.93-99. (in Russian)

3. *Kalyagin A.N.* Medical examination of patients with diabetes mellitus // *Zamestitel Glavnogo Vrach. – 2012. – №7. – P.30-41.* (in Russian)

4. *Kolesnichenko L.S., Kulinsky V.I., Shprakh V.V., et al.* System of glutathione of blood at the cerebrovascular diseases and correction of its violations by alpha lipoic acid // *Zhurnal Neurologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova. Prilogenie "Insult".* – 2008. – №9. – P.68-73. (in Russian)

5. *Lesniak O.M.* An audit of the problem of osteoporosis in the Russian Federation // *Profilakticheskaya Meditsina.* – 2011. – №2. – P.7-10. (in Russian)

6. *Menshikova L.V., Varavko Y.O.* Assessment of risk factors for spine fractures FRAX tool in women over 50 years // *Sovremennye Problemy Reumatologii.* – 2014. – Is. 5. – P.99-101. (in Russian)

7. *Osteoporosis / Ed. O.M. Lesniak, L.I. Benevolensky.* – 2nd ed. – Moscow: GEOTAR Media, 2012. – 272 p. (in Russian)

8. *Suntsov Y.I., Dedov I.I.* State Register of diabetics - State Register of patients with diabetes - the main information system for calculating the economic cost of the state for diabetes and forecasting // *Sakharnij Diabet.* – 2005. – № 2. – P.2-5. (in Russian)

9. *Alikhani M., Alikhani Z., Boyd C., et al.* Advanced glycation end products stimulate osteoblast apoptosis via the MAP kinase and cytosolic apoptotic pathways // *Bone.* – 2007. – Vol. 2. – P.345-353.

10. *Barrett-Connor E., Holbrook T.* Sex differences in osteoporosis in older adults with non-insulin-dependent diabetes mellitus // *JAMA.* – 1992. – Vol. 23. – P.3333-3337.

11. *Bollag R.J., Zhong Q., Ding K.H., et al.* Glucose-dependent insulinotropic peptide is an integrative hormone with osteotropic effects // *Mol Cell Endocrinol.* – 2001. – Vol. 177. – P.35-41.

12. *Bollag R.J., Zhong Q., Phillips P., et al.* Osteoblast-derived cells express functional glucose-dependent insulinotropic peptide receptors // *Endocrinology.* – 2000. – Vol. 141. – P.1228-1235.

13. *Bouillon R., Bex M., van Herck E., et al.* Influence of age, sex, and insulin on osteoblast function: Osteoblast dysfunction in diabetes mellitus // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1995. – Vol. 80. – P.1194-1202.

14. *Bridges M., Mochhala S., Barbour J., Kelly C.* Influence of diabetes on peripheral bone mineral density in men: a controlled study // *Acta Diabetol.* – 2005. – Vol. 2. – P.82-86.

15. *Campos-Pastor M.M., Lopez-Ibarra P.J., Escobar-Jimenez F., et al.* Intensive insulin therapy and bone mineral density in type 1 diabetes mellitus: A prospective study // *Osteoporos Int.* –

2000. – Vol. 11. – P.455-459.

16. *Center J., Nguyen T., Schneider D., et al.* Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study // *Lancet.* – 1999. – Vol. 9156. – P.878-882.

17. *Dacquin R., Davey R.A., Laplace C., et al.* Amylin inhibits bone resorption while the calcitonin receptor controls bone formation in vivo // *J Cell Bio.* – 2004. – Vol. 164. – P.509-514.

18. *Deurenberg P., Yap M., van Staveren W.A.* Body mass index and percent body fat: a meta analysis among different ethnic groups // *Int J Obes.* – 1998. – Vol. 12. – P.1164-1171.

19. *Einhorn T.A., Boskey A.L., Gundberg C.M., et al.* The mineral and mechanical properties of bone in chronic experimental diabetes // *J Orthop Res.* – 1988. – Vol. 6. – P.317-323.

20. *Forsen L., Meyer H., Midthjell K., Edna T.* Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: results from the Nord-Trøndelag Health Survey // *Diabetologia.* – 1999. – Vol. 8. – P.920-925.

21. *Gregorio F., Cristallini S., Santeusano F., et al.* Osteopenia associated with non-insulin-dependent diabetes mellitus: what are the causes? // *Diabetes Res Clin Pract.* – 1994. – Vol. 1. – P.43-54.

22. *Heath H., Melton L., Chu C.* Diabetes mellitus and risk of skeletal fracture // *N Engl J Med.* – 1980. – Vol. 10. – P.567-570.

23. *Henriksen D.B., Alexandersen P., Bjarnason N.H., et al.* Role of gastrointestinal hormones in postprandial reduction of bone resorption // *J Bone Miner Res.* – 2003. – Vol. 18. – P.2180-2189.

24. *Horcajada-Molteni M.N., Chanteranne B., Lebecque P., et al.* Amylin and bone metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats // *J Bone Miner Res.* – 2011. – Vol. 16. – P.958-965.

25. *Hsu Y., Chen C., Feng F., et al.* Major determinants of bone mineral density (BMD) at multiple skeletal sites in Chinese // *J Bone Miner Res.* – 2004. – Vol. 19. – P.421.

26. *IDF // DIABETES ATLAS [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL: <http://www.idf.org/sites/default/files/attachments/Atlas-poster-RU.pdf> (дата обращения: 01.06.2015).*

27. *Isaia G., Ardisson P., Di Stefano M., et al.* Bone metabolism in type 2 diabetes mellitus // *Acta Diabetol.* – 1999. – Vol. 1. – P.35-38.

28. *Ishida H., Seino Y., Matsukura S., et al.* Diabetic osteopenia and circulating levels of vitamin D metabolites in type 2 (noninsulin-dependent) diabetes // *Metabolism.* – 1985. – Vol. 9. – P.797-801.

29. *Izaola M., Escudero E., Herrero V.* Effects of dietary intake and life style on bone density in patients with diabetes mellitus type 2 // *Ann Nutr Metab.* – 2004. – Vol. 48. – P.141-145.

30. *Jackson S., Tenenhouse A., Robertson L.* Vertebral fracture definition from population-based data: preliminary results from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study (CaMos) // *Osteoporos Int.* – 2000. – Vol. 8. – P.680-687.

31. *Jiang J., Lichtler A.C., Gronowicz G.A., et al.* Transgenic mice with osteoblast-targeted insulin-like growth factor-I show increased bone remodeling // *Bone.* – 2006. – Vol. 39. – P.494-504.

32. Kanis J.A. On behalf of the World Health Organization Scientific Group (2007). Assessment of osteoporosis at the primary health-care level, World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases. – University of Sheffield. – UK. Technical Report, 2007.
33. Kao W.H., Kammerer C., Schneider J., et al. Type 2 diabetes is associated with increased bone mineral density in Mexican-American women // Arch Med Res. – 2003. – Vol. 5. – P.399-406.
34. Kemink S.A., Hermus A.R., Swinkels L.M., et al. Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus: Prevalence and aspects of pathophysiology // Endocrinol Invest. – 2000. – Vol. 23. – P.295-303.
35. Kong Y.Y., Boyle W.J., Penninger J.M. Osteoprotegerin ligand: A regulator of immune responses and bone physiology // Immunol Today. – 2000. – Vol. 21. – P.495-502.
36. Lettgen B., Hauffa B., Möhlmann C., et al. Bone mineral density in children and adolescents with juvenile diabetes: selective measurement of bone mineral density of trabecular and cortical bone using peripheral quantitative computed tomography // Horm Res. – 2013. – Vol. 5. – P.173-175.
37. Majima T., Komatsu Y., Yamada T., et al. Decreased bone mineral density at the distal radius, but not at the lumbar spine or the femoral neck, in Japanese type 2 diabetic patients // Osteoporos Int. – 2005. – Vol. 16. – P.907-913.
38. Maor G., Karnieli E. The insulin-sensitive glucose transporter (GLUT4) is involved in early bone growth in control and diabetic mice, but is regulated through the insulin-like growth factor I receptor // Endocrinology. – 1999. – Vol. 140. – P.1841-1851.
39. Mathieu C., Gysemans C., Giulietti A., et al. Vitamin D and diabetes // Diabetologia. – 2005. – Vol. 48. – P.1247-1257.
40. Meema H., Meema S. The relationship of diabetes mellitus and body weight to osteoporosis in elderly females // Can Med Assoc J. – 1967. – Vol. 3. – P.132-139.
41. Nicodemus K., Folsom A. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women // Diabetes Care. – 2001. – Vol. 7. – P.1192-1197.
42. Okazaki R., Totsuka Y., Hamano K., et al. Metabolic improvement of poorly controlled noninsulin-dependent diabetes mellitus decreases bone turnover // J Clin Endocrinol Metab. – 1997. – Vol. 9. – P.2915-2920.
43. Ottenbacher K., Ostir G., Peek M., et al. Diabetes mellitus as a risk factor for hip fracture in Mexican American older adults // J Gerontol A Biol Sci Med Sci. – 2002. – Vol. 10. – P.648-653.
44. Oz S., Guven G., Kilicarslan A., et al. Evaluation of bone metabolism and bone mass in patients with type-2 diabetes mellitus // J Natl Med Assoc. – 2006. – Vol. 10. – P.1598-1604.
45. Pittas A.G., Lau J., Hu F.B., et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. a systematic review and meta-analysis // J Clin Endocrinol Metab. – 2007. – Vol. 6. – P.2017-2029.
46. Reid I., Evans M., Cooper G., et al. Circulating insulin levels are related to bone density in normal postmenopausal women // Am J Physiol Endocrinol Metab. – 1993. – Vol. 4. – P.655-659.
47. Schwartz A., Sellmeyer D., Ensrud K., et al. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study // Clin Endocrinol Metab. – 2001. – Vol. 1. – P.32-38.
48. Seeman E. Osteoporosis in men: epidemiology, pathophysiology, and treatment possibilities // Am J Med. – 1993. – Vol. 5. – P.522-528.
49. Sosa M., Dominguez M., Navarro M., et al. Bone mineral metabolism is normal in non-insulin-dependent diabetes mellitus // J Diabetes Complicat. – 1996. – Vol. 4. – P.201-205.
50. Takizawa M., Suzuki K., Matsubayashi T., et al. Increased bone resorption may play a crucial role in the occurrence of osteopenia in patients with type 2 diabetes: possible involvement of accelerated polyol pathway in its pathogenesis // Diabetes Res Clin Pract. – 2008. – Vol. 1. – P.119-126.
51. Thomas T., Burguera B., Melton L.J., et al. Role of serum leptin, insulin, and estrogen levels as potential mediators of the relationship between fat mass and bone mineral density in men versus women // Bone. – 2001. – Vol. 2. – P.114-120.
52. Thraikill K.M., Lumpkin C.K., Bunn R.C., et al. Is insulin an anabolic agent in bone? Dissecting the diabetic bone for clues // Am J Physiol Endocrinol Metab. – 2005. – Vol. 289. – P.735-745.
53. van Daele P., Stolk R., Burger H., et al. Bone density in non-insulin-dependent diabetes mellitus: the Rotterdam Study // Ann Intern Med. – 1995. – Vol. 6. – P.409-414.
54. Varenna M., Binelli L., Zucchi F., et al. Prevalence of osteoporosis by educational level in a cohort of postmenopausal women // Osteoporos Int. – 1999. – Vol. 9. – P.236-241.
55. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes – a meta-analysis // Osteoporos Int. – 2007. – Vol. 4. – P.427-444.
56. Vogt M.T., Cauley J.A., Kuller L.H., Nevitt M.C. Bone mineral density and blood flow to the lower extremities: the study of osteoporotic fractures // J Bone Miner Res. – 1997. – Vol. 2. – P.283-289.
57. Wakasugi M., Wakao R., Tawata M., et al. Bone mineral density measured by dual energy X-ray absorptiometry in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus // Bone. – 1993. – Vol. 1. – P.29-33.
58. Wang M., Bachrach L., Van Loan M., et al. The relative contributions of lean tissue mass and fat mass to bone density in young women // Bone. – 2005. – Vol. 4. – P.474-481.
59. Yamagishi S., Nakamura K., Inoue H. Possible participation of advanced glycation end products in the pathogenesis of osteoporosis in diabetic patients // Med Hypotheses. – 2005. – Vol. 6. – P.1013-1015.
60. Zeitz U., Weber K., Soegiarto D.W., et al. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor // FASEB J. – 2003. – Vol. 17. – P.509-511.

#### Информация об авторах:

Мистьяков Максим Викторович – аспирант, e-mail: mrdrx@front.ru; Бардымова Татьяна Прокопьевна – заведующая кафедрой эндокринологии, доктор медицинских наук, профессор, 664049, Иркутск, м/р Юбилейный, 100, e-mail: igiuv.endo@mail.ru; Цыреторова Сэсэг Самбуевна – ординатор кафедры эндокринологии.

#### Information About the Authors:

Mistyakov Maksim V. – postgraduate student, e-mail: mrdrx@front.ru; Bardymova Tatyana P. – MD, PhD, Professor, Head of Department; Tsyretorova Seseg S. – resident, 664049, Russia, Irkutsk, mkr. Yubileinyi, 100, e-mail: igiuv.endo@mail.ru.

© ПИНСКИЙ С.Б., БЕЛОБОРОДОВ В.А., БАТОРОЕВ Ю.К., ДВОРНИЧЕНКО В.В. – 2015  
УДК 616.37-006.4

### ГОРМОНАЛЬНО-АКТИВНЫЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ИНСУЛИНОМА, ГАСТРИНОМА)

Семен Борисович Пинский<sup>1</sup>, Владимир Анатольевич Белобородов<sup>1</sup>,  
Юрий Климентьевич Батороев<sup>2</sup>, Виктория Владимировна Дворниченко<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общей хирургии с курсом урологии, зав. – д.м.н., проф. В.А. Белобородов, кафедра онкологии и лучевой терапии, зав. – д.м.н., проф. В.В. Дворниченко; <sup>2</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра онкологии, зав. – д.м.н., проф. В.В. Дворниченко)

**Резюме.** В представленной статье описаны современные литературные данные относительно заболеваемости нейроэндокринными неоплазиями поджелудочной железы. Описаны известные клинические проявления, возможности современных методов лабораторной и топической диагностики при инсулиномах и гастриномах. Кроме того,

приведены сведения относительно основных принципов лечебной тактики и прогноза при этих заболеваниях.

**Ключевые слова:** инсулинома, гастринома, синдром Золлингера-Эллисона.

## HORMONAL-ACTIVE NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE PANCREAS (INSULINOMA, GASTINOMA)

S.B. Pinsky<sup>1</sup>, B.A. Beloborodov<sup>1</sup>, J.K. Batoroev<sup>2</sup>, V.V. Dvornichenko<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University; <sup>2</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia)

**Summary.** In the present article the modern data on the incidence of neuroendocrine neoplasias of pancreas has been presented. The known clinical manifestations, capabilities of modern laboratory methods and topical diagnosis in insulinomas and gastrinomas are described. In addition, the information on basic principles of therapeutic tactics and prognosis in these diseases are presented.

**Key words:** insulinoma, gastrinoma, Zollinger-Ellison's syndrome.

### Общие сведения о нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы

Согласно современным представлениям источниками нейроэндокринных опухолей (НЭО) поджелудочной железы (ПЖ) являются эндокринные и экзокринные клетки диффузной нейроэндокринной системы, локализованные в ПЖ и способные продуцировать разнообразные нейроспецифические полипептидные гормоны и биогенные амины. Они относятся к числу относительно редких новообразований, встречаются у 3-5 человек на 1 млн населения в год и составляют 1-3% всех опухолей ПЖ [12,14,28,35,39,41].

По клиническим проявлениям НЭО ПЖ могут быть функционирующими (гормонально-активными) и нефункционирующими. В ПЖ локализируются подавляющее большинство функционирующих НЭО пищеварительной системы. Функционирующие НЭО ПЖ характеризуются гиперпродукцией гормонов и соответствующими эндокринными симптомами или синдромами. Термин «нефункционирующие» является условным и отражает отсутствие характерных специфических эндокринных нарушений. Однако такие опухоли сохраняют способность к синтезу и секреции гормонов, могут сопровождаться повышением уровня гормонов в крови, давать иммуногистохимическую положительную реакцию на гормоны, нейротензин, и нейротрансмиттеры. Отсутствие эндокринных симптомов объясняется тем, что клетки таких опухолей могут продуцировать гормон низкой активности или функционально инертный, вырабатывать его в недостаточном количестве для клинической манифестации, или обусловлено нарушением механизма реализации действия гормонов. Это явилось основанием называть такие опухоли «немыми», «функционирующими несиндромальными» [2,6,10]. Вместе с тем, опухоли, секретирующие панкреатический полипептид и нейротензин, большинство D-клеточных, соматостатин-продуцирующих опухолей и реже грелин-клеточные опухоли относятся к нефункционирующим, так как не являются причиной отдельного выраженного гормонального синдрома. По мнению многих авторов, более точным термином является «бессиндромные» НЭО ПЖ [16,35,41]. Однако, он не получил широкого применения в зарубежной и отечественной литературе.

В международной гистологической классификации эндокринных опухолей ПЖ (ВОЗ, 2004) выделены 2 основные группы: высокодифференцированные эндокринные опухоли и высокодифференцированные эндокринные карциномы. К первой группе относятся функционирующие опухоли, продуцирующие инсулин, глюкагон, соматостатин, гастрин и вазоактивный кишечный полипептид (ВИП). Ко второй группе, кроме указанных выше, относятся функционирующие опухоли, продуцирующие серотонин (с карциноидным синдромом) и АКТГ (с синдромом Кушинга) [28].

В последней классификации (ВОЗ, 2010) опухолей пищеварительной системы (WHO Classification of Tumours of the Digestive System) представлены следующие группы НЭО ПЖ: панкреатическая нейроэндокринная микроаденома, НЭО, нефункционирующая

НЭО, нейроэндокринная карцинома (НЭК), серотонин-продуцирующая НЭО (карциноид) и 5 самостоятельных опухолей, термины которых могут быть использованы только при наличии гормонального синдрома – гастринома, глюкагонома, инсулинома, соматостатинома и ВИПы [35].

Нейроэндокринные микроаденомы ПЖ являются нефункционирующими, в основном доброкачественные, имеют бессимптомное течение, обычно не распознаются и случайно выявляются в 0,4-1,5% при всех аутопсиях [28,35].

Карциноиды ПЖ только в 10% случаев являются функционально активными. Клиническая картина функционирующей опухоли характеризуется развитием карциноидного синдрома с типичными или атипичными проявлениями.

НЭО ПЖ могут быть источником эктопической продукции АКТГ с развитием АКТГ-эктопированного синдрома с клиническими проявлениями тяжелого эндогенного гиперкортицизма.

В литературе приводятся весьма противоречивые данные о количественном соотношении нефункционирующих и функционирующих НЭО ПЖ. Ранее сообщалось о 30-40% нефункционирующих НЭО ПЖ [2,6,35,48]. В последнее десятилетие, в связи с усовершенствованием методов диагностики, «случайном» выявлении образований в ПЖ с использованием современных методов (КТ, МРТ, МСКТ) при профилактическом или целенаправленном обследовании пациентов по поводу предполагаемого заболевания органов брюшной полости, количество выявленных нефункционирующих образований ПЖ значительно возросло и составляет 60-80% [8,19,25,41].

Приводимые в отечественной литературе данные даже ведущих центров, имеющих огромный опыт в хирургической панкреатологии и эндокринологии, не дают истинного представления как об удельном весе функционирующих и нефункционирующих НЭО, так и о частоте встречаемости различных типов гормонально-активных новообразований в ПЖ, что объясняется спецификой госпитализации пациентов и профилем лечебного учреждения. Так, в Институте хирургии им. А.В. Вишневского в 1998-2011 гг. у 117 (83,6%) из 140 больных с НЭО ПЖ были диагностированы нефункционирующие опухоли и только у 23 (16,4%) функционирующие (15 – инсулином, 8 – гастрином) [8]. В клинике факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко 1 МОЛГМУ им. И.М. Сеченова среди 342 пациентов с НЭО ПЖ только у 26 диагностированы нефункционирующие и у 316 – функционирующие опухоли (257 – инсулином, 52 – гастрином, 3 – ВИПы, 4 – глюкагономы). Как отмечают авторы, преобладание инсулинопродуцирующих опухолей связано со спецификой госпитализации пациентов в стационар [19]. В МОНИКИ с 1998 по 2012 гг. только у 6 (10%) из 61 больного НЭО ПЖ были нефункционирующими и у 55 (90%) – функционирующими (46 – инсулином, 4 – гастриномы, одна – соматостатинома, 2 – АКТГ-продуцирующие и 2 – продуцирующие несколько гормонов) [1]. По данным Н.А. Майстренко и

соавт. (2011), среди 124 больных с НЭО ПЖ, у 68 диагностирован органический гиперинсулинизм, у 43 – гастринома и у 13 редкие опухоли (карциноид, глюкагонома и ВИПома).

НЭО ПЖ могут возникать спорадически или как проявление наследственного синдрома множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН-1, синдром Вермера). В рамках синдрома МЭН-1 развиваются около 10-20% НЭО ПЖ [19,24,42]. При МЭН-1 доброкачественные или злокачественные НЭО ПЖ отмечаются в 70-80%. По данным одних авторов при синдроме МЭН-1 функционирующие НЭО ПЖ составляют 60-80% [1,6,10,24,48,50], другие исследователи с такой же частотой отмечают нефункционирующие опухоли [9,46]. У 40-50% больных с МЭН-1 заболевание манифестирует клинической картиной энтеропанкреатических НЭО, обычно гастриномы или инсулиномы [5,24,26,30,49].

**ИНСУЛИНОМА** составляет 60-75% гормонально-активных НЭО ПЖ и встречается с частотой от 1 до 3 случаев на 1 млн. населения в год [3,5,12,21,49].

Инсулинома развивается из В-клеток ПЖ и является основной причиной гипогликемической болезни, обусловленной органическим гиперинсулинизмом. Опухоль может продуцировать не только инсулин и проинсулин, но и другие гормоны (серотонин, гастрин, глюкагон, соматостатин, панкреатический полипептид и др.), что может приводить к изменению клинической картины заболевания. Органическая гиперинсулинемическая гипогликемия в 4-5% наблюдений возникает на фоне микроаденоматоза или гиперплазии В-клеток ПЖ (незидиобластоз). Крайне редко встречаются внепанкреатические инсулинпродуцирующие опухоли с локализацией в стенке желудка, двенадцатиперстной и толстой кишки, желчного пузыря, в воротах селезенки, щитовидной железе, надпочечниках [11,17,33,36]. В отечественной литературе впервые описан редкий случай внутри- и внепанкреатической эктопированной инсулиномы в большом сальнике на фоне незидиобластоза ПЖ [4].

Примерно 85% инсулином являются одиночными, 5-10% множественными и 4-10% сочетаются с синдромом МЭН-1. В отличие от других НЭО ПЖ, большинство инсулином являются опухолями низкой степени злокачественности. Спорадические инсулиномы (не связанные с синдромом МЭН-1) в 85-90% имеют доброкачественное течение. При синдроме МЭН-1 инсулиномы чаще множественные, в 15-25% случаев злокачественные с отдаленными метастазами [21,33,51].

Инсулинома чаще развивается у больных в возрасте 40-60 лет (у 10% моложе 20 лет, у 10% – старше 60 лет; средний возраст составляет 45-50 лет), у женщин в 1,5-2 раза чаще, чем у мужчин [3,5,20,36,43]. Инсулинома обычно располагается в толще паренхимы ПЖ, примерно с одинаковой частотой во всех её отделах. Её размеры не определяют тяжесть клинических проявлений, в 80-90% не превышают 2 см, в 30-40% менее 1 см, чем и обусловлены трудности топической диагностики [15,20,49].

Клиническая картина заболевания характеризуется триадой, описанной в 1944 г. Уипплом (Whipple's triad): спонтанным развитием нервно-психических нарушений натошак или после физической нагрузки вплоть до потери сознания, снижением во время приступа содержания глюкозы в крови менее 2,2 ммоль/л, быстрым купированием приступа внутривенным введением раствора глюкозы или пероральным приемом сахара.

Клинические проявления гипогликемии достаточно хорошо известны характерными нейрогенными и нейроргликопеническими симптомами, имитирующие различные психические и неврологические расстройства: головная боль, раздражительность, мышечная слабость, потливость, тремор конечностей, сердцебиение, спутанность сознания, нарушение памяти, изменения зрения, чувство голода. Приступы гипогликемии чаще развиваются утром, внезапно и при дальнейшем развитии

заболевания интервалы между приступами сокращаются. Постоянное чувство голода и необходимость частого приема пищи приводит к увеличению массы тела вплоть до выраженного ожирения, которое отмечено у 70% больных [7,9]. При неустраненной длительной гипокалиемии развивается глубокая гипокалиемическая кома с потерей сознания, тоническими и клоническими судорогами, которая может привести к смерти.

Диагностический алгоритм при инсулиноме предусматривает проведение следующих основных этапов: постановка синдромального диагноза, дифференциальная диагностика спорадических и наследственных форм (ассоциированных с синдромом МЭН-1) и с другими формами органического гиперинсулинизма и топическая верификация опухоли.

Синдромальная диагностика играет решающую роль и включает данные тщательного изучения клинических проявлений и лабораторных исследований: определение уровней иммунореактивного инсулина, проинсулина, С-пептида, глюкозы, хромогранина А, проведение функциональных тестов и особенно пробы с длительным голоданием, признанной «золотым тестом диагностики», чувствительность которой при органическом инсулинизме составляет 99% [9,19,21].

Для топической визуализации инсулиномы используется широкий спектр неинвазивных и инвазивных инструментальных методов исследования. Однако, данные отечественных и зарубежных исследований по диагностической значимости указанных методов варьируют в значительных пределах и нередко противоречивы. Традиционные методы визуализации (УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ) имеют низкую чувствительность (25-50%), коррелирующую с размерами и локализацией опухоли [1,15,27,43]. Среди неинвазивных методов наиболее информативным является эндоскопическое УЗИ (ЭндоУЗИ), чувствительность в диагностике инсулиномы составляет 80-94% [5,21,23,34,46], а в сочетании с КТ достигает 100% [19]. Из инвазивных методов наиболее эффективными являются ангиография ветвей чревного ствола и верхней брыжеечной артерии и ангиография с артериально-стимулированным забором крови с последующим определением уровня гормонов (АСЗК), чувствительность которых достигает 90% [1,5,27,43]. Чувствительность сцинтиграфии соматостатиновых рецепторов при инсулиноме, в отличие от других опухолей ПЖ, составляет менее 50% [1,9,21]. Наиболее информативным остается визуально-тактильная диагностика во время хирургического вмешательства с применением интраоперационного УЗИ [3,5,21].

Оперативное вмешательство является единственным радикальным методом лечения данного заболевания. Преимущественно выполняют энуклеацию опухоли, по показаниям – резекционные методы, в последние годы с использованием малоинвазивных эндоскопических методик. При нерезектабельной злокачественной опухоли, наличии метастазов, противопоказаниях к операции используют химиотерапию стрептозотоцином и дакарбазином для ингибирования инсулина клетками инсулиномы.

5-летняя выживаемость радикально оперированных больных составляет 100%, при злокачественной инсулиноме – 20-50% [5,17,19,21].

**ГАСТРИНОМА** является второй по частоте гормонально-активной опухолью ПЖ, ежегодная заболеваемость составляет 0,5-4 на 1 млн населения в год [31,37]. По современным данным в 10-40% гастринома выявляется в ПЖ, а наиболее частой её локализацией (60-80%) является стенка двенадцатиперстной кишки (ДПК) и крайне редко желудок, печень, почки, тощая кишка, селезенка, желчные пути. Гастринпродуцирующие опухоли являются причиной развития синдрома Золлингера-Эллисона (СЗЭ). Большинство гастрином (70-80%) являются спорадическими и обычно одиночными, в 25-30% семейными, чаще множественными, ассоциированными с синдромом МЭН-1. По данным зарубежных



авторов, синдром МЭН-1 выявляется у 30-40% больных с панкреатическими гастриномами, а гастриномы с СЗЭ у 20-60% пациентов с синдромом МЭН-1 [23,26,31].

Панкреатические гастриномы чаще располагаются в головке или в хвосте ПЖ. Чаще наблюдаются у мужчин, обычно выявляются в возрасте 40-50 лет, при СЗЭ в рамках МЭН-1, в отличие от спорадических, развиваются в более раннем возрасте – 30-35 лет. Гастриномы в ПЖ могут быть различного размера (в среднем 4 см в диаметре), а расположенные в ДПК редко превышают 1 см. Гастриномы у больных с МЭН-1/СЗЭ, в отличие от спорадических, часто бывают множественными и небольших размеров.

Клиническая картина СЗЭ, обусловленная гипергастринемией в сочетании с гиперацидностью желудочного сока, при панкреатических и внепанкреатических гастриномах, спорадических и в рамках синдрома МЭН-1, не имеет специфичных отличий. Клинические проявления заболевания обусловлены формированием эрозивно-язвенного поражения желудка и ДПК, сопровождаются характерным болевым синдромом в эпигастальной области и за грудиной, изжогой, тошнотой, рвотой на высоте боли с большим количеством желудочного содержимого, стеатореей. Диарея является вторым (после болей) по частоте симптомом СЗЭ, обусловлена высокой базальной секрецией соляной кислоты, в 10-30% может быть первым и единственным симптомом гастриномы. Характерными являются типичная локализация язвенных дефектов в верхнем отделе ДПК, склонностью к пилородуоденальному стенозу, повторным кровотечениям и перфорациям язвы, резистентностью к противоязвенному лечению.

Диагностика гастрином представляет определенные трудности, что является причиной существенной задержки (в среднем 4-6 лет) в постановке правильного диагноза [1,7,26]. Одной из причин поздней диагностики СЗЭ у больных с язвой желудка или ДПК является применение ингибиторов протонной помпы, которые в стандартной дозе маскируют симптомы заболевания (прежде всего, прекращается диарея, которая считается важным диагностическим признаком).

Лабораторная диагностика основана на определении уровня гастрин в сыворотке крови в сочетании с определением базального уровня желудочной секреции (методом выбора является 24-часовая внутрижелудочная рН-метрия), проведении провокационных тестов (с внутривенным введением кальция или синтетического секретина). У всех больных с СЗЭ необходимо проводить скрининговое обследование на предмет наличия синдрома МЭН-1 [7,13,19,30].

Топическая диагностика гастрином зависит от размеров и локализации опухоли. Наибольшие трудности возникают при внепанкреатических локализациях опухоли из-за их небольших размеров. Традиционные методы (УЗИ, КТ и МРТ) имеют низкую чувствительность, коррелирующую с размерами опухоли. Среди визуализационных методов высокой чувствительностью обладает сцинтиграфия рецепторов к соматостатину и ПЭТ. Для визуализации гастрином в ПЖ наиболее ценным методом является Эндо-УЗИ, чувствительность которого достигает 85-100%, однако при дуоденальной гастриноме – менее 50%. ЭндоУЗИ также позволяет выявить метастазы в лимфатических узлах, определить размеры опухоли, выполнить тонкоигольную пункционную биопсию. Отсутствие опухоли в ПЖ при ЭндоУЗИ у пациентов с СЗЭ дает основание предполагать её первичное расположение в ДПК [23,34,44,46]. Для уточнения характера опухоли необходимо проведение иммуногистохимического исследования, а функциональную активность оценить по реакции с антителами к соответствующим гормонам.

По данным большинства авторов, несмотря на современные до- и интраоперационные диагностические возможности, в 20-30% определить наличие опухоли не удается.

Функционирующие гастриномы ПЖ имеют высокую степень злокачественности. Гастриномы в рамках МЭН-1 метастазируют реже, чем спорадические, отдаленные метастазы выявляются у 10% больных, в региональных лимфатических узлах до 50% (последние мало влияют на продолжительность жизни). Гастриномы ПЖ метастазируют в печень чаще (20-35%), чем локализованные в ДПК (до 10%). Они приобретают злокачественное течение при наличии метастазов в печени, риск которых возрастает по мере увеличения размеров опухоли. При таких формах 10-летняя выживаемость составляет 30-40%, при опухолях без агрессивного роста (условно доброкачественное течение) – более 90% [40].

Хирургическое лечение является единственным радикальным методом при спорадических солитарных гастриномах, позволяющее в настоящее время увеличить до 50% частоту излечения от СЗЭ, предупредить развитие метастазов в печени, увеличить продолжительность жизни [13,40]. Спорным остается вопрос о показаниях к оперативному лечению пациентов с СЗЭ в рамках синдрома МЭН-1, при котором частота излечения остается низкой в связи с мультицентрическим ростом опухоли, их малыми размерами и сложностью выявления даже после выполнения дуоденотомии, высокой частотой рецидива и эффективностью антисекреторной терапии. Решение о показаниях к операции зависит от оценки риска развития метастазов. Вследствие отсутствия гистологических признаков прогноза метастазирования, единственным критерием оценки возможности их возникновения в печени является размер первичной опухоли. В связи с этим, большинство авторов считают показанным оперативное лечение, наряду с неэффективностью консервативной терапии, лишь при размерах опухоли более 2 см, что является фактором риска развития метастазов [19,23,26,29,40,48].

Циторедуктивные операции, при невозможности выполнения радикального хирургического лечения или общем тяжелом состоянии пациента, с последующим проведением комбинированной химиотерапии или биотерапии аналогами соматостатина в сочетании с препаратами интерферона, при СЗЭ выполняются редко (10-15%) [13].

Медикаментозная терапия направлена на подавление кислотопродуцирующей функции желудка под контролем роста опухоли и её метастатической активности. В настоящее время наиболее эффективным методом антисекреторной терапии при СЗЭ считается применение ингибиторов протонной помпы (омепразол, лансопризол, пантопризол и др.), что позволяет добиться стойкой клинической ремиссии, значительного снижения рецидивов эрозивно-язвенных поражений верхних отделов ЖКТ и летальности от их осложнений, увеличения продолжительности жизни [13,22,31,32,47].

В комплексной консервативной терапии важное значение придается применению синтетических аналогов соматостатина (октреотид, ланреотид, ЛАР и др.), способных не только подавлять секрецию соляной кислоты, но и оказывать противоопухолевое действие – тормозящее влияние на опухолевый рост или его стабилизацию, а в ряде случаев добиться уменьшения размеров новообразования [42,45]. Для стабилизации роста гастриномы рекомендуют также использовать интерферон-а (или в комбинации с аналогами соматостатина) [23,47].

При прогрессировании опухолевого процесса и неэффективности применения биотерапии аналогами соматостатина, считается показанной проведение курсов системной химиотерапии с включением стрептозотоцина, 5-фторурацила или доксорубицина [38,42].

Разрабатываются и считаются перспективными при метастатических формах применение радиочастотной абляции, пептидной радионуклидной терапии с мечеными аналогами соматостатина, радионуклидной таргетной терапии [1,13,23].

Современные достижения в диагностике и лечении

больных с СЗЭ при отсутствии метастазирования первичной опухоли позволяют добиться 10-летней выживаемости в 95-100%, однако при наличии метастатического поражения печени она остается низкой и составляет 26-30% [10,13,31,40].

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело

спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 14.05.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бритвин Т.А., Гуревич Л.Е., Древаль А.В. и др. Диагностика и лечение нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы: Пособие для врачей. – М.: Линко Групп, 2012. – 23 с.
2. Гуревич Л.Е., Калинин А.П., Бритвин Т.А., Бородатая Е.И. Современные стандарты диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // Современные аспекты хирургического лечения эндокринной патологии. – Киев, 2006. – С.151-152.
3. Дедов И.И., Кривко А.А., Ремисов О.В. и др. Современные методы топической диагностики инсулином // Проблемы эндокринологии. – 2014. – №1. – С.4-8.
4. Евменова Т.Д., Шайдулина О.Г., Гуревич Л.Е. Эко-негативная и эктопированная инсулинома в сочетании с неэпидемиологией как причина рецидива органического гиперинсулинизма // Очерки клинической эндокринологии. – Харьков, 2011. – С.322-326.
5. Егоров А.В., Мусаев Г.Х., Кондрашин С.А. и др. Факторы, определяющие непосредственные результаты хирургического лечения инсулинопродуцирующих опухолей поджелудочной железы // Хирургия. – 2011. – №6. – С.1-6.
6. Казанцева И.А., Гуревич Л.Е., Калинин А.П. и др. Клинические «немые» нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Смоленск, 2002. – С.192-194.
7. Кочатков А.В., Кригер А.Г., Горин Д.С., Лебедева А.Н. Эндокринные опухоли поджелудочной железы // Хирургия. – 2010. – №9. – С.71-80.
8. Кочатков А.В., Кубышкин В.А., Кригер А.Г. и др. Диагностика нейроэндокринных неоплазм поджелудочной железы // Хирургия. – 2014. – №2. – С.8-15.
9. Кригер А.Г., Кочатков А.В., Горин Д.С., Лебедева А.Н. Эндокринные опухоли поджелудочной железы при синдроме множественной эндокринной неоплазии 1 типа // Хирургия. – 2010. – №8. – С.69-75.
10. Кубышкин В.А., Буриев И.М., Абдулкеримов З.А. и др. Нейроэндокринные «нефункциональные» опухоли поджелудочной железы // Хирургия. – 2004. – №3. – С.4-9.
11. Кузин Н.М., Егоров А.В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. – М.: Медицина, 2001. – 207 с.
12. Кузин Н.М., Егоров А.В., Ветишев П.С. и др. Современные подходы к топической диагностике инсулинопродуцирующих опухолей поджелудочной железы // Современные аспекты хирургического лечения эндокринной патологии. – Киев, 2006. – С.150-151.
13. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т. Синдром Золлингера-Эллисона: современные аспекты диагностики и лечения // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2014. – №4. – С.57-69.
14. Майстренко Н.А., Ромашенко П.Н., Лысанюк М.В. Современные аспекты диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Харьков, 2011. – С.262-265.
15. Мухаматуллина Э.З., Кондрашин С.А., Нагорный М.Н. Объемная динамическая КТ-ангиография в топической диагностике спорадических инсулином // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2011. – №4. – С.42-45.
16. Симоненко В.Б., Дулин П.А., Маканин М.А. Нейроэндокринные опухоли. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 240 с.
17. Трошина Е.А., Юкина М.Ю., Егоров А.В. и др. Злокачественная инсулинома // Проблемы эндокринологии. – 2009. – №5. – С.10-14.
18. Черноусов А.Ф., Парнова В.А., Егоров А.В. и др. Диагностика и лечение больных с синдромом Золлингера-Эллисона // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Челябинск, 2010. – С.385-388.
19. Черноусов А.Ф., Егоров А.В., Мусаев Г.Х. и др. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: 30-летний опыт клиники факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко // Хирургия. – 2013. – №7. – С.13-19.
20. Щербинина М.Б., Косинская С.В., Фатеева Т.В., Гайдар Ю.А. Инсулинома: состояние проблемы и собственное наблюдение // Клиническая медицина. – 2008. – №2. – С.70-76.
21. Arnold R., Rinke A., Anlauf M. Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia (PHH) in Adults: Insulinoma and Nesidioblastosis // Modlin I., Oberg K. A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment. – Published by Felsenstein, 2007. – P.76-85.
22. Banasch M., Schmitz F. Diagnosis and treatment of gastrinoma in the era of proton pump inhibitors // Wien. Klin. Wochenschr. – 2007. – Vol. 119. – P.573-578.
23. Cadiot G. Zollinger-Ellison syndrome unresolved and controversial aspects // Modlin I., Oberg K. A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment. – Published by Felsenstein, 2007. – P.66-74.
24. Cougard P., Goudet P., Peix J., et al. Les insulinomas dans les neoplasies endocriniennes multiples type 1 // Ann. Chir. – 2000. – Vol. 125. – P.118-123.
25. Couvelard A., O'Toole D., Turley H., et al. Microvascular density and hypoxia inducible factor pathway in pancreatic endocrine tumors: negative correlation of microvascular density and VEGF expression with tumor progression // Br. J. Cancer. – 2005. – Vol. 92. – P.94-101.
26. Gibril F., Schumann M., Pace A. Multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome. A prospective study of 107 cases and comparison with 1009 patients from the literature // Medicine (Baltimore). – 2004. – Vol. 83. – P.43-83.
27. Guettier J-M., Kam A., Chang R., et al. Localisation of insulinomas to regions of the pancreas by intraarterial calcium stimulation: the NIH experience // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2009. – Vol. 94. №4. – P.1074-1080.
28. Heitz Ph., Komminoth P., Perren A., et al. Pancreatic endocrine tumours:introduction // De Lellis R., Lloyd R., Heitz Ph., Eng C. WHO Pathology, genetics tumours of endocrine organs. – IARC Press, Lyon, 2004. – P.177-182.
29. Janson E., Sorbye H., Welin S., et al. Nordic guidelines 2010 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours // Acta Oncol. – 2010. – Vol. 49. №6. – P.740-756.
30. Jensen R. Gastrinoma: advances in diagnosis and management // Neuroendocrinology. – 2004. – Vol. 80. – P.23-27.
31. Jensen R., Niederle B., Mitry E., et al. Gastrinoma (duodenal and pancreatic) // Neuroendocrinology. – 2006. – Vol. 84. – P.173-182.
32. Ito T., Cadiot G., Jensen R. Diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome: increasingly difficult // World J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 18(39). – P.5495-5453.
33. Kaltsas G., Besser G., Grossman A. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumours // Endocrinol. Rev. – 2004. – Vol. 25. – P.458-511.
34. Kann P. The value of endoscopic ultrasound in localizing gastrinoma // Wien. Klin. Wochenschr. – 2007. – Vol. 119. – P.585-587.
35. Klimstra D., Arnold R., Capella C., et al. Neuroendocrine neoplasms of the pancreas // In. Bosman T., et al. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. – IARC, Lyon, 2010. – P.322-326.
36. Komminoth P., Perren A., Oberg K., et al. Insulinoma // De Lellis R., et al. Pathology, Genetics Tumours of Endocrine Organs. – IARC Press, Lyon, 2004. – P.183-186.
37. Komminoth P., Perren A., Oberg K., et al. Gastrinoma // De Lellis R., et al. Pathology, Genetics Tumours of Endocrine Organs. – IARC Press, Lyon, 2004. – P.191-194.

38. Kouvaraki M., Ajani J., Hoff P., et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozotocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22. – P.4762-4771.

39. Lawrence B., Gustafsson B., Chan A., et al. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *Endocrinol. Metabol. Clin. North Am.* – 2011. – Vol. 40. №1. – P.1-18.

40. Norton J., Freker D., Alexander H., et al. Surgery increases survival in patients with gastrinoma // *Ann. Surg.* – 2006. – Vol. 244. – P.410-419.

41. Oberg K., Modlin M. Non-functioning pancreatic endocrine tumors // Modlin M., Oberg K. A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment. – Published by Felsenstein, 2007. – P.86-99.

42. Panzuto F., Di Francesco V., Iannicelli E., et al. Long-term clinical outcome of somatostatin analogues for treatment of progressive, metastatic, well-differentiated enteropancreatic endocrine carcinoma // *Ann. Oncol.* – 2006. – Vol. 17. – P.461-466.

43. Plazzkowski K., Vella A., Thompson G., et al. Presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic 1987-2007 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94. №4. – P.1069-1073.

44. Sahani D., Bonaffini P., Fernandez-Del C.C., et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: role of imaging in diagnosis and management // *Radiology.* – 2013. – Vol. 266. №1. – P.38-61.

45. Shojamanesh H., Gibril F., Lourie A., et al. Prospective study of the antitumor efficacy of long-term octreotide treatment in patients with progressive metastatic gastrinoma // *Cancer.* – 2002. – Vol. 94. – P.331-343.

46. Thomas-Marques L., Murat A., Delemer B., et al. Prospective endoscopic ultrasonographic evaluation of the frequency of nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101. – P.266-273.

47. Tomassetti P., Campana D., Piscitelli L., et al. Treatment of Zollinger-Ellison syndrome // *World J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 11(35). – P.5423-5432.

48. Triponez F., Goudet P., Dosseh D., et al. Is surgery beneficial for MEN 1 patients with small (for =2 cm), nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumor? An analysis of 65 patients from the GTE // *World. J. Surg.* – 2006. – Vol. 30. – P.654-662.

49. Tucker O., Crotty P., Conlon K. The management of insulinoma // *British J. Surgery.* – 2006. – Vol. 93. – P.264-275.

50. Waldmann J., Fendrich V., Hable N., et al. Screening of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1): a critical analysis of its value // *World. J. Surg.* – 2009. – Vol. 33. – P.1208-1218.

51. Wamsteker E-J., Gauger P., Thompson N., et al. EVS detection of pancreatic endocrine tumors in asymptomatic patients with type 1 multiple endocrine neoplasia // *Gastrointest. Endosc.* – 2003. – Vol. 58. №4. – P.531-535.

## REFERENCES

1. Britvin T.A., Gurevich L.E., Dreval A.V., et al. Diagnosis and treatment of neuroendocrine tumors of the pancreas: A Guide for Physicians. – Moscow: Linko Group, 2012. – 23 p. (in Russian)

2. Gurevich L.E., Kalinin A.P., Britvin T.A. Borodataya E.I. Modern standards of diagnosis of neuroendocrine tumors of the pancreas // *Modern aspects of surgical treatment of endocrine diseases.* – Kyiv, 2006. – P.151-152. (in Russian)

3. Dedov I.I., Krivko A.A. Remisov O.V., et al. Modern methods of topical diagnosis of insulin // *Problemi endokrinologii.* – 2014. – №1. – P.4-8. (in Russian)

4. Evmenova T.D., Shaydulina O.G., Gurevich L.E. Echo-negative and ectopic insulinoma in conjunction with Nesidioblastosis as a cause of relapse organic hyperinsulinism // *Sketches of Clinical Endocrinology.* – Kharkiv, 2011. – P.322-326. (in Russian)

5. Egorov A.V., Musaev G.H., Kondrashin S.A., et al. Factors determining the immediate results of surgical treatment of pancreatic tumors insulinoproduktivnykh // *Khirurgia.* – 2011. – №6. – P.1-6. (in Russian)

6. Kazantsev I.A., Gurevich L.E., Kalinin A.P., et al. Clinically "silent" neuroendocrine tumors of the pancreas // *Modern aspects of surgical endocrinology.* – Smolensk, 2002. – P.192-194. (in Russian)

7. Kochatkov A.V., Krieger A.G., Gorin D.S., Lebedev A.N. Endocrine tumors of the pancreas // *Khirurgia.* – 2010. – №9. – P.71-80. (in Russian)

8. Kochatkov A.V., Kubyshkin V.A., Krieger A.G., et al. Diagnosis of neuroendocrine neoplasms of the pancreas // *Khirurgia.* – 2014. – №2. – P.8-15. (in Russian)

9. Krieger A.G., Kochatkov A.V., Gorin D.S., Lebedev A.N. Endocrine tumors of the pancreas in the syndrome of multiple endocrine neoplasia type I // *Khirurgia.* – 2010. – №8. – P.69-75. (in Russian)

10. Kubyshkin V.A., Buriev I.M., Abdulkarimov Z.A., et al. Neuroendocrine "dysfunctional" pancreatic tumor // *Khirurgia.* – 2004. – №3. – P.4-9. (in Russian)

11. Kuzin N.M., Egorov A.V. Neuroendocrine tumors of the pancreas. – Moscow: Meditsina, 2001. – 207 p. (in Russian)

12. Kuzin N.M., Egorov A.V., Vetchev P.S., et al. Modern approaches to topical diagnosis of pancreatic tumors insulinoproduktivnykh // *Modern aspects of surgical treatment of endocrine diseases.* – Kyiv, 2006. – P.150-151. (in Russian)

13. Maiev I.V., Andreev D.N., Curly Y.A., Dichev D.T. Zollinger-Ellison syndrome: modern aspects of diagnosis and treatment // *Rossijskij Zhurnal gastroenterol., gepatol. i koloproktol.* – 2014. – №4. – P.57-69. (in Russian)

14. Maystrenko N.A., Romashchenko P.N., Lysanyuk M.V. Modern aspects of diagnosis and treatment of neuroendocrine tumors of the pancreas // *Modern aspects of surgical endocrinology.* – Kharkiv, 2011. – P.262-265. (in Russian)

15. Muhamatullina E.Z., Kondrashin S.A., Nagorno M.N.

Dynamic Volume CT-angiography in the diagnosis of sporadic topical insulin // *Vestnik Rentgenologii i Radiologii.* – 2011. – №4. – P.42-45. (in Russian)

16. Simonenko V.B., Dulin P.A., Makanin M.A. Neuroendocrine tumors. – Moscow: GEOTAR Media, 2010. – 240 p. (in Russian)

17. Troshina E.A., Yukina M.Y., Egorov A.V., et al. Malignant insulinoma // *Problemy endokrinologii.* – 2009. – №5. – P.10-14. (in Russian)

18. Chernousov A.F., Parnov V.A., Egorov A.V., et al. Diagnosis and treatment of patients with Zollinger-Ellison syndrome // *Modern aspects of surgical endocrinology.* – Chelyabinsk, 2010. – P.385-388. (in Russian)

19. Chernousov A.F., Egorov A.V., Musayev A.H., et al. Neuroendocrine tumors of the pancreas: a 30-year experience of Faculty Surgery Clinic. Burdenko // *Khirurgia.* – 2013. – №7. – P.13-19. (in Russian)

20. Shcherbinina M.B., Kossinskaya S.V., Fateeva T.V., Gaidar Y. Insulinoma: state of the problem and their own observation // *Klinicheskaya Meditsina.* – 2008. – №2. – P.70-76. (in Russian)

21. Arnold R., Rinke A., Anlauf M. Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia (PHH) in Adults: Insulinoma and Nesidioblastosis // Modlin I., Oberg K. A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment. – Published by Felsenstein, 2007. – P.76-85.

22. Banasch M., Schmitz F. Diagnosis and treatment of gastrinoma in the era of proton pump inhibitors // *Wien. Klin. Wochenschr.* – 2007. – Vol. 119. – P.573-578.

23. Cadiot G. Zollinger-Ellison syndrome unresolved and controversial aspects // Modlin I., Oberg K. A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment. – Published by Felsenstein, 2007. – P.66-74.

24. Cougard P., Goudet P., Peix J., et al. Les insulinomas dans les neoplasies endocriniennes multiples type 1 // *Ann. Chir.* – 2000. – Vol. 125. – P.118-123.

25. Couvelard A., O'Toole D., Turley H., et al. Microvascular density and hypoxia inducible factor pathway in pancreatic endocrine tumors: negative correlation of microvascular density and VEGF expression with tumor progression // *Br. J. Cancer.* – 2005. – Vol. 92. – P.94-101.

26. Gibril F., Schumann M., Pace A. Multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome. A prospective study of 107 cases and comparison with 1009 patients from the literature // *Medicine (Baltimore).* – 2004. – Vol. 83. – P.43-83.

27. Guettier J-M., Kam A., Chang R., et al. Localisation of insulinomas to regions of the pancreas by intraarterial calcium stimulation: the NIH experience // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94. №4. – P.1074-1080.

28. Heitz Ph., Komminoth P., Perren A., et al. Pancreatic endocrine tumours: introduction // De Lellis R., Lloyd R., Heitz Ph., Eng C. WHO Pathology, genetics tumours of endocrine

organs. – IARC Press, Lyon, 2004. – P.177-182.

29. Janson E., Sorbye H., Welin S., et al. Nordic guidelines 2010 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours // Acta Oncol. – 2010. – Vol. 49. №6. – P.740-756.

30. Jensen R. Gastrinoma: advances in diagnosis and management // Neuroendocrinology. – 2004. – Vol. 80. – P.23-27.

31. Jensen R., Niederle B., Mitry E., et al. Gastrinoma (duodenal and pancreatic) // Neuroendocrinology. – 2006. – Vol. 84. – P.173-182.

32. Ito T., Cadiot G., Jensen R. Diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome: increasingly difficult // World J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 18(39). – P.5495-5453.

33. Kaltsas G., Besser G., Grossman A. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumours // Endocrinol. Rev. – 2004. – Vol. 25. – P.458-511.

34. Kann P. The value of endoscopic ultrasound in localizing gastrinoma // Wien Klin. Wochenschr. – 2007. – Vol. 119. – P.585-587.

35. Klimstra D., Arnold R., Capella C., et al. Neuroendocrine neoplasms of the pancreas // In: Bosman T., et al. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. – IARC, Lyon, 2010. – P.322-326.

36. Komminoth P., Perren A., Oberg K., et al. Insulinoma // De Lellis R., et al. Pathology, Genetics Tumours of Endocrine Organs. – IARC Press, Lyon, 2004. – P.183-186.

37. Komminoth P., Perren A., Oberg K., et al. Gastrinoma // De Lellis R., et al. Pathology, Genetics Tumours of Endocrine Organs. – IARC Press, Lyon, 2004. – P.191-194.

38. Kouvaraki M., Ajani J., Hoff P., et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozotocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas // J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol. 22. – P.4762-4771.

39. Lawrence B., Gustafsson B., Chan A., et al. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // Endocrinol. Metabol. Clin. North Am. – 2011. – Vol. 40. №1. – P.1-18.

40. Norton J., Freker D., Alexander H., et al. Surgery increases survival in patients with gastrinoma // Ann. Surg. – 2006. – Vol. 244. – P.410-419.

41. Oberg K., Modlin M. Non-functioning pancreatic endocrine tumors // Modlin M., Oberg K. A century of advances

in neuroendocrine tumor biology and treatment. – Published by Felsenstein, 2007. – P.86-99.

42. Panzuto F., Di Francesco V., Iannicelli E., et al. Long-term clinical outcome of somatostatin analogues for treatment of progressive, metastatic, well-differentiated enteropancreatic endocrine carcinoma // Ann. Oncol. – 2006. – Vol. 17. – P.461-466.

43. Plaszkowski K., Vella A., Thompson G., et al. Presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic 1987-2007 // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2009. – Vol. 94. №4. – P.1069-1073.

44. Sahani D., Bonaffini P., Fernandez-Del C.C., et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: role of imaging in diagnosis and management // Radiology. – 2013. – Vol. 266. №1. – P.38-61.

45. Shojamanesh H., Gibril F., Lourie A., et al. Prospective study of the antitumor efficacy of long-term octreotide treatment in patients with progressive metastatic gastrinoma // Cancer. – 2002. – Vol. 94. – P.331-343.

46. Thomas-Marques L., Murat A., Delemer B., et al. Prospective endoscopic ultrasonographic evaluation of the frequency of nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101. – P.266-273.

47. Tomassetti P., Campana D., Piscitelli L., et al. Treatment of Zollinger-Ellison syndrome // World J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 11(35). – P.5423-5432.

48. Triponez F., Goudet P., Dosseh D., et al. Is surgery beneficial for MEN 1 patients with small (for =2 cm), nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumor? An analysis of 65 patients from the GTE // World. J. Surg. – 2006. – Vol. 30. – P.654-662.

49. Tucker O., Crotty P., Conlon K. The management of insulinoma // British J. Surgery. – 2006. – Vol. 93. – P.264-275.

50. Waldmann J., Fendrich V., Hable N., et al. Screening of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1): a critical analysis of its value // World. J. Surg. – 2009. – Vol. 33. – P.1208-1218.

51. Wamsteker E-J., Gauger P., Thompson N., et al. EVS detection of pancreatic endocrine tumors in asymptomatic patients with type 1 multiple endocrine neoplasia // Gastrointest. Endosc. – 2003. – Vol. 58. №4. – P.531-535.

#### Информация об авторах:

Пинский Семен Борисович – д.м.н., профессор кафедры общей хирургии с курсом урологии ИГМУ; Белобородов Владимир Анатольевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии с курсом урологии ИГМУ, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: bva555@yandex.ru; Батороев Юрий Климентьевич – д.м.н., ассистент кафедры онкологии ИГМАПО, Дворниченко Виктория Владимировна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой онкологии и лучевой терапии ИГМУ, заведующая кафедрой онкологии ИГМАПО.

#### Information About the Authors:

Pinsky Semyon B. – MD, PhD, DSc, professor Department the general surgery with an urology course IGMU; Beloborodov Vladimir A. – MD, PhD, DSc, professor, the Head of Department of the general surgery with an urology course, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstania st., 1, e-mail: bva555@yandex.ru; Batoroyev Yury K. – MD, PhD, DSc, assistant to department of oncology of IGMAPO, Dvornichenko Victoria V. – MD, PhD, DSc, professor, the Head of Department the oncology and radiation therapy, the Head of Department oncology IGMAPO.

© БЫКОВ Ю.Н., БЕНДЕР Т.Б., ВАСИЛЬЕВ Ю.Н. – 2015

УДК: 616.858

### НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ РЕАБИЛИТАЦИИ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Юрий Николаевич Быков, Татьяна Борисовна Бендер, Юрий Николаевич Васильев (Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра нервных болезней, зав. – д.м.н., проф. Ю.Н. Быков, Клиники, гл. врач – д.м.н., проф. Г.М. Гайдаров, клиника нервных болезней, зав. – Т.Н. Загвозкина)

**Резюме.** Представленный научный обзор демонстрирует широкий спектр немедикаментозных методов лечения и реабилитации при паркинсонизме. Представлены данные о целесообразности воздействия на медицинские, психологические и социальные аспекты болезни.

**Ключевые слова:** паркинсонизм, болезнь Паркинсона, немедикаментозные методы, реабилитация, стимуляция.

### NON-MEDICATION METHODS OF REHABILITATION IN PARKINSON'S DISEASE

Yu.N. Bykov, T.B. Bender, Yu.N. Vasilyev  
(Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** The present review shows wide spectrum of non-medication treatment and rehabilitation in Parkinson's disease. Expediency of medical, psychological and social actions were shown.

**Key words:** parkinsonism, rehabilitation, non-medication treatment, non-medication rehabilitation, Parkinson's disease, stimulation.

Реабилитация – это совокупность патогенетически обоснованных восстановительных мероприятий, реализуемых посредством комплекса медицинских, психологических, педагогических и социальных мер, содержание и соотношение которых меняются в соответствии со стадией и степенью тяжести заболевания [1].

Целью реабилитации является максимально возможное восстановление нарушенных и компенсация утраченных функций [1,18].

По результатам проведенных исследований можно сделать вывод о недостаточной эффективности изолированного использования отдельно взятой реабилитационной методики. Что свидетельствует об актуальности разработки комплексного подхода к реабилитации [2,16,20]. Комплекс реабилитационных мероприятий должен быть индивидуально подобран с учетом всех особенностей (возраст, клиническая картина, стадия и степень тяжести заболевания, особенности личности пациентов и их родственников, социально-экономический статус) каждого пациента и осуществляться мультидисциплинарной командой [3-5,8,13,14,25].

Основным условием успешной реабилитации является обязательное активное участие пациента в реализации индивидуально составленного плана реабилитации [1].

Исходя из определения, комплекс реабилитационных мероприятий пациентов с болезнью Паркинсона должен осуществляться по основным трем направлениям: 1) Медицинская реабилитация; 2) Психологическая реабилитация; 3) Социальная реабилитация.

В данный перечень не вошла педагогическая реабилитация, так как данный вид реабилитации актуален применительно к детям и подросткам.

Целью медицинской реабилитации является восстановление нарушенных и компенсация утраченных физиологических функций организма [18]. Исходя из этого, комплекс медицинских реабилитационных мероприятий подбирается с учетом наиболее распространенных клинических проявлений Болезни Паркинсона: гипокинезия, ригидность, тремор, поструральная неустойчивость, когнитивные, речевые нарушения, а также феномен застывания на поздних стадиях заболевания [13,23]. Медицинскую реабилитацию в свою очередь можно поделить на медикаментозную и немедикаментозную [5].

Медикаментозная реабилитация пациентов с болезнью Паркинсона включает в себя применение противопаркинсонических препаратов (препараты леводопы, агонисты дофаминовых рецепторов, ингибитора МАО типа В, ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы, препараты амантадина, антихолинергические средства), а также терапию патологических состояний, возникающих у данной категории пациентов (нарушения сна, ортостатические реакции, нарушение мочеиспускания) [13,23].

Немедикаментозная реабилитация включает в себя:

- 1) Кинезиотерапию, которую можно разделить на активную (ЛФК) и пассивную (массаж, мануальная терапия, тренажеры);
- 2) Коррекцию речевых нарушений;
- 3) Коррекцию когнитивных нарушений;
- 4) Диетотерапия;
- 5) Физиотерапевтические методы.

Помимо того, что физические упражнения способствуют профилактике и значительно уменьшают уже имеющиеся контрактуры, уменьшают выраженность ригидности и тремора [14]; на настоящий момент экспериментально доказана важная роль физических упражнений в замедлении развития дегенеративного про-

цесса, активации комплекса механизмов, противодействующих повреждающим факторам в головном мозге [3,13].

С использованием ПЭТ экспериментально установлено, что через час быстрой ходьбы зарегистрировано повышение высвобождения дофамина из нигростриарных окончаний дофаминергических нейронов без медикаментозной терапии. Выявлено также более полное всасывание леводопы в кишечнике пациента, регулярно занимающегося умеренной физической нагрузкой [15]. Таким образом, систематическая физическая активность пациента позволяет использовать меньшие дозы дофаминергических препаратов для достижения желаемого терапевтического эффекта [5,15].

Патогенетически обоснованными приемами для коррекции имеющихся клинических симптомов у пациентов с болезнью Паркинсона являются методики, основанные на активации интактных зон лобной коры, которая достигается произвольной регуляцией движений. Реализации этого принципа способствуют зрительные и слуховые ориентиры, наличие которых заставляет пациента концентрировать внимание на ходьбе [12,13,19,20]. В качестве слуховых ориентиров можно использовать ритмичную музыку, хлопки; в качестве зрительных – дверные проемы, лестничные ступени, штрихи и линии на полу, специальные трости с откидывающимся препятствием при каждом шаге. В случае легкой степени выраженности клинической симптоматики в комплексную программу реабилитации можно включать танцы, в частности танго [27,30], адаптированные виды боевых искусств, восточные практики [28,31], релаксирующие методики и аква-аэробику [5], ходьба на лыжах, плавание, скандинавская ходьба [5,12,20], вестибулярная гимнастика для коррекции поструральных нарушений [24]. В случаях наличия у пациента выраженной клинической картины заболевания целесообразно рекомендовать прогулки, ходьбу на месте, дыхательную гимнастику [3].

Основным условием долговременного эффекта физических методик немедикаментозной реабилитации является их ежедневное и непрерывное выполнение [13,15,20,26,29,32].

Выше были описаны методы активной кинезиотерапии, так как в них пациент самостоятельно произвольно совершает движения, из пассивных методов в реабилитации пациентов с болезнью Паркинсона для уменьшения ригидности, болевого синдрома применяют массаж [3,9]; на начальных стадиях заболевания возможно применение мануальной терапии [14]; стали использоваться разнообразные тренажеры, а также современные компьютерные технологии [7], такие как атакси-тест, предназначенный для зрительно-моторной координации мелкой моторики рук, и стабилметрические методики с обратной связью для коррекции поструральных нарушений [8,9,20,22]. Обозначенные компьютерные методы используются не только с реабилитационной целью, но и с целью диагностики тех или иных нарушений, а также оценки эффективности проводимых реабилитационных мероприятий.

Для пациентов с болезнью Паркинсона характерна монотонная тихая речь [23], поэтому патогенетически наиболее обоснованно коррекцию речевых нарушений осуществлять следующим образом:

- традиционной логопедической методикой [13],
- методом темпо-ритмовой коррекции [17],
- терапевтической программы Lee Silverman [13].

Наиболее распространенным за рубежом считается последний метод, который основан на произвольном контроле параметров голоса пациента (громкость,

плавность). Курс терапии рассчитан на месяц, занятия проводятся 4 раза в неделю [13].

Характерным для пациентов с болезнью Паркинсона является нарушение преимущественно кратковременной памяти, долговременная страдает в меньшей степени; отмечается брадифрения; могут возникнуть трудности в ориентации на местности (проявление зрительно-пространственных нарушений) [13,23]. Таким образом для коррекции когнитивных нарушений у данной группы пациентов целесообразно использовать внешние компенсаторные стратегии (записные книжки, где фиксируется новая необходимая для пациента информация, напоминания на телефоне и компьютерных устройствах, микросистема навигации); реорганизацию повседневной деятельности пациента (четкий распорядок дня, фиксированное время приема лекарственных препаратов, работа с меньшим объемом однотипной информации, более медленная речь окружающих) [11].

В пищевом рационе пациентов с болезнью Паркинсона рекомендуется употреблять пищу с низким содержанием холестерина, богатую флавоноидами, кальцием, витаминами С, Е, с достаточным количеством воды и клетчатки [3,9].

Из физиотерапевтических методов реабилитации применительно к пациентам с болезнью Паркинсона используются следующие физические факторы [3,8]:

- 1) Световое излучение (фототерапия, ультрафиолетовое облучение в эритемной дозе на ниже-шейный, верхне-грудной и поясничные отделы позвоночника);
- 2) Электрические токи различных параметров (электросон; дарсонвализация волосистой части головы, шейно-воротниковой зоны, верхне-грудного отдела позвоночника шейно-воротниковой зоны, верхне-грудного отдела позвоночника);
- 3) Магнитное поле (воздействие электромагнитным полем ультравысокой частоты битемпорально, ритмовая транскраниальная магнитная стимуляция мозга вызывает значительное улучшение двигательной активности у пациентов с болезнью Паркинсона [21]);
- 4) Водолечебные факторы (хлоридно-натриевые, сероводородные, радоновые, йодо-бромные ванны);
- 5) Тепловые лечебные факторы.

Целью психологической реабилитации пациентов с болезнью Паркинсона является преодоление негативных установок в сознании пациента, возникающих в связи с болезнью [5]. Для достижения этой цели используются следующие методы [9]:

- 1) Рациональная психотерапия;
- 2) Поддерживающая психотерапия;
- 3) Аутогенная тренировка с элементами гештальт-терапии, символ-драмы;
- 4) Игровая терапия;
- 5) Арт-терапия, музыкотерапия.

В процесс психологической реабилитации должен быть вовлечен не только пациент, но и члены его семьи, ухаживающие лица. Поскольку у пациентов с болезнью Паркинсона довольно часто отмечается пониженный фон настроения, стремление к социальной изоляции [23], важным является нивелировать установку в сознании пациента о бесполезности лечения. В беседе с лечащим врачом или в рамках занятий в школе для пациентов с болезнью Паркинсона пациент и его близкие получают адаптированную информацию о характере, прогнозе, всевозможных методах современного лечения диагностированного заболевания [10,23].

Целью социальной реабилитации является восстановление социального статуса пациента [9]. Все мероприятия, проводимые в рамках социальной реабилитации, можно разделить на 3 основных направления: бытовой, профессиональный, экономический.

Для возвращения бытовой независимости пациентам с БП рекомендовано: оборудование жилья пациента специальными устройствами для облегчения перемещения (перила, скобы), создание ритмичности в пространстве (например, геометрические фигуры, изображенные на ковровом покрытии) – это стимулирует пациента совершать произвольные движения [9].

Необходимо поддерживать желание пациента заниматься профессиональной деятельностью. При необходимости адаптировать прежнее рабочее место пациента с учетом возникших клинических симптомов. Возможен переход на работу с облегченными условиями труда и сокращенным рабочим днем. В случае невозможности сохранения прежнего рабочего места необходимо профессиональное обучение или переобучение с последующим трудоустройством [9].

Вопросами восстановления экономической независимости занимаются органы соцобеспечения. В компетенции этих госструктур находятся вопросы о выплате денежных средств по временной нетрудоспособности или инвалидности.

Особое место в комплексе реабилитационных мероприятий занимает трудотерапия [6]. Данный вид терапии затрагивает все направления реабилитации. Основной задачей трудотерапии является восстановление двигательных навыков, то есть различные движения, которые пациент выполняет произвольно (медицинская реабилитация). Это могут быть как творческие (работа в огороде или саду, лепка, шитье, вязание, плетение), так и бытовые манипуляции (держат столовые приборы в руках, открыть/закрыть дверь) [9]. Подобные виды деятельности можно расценить как социальную реабилитацию, причем и в бытовом, и в профессиональном, и экономическом отношении. Восстановление социальной активности, приобретение новых навыков, коррекция нарушенных функций, возможное улучшение экономического положения, безусловно, положительно влияют на психоэмоциональную сферу пациента, что в свою очередь можно расценить как психологическую реабилитацию.

Таким образом реабилитация пациентов с БП должна осуществляться мультидисциплинарной командой в составе: врача-невролога, врача-терапевта, врача-нейрофизиолога, коллектива медработников отделения физиотерапии, ЛФК и массажа; логопеда, психолога и социального работника.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 23.05.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Близнюк А.И. Медико-психологическая реабилитация – перспективное направление здравоохранения // Медицинские новости. – 2004. – №1. – С.52-53.
2. Владимиров О.В., Каленова И.В., Фарахан К.А. Оценка эффективности комплекса реабилитационных мероприятий на состояние здоровья лиц с болезнью Паркинсона // Педагогика, психология и медико-биологические проблемы физического воспитания и спорта. – 2007. – №6. – С.53-56.
3. Голубев В.Л., Камакинова А.Б. Нелекарственная терапия в комплексной реабилитации пациентов с болезнью Паркинсона // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – №4. – С.4-10.
4. Густов А.В., Александрова Е.А., Макушина С.В. Оптимизация помощи больным с болезнью Паркинсона //

Медицинский альманах. – 2010. – №2. – С.29-31.

5. Камакинова А.Б. Комплексная реабилитация пациентов с болезнью Паркинсона // Невронъус. – 2015. – №11(13). – С.3-4.

6. Карагеоргий Н.М., Алтухова Н.В. Использование трудотерапии как средства адаптивной физической культуры в комплексной реабилитации лиц, страдающих болезнью Паркинсона // Вестник Томского государственного медицинского университета. – 2015. – Т. 154. №1. – С.112-115.

7. Керницкая Т.В., Шагаева Л.Б., Базарсадуева М.И. Новые методики физической реабилитации // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2009. – №3. – С.335-336.

8. Корнюхина Е.Ю. Методы медицинской реабилитации болезни Паркинсона // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2013. – №4. – С.21-24.

9. Костенко Е.В., Маневич Г.М., Петрова Л.В. Комплексная реабилитация пациентов с болезнью Паркинсона // Лечебное дело. – 2014. – №1. – С.63-78.

10. Кривонос О.В. Региональная модель организации медицинской помощи больным болезнью Паркинсона в современных социально-экономических условиях // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9. №4. – С.867-869.

11. Кривонос О.В., Смоленцева И.Г., Амосова Н.А., Карпова О.В. Преимущества организации длительной когнитивной реабилитации при болезни Паркинсона в специализированном клинично-диагностическом кабинете // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9. №4. – С.917-922.

12. Кривонос О.В., Смоленцева И.Г., Амосова Н.А. Реабилитация нарушений ходьбы с застыванием у больных болезнью Паркинсона. Методы коррекции в амбулаторных условиях // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9. №4. – С.923-926.

13. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 352 с.

14. Лихачев С.А., Борисенко А.В., Качинский А.Н. и др. Стато-кинетические нарушения при болезни Паркинсона и методы немедикаментозной коррекции // Болезнь Паркинсона и расстройства движения. – М.: НЦН РАМН, 2008. – С.203-208.

15. Нодель М.Р. Физическая реабилитация пациентов с болезнью Паркинсона. – М.: Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова, 2010. – С.4-6.

16. Петрунько И.Л. Реабилитация: однозначно ли толкование? // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – №7. – С.139-140.

17. Похабов Д.В., Нестерова Ю.В., Абрамов В.Г. Метод речевой реабилитации пациентов с болезнью Паркинсона // Неврологический журнал. – 2014. – Т. 19. №5. – С.29-31.

18. Руднев В.И., Окладников В.И., Быков Ю.Н. Метод ре-

ферентной биоадаптации больных, перенесших полушарный ишемический инсульт // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2002. – Т. 102. №5. – С.61-64.

19. Руднев В.А., Прокопенко С.В., Бугаев А.Т. Комплексная нейрореабилитация в рамках ГУ «Сибирский окружной центр Минздрава России» // Сибирское медицинское обозрение. – 2005. – Т. 34. №1. – С.50-52.

20. Смоленцева И.Г., Губайдулина Р.Ф., Кривонос О.В. Реабилитация двигательных функций у пациентов с болезнью Паркинсона // Здоровье и образование в XXI веке. – 2013. – Т. 15. №12. – С.82-83.

21. Федин П.А., Полещук В.В., Кошурникова Е.Е. Магнитная стимуляция в диагностике и реабилитации при болезни Паркинсона // Болезнь Паркинсона и расстройства движения. – М.: НЦН РАМН, 2008. – С.208-210.

22. Черникова Л.А., Ермолаева Ю.А., Корнюхина Е.Ю. и др. Постуральная нестабильность и её коррекция методом баланс-терапии при болезнях движений // Болезнь Паркинсона и расстройства движения. – М.: НЦН РАМН, 2008. – С.200-203.

23. Шпрах В.В., Сяутина С.Б. Болезнь Паркинсона. – Иркутск: ГОУ ДПО ИГИУВ, 2010. – 124 с.

24. Dibble L.E., Addison O., Papa E. The effects of exercise on balance in persons with Parkinson disease: A systematic review across the disability spectrum // Journal of Neurological Physical Therapy. – 2009. – Vol. 33. №1. – P.14-26.

25. Dombrov M.L. Neurorehabilitation for other neurologic disorders // Continuum. – 2011. – Vol. 17. №3. – P.606-616.

26. Ellis T., Motl R.W. Physical activity behavior change in persons with neurologic disorders: overview and examples from Parkinson disease and Multiple sclerosis // Journal of Neurological Physical Therapy. – 2013. – Vol. 37. №2. – P.85-90.

27. Hackney M.E., Kantorovich S., Levin R., Earhart G.M. Effects of tango on functional mobility in Parkinson disease: A preliminary study // Journal of Neurological Physical Therapy. – 2007. – Vol. 31. №4. – P.173-179.

28. Klein P.J., Rivers L. Taiji for individuals with Parkinson disease and their support partners: program evaluation // Journal of Neurological Physical Therapy. – 2006. – Vol. 30. №1. – P.22-27.

29. Pahwa R., Lyons K.E. Treatment of early Parkinson's disease // Current Opinion in Neurology. – 2014. – Vol. 27. №4. – P.442-449.

30. Quinn P. Dancing with outliers: Let's study the best-case scenarios in managing Parkinson's disease // Neurology Now. – 2013. – Vol. 9. №2. – P.40.

31. Rukovets O. This way In: Nia for Parkinson's Disease // Neurology Now. – 2013. – Vol. 9. №2. – P.11-12.

32. Seifert T. Exercise and neurologic disease // Continuum. – 2014. – Vol. 20. №6. – P.1667-1682.

## REFERENCES

1. Bliznjuk A.I. Medical and psychological rehabilitation – perspective trend in Medical Care system // Medicinskie novosti. – 2004. – №1. – P.52-53. (in Russian)

2. Vladimirova O.V., Kalenova I.V., Farahjan K.A. Impact of effective rehabilitation complex on patients with Parkinson's disease // Pedagogika, psihologija i mediko-biologicheskie problemy fizicheskogo vospitaniya i sporta. – 2007. – №6. – P.53-56. (in Russian)

3. Golubev V.L., Kamakinova A.B. Non-medication therapy in rehabilitation complex in Parkinson's disease // Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika. – 2014. – №4. – P.4-10. (in Russian)

4. Gustov A.V., Aleksandrova E.A., Makushina S.V. Optimization of medical care in patients with Parkinson's disease // Medicinskij al'manah. – 2010. – №2. – P.29-31. (in Russian)

5. Kamakinova A.B. Complex rehabilitation in patients with Parkinson's disease // Nevronъus. – 2015. – №11(13). – P.3-4. (in Russian)

6. Karageorgij N.M., Altuhova N.V. Occupational therapy as a facility of adaptive physical culture in complex rehabilitation in patients with Parkinson's disease // Vestnik Tomskogo Gosudarstvennoj Medicinskogo Universiteta. – 2015. – Vol. 154. №1. – P.112-115. (in Russian)

7. Kernickaja T.V., Shagaeva L.B., Bazarsadueva M.I. New methods of physical rehabilitation // Bjuulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo Tsentra SO RAMN. – 2009. – №3. – P.335-336. (in Russian)

8. Kornjuhina E.Ju. Methods of medical rehabilitation in Parkinson disease // Fizioterapija, bal'neologija i rehabilitacija. – 2013. – №4. – P.21-24. (in Russian)

9. Kostenko E.V., Manevich G.M., Petrova L.V. Complex rehabilitation in patients with Parkinson's disease // Lechebnoe delo. – 2014. – №1. – P.63-78. (in Russian)

10. Krivonos O.V. Regional model of health care system of patients with Parkinson's disease in modern social and economic conditions // Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. – 2013. – Vol. 9. №4. – P.867-869. (in Russian)

11. Krivonos O.V., Smolenceva I.G., Amosova N.A., Karpova O.V. Advantages of longterm cognitive rehabilitation in Parkinson disease at specialized clinical diagnostic center // Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. – 2013. – Vol. 9. №4. – P.917-922. (in Russian)

12. Krivonos O.V., Smolenceva I.G., Amosova N.A. Rehabilitation of gate with rigidity in patients with Parkinson's disease. Methods of correction in outpatient department // Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. – 2013. – Vol. 9. №4. – P.923-926. (in Russian)

13. Levin O.S., Fedorova N.V. Parkinson's disease. – Moscow: MEDpress-inform, 2012. – 352 p. (in Russian)

14. Lihachev, S.A., Borisenko A.V., Kachinskij A.N., et al. Static and kinetic disturbances in Parkinson's disease and methods of non-medication correction // Parkinson's disease and movement disorders. – Moscow: NCN RAMN, 2008. – P.203-208. (in Russian)

15. Nodel' M.R. Physical rehabilitation in patients with Parkinson's disease. – Moscow: Moskovskaja medicinskaja akademija imeni I.M. Sechenova. Kafedra nervnyh boleznej lechebnogo fakul'teta, 2010. – P.4-6. (in Russian)
16. Petrun'ko I.L. Rehabilitation: is it an unambiguous interpretation // Sibirskij medicinskij zurnal (Irkutsk). – 2011. – №7. – P.139-140. (in Russian)
17. Pohabov D.V., Nesterova Ju.V., Abramov V.G. Method of speech rehabilitation in patients with Parkinson's disease // Nevrologicheskij zhurnal. – 2014. – Vol. 19. №5. – P.29-31. (in Russian)
18. Rudnev V.I., Okladnikov V.I., Bykov Ju.N. Method of referent bio-adaptive in patients after hemisphere ischemic stroke // Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova. – 2002. – Vol. 102. №5. – P.61-64. (in Russian)
19. Rudnev V.A., Prokopenko S.V., Bugaev A.T. Complex neuro-rehabilitation at Siberian regional center // Sibirskoe medicinskoe obozrenie. – 2005. – Vol.34. №1. – P.50-52. (in Russian)
20. Smolenceva I.G., Gubajdulina R.F., Krivosos O.V. Rehabilitation of motor function in patients with Parkinson's disease // Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. – 2013. – Vol. 15. №12. – P.82-83. (in Russian)
21. Fedin P.A., Poleshuk V.V., Koshurnikova E.E. Magnitnaja stimuljacija v diagnostike i reabilitacii pri bolezni Parkinsona // Parkinson's disease and movement disorders. – Moscow: NCN RAMN, 2008. – P.208-210. (in Russian)
22. Chernikova L.A., Ermolaeva Ju.A., Kornjuhina E.Ju., et al. Postural instability and balance-therapy correction in movements disorders // Bolezni Parkinsona i rasstrojstva dvizhenija. – Moscow: NCN RAMN, 2008. – P.200-203. (in Russian)
23. Shprah V.V., Sajutina S.B. Parkinson's disease. – Irkutsk: GOU DPO IGIUV, 2010. – 124 p. (in Russian)
24. Dibble L.E., Addison O., Papa E. The effects of exercise on balance in persons with Parkinson disease: A systematic review across the disability spectrum // Journal of Neurological Physical Therapy. – 2009. – Vol. 33. №1. – P.14-26.
25. Dombovy M.L. Neurorehabilitation for other neurologic disorders // Continuum. – 2011. – Vol. 17. №3. – P.606-616.
26. Ellis T., Motl R.W. Physical activity behavior change in persons with neurologic disorders: overview and examples from Parkinson disease and Multiple sclerosis // Journal of Neurological Physical Therapy. – 2013. – Vol. 37. №2. – P.85-90.
27. Hackney M.E., Kantorovich S., Levin R., Earhart G.M. Effects of tango on functional mobility in Parkinson disease: A preliminary study // Journal of Neurological Physical Therapy. – 2007. – Vol. 31. №4. – P.173-179.
28. Klein P.J., Rivers L. Taiji for individuals with Parkinson disease and their support partners: program evaluation // Journal of Neurological Physical Therapy. – 2006. – Vol. 30. №1. – P.22-27.
29. Pahwa R., Lyons K.E. Treatment of early Parkinson's disease // Current Opinion in Neurology. – 2014. – Vol. 27. №4. – P.442-449.
30. Quinn P. Dancing with outliers: Let's study the best-case scenarios in managing Parkinson's disease // Neurology Now. – 2013. – Vol. 9. №2. – P.40.
31. Rukovets O. This way In: Nia for Parkinson's Disease // Neurology Now. – 2013. – Vol. 9. №2. – P.11-12.
32. Seifert T. Exercise and neurologic disease // Continuum. – 2014. – Vol. 20. №6. – P.1667-1682.

#### Информация об авторах:

Быков Юрий Николаевич – заведующий кафедрой нервных болезней ИГМУ, д.м.н., профессор, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, (3952)200841, e-mail: bykov1971@mail.ru; Бендер Татьяна Борисовна – врач неврологического отделения клиник ИГМУ; 664003, г. Иркутск, бул. Гагарина, 18, (3952)280811; Васильев Юрий Николаевич – доцент кафедры нервных болезней ИГМУ, к.м.н., 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, (3952)280811, e-mail: yura.v72@mail.ru.

#### Information About the Authors:

Yury Bykov - Head of the Department of nervous disease of the ISMU, MD, PhD, DSc, Professor, Irkutsk State Medical University, Krasnogo Vosstania, 1, Irkutsk, Russian Federation, (3952)200841, e-mail: bykov1971@mail.ru; Tatiana Bender - neurologist of Clinics of the ISMU, MD, Neurological Department, bul Gagarina, 18, Irkutsk, Russian Federation, (3952)280811; Yuri Vasiliev - Associate Professor of Nervous Diseases ISMU, PhD, MD, Irkutsk State Medical University, Krasnogo Vosstania, 1, Irkutsk, Russian Federation, (3952)280811, e-mail: yura.v72@mail.ru.

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© ЕРШОВ А.В., ДОЛГИХ В.Т. – 2015  
УДК 616.32-002-036.11+616.12-008.46

### ВЛИЯНИЕ ПАНКРЕТОГЕННЫХ ФАКТОРОВ НА СОКРАТИМОСТЬ И МЕТАБОЛИЗМ ИЗОЛИРОВАННОГО СЕРДЦА КРЫСЫ

Антон Валерьевич Ершов, Владимир Терентьевич Долгих

(Омский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, зав. – д.м.н., проф. В.Т. Долгих)

**Резюме.** Эксперименты выполнены на 40 белых крыс-самцах линии Wistar. Проведено 3 группы опытов. Для оценки повреждающего действия панкреатогенных факторов на сердце в раствор Кребса-Хензелайта, используемый для перфузии изолированных изоволюмически сокращающихся сердец, добавляли трипсин (I группа, n=10) и токсичную сыворотку (II группа, n=10), полученную от животных через 24 часа после моделирования острого деструктивного панкреатита. III группа (n=20) – контрольные животные, которым под эфирным наркозом выполняли лапаротомию, осуществляли ревизию органов брюшной полости и в последующем ушивали раны). С целью выяснения механизмов развития кардиодепрессии при остром деструктивном панкреатите использовали дополнительно гиперкальциевую, гипоксическую пробы и нагрузку ритмом высокой частоты. Установлено, что ключевым эффектом воздействия трипсина и «токсической» сыворотки на сердце является выраженный дисбаланс окислительно-восстановительных процессов, следствием чего является развитие вторичной альтерации кардиомиоцитов активными формами кислорода, с одной стороны, и прогрессирование ишемических процессов, с другой. Трипсин и «токсическая» сыворотка нарушали функционирование мембранных транспортных АТФаз, индуцировали энергетический дисбаланс, вызывая как систолическую, так и диастолическую дисфункцию миокарда.



**Ключевые слова:** острый панкреатит, сердечная недостаточность, панкреатогенные факторы, трипсин.

## INFLUENCE FACTORS ON PANCREATOGENIC CONTRACTILITY AND METABOLISM OF ISOLATED RAT HEART

A. V. Ershov, V. T. Dolgikh  
(Omsk State Medical University, Russia)

**Summary.** The experiments were performed on 40 white male Wistar. Three groups of experiments were conducted. In order to assess the damaging effect of pancreatogenic factors on the heart in the Krebs-Henseleit solution used for perfusion of isolated isovolumically contracting hearts, trypsin (I group, n=10) and toxic serum (II group, n=10), obtained from the animals after 24 hours after modeling acute destructive pancreatitis, have been added. Group III (n=20) – control animals, which were underwent ether anesthesia, laparotomy, performed an audit of the abdominal cavity and the subsequent closure of the wound. It is found that a key impact effect of trypsin on the heart is marked imbalance of redox processes, resulting in the development of a secondary alteration of the cardiomyocyte with active forms of oxygen, on the one hand, and the progression of ischemic processes, on the other. The action of “toxic” whey, mostly reduced to malfunction of membrane transport ATPases and induction of energy imbalance, causing, in the end, both systolic and diastolic dysfunction.

**Key words:** acute pancreatitis, heart failure, pancreatogenic factors, trypsin.

Заболееваемость острым панкреатитом неуклонно увеличивается [10,12], а частота его деструктивных форм достигает 20-45% [1,9]. При этом летальность остается стабильно высокой и в зависимости от площади поражения и наличия/отсутствия инфицирования некротических зон колеблется от 15 до 100% [2,18]. Ведущее значение в развитии летальных исходов при панкреонекрозе придается полиорганной недостаточности, которая возникает на фоне инфекционно-токсического или кардиогенного шока [7]. В ранее проведенных исследованиях нами выявлены патогенетические факторы кардиодепрессии при деструктивном панкреатите в условиях целостного организма и на препарате изолированного изоволюмически сокращающегося сердца [6]. С целью раскрытия механизмов патогенного влияния продуктов альтерации панкреатоцитов на сердце при воспалении поджелудочной железы целесообразно раздельно оценить влияние различных панкреатогенных метаболитов на функционально-метаболические нарушения на модели изолированного изоволюмически сокращающегося сердца. Эта модель предусматривает жесткий контроль основных параметров работы сердца: внутрижелудочковый объем, перфузионное давление, температуру, газовый и ионный состав перфузата, частоту сердечных сокращений. Выявляемые при этом нарушения функции и метаболизма сердца будут зависеть только от достаточно стойких функционально-метаболических и структурных повреждений, возникающих в основном от действия патогенных панкреатогенных факторов [3,11].

Цель исследования – на препарате изолированного изоволюмически сокращающегося сердца с помощью изолированного воздействия панкреатогенных токсинов изучить механизмы формирования сердечной недостаточности при остром деструктивном панкреатите.

### Материалы и методы

Исследования проведены на 40 крысах-самцах линии Вистар массой  $292 \pm 4,0$  г, наркотизированных этиловым эфиром. Исследования проведены с соблюдением принципов гуманного отношения к животным. Для достижения поставленной цели у интактных животных после трансстернального разреза извлекали сердца, помещали в охлажденный до  $+2^\circ\text{C}$  раствор Кребса-Хензелейта, удаляли предсердия, разрушали проводящую систему сердца, после чего сердца через аорту подключали к перфузионной установке. В полость левого желудочка вводили латексный баллончик постоянного объема, сжимая который сердце осуществляло изоволюмические сокращения с частотой 120 мин<sup>-1</sup>, навязываемой универсальным электростимулятором ЭСУ-2. Сердца перфузировали ретроградно раствором Кребса-Хензелейта, насыщенным карбогеном (95% O<sub>2</sub> и 5% CO<sub>2</sub>) под давлением 70 мм рт.ст. при 37°C. Давление

в левом желудочке измеряли электроманометром ВМТ (Германия) и регистрировали его вместе с первой производной на приборе НЗ38-4П. Через 30 мин. перфузии (время, необходимое для стабилизации работы сердца) регистрировали сократительную функцию сердца и одновременно брали пробы перфузата, прошедшего через коронарное русло, в котором унифицированными методами определяли активность аспаратаминотрансферазы (АсАТ), глюкозы и лактата. Утечку АсАТ из кардиомиоцитов в коронарный проток рассчитывали на 1 г сухой массы миокарда, а потребление глюкозы и выделение лактата – на 1 мм рт.ст. развиваемого желудочком давления.

Проведено 3 группы опытов. Для оценки повреждающего действия панкреатогенных факторов на сердце в I группе (I<sub>p</sub>, n=10) в раствор Кребса-Хензелейта добавляли трипсин («Самсон-Мед»), разведенный из расчета конечной концентрации на массу тела экспериментального животного 50 мг/кг массы тела, во II группе (II<sub>p</sub>, n=10) добавляли токсичную сыворотку (из расчета  $0,40 \pm 0,02$  г/л белка), полученную у животных через 24 часа после моделирования острого деструктивного панкреатита [4]. III группа (n=20) – контрольные животные, которым под эфирным наркозом выполняли лапаротомию, осуществляли ревизию органов брюшной полости и в последующем ушивали раны. С целью уточнения механизмов развития кардиодепрессии при остром деструктивном панкреатите использовали дополнительно гиперкальциевую, гипоксическую пробу и нагрузку ритмом высокой частоты [3,11].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica v.6. Нормальность распределения полученных результатов в вариационном ряду оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, а также согласно правилу двух и трех сигм ( $\sigma$ ). Данные, не подчинявшиеся закону нормального (гауссовского), представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25 и 75 перцентили). При сравнении количественных признаков двух совокупностей не связанных выборок, подчиняющихся закону нормального распределения, использовали t-критерий Стьюдента. Критерий Манна-Уитни применяли, если сравниваемые совокупности несвязанных выборок не подчинялись закону нормального распределения. Критерий Вилкоксона использовался при сравнении двух связанных выборок. Критический уровень значимости статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05, так как при этом вероятность различия составляла более 95%.

### Результаты и обсуждение

Как следует из таблицы 1, гипоксическая перфузия интактных изолированных сердец раствором Кребса-Хензелейта, содержащем «токсическую» сыворотку

животных, перенесших острый деструктивный панкреатит, в течение десяти минут увеличивала на 11,9% диастолическое давление в левом желудочке сердца. К 15-й минуте гипоксической перфузии наблюдалось уменьшение систолического и развиваемого давления соответственно на 7,6% и 17,7%, а диастолическое давление возрастало на 13,2% по сравнению с контролем. При этом увеличение диастолического давления в желудочке сердца было максимальным: к 15-й минуте оно выросло в 3,39 раза относительно исходного уровня и на 14,9% и 17,9% превышало аналогичный показатель сердец II<sub>p</sub>, III групп.

оценке изолированного влияния панкреатогенных факторов на функции сердечной мышцы и был меньше чем в остальных группах опытов. При сравнении диастолического давления в сердцах животных I<sub>f</sub> и II<sub>p</sub> групп опытов нами выявлена статистически значимая разница лишь на 15-й минуте гипоксической перфузии и во время реоксигенации.

Существенное снижение систолического давления в желудочке изолированных сердцах животных группы II<sub>p</sub> на фоне сохраненного диастолического давления предопределило значительное снижение и развиваемого давления. Так на протяжении всего эксперимента

Влияние панкреатогенных факторов и гипоксии на силовые показатели сократительной функции левого желудочка сердца (Me, LQ;HQ)

Показатель, группы животных	Исходные величины	Гипоксическая перфузия, мин			Реоксигенация, 20 мин.	
		5	10	15		
СД, мм рт.ст.	I <sub>f</sub>	94,2 (91,6; 97,3)	63,8 (60,1; 66,7)	50,0* (49,2; 56,1)	41,3 (40,0; 43,6)	81,2 <sup>Λ*</sup> (77,1; 83,6)
	II <sub>p</sub>	93,8 (90,3; 95,9)	60,3 (58,1; 62,1)	44,1 <sup>Λ</sup> (40,2; 46,3)	39,2 <sup>Λ</sup> (37,1; 40,8)	72,6 <sup>Λ</sup> (69,1; 74,3)
	III	96,2 (93,1; 98,2)	64,8 (61,2; 65,3)	51,2 (48,1; 53,0)	44,7 (41,3; 46,2)	92,1 (89,3; 94,5)
ДД, мм рт.ст.	I <sub>f</sub>	4,1 (3,3; 4,3)	4,1 (3,6; 4,5)	7,5 (7,1; 7,9)	13,9 <sup>Λ*</sup> (12,5; 14,8)	14,2 <sup>Λ*</sup> (13,1; 15,2)
	II <sub>p</sub>	4,0 (3,2; 4,6)	4,2 (3,7; 4,3)	6,9 (6,6; 7,2)	12,1 (11,3; 12,8)	8,2 (7,6; 8,5)
	III	3,8 (3,6; 3,9)	4,0 (3,7; 4,1)	6,7 (6,4; 6,9)	11,4 (10,5; 12,1)	7,7 (7,1; 8,0)
РД, мм рт.ст.	I <sub>f</sub>	90,1 (88,2; 95,6)	59,7 (57,2; 65,5)	42,5* (40,1; 49,2)	27,4 <sup>Λ</sup> (25,9; 29,1)	67,0 <sup>Λ</sup> (63,4; 69,2)
	II <sub>p</sub>	89,8 (86,3; 94,7)	56,1 <sup>Λ</sup> (54,2; 57,3)	37,2 <sup>Λ</sup> (33,8; 38,1)	27,1 <sup>Λ</sup> (25,1; 28,3)	64,4 <sup>Λ</sup> (61,2; 66,8)
	III	92,4 (89,5; 94,3)	60,8 (57,5; 61,2)	44,5 (41,7; 46,1)	33,3 (30,8; 34,1)	84,4 (82,2; 86,5)

Примечание: <sup>Λ</sup> - p<0,05 по отношению к группе III; \* - p<0,05 по отношению к группе II<sub>p</sub>.

Влияние панкреатогенных факторов плазмы крови на калликреин-кининовую систему вызывает, как известно, высвобождение тканевых и лейкоцитарных протеаз, эластазы и лактоферрина, увеличивает образование активных форм кислорода [15]. Эти опосредованные эффекты панкреатогенных факторов приводят к истощению компонентов антиоксидантной системы, делая клетки более уязвимыми к кислородным радикалам [17]. В эксперименте это проявилось более существенными изменениями показателей работы левого желудочка сердца именно во время реоксигенации, когда дисбаланс окислительно-восстановительных процессов особенно выражен и требует чрезмерного напряжения компенсаторных механизмов кардиомиоцитов, что связано со значительной генерацией активных форм кислорода, обусловленной обратным переносом электронов с сукцината на НАДН в условиях реперфузионного синдрома [16]. На фоне дисфункции про- и антиоксидантов, прежде всего, было выявлено увеличение диастолического давления, уровень которого превышал контрольные значения практически в 2 раза. Систолическое и развиваемое давление оказались на 11,8% и 20,6% меньше, чем в группе контроля.

Добавление «токсической» плазмы крови в перфузионный раствор приводило к существенному уменьшению, прежде всего, систолического давления в левом желудочке. Так через 5 минут гипоксической перфузии оно имело лишь тенденцию к снижению, но через 10 и 15 минут оказывалось статистически значимо ниже на 12,3-13,9% по сравнению с контролем. Во время реоксигенации уровень систолического давления достигал абсолютного минимума в группе экспериментов по

та уровень развиваемого давления был статистически значимо ниже в среднем на 10-20%, чем в контроле. Статистически значимое отличие по уровню развиваемого давления между группами I<sub>f</sub> и II<sub>p</sub> достигалось только на 10-й минуте гипоксической пробы. Однако следует понимать, что, если в группе I<sub>f</sub> развиваемое давление уменьшалось вследствие роста диастолического давления, то ведущим фактором снижения развиваемого давления в группе II<sub>p</sub> служило снижение систолического давления.

Анализ изменений скоростных параметров работы сердца (табл. 2) четко показал, что добавление «токсической» сыворотки в перфузат, прежде всего, негативно сказывалось на скорости расслабления левого желудочка, как более энергоемкого процесса. Если статистически значимое снижение скорости сокращения наблюдалось только к 15-й минуте гипоксической пробы и не превышало 5% по отношению к контролю, то уменьшение скорости расслабления статистически значимо увеличивалась уже с первых минут и составляла в среднем 25%. Максимальное снижение скорости расслабления левого желудочка отмечалось в момент возобновления подачи кислорода и проявлялось практически двукратным

Влияние панкреатогенных субстратов и гипоксии на динамику dP/dt max и -dP/dt max левого желудочка сердца (M±σ)

Показатель	Группы животных	Исходные величины	Гипоксическая перфузия, мин.			Реоксигенация, 20 мин.
			5	10	15	
dP/dt max, мм рт.ст./с	I <sub>f</sub>	1792±41,1	1133±52,1*	602±33,2*	448±25,4 <sup>Λ*</sup>	890±22,3 <sup>Λ</sup>
	II <sub>p</sub>	1755±27,2	728±16,7 <sup>Λ</sup>	483±10,1 <sup>Λ</sup>	313±8,2 <sup>Λ</sup>	963±35,6
	III	1763±39,2	1115±41,2	613±13,5	502±12,3	1276±91,2
-dP/dt max, мм рт.ст./с	I <sub>f</sub>	1366±23,5	615±21,2 <sup>Λ*</sup>	302±12,3 <sup>Λ*</sup>	253±18,2 <sup>Λ*</sup>	492±21,3 <sup>Λ*</sup>
	II <sub>p</sub>	1322±18,3	782±15,6 <sup>Λ</sup>	418±16,5 <sup>Λ</sup>	372±9,7 <sup>Λ</sup>	655±31,2 <sup>Λ</sup>
	III	1341±20,2	823±26,1	531±8,2	433±8,6	986±33,5

Примечание: <sup>Λ</sup> - p<0,05 по отношению к контролю; \* - p<0,05 по отношению к группе II<sub>p</sub>.

снижением скоростных показателей по отношению к группе контроля. Вероятно, это также связано с высокой протеазной активностью как самого добавляемого фермента, так и возрастающим образованием местных протеаз, которые усугубляют окислительный стресс, имеющий место при гипоксии и реоксигенации [5,6].

Полученные данные позволяют заключить следующее. С одной стороны, при остром деструктивном панкреатите на кардиомиоциты воздействуют неспецифические, в частности бактериальные (главным образом, липополисахарид) токсины [14], а также специфические, такие как фактор депрессии миокарда [8] и ферменты поджелудочной железы, вызывая их структурное повреждение и снижение их сократимости, что, в свою

очередь, отрицательно сказывается на работе поврежденных клеток миокарда. С другой стороны, одновременно с кардиотропным действием панкреатогенных токсинов в условиях целостного организма из-за снижения общего периферического сопротивления сосудов возрастает общая потребность в адекватном кровоснабжении органов и тканей, что проявляется значительным увеличением ударного и сердечного индексов [5,6]. Таким образом, в раннем периоде острого деструктивного панкреатита имеет место наложение патогенетических факторов развития кардиодепрессии в виде увеличения нагрузки на миокард и прямого кардиотропного эффекта специфических и неспецифических токсинов сыворотки крови.

Необходимо отметить, что степень восстановления скорости сокращения при перфузии оксигенированным раствором Кребса-Хензелята после гипоксической пробы была различной: в контроле этот показатель повышался до 72,4% исходных значений, в группе II<sub>p</sub> – до 54,9%, а в группе I<sub>f</sub> – до 49,7%. В отличие от уровня восстановления скорости сокращения скорость расслабления миокарда левого желудочка возрастала до меньших значений: в группе I<sub>f</sub> она составляла всего 36,0% от исходных величин, в группе II<sub>p</sub> – 49,6%. Вместе с тем, в контроле она достигала 73,5% исходного значения.

Столь выраженное негативное влияние добавления панкреатогенных метаболитов в перфузионный раствор на изменения силовых и скоростных параметров левого желудочка, по всей видимости, было обусловлено не только функционально-метаболическими изменениями кардиомиоцитов, но и структурными их повреждениями на уровне клетки и внутриклеточных органелл [3]. При этом более выраженное влияние трипсина на функции миокарда должны были сопровождаться и более существенными клеточными изменениями. Действительно, более выраженные структурные повреждения кардиомиоцитов при добавлении в раствор Кребса-Хензелята трипсина были подтверждены биохимическим анализом перфузата, прошедшего через коронарное русло изолированных сердец. Так добавление трипсина приводило в группе I<sub>f</sub> более чем к трехкратному росту выделения АсАТ кардиомиоцитами на фоне кислородной недостаточности, что однозначно свидетельствовало о существенной деструкции клеточных мембран кардиомиоцитов [3].

С целью более детального изучения механизмов кардиодепрессии при остром деструктивном панкреатите нами были проведены опыты, в которых оценивалось сочетанное действие панкреатогенных факторов и повышенного в 3 раза содержания кальция в растворе Кребса-Хензелята, которым перфузировали изолированные сердца крыс. Полученные результаты представлены в таблице 3.

Как следует из таблицы, выявляемое не столь существенное на первых минутах перфузии увеличение систолического давления в группе I<sub>f</sub> может иметь два механизма. Во-первых, ферменты поджелудочной железы имеют свойство связывать ионы кальция в инертные комплексы [9], что существенно занижало концентрацию кальция. Во-вторых, вследствие активации процессов перекисного окисления липидов и белков клеточных структур, безусловно, страдали саркоlemma и саркоплазматический ретикулум кардиомиоцитов, что негативно сказывалось на активности Са-АТФазы и возможности удаления и саркоплазмы избытка ионов кальция [13]. О значительных ультраструктурных повреждениях кардиомиоцитов при добавлении трипсина в перфузат можно косвенно судить по существенному снижению систолического давления к моменту окончания этой перфузии. В отличие от контроля, где уровень

систолического давления на протяжении эксперимента только повышался, в группе I<sub>f</sub> наблюдалось снижение давления на 13,4% к моменту окончания пробы в сравнении с исходным уровнем.

Таблица 3  
Влияние панкреатогенных метаболитов и увеличения концентрации кальция в перфузате на силовые показатели сократительной функции левого желудочка сердец (Me, LQ;HQ)

Показатель, группы животных	Исходные величины	Гиперкальциевая перфузия, мин			
		5	10	15	
СД, мм рт.ст.	I <sub>f</sub>	94,2 (91,6; 97,3)	98,2* (94,8; 101,3)	97,3 <sup>Λ</sup> * (94,1; 99,2)	81,6 <sup>Λ</sup> * (77,2; 83,5)
	II <sub>p</sub>	93,8 (90,3; 95,9)	90,1 <sup>Λ</sup> (87,3; 92,1)	83,2 <sup>Λ</sup> (80,2; 86,4)	72,6 <sup>Λ</sup> (69,1; 74,6)
	III	96,2 (93,1; 98,2)	101,6 (94,2; 112,1)	112,3 (105,6; 122,3)	114,4 (107,2; 121,4)
ДД, мм рт.ст.	I <sub>f</sub>	4,1 (3,3; 4,3)	4,3 (3,8; 4,5)	6,5 <sup>Λ</sup> * (6,1; 7,2)	13,4 <sup>Λ</sup> * (12,5; 13,9)
	II <sub>p</sub>	4,0 (3,2; 4,6)	3,7 (3,6; 4,0)	4,3 (4,1; 4,5)	6,0 (5,5; 6,3)
	III	3,8 (3,6; 3,9)	3,7 (3,3; 3,9)	4,2 (3,9; 4,8)	6,3 (5,6; 6,8)
РД, мм рт.ст.	I <sub>f</sub>	90,1 (88,2; 95,6)	93,9* (90,0; 96,8)	90,8 <sup>Λ</sup> * (88,0; 92,0)	68,2 <sup>Λ</sup> (66,7; 69,6)
	II <sub>p</sub>	89,8 (86,3; 94,7)	86,4 <sup>Λ</sup> (84,7; 88,1)	79,9 <sup>Λ</sup> (75,9; 81,9)	66,6 <sup>Λ</sup> (63,6; 68,3)
	III	92,4 (89,5; 94,3)	97,9 (92,9; 108,2)	108,1 (101,7; 117,5)	108,1 (101,6; 114,6)

Примечания: <sup>Λ</sup> - p<0,05 по отношению к контролю; \* - p<0,05 по отношению к группе Пр.

В отличие от систолического, изменение диастолического давления при добавлении трипсина в перфузат исходно имело ту же динамику, что и в группе контроля. Однако, начиная с 10-й минуты, увеличение диастолического давления в группе I<sub>f</sub> было статистически значимо выше, чем в контроле, превышая ее значения к 15-й минуте практически в 2 раза. Благодаря отсутствию с первых минут положительного инотропного ответа на увеличение концентрации кальция, а также росту диастолического давления, в группе I<sub>f</sub> существенно снижалось развиваемое давление – на 39,9% по отношению к контролю.

Добавление в перфузат «токсической» сыворотки на фоне повышенной концентрации ионов кальция, в отличие от группы I<sub>p</sub>, уже с первых минут вызывало отрицательный инотропный эффект. Статистически значимое снижение систолического давления по отношению к контролю на 5-й, 10-й и 15-й минуте составляло соответственно 11,3%, 25,9% и 36,5%. Более того, снижение систолического давления происходило и по отношению к группе I<sub>f</sub> и составляло в среднем 10-15%. Однако наличие в перфузате «токсичной» сыворотки практически никак не отражалось на динамике изменения диастолического давления при сравнении с контролем. Это позволяет утверждать о более выраженном воздействии панкреатогенных токсинов, прежде всего, на сократимость миокарда, нежели на способность сердца к расслаблению.

Результаты, полученные в процессе реперфузии оксигенированным раствором (табл. 4), также подтверждают выдвинутый постулат о существенном структурном повреждении ионных каналов и механизмов инактивации цитоплазматического кальция, т.к. даже после восстановления нормального уровня ионов кальция в перфузате систолическое давление в группе I<sub>f</sub> составляло всего лишь 85,7% от исходного уровня, в то время как в группе контроля этот показатель был равен 101,9%.

Нормализация концентрации кальция в перфузате обуславливала практически идентичное с контрольной группой восстановление систолического давления в группе II<sub>p</sub>, что свидетельствовало об обратимом угнетении сократительной функции кардиомиоцитов. В группе I<sub>p</sub>, напротив, при реперфузии не наблюдалось восстановления систолической функции миокарда левого желудочка, что свидетельствовало о повреждении

Влияние панкреатогенных субстратов и увеличения концентрации кальция в перфузионном растворе на dP/dt max и -dP/dt max в левом желудочке (M±σ)

Показатель	Группы животных	Исходные величины	Гиперкальцевая перфузия, мин			Реперфузия, 20 мин
			5	10	15	
dP/dt max, мм рт.ст./с	I <sub>f</sub>	1792±41,1	1115±47,0 <sup>Λ</sup>	705,4±27,5 <sup>Λ</sup>	200±12,4	905±33,8 <sup>Λ*</sup>
	II <sub>p</sub>	1755±27,2	1002±55,0 <sup>Λ</sup>	621±34,0 <sup>Λ</sup>	225±13,6	1128±36,4 <sup>Λ</sup>
	III <sub>p</sub>	1763±39,2	1633±57,1	872±20,1	210±14,2	1512±26,1
-dP/dt max, мм рт.ст./с	I <sub>f</sub>	1366±23,5	533±24,6 <sup>Λ*</sup>	288±11,2 <sup>Λ*</sup>	164±13,5 <sup>*</sup>	168,2±14,2 <sup>Λ*</sup>
	II <sub>p</sub>	1322±18,3	1065±31,5	417±18,8 <sup>Λ</sup>	231±16,0 <sup>Λ</sup>	1002±33,6
	III <sub>p</sub>	1341±20,2	1231±20,2	663±17,1	162±8,3	1115±35,5

Примечания: <sup>Λ</sup> - p<0,05 по отношению к группе IV; \* - p<0,05 по отношению к группе Pr.

ионных механизмов, ответственных за трансмембранный транспорт кальция.

Подобно систолическому давлению через 20 минут реперфузии не отмечалось и нормализации диастолического давления. Наиболее выраженная разница была в группе I<sub>p</sub>, где диастолическое давление по окончании эксперимента превышало более чем в 2 раза исходные значения. В группе II<sub>p</sub> диастолическое давление в желудочке возросло на 32,5%, а в контроле – только 10,5%.

При анализе изменений скоростных показателей функционирования миокарда левого желудочка в условиях повышенного содержания кальция (табл. 4) было выявлено преобладающее влияние панкреатогенных токсинов на скорость сокращения, которая на протяжении всей серии экспериментов была на 10-20% ниже чем в контроле и на 10-15% ниже, чем в группе I<sub>f</sub>. Аналогично серии экспериментов с гипоксической пробой, более существенное влияние добавление трипсина в перфузат оказало на уменьшение скорости расслабления миокарда.

Гиперкальцевая перфузия оказывала выраженное влияние также на скоростные параметры сократимости миокарда. Так в группе I<sub>f</sub> к 15-й минуте гиперкальцевой перфузии скорость сокращения уменьшилась на 88,8%, а скорости расслабления на 87,9% по отношению к исходным величинам. При этом в отличие от группы II<sub>p</sub> через 20 минут после нормализации концентрации кальция в перфузате, в группе I<sub>f</sub> не наблюдалось восстановления скорости расслабления, что свидетельствовало о развитии некупируемых контрактур миокарда [13].

В группе Pr статистически значимые отличия по скоростным показателям регистрировались только на 5-й и 10-й минутах гипоксической пробы, а также после реоксигенации и касались скорости увеличения давления. Скорость расслабления миокарда левого желудочка в данных группах принципиально от группы сравнения не отличалась. Снижение скорости сокращения желудочка сердца в группе II<sub>p</sub> на 5-й и 10-й минутах составила 38,6% и 28,8% по отношению к контролю. К окончанию гипоксической перфузии скоростные показатели систолы во всех группах не имели статистически значимых отличий. После реоксигенации скорость сокращения в группе II<sub>p</sub> была на 24,6% выше, чем в группе I<sub>f</sub> и на 25,4% ниже, чем в контроле.

Также, как и при гипоксической перфузии, максимальной утечке АсАТ из кардиомиоцитов в коронарный проток способствовало добавление в перфузат трипсина при проведении гиперкальцевой перфузии (табл. 5). При этом потеря АсАТ увеличилась в 3 раза по отношению к исходному уровню. Меньшими потерями ферментов из кардиомиоцитов оказались и при добавлении в перфузионный раствор панкреатогенных токсинов – в группе II<sub>p</sub> выделение АсАТ увеличилось в 2,27 раза по отношению к исходным показателям.

Кардиодепрессивный эффект панкреатогенных токсинов в полной мере реализовался также в нарушении энергообеспечения сокра-

тительной функции миокарда. В результате добавления токсинов в перфузат на фоне высокой концентрации кальция необходимо для развития 1 мм рт.ст. развиваемого давления потребление глюкозы увеличилось более чем в 6 раз. Введение трипсина в перфузат также приводило к резкому увеличению поглощения глюкозы. Введение панкреатогенных субстратов, влияющих на функционирование мембранных ионных насосов, концентрацию внутриклеточного кальция, вызвало накопление молочной кислоты, что нашло отражение в увеличении выделения лактата в перфузат,

Таблица 5

Влияние панкреатогенных факторов и увеличения кальция в перфузионном растворе на потребление глюкозы и выделение АсАТ изолированными сердцами крыс (M±σ)

Исследуемые показатели	Группы животных	Этапы эксперимента	
		Стабилизация	Гиперкальцевая перфузия
АсАТ, МЕ/мин-г	I <sub>f</sub>	215±10,4	642±33,1 <sup>Λ*</sup>
	II <sub>p</sub>	219±12,3	497±23,6 <sup>Λ</sup>
	III <sub>p</sub>	216±10,1	392±20,1
Глюкоза, ммоль/мин-г	I <sub>f</sub>	104±6,2	430±30,5 <sup>Λ*</sup>
	II <sub>p</sub>	114±6,5	633±35,2 <sup>Λ</sup>
	III <sub>p</sub>	109±5,8	320±27,1
Лактат, ммоль/л	I <sub>f</sub>	6,2±1,0 <sup>Λ</sup>	10,3±1,2 <sup>Λ*</sup>
	II <sub>p</sub>	7,1±1,1 <sup>Λ</sup>	7,1±1,0 <sup>Λ</sup>
	III <sub>p</sub>	4,8±0,3	5,3±0,3

Примечания: <sup>Λ</sup> - p<0,05 по отношению к контролю; \* - p<0,05 по отношению к группе Pr.

прошедший через коронарное русло, уровень которого на 40-45% превышал аналогичный показатель группы контроля. Более существенные изменения были отмечены после проведения гиперкальцевой перфузии. В данной модификации пробы при сочетании действия трипсина и повышенной концентрации ионов кальция наблюдалось существенное выделение из кардиомиоцитов молочной кислоты – практически в 2 раза больше, чем в контроле и на 45,1% больше, чем в группе II<sub>p</sub>. Наименьшее выделение лактата в коронарный проток из кардиомиоцитов изолированных сердец выявлялось в серии опытов, где в перфузат добавляли «токсичную» сыворотку. Содержание молочной кислоты в этой группе превышало на 33,9% контроль, в то время как в группах I<sub>f</sub> – на 94,3% выше контрольных значений.

Диастолическую дисфункцию сердца при воздействии на него панкреатогенных субстратов наглядно продемонстрировали результаты, полученные в ходе

Таблица 6

Влияние панкреатогенных субстратов и увеличения концентрации натрия в перфузате на СД и ДД левого желудочка сердец экспериментальных животных (Me, LQ;HQ)

Показатель, группы животных	Исходные величины	Частота сердечных сокращений, мин <sup>-1</sup>			
		300	400	500	
СД, мм рт.ст.	I <sub>f</sub>	94,2 (91,6; 97,3)	57,5 <sup>Λ*</sup> (55,1; 59,2)	43,1 <sup>Λ*</sup> (41,2; 45,6)	-
	II <sub>p</sub>	93,8 (90,3; 95,9)	44,6 <sup>Λ</sup> (41,3; 45,6)	22,5 <sup>Λ</sup> (20,1; 23,9)	-
	III <sub>p</sub>	96,2 (93,1; 98,2)	98,1 (95,6; 102,6)	111,6 (107,4; 113,9)	112,5 (107,4; 119,2)
ДД, мм рт.ст.	I <sub>f</sub>	4,1 (3,3; 4,3)	18,8 <sup>Λ*</sup> (17,4; 20,3)	36,2 <sup>Λ*</sup> (34,1; 38,6)	-
	II <sub>p</sub>	4,0 (3,2; 4,6)	15,2 <sup>Λ</sup> (13,6; 16,5)	22,6 <sup>Λ</sup> (20,1; 24,8)	-
	III <sub>p</sub>	3,8 (3,6; 3,9)	5,0 (3,9; 5,2)	7,1 (7,0; 7,7)	12,8 (11,6; 13,5)

Примечания: <sup>Λ</sup> - p<0,05 по отношению к группе III; \* - p<0,05 по отношению к группе Pr.

проведения нагрузки повышенной частотой сокращения (табл. 6). Необходимо отметить, что во всех сериях экспериментов с добавлением панкреатогенных субстратов в перфузат не наблюдалось положительно-инотропного эффекта, свойственного интактным сердцам при навязывании высокого ритма сокращений [11]. Более того, аналогично сердцам животных с острым деструктивным панкреатитом, в группах I<sub>г</sub> и II<sub>г</sub> при частоте сердечных сокращений близких к 500 мин<sup>-1</sup> развивалась стойкая контрактура.

В сравнительном аспекте, помимо общего отрицательного инотропного эффекта, панкреатогенные субстраты по разному воздействовали на функции миокарда. Так, если у трипсина была выражена в большей степени способность вызывать диастолическую дисфункцию, проявляющуюся значительным ростом диастолического давления с первых же секунд увеличения частоты сердечных сокращений, то панкреатогенные токсины, прежде всего, в условиях тахикардии негативно воздействовали на систолическое давление, снижая его более чем в 4 раза по отношению к исходному уровню.

Максимальная степень выраженности диастолической дисфункции миокарда на фоне тахикардии наблюдалась при добавлении в перфузат трипсина и реализовывалась в наибольшем увеличении диастолического давления на протяжении всего теста по отношению к остальным группам. Так при частоте 300 мин<sup>-1</sup> диастолическое давление в группе I<sub>г</sub> было выше на 23,7%, чем в группе II<sub>г</sub>, при частоте 400 в мин<sup>-1</sup> эта разница увеличивалась и составляла уже 60,2%. При сравнении с контрольной группой рост диастолического давления в группе I<sub>г</sub> был более чем в 3-4 раза.

Систолическая дисфункция миокарда была, напротив, более выражена при добавлении в перфузат панкреатогенных токсинов. На частоте 300 мин<sup>-1</sup> токсины вызывали снижение систолического давления в среднем на 50-55% по отношению к контролю. При частоте сокращения 400 мин<sup>-1</sup> снижение систолического давления по отношению к контролю составило в группе

II<sub>г</sub> – 79,8%. При этом добавление трипсина в перфузат вызывало снижение систолического давления при этих же частотах навязываемого ритма на 41,4% и 61,4% соответственно по отношению к контрольной группе.

Таким образом, проведенные экспериментальные исследования позволили разграничить механизмы изолированного воздействия панкреатогенных факторов на функции кардиомиоцитов при остром деструктивном панкреатите. Установлено, что ключевым эффектом воздействия панкреатических протеаз является выраженный дисбаланс в окислительно-восстановительных процессах, следствием чего является развитие вторичной альтерации кардиомиоцитов активными формами кислорода, с одной стороны, и прогрессирование ишемических процессов, с другой. Более того, действие протеаз сопровождалось структурными изменениями и функциональной неполноценностью ионных каналов, приводящих к энергетическому дисбалансу и лизису клеточных органелл, вызывая, тем самым диастолическую дисфункцию миокарда. Патогенное же воздействие панкреатогенных токсинов реализуется за счет прямого депрессивного воздействия на сократительный аппарат сердечной мышцы, с одной стороны, непосредственно снижая силу и скорость сокращения, с другой стороны, существенно увеличивая энергопотребление на 1 мм рт.ст. развиваемого желудочком давления.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 16.05.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев С.В., Алиев Э.С. Нерешенные вопросы хирургической тактики при инфицированном панкреонекрозе // Хирургия. – 2015. – №8. – С.64-69.
2. Винник Ю.С., Миллер С.В., Теплякова О.В. Совершенствование дифференциальной диагностики и прогнозирования течения деструктивных форм острого панкреатита // Вестник хирургии. – 2009. – Т. 168. №6. – С.16-20.
3. Долгих В.Т. Повреждение и защита сердца при острой смертельной кровопотере. – Омск, 2002. – 203 с.
4. Долгих В.Т., Морозов С.В., Иванов К.А. и др. Способ моделирования панкреонекроза в эксперименте. – Патент № 2290702 Российской Федерации, МПК G09B23/28.
5. Еришов А.В. Влияние панкреатогенных токсинов на функционально-метаболическое состояние миокарда в эксперименте // Медицинский академический журнал. – 2012. – Прил. – С.36-38.
6. Еришов А.В. Роль гипоксических повреждений миокарда в развитии сердечной недостаточности при панкреонекрозе // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2009. – №4. – С.17-20.
7. Кижяева Е.С. Системные шкалы в оценке полиорганной недостаточности при остром панкреатите // Российский медицинский журнал. – 2006. – №4. – С.49-52.
8. Костюченко А.Л., Филин В.И. Неотложная панкреатология. – СПб.: Деан, 2000. – 480 с.
9. Кригер А.Г., Владимиров В.Г., Андрейцев И.Л. др. Лечение панкреонекроза с поражением забрюшинной клетчатки // Хирургия. – 2004. – №2. – С.18-22.
10. Литвин А.А. Инфицированный панкреонекроз. – М.: Интеграция, 2011. – 240 с.

11. Меерсон Ф.З., Долгих В.Т. Предупреждение повреждений сердца оксидбутиратом натрия при терминальных состояниях, вызванных острой кровопотерей // Кардиология. – 1982. – №10. – С.38-33.
12. Порядин Г.В., Власов А.П., Анашкин С.Г. и др. Системные факторы прогрессирования острого панкреатита // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2015. – №2. – С.46-50.
13. Русаков В.В., Долгих В.Т. Нарушение механизмов, ответственных за транспорт Ca<sup>2+</sup> в кардиомиоцитах крыс, перенесших тяжелую черепно-мозговую травму // Политравма. – 2006. – №1. – С.75-78.
14. Титов В.Н., Дугин С.Ф., Коткин К.Л. Липополисахариды грамотрицательных бактерий как экзогенные патогены. Транслокация бактерий in vivo, воспаление и патология сердечно-сосудистой системы // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – №8. – С.23-38.
15. Яровая Г.А., Неижкова А.Е. Калликреин-кининовая система. Прошлое и настоящее. (К 90-летию открытия системы) // Биоорганическая химия. – 2015. – Т. 41. №3. – С.275-291.
16. Chouchani E.T. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS // Nature. – 2014. – Vol. 515. – P.431-435.
17. Lalmanach G., Naudin C., Lecaille F., Fritz H. Kininogens: more than cysteine protease inhibitors and kinin precursors // Biochimie. – 2010. – Vol. 92. – P.1568-1579.
18. Werner J., Buchler M.W. Infections complications in necrotizing pancreatitis // Zentrabl Chir. – 2007. – Vol. 132. №5. – P.433-437.

## REFERENCES

1. Aliev S.V., Aliev Je.S. Unresolved issues in the surgical treatment of infected pancreatic necrosis // Khirurgija. – 2015. –

№8. – P.64-69. (in Russian)

2. Vinnik Ju.S., Miller S.V., Teplyakova O.V. Improving the differential diagnosis and prognosis of the destructive forms of acute pancreatitis // Vestnik khirurgii. – 2009. – Vol. 168. №6. – P.16-20. (in Russian)

3. Dolgikh V.T. Damage and protect the heat during acute fatal blood loss. – Omsk, 2002. – 203 p. (in Russian)

4. Dolgikh V.T., Morozov S.V., Ivanov K.A., et al. Patent 2290702 Rossijskaja Federacija, MPK G09V23/28. The method of modeling of pancreatic necrosis in the experiment. – Patent № 2290702 Rossijskaja Federacija, MPK G09V23/28. (in Russian)

5. Ershov A.V. The impact of toxins on pancreatogenic functional and metabolic state of the myocardium in the experiment // Medicinskij akademicheskij zhurnal. – 2012. – Suppl. – P.36-38. (in Russian)

6. Ershov A.V. The role of the hypoxic myocardial damage in heart failure in pancreonecrosis // Patologicheskaja fiziologija i jeksperimental'naja terapija. – 2009. – №4. – P.17-20. (in Russian)

7. Kizhaeva E.S. System scales in the assessment of multiple organ failure in acute pancreatitis // Rossijskij Medicinskij Zhurnal. – 2006. – №4. – P.49-52. (in Russian)

8. Kostjuchenko A.L., Filin V.I. Emergency pancreatology. – St. Petersburg: Dean, 2000. – 480 p. (in Russian)

9. Kriger A.G., Vladimirov V.G., Andrejcev I.L., et al. Treatment of pancreatic necrosis with the defeat of the retroperitoneal fat // Khirurgija. – 2004. – №2. – P.18-22. (in Russian)

10. Litvin A.A. Infected pancreatic necrosis. – Moscow: Integracija, 2011. – 240 p. (in Russian)

11. Meyerson F.Z., Dolgikh V.T. Preventing damage to the heart sodium hydroxybutyrate at terminal states caused by acute blood loss // Kardiologija. – 1982. – №10. – P.38-43. (in Russian)

12. Poryadin G.V., Vlasov A.P., Anikin S.G., et al. Systemic factors of progression of acute pancreatitis // Patologicheskaja fiziologija i jeksperimental'naja terapija. – 2015. – №2. – P.46-50. (in Russian)

13. Rusakov V.V., Dolgikh V.T. Violation of the mechanisms responsible for the transport of Ca<sup>2+</sup> in cardiomyocytes of rats with severe head injury / V.V. Rusakov, V.T. Dolgih // Politravma. – 2006. – №1. – P.75-78. (in Russian)

14. Titov V.N., Dugin S.F., Kotkin K.L. Lipopolysaccharide of gram negative bacteria as exogenous pathogens. Translocation of bacteria in vivo, inflammation and pathology of the cardiovascular system // Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. – 2005. – №8. – P.23-38. (in Russian)

15. Jarovaja G.A., Neshkova A.E. Kallikrein-kinin system. Past and present. (On the 90th anniversary of the opening of the system) // Bioorganicheskaja himija. – 2015. – Vol. 41. №3. – P.275-291.

16. Chouchani E.T. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS // Nature. – 2014. – Vol. 515. – P.431-435.

17. Lalmanach G., Naudin C., Lecaille F., Fritz H. Kininogens: more than cysteine protease inhibitors and kinin precursors // Biochimie. – 2010. – Vol. 92. – P.1568-1579.

18. Werner J., Buchler M.W. Infections complications in necrotizing pancreatitis // Zentrabl Chir. – 2007. – Vol. 132. №5. – P.433-437.

#### Информация об авторах:

Ершов Антон Валерьевич – к.м.н., ассистент кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии Омского государственного медицинского университета, e-mail: salavatprof@mail.ru; Долгих Владимир Терентьевич – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии Омской государственного медицинского университета, тел. 8(3812) 23-03-78, e-mail: prof\_dolgih@mail.ru.

#### Information About the Authors:

Erschov Anton Valerievich – MD, PhD, assistant of the Department of the Pathophysiology with a Course of Clinical Pathophysiology, Omsk State Medical University, e-mail: salavatprof@mail.ru; Dolgikh Vladimir Terntevich – MD, PhD, DSc, Professor, Honouerd Scientist in Russia, Head of the Department of the Pathophysiology with a Course of Clinical Pathophysiology, Omsk State Medical University. 8 (3812) 23-03-78, e-mail: prof\_dolgih@mail.ru.

© ЩЕРБАТЫХ А.В., БАХТАИРОВА В.И., ЕГОРОВА И.Э., ШМАКОВ Д.А. – 2015  
УДК 616.366-002-06-089.81

### ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ И ГАММАГЛУТАМИЛТРАНСФЕРАЗЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ И ХРОНИЧЕСКИМ КАЛЬКУЛЕЗНОМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

Андрей Викторович Щербатых, Вера Ильинична Бахтаирова, Ирина Эдуардовна Егорова,  
Михаил Владимирович Яско, Дмитрий Андреевич Шмаков  
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра  
факультетской хирургии, зав. – д.м.н., проф. А.В. Щербатых, кафедра химии и биохимии,  
зав. – к.м.н., доц. В.И. Бахтаирова)

**Резюме.** Была изучена активность ферментов щелочная фосфатаза и гаммаглутамилтрансфераза в сыворотке крови 60 пациентов, распределенных по 3 группам: ОГ-1 – пациенты с острым калькулезным холециститом, ОГ-2 – пациенты с хроническим калькулезным холециститом, ГКС – пациенты без патологии гепатопанкреатобилиарной зоны. Отмечается положительная корреляционная связь между изменениями показателей активности этих двух ферментов в зависимости от степени выраженности воспалительных явлений в стенке желчного пузыря, особенно при остром воспалении желчного пузыря.

**Ключевые слова:** желчный пузырь, холецистэктомия, холецистит, щелочная фосфатаза, гаммаглутамилтрансфераза

### THE ALKALINE PHOSPHATASE AND GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE ACTIVITY CHANGES IN SERUM OF PATIENTS WITH ACUTE AND CHRONIC CALCULOUS CHOLECYSTITIS

A. V. Sherbatykh, V.I. Bachtairova, I.E. Egorova, M.V. Yasko, D.A. Shmakov  
(Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** We studied the Alkaline Phosphatase and Gamma-Glutamyltransferase activity in serum of 60 patients assigned to 3 groups: Main group-1 – patients with acute calculous cholecystitis, Main group-2 – patients with chronic calculous cholecystitis, Clinical comparison group – patients without pathology of hepatopancreatobiliary region. It is noted the positive correlative relationship between changes in the activity of these two enzymes, depending on the severity of inflammation in the gall bladder wall, especially in acute cholecystitis.

**Key words:** gallbladder, cholecystectomy, cholecystitis, alkaline phosphatase, gamma-glutamyltransferase.

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) в настоящее время занимает одно из лидирующих позиций среди заболеваний органов брюшной полости, требующих оперативное лечение, а по частоте встречаемости среди хронических заболеваний уступает только заболеваниям сердечно-сосудистой системы и сахарному диабету [8,19]. Острый холецистит (ОХ) как urgentное проявление ЖКБ практически во всех случаях неэффективности консервативной терапии требует хирургического вмешательства – холецистэктомии (ХЭ). Число операций, производимых по поводу острого холецистита, по некоторым данным, превышает число аппендэктомий [2].

Впервые удаление желчного пузыря как лечение пациентов с ЖКБ было предложено и успешно проведено в 1882 году С. Landenbuch в Берлине. С тех пор ХЭ стала одним из основных методов лечения острого и хронического калькулезного холецистита. Методики лизиса конкрементов без удаления желчного пузыря приносят лишь временный эффект, не исключая патогенетических механизмов формирования камней в желчном пузыре и прогрессированию заболевания.

За более чем 100-летнюю историю хирургического лечения ЖКБ было предложено множество методик выполнения оперативного доступа при той или иной степени развития воспалительных изменений в стенке желчного пузыря и развития перивезикального инфильтрата, выделения желчного пузыря, визуализации и идентификации структур треугольника Кало, обработки ложа удаленного желчного пузыря, дренирования брюшной полости.

Так, на сегодняшний день наиболее распространенными оперативными доступами при ХЭ являются косопоперечный, срединный и другие виды традиционных широких доступов, 4-х портовый при видеолaparоскопической поддержке или 3-х портовый в технической несложных случаях, а также из миниlapаротомного доступа с расслоением или смещением в латеральном направлении прямой мышцы живота с использованием специального миниассистента [1,3]. Каждый из указанных доступов имеет свои достоинства и недостатки, например, традиционный lapаротомный доступ позволяет произвести практически любые манипуляции с органами брюшной полости при развитии осложнений острого холецистита, позволяет более быстро и с меньшим риском повреждения желчевыводящих протоков и сосудов выделить желчный пузырь из окружающих тканей при выраженном перивезикальном инфильтрате или спаечном процессе после перенесенных ранее операций на органах брюшной полости, удобен при необходимости выполнения симультанных операций [13,18]. С другой стороны, широкий lapаротомный доступ представляет собой достаточно большую операционную рану с нарушением целостности мышечно-апоневротического каркаса передней брюшной стенки (ПБС), что приводит к более длительному периоду реабилитации, а в отделенном результате – к возможному формированию послеоперационной вентральной грыжи.

Указанные недостатки в определенной степени нивелирует использование минилапаротомного доступа – уменьшение размера операционной раны ПБС позволяет значительно уменьшить риск развития осложнений в послеоперационном периоде, ускорить возврат пациента к привычной жизни и трудовой деятельности [1]. В то же время, небольшой доступ даже с использованием миниассистента в значительной степени ограничивает обзор брюшной полости и свободу манипуляций в области желчного пузыря, что может привести к трудностям при выделении желчного пузыря, структур треугольника Кало.

С внедрением в хирургическую практику лапароскопической и видеолaparоскопической техники появилась возможность проведения операции через не-

большие доступы, что значительно уменьшает размеры операционной раны ПБС при хорошей визуализации органов брюшной полости и достаточно большой свободе движений оперирующего хирурга при выполнении ХЭ. Недостатками методики можно назвать негативное влияние напряженного карбоксиперитонеума и повышения внутрибрюшного давления у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательной систем, риск повреждения внепеченочных желчных протоков, желчного пузыря, трудности при визуализации структур треугольника Кало по причине наличия плотного перивезикального инфильтрата [6,7,10,11,16,17].

В случаях осложненного течения ЛХЭ достаточно часто приходится переходить на открытую операцию – выполнять конверсию. Несмотря на то, что некоторыми авторами конверсия рассматривается как проявление здравого смысла и естественное развитие событий при возникновении трудностей при выделении и удалении желчного пузыря, ее следует рассматривать с точки зрения увеличения продолжительности операции, наркоза, увеличения негативного воздействия на организм наркотических препаратов, длительности контакта брюшины с сухим воздухом операционной и перевязочным материалом [9].

Для того, чтобы избежать необходимости выполнять конверсию, важно на предоперационном этапе максимально точно определить степень выраженности воспалительных изменений в стенке желчного пузыря, наличие перивезикального инфильтрата и его плотность, наличие спаек в верхнем этаже брюшной полости – все, что может вызвать трудность при выполнении лапароскопической ХЭ. От полученных данных будет зависеть выбор оперативного доступа. В мировой литературе описан ряд факторов риска, которые помогут прогнозировать техническую сложную ХЭ, например, опыт хирурга менее 100 операций [11], возраст пациента старше 60-65 лет [14], рецидивирующее течение холецистита с количеством приступов более 5, утолщение стенки желчного пузыря более 3-5 мм [15]. К сожалению, эти критерии не всегда точны и требуют подкрепление дополнительными показателями, лабораторными или инструментальными. Одним из таких критериев может служить определение активности ферментов щелочная фосфатаза (ЩФ) и гаммаглутамилтрансфераза (ГГТ).

Цель исследования – выявить статистически значимые изменения активности щелочной фосфатазы и гаммаглутамилтрансферазы в крови пациентов с острым и хроническим калькулезным холециститом, а также выявить корреляционную связь этих изменений с выраженностью воспалительных изменений в стенке желчного пузыря и гепатодуоденальной связке при указанной патологии.

## Материалы и методы

Для определения активности ЩФ и ГГТ при остром и хроническом калькулезном холецистите у пациентов производился забор венозной крови. В исследование вошли 60 пациентов, они были распределены на 3 группы: основная группа 1 (ОГ-1) – 20 пациентов с острым калькулезным холециститом, основная группа 2 (ОГ-2) – 20 пациентов с хроническим калькулезным холециститом и группа клинического сравнения (ГКС) – 20 пациентов без патологии гепатопанкреатобилиарной зоны.

Во всех указанных группах отмечалось преобладание женщин: в ОГ-1 вошли 13 (65%) женщин и 7 (35%) мужчин. В ОГ-2 – 12 (60%) женщин и 8 (40%) мужчин. В ГКС вошли – 14 (70%) женщины и 6 (30%) мужчин (рис. 1).

Значимых различий по половому и возрастному составу, сопутствующей патологии не выявлено.

Кроме клиничко-лабораторного и инструментального обследования, принятого в клиниках согласно стан-

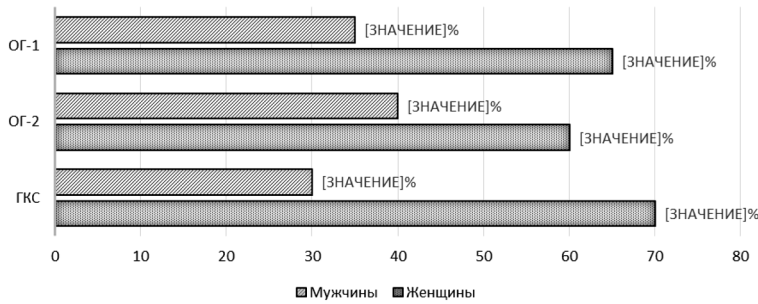


Рис. 1. Распределение исследуемых лиц по полу.

дартам диагностики и лечения заболеваний желчевыводящих путей (общие анализы крови и мочи, биохимического анализа крови – содержание глюкозы, билирубина, амилазы, АЛТ, АСТ; ультразвукографического исследования органов брюшной полости), пациентам из исследуемых групп был произведен забор крови для определения активности ЩФ и ГГТ.

Забор крови всем пациентам осуществлялся утром, пациентам из ОГ-1 и ОГ-2 перед операцией, пациентам из ГКС – после лабораторного и инструментального подтверждения отсутствия патологии гепатопанкреатобилиарной зоны. У каждого пациента было взято по 5 мл венозной крови. Полученные образцы были центрифугированы в течение 15 минут при 2700 об/мин. В полученной сыворотке определялась активность ферментов с использованием реактивов для биохимического определения активности ЩФ и ГГТ в человеческой крови и биологических средах фирмы «Вектор БЕСТ». Исследование проводилось на базе научной лаборатории кафедры химии и биохимии ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программного пакета Statistica 6.0 для Windows (StatSoft, USA, 1999). Статистическую значимость различий определяли по критерию  $\chi^2$ -Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента корреляции Спирмена ( $r_s$ ). Показатели считались значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования было выявлено повышение активности ЩФ и ГГТ в сыворотке крови у пациентов основных групп по сравнению с группой клинического сравнения, особенно более высокий уровень был в ОГ1 ( $p < 0,05$ ) (рис. 2).

Подобное поведение активности ферментов можно объяснить стимуляцией их синтеза в ответ на оксидатив-

ный стресс в клетках стенки желчного пузыря и, в определенной степени, в гепатоцитах. Безусловно, изолированное повышение этих ферментов не может быть патогномичным признаком заболевания желчевыводящих путей, оно может быть и при патологии не только органов гепатопанкреатобилиарной зоны, но и опорно-двигательного аппарата, недостаточности плаценты [5].

Повышение ЩФ и ГГТ отражает снижение абсорбционной функции стенки желчного пузыря в результате хронического и, в большей степени, острого воспаления, что приводит к развитию в первую очередь внутрипузырного холестаза. Это явление может наблюдаться как при

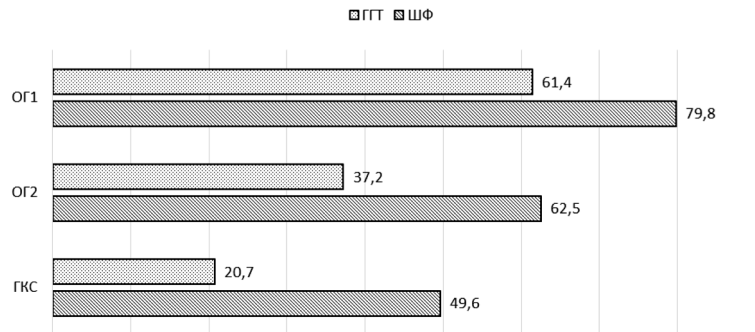


Рис. 2. Соотношение уровня ЩФ и ГГТ в группах исследования.

калькулезном, так и некалькулезном холецистите [4].

Кроме того, обращает на себя внимание положительная корреляционная связь ( $r = +0,579$ ,  $p < 0,05$ ) между увеличением уровня ЩФ и ГГТ и толщиной стенки желчного пузыря – 3-5 мм при хроническом калькулезном холецистите и 5-8 мм – при остром холецистите.

Полученные данные позволяют рассматривать ЩФ и ГГТ в качестве дополнительных критериев для прогнозирования степени развития воспалительных изменений в стенке желчного пузыря и окружающих тканей еще на предоперационном этапе.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 16.05.2015 г.

### ЛИТРАТУРА

1. Баулин А.А., Середин С.А., Квасов А.Е. и др. Сравнение непосредственных результатов различных вариантов техники холецистэктомии // Эндоскопическая хирургия. – 2009. – №1. – С.9-10.
2. Бебурашвили А.Г. Желчная гипертензия и острый холецистит // 80 лекций по хирургии / Под ред. В.С. Савельева – М.: Литтерра, 2008. – С.388-400.
3. Каргин А.П. Оптимизация хирургического лечения острого калькулезного холецистита в центральной районной больнице: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саранск, 2011. – 18 с.
4. Козлова Н.М., Тюрюмин Я.Л., Кулинский В.И., Галеев Ю.М. Метаболические изменения в крови и функциональное состояние гепато-билиарной системы при хронических холециститах // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – №8. – С.32-37.
5. Коханов А.В., Ямпольская И.С., Бисалиева Р.А. и др.

- Пять параметров фермента щелочной фосфатазы в сыворотках крови беременных женщин и их значение для диагностики плацентарной недостаточности // Фундаментальные исследования. – 2014. – №10-8. – С.1509-1513.
6. Некрасов А.Ю., Касумьян С.А., Зубарев В.В. и др. Использование веерообразного лапаролифта при лапароскопической холецистэктомии у пациентов пожилого возраста // Новости хирургии. – 2011. – Т. 19. №1. – С.22-25.
7. Скумс А.В., Нечитайло М.Е., Снопюк Ю.В. Классификация ятрогенных повреждений желчных протоков при холецистэктомии // Клінічна хірургія. – 2008. – №8. – С.25-30.
8. Трухан Д.И., Викторова И.А. Современные возможности консервативной терапии желчнокаменной болезни // Медицинский вестник. – 2011. – №12. – С.553.
9. Уханов А.П., Яшина А.С., Игнатьев А.И., Чахмахчев С.Р. Причины послеоперационной летальности при остром холецистите и меры по ее снижению // Вестник хирургии им.



И.И. Грекова. – 2008. – Т. 167. №5. – С.76-79.

10. *Файзуллин Т.Р., Галимов О.В.* Динамика болевого синдрома и общего самочувствия у пациентов после различных способов холецистэктомии // Эндоскопическая хирургия. – 2012. – Т. 18. №4. – С.27-29.

11. *Федоров В.Д.* Хирургическое лечение осложнений после лапароскопической холецистэктомии // Пленум правления ассоциации эндоскопической хирургии. – СПб.: П., 2003. – С.117-122.

12. *Фокина Е.Г., Рослый И.М.* Энзимологическая часть биохимического паспорта человека // Медицинский алфавит. – 2013 – Т. 4. №24. – С.34-36.

13. *Чернов В.Н., Родаков А.В.* Выбор операции в малоинвазивной хирургии острого холецистита // Кафедра общей хирургии РостГМУ (1988-2008). – Ростов-на-Дону: Диапазон, 2008. – С.48-49.

14. *Ballal M., David G., Willmott S., et al.* Conversion after laparoscopic cholecystectomy in England // Surg Endosc. – 2009.

– Vol. 23. №10. – P.2338-44.

15. *Cho K.S., Baek S.Y., Kang B.C., et al.* Evaluation of preoperative sonography in acute cholecystitis to predict technical difficulties during laparoscopic cholecystectomy // J. Clin. Ultrasound. – 2004. – Vol. 32. №3. – P.115-122.

16. *De Reuver P.R., Sprangers M.A., Rauws E.A., et al.* Impact of bile duct injury after laparoscopic cholecystectomy on quality of life: a longitudinal study after multidisciplinary treatment // Endoscopy. – 2008. – Vol. 40. №8. – P.637-43.

17. *Hogan A.M., Hoti E., Winter D.C., et al.* Quality of life after iatrogenic bile duct injury: a case control study // Ann Surg. – 2009. – Vol. 249. №2. – P.292-295.

18. *Mercer S.J.* Implementation of a specialist-led service for the management of acute gallstone disease // Br J Surg. – 2004. – Vol. 91. – P.504-508.

19. *Schirmer B.D., Winters K.L., Edlich R.F.* Cholelithiasis and cholecystitis // J. Long Term. Eff. Med. Implants. – 2005. – Vol. 15. №3. – P.329-38.

## REFERENCES

1. *Baulin A.A., Seregin S.A., Kvasov A.E., et al.* Comparison of the immediate results of different variants of cholecystectomy equipment // Endoscopicheskaya khirurgiya. – 2009. – №1. – P.9-10. (in Russian)

2. *Beburashvili A.G.* Biliary hypertension and acute cholecystitis // 80 lektsii po khirurgii / Ed. V.S. Savelyev. – Moscow: Litterra, 2008. – P.388-400. (in Russian)

3. *Kargin A.P.* Optimization of the surgical treatment of acute calculous cholecystitis in the central district hospital: Thesis PhD. – Saransk, 2011. – P.17-18. (in Russian)

4. *Kozlova N.M., Turumin J.L., Kulinsky V.I., Galeev Y.M.* Metabolic changes in blood and functional statement of hepatobiliary system in the patients with chronic cholecystitis // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2009. – №8. – P.32-37. (in Russian)

5. *Kokhanov A.V., Yampolskaya I.S., Bisaliev R.A.* Five parameters of alkaline phosphatase enzyme in the serum of pregnant women and their importance for the diagnosis of placental insufficiency // Fundamentalnie issledovaniya. – 2014. – №10-8. – P.1509-1513. (in Russian)

6. *Nekrasov A.Y., Kasumyan S.A., Zubarev V.V., et al.* The use of the fan-shaped laparolift during laparoscopic cholecystectomy in elderly patients // Novosti khirurgii. – 2011. – Vol. 19. – №1. – P.22-25. (in Russian)

7. *Skums A.V., Nechitailo M.E., Snopok Y.V.* Classification of iatrogenic bile duct injury during cholecystectomy // Klinicheskaya khirurgiya. – 2008. – №8. – P.25-30. (in Russian)

8. *Truhan D.I., Viktorova I.A.* Modern possibilities of conservative treatment of gallstone disease. Clinician school // Medicinskii vestnik. – 2011. – №12. – P.553. (in Russian)

9. *Ukhanov A.P., Yashin A.S., Ignatiev A.I., et al.* Causes of postoperative mortality in acute cholecystitis and measures to reduce them // Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova. – 2008. – Vol. 167. №5. – P.76-79. (in Russian)

10. *Faizullin T.R., Galimov O.V.* Dynamics of pain and general well-being in patients after different ways cholecystectomy // Endoscopicheskaya khirurgiya. – 2012. – Vol. 18. №4. – P.27-29. (in Russian)

11. *Fedorov V.D.* Surgical treatment of complications after laparoscopic cholecystectomy // Plenum pravleniya associacii endoskopicheskoi khirurgii. – St. Petersburg, 2003. – P.117-122. (in Russian)

12. *Fokina E., Rosly I.* Enzymological part of human biochemical data rights // Medicinsky alfavit. – 2013 – Vol. 4. №24. – P.34-36. (in Russian)

13. *Chernov V.N., Rodakov A.V.* Selection of operations in minimally invasive surgery of acute cholecystitis // Kafedra obschei khirurgii RostGMU (1988-2008). – Rostov-in-Don, 2008. – P.48-49. (in Russian)

14. *Ballal M., David G., Willmott S., et al.* Conversion after laparoscopic cholecystectomy in England // Surg Endosc. – 2009. – Vol. 23. №10. – P.2338-44.

15. *Cho K.S., Baek S.Y., Kang B.C., et al.* Evaluation of preoperative sonography in acute cholecystitis to predict technical difficulties during laparoscopic cholecystectomy // J. Clin. Ultrasound. – 2004. – Vol. 32. №3. – P.115-122.

16. *De Reuver P.R., Sprangers M.A., Rauws E.A., et al.* Impact of bile duct injury after laparoscopic cholecystectomy on quality of life: a longitudinal study after multidisciplinary treatment // Endoscopy. – 2008. – Vol. 40. №8. – P.637-43.

17. *Hogan A.M., Hoti E., Winter D.C., et al.* Quality of life after iatrogenic bile duct injury: a case control study // Ann Surg. – 2009. – Vol. 249. №2. – P.292-295.

18. *Mercer S.J.* Implementation of a specialist-led service for the management of acute gallstone disease // Br J Surg. – 2004. – Vol. 91. – P.504-508.

19. *Schirmer B.D., Winters K.L., Edlich R.F.* Cholelithiasis and cholecystitis // J. Long Term. Eff. Med. Implants. – 2005. – Vol. 15. №3. – P.329-38.

## Информация об авторах:

Щербатых Андрей Викторович – заведующий кафедры факультетской хирургии, д.м.н., профессор, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, дом 1; Бахтаирова Вера Ильинична – заведующая кафедры химии и биохимии, к.м.н., доцент; Егорова Ирина Эдуардовна – к.м.н., доцент кафедры химии и биохимии; Ясько Михаил Владимирович – к.м.н., доцент кафедры химии и биохимии; Шмаков Дмитрий Андреевич – аспирант кафедры факультетской хирургии, e-mail: shmakov.dima.a@gmail.com

## Information About the Authors:

Scherbatykh Andrey V. – Head of the Department of Faculty Surgery, MD, PhD, DSc; Bakhtairova Vera I. – Head of the Department of Chemistry and Biochemistry, MD, Assistant professor; Egorova Irina E. – assistant professor of Chemistry and Biochemistry, MD, PhD; Yasko Mikhail V. – assistant professor of Chemistry and Biochemistry, MD, PhD; Shmakov Dmitry A. – graduate student of Faculty Surgery, e-mail: shmakov.dima.a@gmail.com

## РАЗРАБОТКА ШКАЛЫ ИНТЕГРИРОВАННОЙ ОЦЕНКИ АНЕМИИ У БЕРЕМЕННЫХ И РОДИЛЬНИЦ

Ирина Анатольевна Верес

(Белорусская медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. М.А. Герасименко, кафедра акушерства и гинекологии, зав. – д.м.н., проф. С.Л. Воскресенский)

**Резюме.** Разработана интегрированная шкала оценки анемии у беременных и родильниц с помощью последовательного статистического анализа Вальда, формулы Байеса и информационной меры Кульбака. Новая методика позволяет определить выраженность клинических проявлений анемии у беременных и родильниц в баллах до и после проведения лечения и количественно выразить эффективность лечения с вычислением критериев достоверности. Шкала дает возможность объективно сравнивать разные способы терапии и проводить контролируемое испытание согласно международным стандартам.

**Ключевые слова:** интегрированная, шкала, анемия, беременные, родильница, баллы, признаки.

## DEVELOPMENT OF INTEGRATED METHODOLOGY OF ASSESSMENT OF ANAEMIA FOR PREGNANT AND POSTPARTUM WOMEN

I.A. Veres

(Belarussian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus)

**Summary.** It has been developed an integrated method of assessment of anemia in pregnant and postpartum women using sequential Wald statistical analysis, Bayesian formula and Kullback information measure. The new method allows to determine the severity of the clinical manifestations of anemia in pregnant and postpartum women in scores before and after treatment, and quantify the effectiveness of treatment with the computation of reliability criteria. The technique makes it possible to compare objectively the different methods of therapy and to conduct controlled trial according to international standards.

**Key words:** integrated, methodology, assessment, anemia, pregnant, postpartum women, scores, signs.

Анемия является самым распространенным заболеванием среди беременных и родильниц [1,6,8,9]. В литературе опубликованы различные шкалы для оценки анемии, основывающиеся как на субъективных, так и объективных признаках. Среди них общая шкала А.Л. Тихомирова, Л.В. Тихомировой (2010). Рекомендательный ими опросник очень громоздкий, позволяет проводить только качественную оценку, что ограничивает его применение в клинической практике. Шкала состоит из лабораторных признаков, градация которых составляет ряд от «норма» до «повышено» или «снижено» и включает в себя следующие признаки: уровень эритроцитов, уровень сывороточного железа (СЖ), латентную (ЛЖСС) и общую железосвязывающую способность (ОЖСС), насыщение трансферрином железа (КНТ), уровень ретикулоцитов, гематокрит, количество тромбоцитов [10]. Аналогична шкала Н.Н. Силивончик, автором выделены основные лабораторные критерии послеродовой анемии [8]. Однако, в предложенных шкалах недостаточно градаций признаков, что снижает чувствительность шкалы; нет ранжировки признаков по их клиническому значению и соответствующей балльной оценки.

Наиболее подробно в шкале И.А. Жабченко (2012) отражены клинические признаки и лабораторные критерии послеродовой анемии. Недостатком ее является невозможность числовых расчетов и отсутствие градаций по степеням тяжести [6].

Т.А. Протопова (2012) предлагает шкалу анемии у беременных, включающую клинические и лабораторные признаки заболевания. Она включает прелатентный дефицит железа, латентный дефицит железа, анемию легкой степени выраженности, умеренно выраженную анемию, тяжелую анемию. Однако клинические признаки оцениваются лишь по 2-х балльной шкале («да/нет») – нет различий в количественной оценке динамичных и нединамичных признаков [7].

О.Р. Баев (2011) разработал шкалу анемии, включающую не только жалобы больной, клинико-лабораторные признаки, частоту развития осложнений беременности и родов, оценку состояния новорожденного, но также исследование полиморфизма генов 677СТ, 677ТТ, 677СТ/1298АС. Использование дорогостоящей аппара-

туры затрудняет практическое применение шкалы [2].

Общим недостатком для вышеописанных методик является субъективная определяемая самим исследователем балльная оценка признака, т.е. отмечается повсеместное пренебрежение к статистическим и математическим методам при определении количественного значения признака, а также не используется экспертный метод, позволяющий применять для этих целей клинический опыт ведущих специалистов по изучаемой патологии.

Цель исследования: разработка новой шкалы, позволяющей проводить контролируемые клинические испытания эффективности предлагаемых способов лечения анемии у беременных и родильниц.

### Материалы и методы

Для разработки шкалы интегрированной оценки анемии у беременных и родильниц первоначально провели сравнительные клинико-статистические исследования частоты встречаемости всех признаков анемии (50 признаков). Сравнивали частоту их встречаемости в группах больных с тяжелым течением заболевания и легким. Для этого сформировали две группы пациентов, отличающиеся по степени выраженности анемии: первая группа (30 пациентов) с выраженными клиническими проявлениями и 2-я – (30 пациентов) с незначительно выраженными клиническими проявлениями.

На втором этапе исследований провели определение балльной оценки признаков анемии экспертным методом, используя клинический опыт ведущих специалистов по данной проблеме. Чем чаще встречался признак заболевания в тяжелой группе и реже в легкой, тем выше его количественная оценка. И, наоборот, если разница частоты встречаемости признака в обеих группах незначительная, то балльное значение его наименьшее. Для снижения погрешности при статистической обработке данных, полученных с помощью разработанной шкалы, количественная оценка каждого признака в зависимости от его клинической значимости увеличена до 9 баллов. Исключением являются случаи, если признаки в шкале дублируются, тогда количественное значение их несколько снижается.

При математическом исследовании нами применен последовательный статистический анализ Вальда, формула Байеса и информационная мера Кульбака [3,5]. В основе методики лежит теорема Байеса, которая позволяет вычислять вероятность какого-либо события на основе вероятностей (частот встречаемости) признаков, характеризующих данное событие. Формула Байеса имеет следующий вид:

$$P(A_k / S) = \frac{P(A_k) \cdot P(A_k / S)}{\sum_{k=1}^m P(A_k / S) \cdot P(A_k / S)},$$

где  $A_k$ ,  $k = \frac{1}{m}$

$m$  – число возможных исходов;

$P(A_k)$  – априорная вероятность каждого исхода;

$P(S/A_k)$  – условная вероятность симптомокомплекса при исходе  $A_k$ ,

$P(A_k/S)$  – условная вероятность исхода  $A_k$  при наличии у больного симптомокомплекса  $S$ .

Симптомокомплекс  $S$  состоит из набора независимых симптомов (признаков, факторов риска)  $x_i$ ,  $i = \frac{1}{n}$

каждый симптом может принимать несколько значений (градаций)  $x_{ji}$  нумеруемых индексом  $j$ .

Тогда  $P(S/A) = \prod_{i=1}^n P(x_{ji} / A_k)$ .

Частным вариантом использования формула Байеса является задача распознавания двух возможных исходов  $A$  и  $B$ . В этом случае рассматривается отношение вероятностей исходов:

$$\frac{P(A/S) P(A) \cdot \prod_{i=1}^n P(X_{ji} / A)}{P(B/S) P(B) \cdot \prod_{i=1}^n P(X_{ji} / B)}$$

Эта формула используется для принятия прогностического решения (распознавания). Для удобства вычислений она преобразуется к виду:

$$10 \lg \frac{P(A/S)}{P(B/S)} = 10 \lg \frac{P(A)}{P(B)} + \sum_{i=1}^n 10 \lg \frac{P(X_{ji} / A)}{P(X_{ji} / B)}$$

Обучающая выборка формируется из объектов с априорно известной принадлежностью к группе  $A$  или  $B$ . Дальнейшая статистическая обработка производится по следующим этапам:

1. Определение частот встречаемости  $P(X_{ji}/A)$  и  $P(X_{ji}/B)$  исследуемой градации  $j$  признака  $X_i$  в группах  $A$  или  $B$ .

2. Вычисление диагностических коэффициентов (ДК) для каждой градации

$$DK(X_{ji}) = 10 \lg [(P(X_{ji}/A) / P(X_{ji}/B))]$$

3. Вычисление информационной меры Кульбака для каждой градации  $I$

$$(X1 = DK(X_{ji}) 0,5 [(P(X_{ji}/A) / P(X_{ji}/B))]$$

4. Определение информативности признака

$$I(X_{ji}) = \sum_j I(X_{ji})$$

5. Упорядочение признаков по убыванию информативности, построение диагностической таблицы. Исходя из удобства практического использования, полученные значения диагностических коэффициентов округлены до целых чисел.

## Результаты и обсуждение

Итоговая балльная оценка признаков сведена в таблицу количественной оценки выраженности анемии у беременных и родильниц (табл. 1).

Таблица включает 13 признаков заболевания: 5 субъективных и 7 объективных. В таблицу включены признаки, которые более «чувствительны» в отражении динамики клинических проявлений. При обследовании больного выявляют и анализируют все признаки, указанные в таблице, определяют степень их выраженности. Отмечают баллы, соответствующие значению признака и его градации. Баллы суммируют и получают искомую величину количественной оценки выраженности заболевания. Затем аналогичным образом оценивают заболевание после проведения лечения и результаты сравнивают.

Таким образом, разработанная интегрированная шкала оценки анемии у беременных и родильниц является высокоинформативной, позволяет проводить статистическую обработку полученных данных с вычислением критериев значимости между аналогичными группами пациентов. Наиболее важным отличием предлагаемого способа является количественная ранжировка признаков анемии в зависимости от их клинической значимости, а также увеличение градуировки шкалы для каждого признака, что позволяет определить даже небольшие изменения динамики симптомов заболевания в процессе терапии.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователь несёт полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Автор разработал концепцию и дизайн исследования и написал рукопись. Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получала гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 04.06.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баев О.Р., Буданов П.В., Рыбин М.В. Профилактика железодефицита у беременных – основа лечения анемии и ассоциированных осложнений беременности // Медицинские новости. – 2009. – №2. – С.43-46.
2. Баев О.Р. Профилактика и лечение железодефицитных состояний во время беременности: применение комбинации железа и фолиевой кислоты // Фарматека. – 2011. – №13. – С.47-52.
3. Вальд А. Последовательный статистический анализ. – М.: Физматгиз, 1960. – 328 с.
4. Верес И.А. Разработка методики количественной оценки выраженности анемии у беременных и родильниц // Современная медицина: актуальные вопросы: Сб. науч. конф. – Новосибирск, 2015. – С.7-14.

5. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. – Л.: Медицина. Ленингр. отд-ние, 1978. – 94 с.
6. Жабченко И.А. Анемия в послеродовом периоде // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2012. – №3. – С.9-16.
7. Протопова Т.А. Железодефицитная анемия и беременность // Русский медицинский журнал. – 2012. – №7. – С.862-865.
8. Силивончик Н.Н., Воронко Е.А. Анемии в общей врачебной практике: методическое пособие. – Минск: ДокторДизайн, 2010. – 47 с.
9. Смирнова Л.А. Дифференциальная диагностика анемий // ARSMEDICA. – 2011. – №5. – С.57-60.

Таблица 1 10. Тихомиров А.Л., Тихомирова Л.В. Современные принципы диагностики и лечения железодефицитных состояний в практике акушера-гинеколога // ARSMEDICA. – 2010. – №3. – С.116-122.

Оценка выраженности признаков анемии

Признак и его градации	Количественная оценка (балл)
1. Жалобы на общую слабость	
1) нет	0
2) незначительная	2
3) умеренная	4
4) выраженная	7
2. Одышка и/или сердцебиение	
1) нет	0
2) есть при физической нагрузке	3
3) есть в покое	6
3. Извращение вкуса и/или обоняния	
1) нет	0
2) есть	2
4. Обильные месячные	
1) нет	0
2) есть	2
5. Эндометрит после родов	
1) нет	0
2) есть	3
6. Изменение кожи и ее придатков	
1) нет	0
2) незначительные (бледность, сухость кожи и слизистых)	2
3) умеренные (дополнительно: желтушность, выпадение волос)	5
4) выраженные (дополнительно: иктеричность склер, ломкость ногтей)	8
7. Гемоглобин крови	
1) 110 г/ли выше	0
2) 109-90 г/л	3
3) 89-70 г/л	5
4) ниже 70 г/л	9
8. Эритроциты крови	
1) 4,7-3,7 x10 <sup>12</sup> /л	0
2) 3,7-2,8 x10 <sup>12</sup> /л	4
3) менее 2,8x10 <sup>12</sup> /л	8
9. Гематокрит	
1) 47-39	0
2) 38-33	2
3) менее 33	3
10. Средний объем эритроцита	
1) 97-84 мкм <sup>3</sup> (норма)	0
2) более 97 мкм <sup>3</sup> (макроцитарная анемия)	2
3) менее 84 мкм <sup>3</sup> (микроцитарная анемия)	3
11. Цветной показатель	
1) 0,85 и более	0
2) менее 0,85	4
12. Сывороточное железо	
1) 32-12,0 мкмоль/л	0
2) 11,0-6,0 мкмоль/л	4
3) менее 6,0 мкмоль/л	7
13. Вторичные сердечные изменения	
1) нет	0
2) усиление верхушечного толчка	4
3) снижение зубца ST	7
4) систолический шум аускультативно	9

## REFERENCES

1. Baev O.R., Budanov P.V., Rybin M.V. Prevention of iron deficiency in pregnant women – the mainstay of treatment of anemia and related complications of pregnancy // Meditsinskije Novosti. – 2009. – №2. – P.43-46. (in Russian)
2. Baev O.R. Prevention and treatment of iron deficiency during pregnancy: use of a combination of iron and folic acid // Farmateka. – 2011. – №13. – P.47-52. (in Russian)
3. Wald A. Sequential statistical analysis. – Moscow: Fizmatgiz, 1960. – 328 p. (in Russian)
4. Veres I. Development of methodology for quantifying the severity of anemia in pregnant and postpartum // Modern medicine: current issues: Coll. scientific. Conf. – Novosibirsk, 2015. – P.7-14. (in Russian)
5. Gubler E.V. Computational methods of analysis and detection of pathological processes. – Leningrad: Medical. Leningrad. Otdelenie, 1978. – 94 p. (in Russian)
6. Zhabchenko I.A. Anemia in postpartum // Reproductivnoe Zdorovie. Vostochnaya Europa. – 2012. – №3. – P.9-16. (in Russian)
7. Protopova T.A. Iron deficiency anemia and pregnancy // Russkij Meditsinskij Zurnal. – 2012. – №7. – P.862-865. (in Russian)
8. Silivonchik N.N., Voronko E.A. Anemia in general practice: Manual. – Minsk: DoktorDizayn, 2010. – 47 p. (in Russian)
9. Smirnova L.A. The differential diagnosis of anemias // ARSMEDICA. – 2011. – №5. – P.57-60. (in Russian)
10. Tikhomirov A.L., Tikhomirova L.V. Modern principles of diagnosis and treatment of iron deficiency states in practice, an obstetrician-gynecologist // ARSMEDICA. – 2010. – №3. – P.116-122. (in Russian)

## Информация об авторе:

Верес Ирина Анатольевна – к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии, e-mail: 2006\_victory@mail.ru

## Information About of Author:

Veres Irina Anatolievna – MD, PhD, assistant of Department of obstetrics and gynecology, e-mail: 2006\_victory@mail.ru.

© АЛЕКСЕЕВИЧ Г.Ю., РОДИКОВ М.В., ПЕТРОВА М.М., ЕРЕМИНА О.В., АЛЕКСЕЕВИЧ Г.В. – 2015  
УДК 616.89-008.46/.48-06:616.12-005.4-089

### ДИНАМИКА ОЦЕНКИ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ И НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Галина Юрьевна Алексеевич, Михаил Владимирович Родиков, Марина Михайловна Петрова, Оксана Васильевна Еремина, Григорий Васильевич Алексеевич  
(Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО, зав. – д.м.н., проф. С.В. Прокопенко; кафедра поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ)

с курсом ПО, зав. – д.м.н., проф. М.М. Петрова)

**Резюме.** Оценены происходящие изменения когнитивных функций и неврологического статуса у пациентов с ишемической болезнью сердца, которые проходили оперативное лечение (аорто-коронарное шунтирование в плановом порядке). Обследовано 192 пациента, которые разделены на 3 группы. В первой группе дифференцированных методик – ДМ – 61 пациент, вторая группа обычных методик – ОМ – 88 пациентов и контрольная группа – 43 пациента. Неврологическое тестирование проводилось по шкалам MMSE, FAB, тест рисования часов, тест таблицы Шульце», тест вербальных ассоциаций, шкала интеллекта взрослых Векслера третье издание. Отмечается большая устойчивость когнитивных функций в группе дифференцированных методик, в то время как в группе ОМ изменяются показатели практически всех нейропсихологических тестов, что проявляется нарушением понимания простых инструкций, замедлением темпа выполнения заданий, инертности, повышенной истощаемости психической деятельности, нарушении функции принятия решений, утратой понимания ошибок при выполнении заданий. Пациенты, не имеющие неврологическую симптоматику группы ДМ в дооперационном периоде, имеют вероятность улучшения когнитивных функций в 3,4 раза по сравнению с ОМ.

**Ключевые слова:** когнитивные нарушения, когнитивные функции, аорто-коронарное шунтирование, неврологический осмотр.

#### DYNAMICS ASSESSMENT OF COGNITIVE FUNCTION AND NEUROLOGICAL SYMPTOMS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AFTER CORONARY BYPASS SURGERY

G. Y. Alekseevich, M. V. Rodikov, M. M. Petrova, O. V. Eremina, G. V. Alekseevich  
(Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Russia)

**Summary.** We evaluated the occurring changes of cognitive function and neurological status in patients with coronary artery disease who were operative treatment (coronary artery bypass grafting in a planned way). Material and methods. The study included 192 patients who are divided into 3 groups. In the first group of differentiated methods – DM – 61 people, the second group of the usual methods – UM – 88 persons and a control group – 43 people. Neurological testing is done on scales MMSE, FAB, clock drawing test, Shultz tables, semantic verbal fluency, Wechsler adult intelligence scale. Issue: There greater stability of cognitive function in a group of differentiated methods, in the group UM changed parameters of almost all neuropsychological tests, which is manifested in violation of understanding simple instructions, slowdown in the performance of tasks, inertia, increased fatigability of mental activity, violation of the decision-making, loss of understanding of the error in the performance of tasks. Patients without neurological symptoms DM group in the preoperative period have a chance of improving cognitive functions in 3,4 times in comparison with UM.

**Key words:** cognitive impairment, cognitive function, coronary artery bypass surgery, neurological examination.

Сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться наиболее актуальной проблемой здравоохранения большинства стран мира, в том числе Российской Федерации (РФ) [6]. В настоящее время аорто-коронарное шунтирование (АКШ) является одним из самых эффективных и распространенных методов хирургического лечения ишемической болезни сердца (ИБС) и считается золотым стандартом его лечения [1,7].

Проблема повреждения нервной системы после кардиохирургических операций по-прежнему актуальна, несмотря на совершенствование хирургических методов. Распространенным осложнением является когнитивная дисфункция с такими клиническими проявлениями, как ухудшение памяти, внимания, психомоторных реакций и зрительно-пространственной ориентации [5].

В настоящее время когнитивные нарушения, возникшие в послеоперационном периоде, объединяются термином «послеоперационная когнитивная дисфункция» (ПОКД), которая развивается в раннем и сохраняется в позднем послеоперационном периоде, клинически проявляется в виде нарушения памяти, внимания и других высших корковых функций (мышления, речи и т.п.) и подтверждается данными нейропсихологического тестирования [4]. Необходимо понимать, что значительная часть пациентов имеет когнитивные нарушения различной степени выраженности до операции [5]. Частота предоперационных когнитивных нарушений, по данным литературы, составляет от 20 до 46% и зависит от возраста, наличия или отсутствия артериальной гипертензии, цереброваскулярного заболевания, генетической предрасположенности и уровня образования [5].

Важен выбор щадящих методов операции, т.к. это может способствовать клиническому проявлению скрыто протекающих когнитивных нарушений (КН) или ухудшению уже имеющихся сравнительно легких симптомов этого заболевания, выполняя роль «последней капли», приводящей к манифестации уже сформированного когнитивного дефицита. Наличие когни-

тивных нарушений, даже не достигающих степени деменции, – неблагоприятный прогностический фактор, предвещающий более плохое восстановление неврологических функций и функционального статуса [3].

Синдром умеренных когнитивных нарушений (УКН) в большинстве случаев является прогрессирующим состоянием: в 10-15% случаев в течение 1 года УКН трансформируются в деменцию [2]. Риск более быстрого развития деменции выше у пациентов старших возрастных групп с более низкими исходными результатами нейропсихологических тестов, невысоким уровнем образования. Легкие когнитивные нарушения (ЛКН) также играют важную роль в дальнейшей жизнедеятельности пациента, т.к. могут быть клиническим ядром различных церебральных заболеваний, вызывая снижение работоспособности работающего населения и социальную дезадаптацию у пожилых людей. При ЛКН возможно снижение скорости реакции, брадифения, трудности концентрации внимания и избыточная отвлекаемость, повышенная чувствительность к интерферирующим воздействиям [2]. КН создают трудности при лечении любой патологии, приводя к несвоевременному и неправильному (недостаточная или избыточная доза) приему лекарств, особенно у пожилых пациентов. Начальные стадии органического поражения головного мозга могут проявляться преимущественно тревожно-депрессивными расстройствами при минимальном нейропсихологическом дефекте [8].

Наиболее часто у пациентов после кардиохирургических операций с целью выявления когнитивного дефицита применяют нейропсихологическое тестирование [4,9].

Целью нашего исследования было изучение происходящих изменений когнитивных функций и неврологического статуса у пациентов без оперативного лечения и после аорто-коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения в раннем послеоперационном периоде в группах с разными техниками операции.

## Материалы и методы

В исследование было включено 192 пациента, которые были прооперированы в Федеральном центре сердечно-сосудистой хирургии (ФЦССХ) г. Красноярск и разделены на 3 группы. В первой группе дифференцированных методик – ДМ (методика Singl clamp, англ., пережатия аорты: зажим аорты производится 1 раз и без пережатия аорты, (No touch aorta или Heartstring, англ). Heartstring – зажимы на аорту не накладываются и таким образом воздействия на неё не происходит.) – 61 пациент, вторая группа обычных методик – ОМ (методика Total clamp, англ., пережатия аорты, зажимы на аорту накладываются перед отхождением брахиоцефальных артерий и боковой зажим) – 88 пациентов. Для нивелирования эффекта практики в исследование была включена контрольная группа – 43 пациента. Исходные характеристики пациентов групп представлены в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика пациентов

Характеристика	Показатель
<b>Пол, чел. (м/ж)</b>	
Группа ДМ	50/11
Группа ОМ	69/19
Группа контроль	23/20
<b>Возраст, лет *</b>	60,5 [55;65,5]
Группа ДМ	59 [56;65]
Группа ОМ	59 [54,5;65]
Группа контроль	64 [58;70]
<b>Время пережатия аорты, мин *</b>	
Группа ДМ	36 [28;59]
Группа ОМ	39 [28;54]
	34 [26;50]
<b>Время ИК, мин *</b>	72 [53;91]
Группа ДМ	77 [50;91]
Группа ОМ	65 [52;84]
<b>ИМТ, кг/м<sup>2</sup> *</b>	29,34 [26,73;32,88]
Группа ДМ	29,38 [26,3;31,25]
Группа ОМ	29,18 [26,99;33,45]
Группа контроль	29,76 [25,86;35]
<b>EUROSCOR *</b>	1,97 [1,28;2,98]
Группа ДМ	2,06 [1,17;2,89]
Группа ОМ	1,76 [1,28;2,81]

Примечание: \* - данные представлены в виде Me [q25;q75].

Операция проводилась в условиях ИК. Протоколы анестезии и хирургических методов были стандартизированы. После хирургической операции, все пациенты наблюдались в отделении интенсивной терапии под постоянным мониторингом ЭКГ, гемодинамики и контролем дыхания. Всем пациентам проводилось АКШ в условиях ИК.

Строго соблюдались требования Хельсинкской декларации ВМО. Все участники исследования были информированы о том, что результаты исследования будут использованы для научного анализа и выразили добровольное информированное согласие.

Всем пациентам оценивалось изменение показателей когнитивной сферы за 1-3 дня до и 7-10 суток после операции с использованием ряда нейропсихологических тестов: краткая шкала оценки психического статуса MMSE (Mini-mental State Examination, англ. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R., 1975); батарея лобной дисфункции FAB; тест заучивания 5 слов (The 5 words, англ. Dubois B., 2002), тест рисования часов (TRC) (Clock drawing test – CDT, англ.); тест Таблицы Шульце» (Shultz tables); тест вербальных ассоциаций (ТВА) (semantic verbal fluency (SVF) tests, англ.); шкала интеллекта взрослых Векслера третье издание (Wechsler Adult Intelligence Scale, англ. – WAIS-III).

Известно, что симптомы депрессии могут искажать интерпретации когнитивного тестирования, поэтому всем пациентам проводилась оценка по госпиталь-

ной шкале тревоги, депрессии (Hospital Anxiety and Depression scale, HADS).

**Критериями включения** в исследование были: возраст от 44 до 75 лет; все пациенты с ИБС, которым показано АКШ в условиях ИК в плановом порядке; больные, имеющие в анамнезе острый инфаркт миокарда и/или стенокардию напряжения II-IV функциональный класс; наличие в анамнезе постинфарктных аневризм левого желудочка; добровольное информированное согласие пациента на проведение исследования.

**Критериями исключения** были: показания для АКШ в экстренном порядке; больные со стойкими последствиями перенесенного ОНМК в анамнезе; повторность проведения кардиохирургической операции; наличие сопутствующих заболеваний – тяжелые проявления ХОБЛ, сахарный диабет, почечная и печеночная недостаточность, алкоголизм, наркомания, тугоухость; отказ пациента от начала или продолжения исследования; количество баллов по шкалам оценки когнитивного статуса: MMSE менее 24 баллов и менее 11 баллов по шкале FAB при первичном исследовании.

Для статистического анализа использовался пакет прикладных программ IBM SPSS Statistics version 22. Количественные признаки с распределениями, отличными от нормального, описывались медианой и квартилями (Me [q25;q75]), для сравнения групп по качественному признаку использован критерий  $\chi^2$  Пирсона для независимых выборок с определением точного критерия Фишера. Во всех видах статистического анализа различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости:  $p < 0,05$ .

Для оценки риска развития ПОКД в группах производили расчет отношения рисков (ОШ) в таблицах сопряженности 2x2, с определением 95% доверительного интервала (95%ДИ). Отношения шансов оценивали, как статистически значимые при непопадании в доверительный интервал единицы. Чем больше значение ОШ, тем важнее роль этиологического фактора в развитии КН, при ОШ=1, фактор риска развития не оказывает воздействия, при ОШ>1, вероятность развития события в основной группе выше, а при ОШ<1 ниже, чем в группе контроля.

Мы оценивали изменения по сравнению с предоперационным исходным уровнем. Клинически значимым изменением когнитивных функций служило снижение когнитивных функций в двух и более тестах на 20% и более от исходного уровня.

## Результаты и обсуждение

Исходно группы больных в предоперационном периоде были сопоставимы между собой по исследуемым параметрам нейропсихологического тестирования. Динамика изменений КФ в группах представлена в таблице 2.

Была оценена имеющаяся неврологическая симптоматика у пациентов до операции и её изменение после.

Для оценки выделены следующие группы параметров: 1) пациент не имеет клинической симптоматики, жалобы не предъявляет; 2) нет клинических проявлений неврологического дефицита, но имеются субъективные жалобы; 3) проявления пирамидной симптоматики, в виде оживления сухожильных рефлексов, анизорефлексии, патологических кистевых и стопных рефлексов; 4) проявления атактического синдрома, в виде тремора, интенции при проведении пальце-носовой и колено-пяточной проб, неустойчивость в позе Ромберга; 5) глазодвигательные нарушения (нистагм, недведение глазных яблок).

В группе ДМ отсутствие жалоб и симптоматики наблюдалось у 10 человек, из них после оперативного вмешательства у 1 человека появилась субъективная симптоматика. У 10 человек с наличием жалоб, без клинической симптоматики у 1 отмечается отсутствие жалоб,

Динамика показателей КФ в группах

Нейропсихологический тест	1. Группа ДМ n=61			2. Группа ОМ n=88			3. Контроль n=43		
	До	После	Уровень р внутри группы	До	После	Уровень р внутри группы	До	После	Уровень р внутри группы
MMSE	27 [26;29]	27 [26;28]	0,07	28 [27;29]	27 [25;28,5]	0,002*	28 [26;29]	27 [26;28]	0,9
	p1=0,7 p2=0,7								
FAB	16 [15;17]	16 [15;17]	0,2	16,5 [15;17]	16 [15;17]	0,0005*	16 [15;17]	16 [15;17]	0,01*
	p1=0,07 p2=0,6								
Часы	10 [9;10]	9 [8;10]	0,63	10 [9;10]	9 [8;10]	0,04*	9 [7;10]	9 [7;10]	0,5
	p1=0,1 p2=0,3								
Проба Векслера	10 [9;11]	9 [9;11]	0,00004*	10 [9,5;11]	10 [9;11]	0,000003*	11 [10;12]	11 [10;12]	0,4
	p1=0,1 p2 <sub>1,3</sub> =0,0009** p2 <sub>2,3</sub> =0,004**								
Проба Шульте	47 [40;56]	48 [41;57]	0,4	44,5 [36;53]	46 [39,5;56,5]	0,03*	49 [40;59]	49 [41;58]	0,67
	p1=0,2 p2=0,8								
Тест ассоциаций	18 [14;20]	17 [12;20]	0,2	18 [15;20]	18 [14;20]	0,04*	18 [15;20]	19 [15;20]	0,16
	p1=0,6 p2=0,3								
Вербальная память	8 [7;8]	8 [7;10]	0,02*	8 [6;9]	8 [6;9]	0,3	7 [5;8]	7 [5;8]	0,2
	p1=0,1 p2=0,09								
HADS A	6 [4;9]	4 [2;6]	0,0000*	6 [5;9]	4,5 [3;7]	0,000003	6 [3;8]	6 [3;8]	0,1
	p1=0,4 p2=0,09								
HADS D	4 [2;7]	3 [1;6]	0,03*	5 [3;7]	4 [2;6]	0,005*	4,5 [2;7]	4 [3;7]	0,2
	p1=0,3 p2=0,3								

Примечания: \* - значимость представлена по критерию Вилкоксона; \*\* - значимость представлена по критерию Краскел-Уолиса (p1 – уровень значимости первого тестирования; p2 - уровень значимости повторного тестирования). Определение снижения КФ с помощью таблицы 2x2, между контрольной группой и группой ОМ с определением двустороннего критерия Фишера.

у 1 произошло ухудшение в виде проявления атактического синдрома. При первичном осмотре у 15 пациентов были выявлены проявления пирамидного синдрома, при повторном осмотре у 2 из них присоединились атактические нарушения. Проявление атактического синдрома наблюдалось у 1 пациента, повторный осмотр не выявил изменений в симптоматике. У 25 пациентов были выявлены полифункциональные нарушения, 24 из которых с комбинацией пирамидного и атактического синдрома, у 2 при повторном осмотре отмечались лишь монофункциональные нарушения в виде проявления атактического синдрома, у 1 пациента с признаками пирамидного и атактического синдромов и глазодвигательными нарушениями не произошло изменений в состоянии.

Группа ОМ характеризовалась следующими проявлениями: у 13 пациентов не наблюдалось неврологических отклонений от нормы, жалобы не предъявлялись, повторное тестирование выявило у 1 пациента появление жалоб, у 1 пирамидные проявления; у предъявлявших жалобы на первом осмотре, присоединение неврологического дефицита в виде атактического синдрома было у 1 пациента и 1 пациент не предъявил жалоб при повторном осмотре; у тех у кого наблюдались проявления пирамидного синдрома, при повторном осмотре выявлены дополнительно признаки атактического синдрома в 3 случаях и у 1 остались только субъективные жалобы; изолированный атактический синдром наблюдался 8 числе случаев, с присоединением пирамидных проявлений у 1 пациента; в 26 случаях было проявление пирамидного синдрома и координаторных нарушений; 2 пациента были с полифункциональными нарушениями в виде атактических и глазодвигательных нарушений, при повторном осмотре изменений в состоянии не выявлено.

При сравнении групп ДМ и ОМ между собой, по имеющейся неврологической симптоматике, снижение КФ статистической значимости не показало, но при сравнении имеющихся улучшений показателей КФ у пациентов, не имеющих неврологическую симптоматику,  $\chi^2=5$  ОР=3,4 (95%ДИ 1,05-11,4) p=0,03.

Таким образом, анализ динамики изменений ней-

ропсихологических тестов внутри групп показывает большую устойчивость когнитивных функций в группе

Таблица 3

Сравнение показатели отношений шансов контрольной группы с изменениями КФ в группах ОМ и ДМ

	Группа	N	$\chi^2$	ОШ	95%ДИ	p
Снижение показателей КФ	ДМ	61	2,08	2,38	0,71-7,9	0,1
	ОМ	88	4,47	3,2	1,04-10,12	0,03*
Улучшение показателей КФ	ДМ	61	0,08	1,12	0,48-2,6	0,83
	ОМ	88	1,53	0,5	0,2-1,3	0,2

дифференцированных методик: изменились показатели теста вербальной памяти – отвечающего за определение кратковременной памяти и пробы Векслера, используемую для оценки внимания, концентрации и темпа психической деятельности. В то время как в группе ОМ изменились показатели практически всех нейропсихологических тестов (кроме пробы Шульте и тест вербальной памяти), что проявляется нарушением понимания простых инструкций, замедлением темпа выполнения заданий, инертности, повышенной истощаемости психической деятельности, нарушением функции принятия решений, утратой понимания ошибок при выполнении заданий. Пациенты, не имеющие неврологическую симптоматику группы ДМ в дооперационном периоде, имеют вероятность улучшения когнитивных функций в 3,4 раза по сравнению с ОМ. Таким образом в группе ОМ создается больше предпосылок для формирования амнестического типа формирования УКН.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 27.05.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеевич Г.Ю., Родиков М.В., Петрова М.М. и др. Сравнительная оценка тяжести когнитивной дисфункции

у больных с ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования в зависимости от способа опе-

ративного вмешательства // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – №5. – С.77-81.

2. Захаров В.В. Эволюция когнитивного дефицита: легкие и умеренные когнитивные нарушения // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – №2. – С.16-21.

3. Левин О.С. Современные подходы к диагностике и лечению постинсультных когнитивных нарушений // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2014. – №1. – С.40-46.

4. Петрова М., Прокопенко С., Еремина О. и др. Применение цитиколина после операции коронарного шунтирования // Врач. – 2014. – Т. 8. – С.75-78.

5. Петрова М.М., Прокопенко С.В., Еремина О.В. и др. Применение пирибедила (Пронорана) у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергшихся операции коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – №13. – С.4-10.

6. Сабирова Э.Ю., Чичерина Е.Н., Эпштейн А.М. Аортокоронарное шунтирование в лечении больных ишемической болезнью сердца. Современное состояние вопроса // Вятский медицинский вестник. – 2012. – №4. – С.49-54.

7. Трубникова О.А., Тарасова И.В., Артамонова А.И. и др. Нейродинамические показатели у пациентов с ишемической болезнью сердца до и после операции коронарного шунтирования // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2011. – №1. – С.10-13.

8. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В. и др. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема) // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – №2. – С.30-34.

9. Selnes O.A., Gottesman R.F., Grega M.A., Baumgartner W.A. Cognitive and neurologic outcomes after coronary-artery bypass surgery // The new England journal of medicine. – 2012. – Vol. 366. – P.250-257.

## REFERENCES

1. Alekseevich G.Y., Rodikov M.V., Petrova M.M., et al. Comparative assessment of the severity of cognitive dysfunction in patients with coronary heart disease after coronary artery bypass, depending on the method of surgery // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2015. – №5. – P.77-81. (in Russian)

2. Zakharov V.V. Evolution of cognitive deficit: mild and moderate cognitive impairments // Nevrologia, Nejropsikhiatria, Psihosomatika. – 2012. – №2. – P.16-21. (in Russian)

3. Levin O.S. Modern approaches to diagnostics and treatment of poststroke cognitive violations // Sovremennaja Terapija v Psikhiatrii i Nevrologii. – 2014. – №1. – P.40-46. (in Russian)

4. Petrova M., Prokopenko S., Eremina O., et al. Use of citicoline after coronary artery bypass grafting // Vrach. – 2014. – №8. – P.75-78. (in Russian)

5. Petrova M.M., Prokopenko S.V., Yeryomina O.V., et al. Use of Piribedil (Pronoran) in Patients with Ischemic Heart Disease Underwent Coronary Bypass Surgery Together with Artificial Circulation // Effektivnaja farmakoterapija. – 2015. – №13. – P.4-10. (in Russian)

6. Sabirova E.Y., Chieim E.N., Epshtein A.M. Coronary artery bypass graft in the treatment of coronary heart disease. Actual state of the question // Vyatskij Meditsinskij Vestnik. – 2012. – №4. – P.49-54. (in Russian)

7. Trubnikova O.A., Tarasova I.V., Artamonova A.I., et al. Neurodynamic indices in patients with coronary heart disease before and after coronary bypass grafting // Kardiologia i serdechno-sosudistaja Khirurgia. – 2011. – №1. – P.10-13. (in Russian)

8. Yakhno N.N., Preobrazhenskaya I.S., Zakharov V.V., et al. Prevalence of cognitive impairments in neurological diseases: Analysis of the activities of a specialized outpatient reception office // Nevrologia, Nejropsikhiatria, Psihosomatika. – 2012. – №2. – P.30-34. (in Russian)

9. Selnes O.A., Gottesman R.F., Grega M.A., Baumgartner W.A. Cognitive and neurologic outcomes after coronary-artery bypass surgery // The new England journal of medicine. – 2012. – Vol. 366. – P.250-257.

## Информация об авторах:

Алексеевич Галина Юрьевна – аспирант кафедры нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, e-mail: galya.alekseevich@gmail.com; Родиков Михаил Владимирович – д.м.н., профессор кафедры нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО; Петрова Марина Михайловна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО; Еремина Оксана Васильевна – к.м.н., докторант кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО; Алексеевич Григорий Васильевич – аспирант кафедры нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО.

## Information About the Authors:

Alekseevich Galina Y. – postgraduate student of the department of nervous diseases with a postgraduate course of medical rehabilitation, 660022, Russia, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyaka str., d. 1, e-mail: galya.alekseevich@gmail.com; Rodikov Mikhail V. – MD, PhD, DSc, professor of nervous diseases with a postgraduate course of medical rehabilitation; Petrova Marina M. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of outpatient therapy, family medicine and with courses on healthy lifestyles; Eremina Oksana V. – MD, PhD, doctoral student in outpatient therapy, family medicine and with courses on healthy lifestyles; Alekseevich Grigory V. – postgraduate student of the department of nervous diseases with a postgraduate course of medical rehabilitation.

© КОПЕЙКИНА С.М., ЛАНДЫШЕВ Ю.С. – 2015  
УДК 616.248-053.8-056.3:615.33

## СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ К УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫМ ГРИБАМ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Светлана Михайловна Копейкина, Юрий Сергеевич Ландышев  
(Амурская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. Т.В. Заболотских, кафедра госпитальной терапии с курсом фармакологии, зав. – д.м.н., доц. В.В. Войцеховский)

**Резюме.** Проанализированы результаты микогенной и лекарственной сенсibilизации у 98 больных бронхиальной астмой в зависимости от ее формы с помощью метода иммуноферментного анализа. Специфическая сенсibilизация выявлялась у 40,8% больных. Определен высокий процент сенсibilизации к условно-патогенным грибам у больных бронхиальной астмой (31,6%) против 4,5% случаев в группе сравнения ( $p < 0,01$ ). Сенсibilизация к грибковым аллергенам выявлялась значимо чаще ( $p < 0,01$ ), чем к лекарственным аллергенам (в 31,6% и 15,3% случаев соответственно). У больных с аллергической формой заболевания сенсibilизация выявлялась значимо чаще ( $p < 0,05$ ) по сравнению с лицами контрольной группы к основной детерминанте пенициллина (G) и цефалоспорины,



а также ко всем грибковым аллергенам. Уровень общего IgE больных коррелировал с уровнем специфических IgE антител к лекарственным ( $r=0,56$ ,  $p<0,01$ ) и грибковым аллергенам ( $r=0,82$ ,  $p<0,001$ ).

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, сенсibilизация, бета-лактамы, грибковые аллергены.

### SENSITIZATION TO OPPORTUNISTIC FUNGAL AND ANTI-BACTERIAL DRUGS OF NATURAL ORIGIN IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

S.M. Kopeikina, Yu.S. Landyshev  
(Amur State Medical Academy, Russia)

**Summary.** The results of mycogenic and medicinal sensitization in 98 patients with bronchial asthma, depending on its form have been analyzed by the method of immune-enzyme analysis. Specific sensitization was detected in 40,8% of patients. Detected high percentage of sensitization to opportunistic fungi in patients with bronchial asthma (31,6%) versus 4,5% of cases in the comparison group ( $p<0,01$ ). Sensitization to fungal allergens was detected significantly more frequently ( $p<0,01$ ) than for drug allergens (31,6% and 15,3%, respectively). In patients with allergic form of the disease sensitization was detected significantly more frequently ( $p<0,05$ ) compared with those in the control group to the main determinant of penicillin (G) and cephalosporins, as well as all fungal allergens. Serum total IgE patients correlated with the level of specific IgE antibodies to the drug ( $r=0,56$ ,  $p<0,01$ ), and fungal allergens ( $r=0,82$ ,  $p<0,001$ ).

**Key words:** asthma, sensitization, beta-lactam allergens, fungal allergens.

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных заболеваний человечества, которому подвержены люди всех возрастов. В настоящее время число больных астмой во всем мире достигло 300 млн. человек [2,3,6,7].

В этиологии аллергических заболеваний грибы микросциеты играют значительную роль [10,11]. Проведенные в различных географических районах многочисленные исследования, анализирующие состав и уровень грибов и их сенсibilизирующую способность, показывают, что наиболее часто аллергическую реакцию вызывают грибы *Aspergillus*, *Alternaria* и *Cladosporium spp.* Они же, вместе с *Penicillium*, наиболее часто обнаруживаются в воздухе окружающей среды и помещений во всем мире [1,11,12,13,14,15]. Антигенные детерминанты грибов могут вызывать аллергические реакции различных типов с участием клеточных и гуморальных звеньев иммунной системы [5,9]. В настоящее время проблема грибковой аллергии, особенно в связи с широким приемом антибиотиков (АБ) приняла широкие масштабы. АБ, получаемые с участием «грибов-продуцентов», имея близкую с ними антигенную структуру, могут вызывать аллергические и псевдоаллергические реакции у лиц с грибковой аллергией [8]. С одной стороны, больные с сенсibilизацией к плесневым грибам относятся к группе риска по развитию лекарственной аллергии на препараты пенициллинового ряда, с другой стороны, совсем не обязательно, что у всех больных данной группы возникает аллергия на препараты пенициллинового ряда [4].

Учитывая возможность перекрестной сенсibilизации населения к плесневым условно-патогенным грибам и антибактериальным препаратам природного происхождения, значительный интерес представляет определение микогенной, а также лекарственной сенсibilизации к бета-лактамам среди пациентов с БА, проживающих в Амурской области.

Целью работы являлась оценка клинико-диагностической значимости метода иммуноферментного анализа при определении уровня общего и специфических Ig E в сыворотке крови практически здоровых лиц и больных БА к лекарственным аллергенам бета-лактаманной группы и наиболее часто встречаемым грибковым аллергенам.

#### Материалы и методы

Обследовано 98 больных с верифицированным диагнозом БА. Больные были госпитализированы в Амурскую областную клиническую больницу в 2013-2015 гг.

Критериями включения в исследование явились: анамнез заболевания до 10 лет, возраст больных от 18 до 60 лет, отсутствие инфекционных осложнений и ал-

лергических реакций за месяц до проводимого исследования.

Больные были разделены на 3 группы в зависимости от формы заболевания: 1 группа – больные со смешанной БА ( $n=55$ ); 2 группа – больные с аллергической БА ( $n=24$ ); 3 группа – больные с неаллергической БА ( $n=19$ ). В качестве контроля обследована группа здоровых добровольцев ( $n=22$ ), сопоставимая по возрасту и полу (10 мужчин, 12 женщин).

Больные и здоровые доноры были включены в исследование на основании их информированного согласия в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2008) и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом МЗ РФ от 19.06.2003 г. №266.

В качестве материала для исследования была использована сыворотка крови больных БА и здоровых доноров.

Иммунологическое обследование проводилось с помощью метода иммуноферментного анализа (ИФА) для определения уровня общего и аллергенспецифических IgE антител (АС IgE-АТ) к большой и малой детерминантам пенициллина, цефалоспоринолу и наиболее распространенным условно-патогенным грибковым аллергенам родов *Penicillium*, *Aspergillus* и *Alternaria*. Использовался вертикальный фотометр Multiskan EX (450 нм) и набор реагентов и биотинилированных аллергенов производства компании «Dr. Fooko» (Германия).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась стандартными методами с определением средней арифметической вариационного ряда (М) и ошибки среднего арифметического (m), критерия Пирсона, ранговой корреляции Спирмена в среде лицензированного пакета программ Statistica 6.1. Различия считались статистически значимыми при  $p<0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

Анализ клинического состояния больных выявил у 48 (49%) средне-тяжелое течение БА и у 50 (51%) тяжелое течение заболевания. Среди них были 61 (62,2%) женщина и 37 (37,8%) мужчин. Средний возраст составил  $47,3 \pm 1,05$  года. Длительность заболевания до 5 лет была у 55 (56,1%), более 5 лет у 43 (43,9%) больных.

По данным анамнеза заболевания гиперчувствительность к препаратам группы бета-лактаманов антибиотиков (БЛА) определялась у 25 (25,5%) больных, а у 26 (26,5%) больных БА выявлена сенсibilизация к плесневым грибам.

При анализе результатов иммунологического исследования было определено, что в популяции обследованных больных средний уровень общего IgE ( $205,35 \pm 19,16$ )

превышал в 3,5 раза средний показатель общего IgE у лиц контрольной группы (59,15±15,75) ( $p<0,001$ ). Высокий уровень IgE (более 100 МЕ/мл) выявлялся у 53 (54,1%) больных (35 больных 1 группы и 18 – 2 группы), а также у 3 (13,6%) пациентов из группы сравнения.

Специфическая сенсibilизация определена у 40 (40,8%) больных БА (учитывались реакции 2-3 класса сенсibilизации). Непереносимость к грибковым аллергенам определялась у 31 (31,6%) больного, что было значимо выше ( $p<0,01$ ), чем к лекарственным аллергенам, сенсibilизация к которым определялась у 15 (15,3%) больных БА. Так в 1 группе микогенная и лекарственная сенсibilизация выявлялась у 17 и 6 больных, во 2 группе – у 11 и 8, в 3 группе – у 3 и 1 больных соответственно.

Сенсibilизация к основной детерминанте пенициллина (G) выявлена у 6,1% больных БА, к малой детерминанте пенициллина (V) – у 3,1%, к аллергену цефалоспоринов – у 12,2% больных БА. Анализ грибковой сенсibilизации выявил, что к *Penicillium notatum* непереносимость имела у 11,2% человек, а к *Aspergillus fumigatus* и к *Alternaria tenuis* – по 15,3% больных БА.

В группе сравнения специфической сенсibilизации к лекарственным аллергенам выявлено не было. У 1 (4,5%) больного установлена сенсibilизация к *Alternaria tenuis* (табл. 1).

Таким образом, в ходе проведенного исследования

Частота встречаемости микогенной и лекарственной сенсibilизации у больных сравниваемых групп

Группы	Формы БА	Penicillium notatum	Aspergillus fumigatus	Alternaria tenuis	Пенициллин G	Пенициллин V	Цефалоспорин
1	Смешанная (n=55)	6 (35,3%)	8 (47,1%)	6 (35,3%)	2 (33,3%)	1 (16,7%)	5 (83,3%)
2	Аллергическая (n=24)	5 (45,5%)*	6 (54,6%)*	7 (63,6%)*	4 (50%)*	2 (25%)	6 (75%)*
3	Неаллергическая (n=19)	0	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0	0	1 (100%)
Контрольная группа (n=22)		0	0	1 (4,5%)	0	0	0

Примечание: \* - статистическая значимость различий показателей по сравнению с контролем.

были проанализированы результаты микогенной и лекарственной сенсibilизации у больных БА в зависимости от ее формы с помощью метода ИФА. Высокий уровень (31,6%) микогенной сенсibilизации у больных БА против 4,5% случаев в группе сравнения ( $p<0,01$ ), вероятно, обусловлен наличием хронического воспалительного заболевания дыхательных путей у обследуемых больных, а также климатогеографическими особенностями региона и случившемся в июле 2013 г. наводнением в Амурской области.

В группе больных с аллергической формой БА сенсibilизация ко всем грибковым аллергенам, а также к основной детерминанте пенициллина (G) и цефалоспорино, выявлялась значимо чаще по сравнению с группой практически здоровых лиц ( $p<0,05$ ). Предположительно, что в группах со смешанной и неаллергической формами заболевания формирование непереносимости происходило преимущественно не IgE-обусловленными механизмами.

Корреляционный анализ показал статистически значимую положительную связь между уровнем AC IgE-AT к грибковым аллергенам и количеством общего IgE больных ( $r=0,82$ ,  $p<0,001$ ), также как и с уровнем AC IgE-AT к лекарственным аллергенам и количеством общего IgE больных БА ( $r=0,56$ ,  $p<0,01$ ).

Общность антигенных детерминант между плесневыми условно-патогенными грибами и антибактериальными препаратами природного происхождения, вероятно, способствует более широкому распространению лекарственной аллергии у больных БА именно к данным лекарственным препаратам в связи с произошедшим наводнением в Амурской области. В связи с этим следует соблюдать осторожность при назначении АБ больным, ранее болевшим микозами или имеющим в данное время грибковое заболевание (сенсibilизацию), ввиду того, что могут развиваться общие реакции гиперчувствительности или же проявления аллергии ограничиваться отдельными органами и тканями.

Таким образом, методом ИФА специфическая сенсibilизация выявлялась у 40 (40,8%) больных БА. Определен высокий процент сенсibilизации к условно-патогенным грибам у больных БА (31,6%) против 4,5% случаев в группе сравнения ( $p<0,01$ ). Сенсibilизация к грибковым аллергенам выявлялась статистически значимо чаще ( $p<0,01$ ), чем к лекарственным аллергенам (в 31,6% и

Таблица 1

15,3% случаев соответственно). У больных с аллергической формой заболевания сенсibilизация выявлялась статистически значимо чаще ( $p<0,05$ ) по сравнению с лицами контрольной группы к основной детерминанте пенициллина (G) и цефалоспорино, а также ко

всем грибковым аллергенам. Уровень общего IgE больных коррелировал с уровнем s-IgE-AT к лекарственным ( $r=0,56$ ,  $p<0,01$ ) и грибковым аллергенам ( $r=0,82$ ,  $p<0,001$ ).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 21.05.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аллергия у детей: от теории – к практике / Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. – М.: Союз педиатров России, 2010-2011. – 668 с.
2. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 640 с.
3. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2011 г. / Под ред. А.С. Белевского. – М.: Рос. респир. общество, 2012. – 108 с.
4. Ильина Н.И., Латышева Т.В., Мясникова Т.Н. и др. Лекарственная аллергия: Методические рекомендации для

врачей (часть 2) // Российский аллергологический журнал. – 2013. – №6. – С.25-37.

5. Козлова Я.И. Микогенная аллергия у жителей помещений, пораженных микромицетами: Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. – СПб., 2008. – 22 с.

6. Копейкина С.М., Ландышев Ю.С. Тест активации базофилов in vitro в диагностике гиперчувствительности к бета-лактамам антибиотикам у больных бронхиальной астмой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2015. – Вып. 56. – С.32-36.

7. Копейкина С.М., Ландышев Ю.С. Возможности методов

диагностики *in vitro* в выявлении непереносимости бета-лактамовых антибиотиков у больных бронхиальной астмой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2015. – Вып. 57. – С.20-24.

8. Кулага В.В., Романенко И.М., Афонин С.Л. и др. Аллергия и грибковые болезни: Руководство для врачей. – Луганск: Элтон-2, 2005. – 520 с.

9. Царев С.В., Хаитов М.Р. Аллергены грибов // Доктор. Ру. – 2009. – №2. – С.29-33.

10. Царев С.В. Аллергия к микромицетам // Российский аллергологический журнал. – 2010. – №1. – С.5-16.

11. Fukutomi Y., Taniguchi M. Sensitization to fungal allergens: Resolved and unresolved issues // Allergol Int. – 2015. – Vol. 64. №4. – P.321-331.

12. Rodriguez-Rajo F.J., Iglesias I., Jato V. Variation assessment

of airborne *Alternaria* and *Cladosporium* spores at different bioclimatic conditions // Mycol. Res. – 2005. – Vol. 109. №4. – P.497-507.

13. Shelton B.G., Kirkland K.H., Flanders W.D., et al. Profiles of airborne fungi in buildings and outdoor environments in the United States // Appl. Environ. Microbiol. – 2002. – Vol. 68. №4. – P.1743-1753.

14. Stark P.C., Burge H.A., Ryan L.M., et al. Fungal levels in the home and lower respiratory tract illnesses in the first year of life // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 168. №2. – P.232-237.

15. Vesper S.J., Wymer L.J., Meklin T., et al. Comparison of populations of mould species in homes in the UK and USA using mould-specific quantitative PCR // Lett. Appl. Microbiol. – 2005. – Vol. 41. №4. – P.367-373.

## REFERENCES

1. Allergies in children: from the theory – in practice / Ed. L.S. Namazova-Baranova. – Moscow: Union of pediatricians of Russia, 2010-2011. – 668 p. (in Russian)

2. Allergy and Immunology. National guidelines. Quick Edition / ed. R.M. Haitov, N.I. Ilyina. – Moscow: GEOTAR-Media, 2013. – 640 p. (in Russian)

3. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2011. / Ed. A.S. Belevsky. – Moscow: Russian Respiratory Society, 2012. – 108 p. (in Russian)

4. Ilyina N.I., Latysheva T.V., Myasnikova T.N., et al. Drug allergy. Guidelines for doctors (Part 2) // Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal. – 2013. – №6. – P.25-37. (in Russian)

5. Kozlova E.I. Mikogennaya allergy residents premises affected mikromitsetami: Thesis PhD (Medicine). – St. Petersburg, 2008. – 22 p. (in Russian)

6. Kopeikina S.M., Landyshev Yu.S. Basophil activation test *in vitro* diagnosis of hypersensitivity to beta-lactam antibiotics in patients with bronchial asthma // Bulletin fiziologii i patologii dyhanii. – 2015. – Is. 56. – P.32-36. (in Russian)

7. Kopeikina S.M., Landyshev Yu.S. Possible methods of *in vitro* diagnostics to identify intolerance to beta-lactam antibiotics in patients with bronchial asthma // Bulletin fiziologii i patologii dyhanii. – 2015. – Is. 57. – P.20-24. (in Russian)

8. Kulaga V.V., Romanenko I.M., Afonin S.L., et al. Allergy and

fungal diseases. Guide for physicians. – Lugansk: Elton-2, 2005. – 520 p. (in Russian)

9. Tsarev S.V., Haitov M.R. Allergens fungi // Doktor.ru. – 2009. – №2. – P.29-33. (in Russian)

10. Tsarev S.V. Allergy to micromycetes // Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal. – 2010. – №1. – P.5-16. (in Russian)

11. Fukutomi Y., Taniguchi M. Sensitization to fungal allergens: Resolved and unresolved issues // Allergol Int. – 2015. – Vol. 64. №4. – P.321-331.

12. Rodriguez-Rajo F.J., Iglesias I., Jato V. Variation assessment of airborne *Alternaria* and *Cladosporium* spores at different bioclimatic conditions // Mycol. Res. – 2005. – Vol. 109. №4. – P.497-507.

13. Shelton B.G., Kirkland K.H., Flanders W.D., et al. Profiles of airborne fungi in buildings and outdoor environments in the United States // Appl. Environ. Microbiol. – 2002. – Vol. 68. №4. – P.1743-1753.

14. Stark P.C., Burge H.A., Ryan L.M., et al. Fungal levels in the home and lower respiratory tract illnesses in the first year of life // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 168. №2. – P.232-237.

15. Vesper S.J., Wymer L.J., Meklin T., et al. Comparison of populations of mould species in homes in the UK and USA using mould-specific quantitative PCR // Lett. Appl. Microbiol. – 2005. – Vol. 41. №4. – P.367-373.

## Информация об авторах:

Копейкина Светлана Михайловна – аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии, e-mail: sveta944102921@rambler.ru; Ландышев Юрий Сергеевич – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии.

## Information About the Authors:

Kopeikina Svetlana – post-graduate student department of hospital treatment with a course of Pharmacology, e-mail: sveta944102921@rambler.ru; Landyshev Yuri – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Hospital Therapy with a course of pharmacology.

© ЕРКЕГУЛ С., ТАРМАЕВА И.Ю., САВЧЕНКОВ М.Ф. – 2015

УДК: 613.6:625.1(517.3)

## СОДЕРЖАНИЕ МАКРО- И МИКРОНУТРИЕНТОВ В РАЦИОНЕ ПРОВОДНИКОВ ПАССАЖИРСКИХ ВАГОНОВ ЖЕЛЕЗНОЙ ДОРОГИ МОНГОЛИИ

Еркегул Сандалхан<sup>1</sup>, Инна Юрьевна Тармаева<sup>2</sup>, Михаил Федосович Савченков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Центральная больница Улан-Баторской железной дороги, Монголия, гл. врач – д.м.н., проф. Б. Батболд;

<sup>2</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра гигиены труда и гигиены питания, зав. – д.м.н., проф. Е.П. Лемешевская, кафедра общей гигиены, зав. – член-корр. РАН, проф. В.С. Рукавишников)

**Резюме.** В результате проведенного исследования установлено, что рационы питания 123 проводников пассажирских вагонов на железной дороге Монголии не соответствуют гигиеническим требованиям. Национальные особенности питания и, в частности, систематическое употребление мясных продуктов приводит к избытку энергии, основных макронутриентов. Потребление железа, калия, магния, фосфора и витаминов С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, РР находится ниже суточной нормы.

**Ключевые слова:** питание проводников Монголии, макро- и микронутриенты, железнодорожники.

## THE CONTENT OF MACRO AND MICRONUTRIENTS IN THE DIET OF CONDUCTORS OF PASSENGER CARS OF MONGOLIAN RAILWAY

**Summary.** The study revealed that diets of 123 conductors of passenger cars on the railway of Mongolia do not meet hygiene requirements. National eating habits and, in particular, the systematic use of meat products lead to an excess of energy, the main macronutrients. Consumption of iron, potassium, magnesium, phosphorus, and vitamins C and B1, B2, PP is below the daily standard.

**Key words:** nutrition of conductors in Mongolia, macro and micronutrients.

Питание – это один из важнейших факторов, определяющих здоровье населения. Неадекватное, несбалансированное питание приводит к возникновению многих заболеваний, среди которых наиболее распространенными являются ожирение, атеросклероз, сахарный диабет, болезни органов пищеварения и другие [1,2,5,6]. Обеспечение нормальных процессов обмена веществ в значительной мере зависит от достаточного поступления пищевых веществ и их правильного качественного соотношения, соответствующего физиологическим особенностям организма [8]. Монголы с давних пор вели кочевой образ жизни, в связи с чем, основной отраслью производства являлось и остаётся скотоводство. Пищевой рацион монголов традиционно определяется продуктами скотоводства. Это мясо (в основном баранина, реже говядина и конина) и молочные продукты. В связи с цивилизацией встает вопрос об изменении образа питания. Современный характер питания городского населения характеризуется постоянным присутствием в рационе продуктов животного происхождения и, в большей степени, жиросодержащих продуктов, что значительно превышает энергозатраты. В рационе питания городского населения наряду с мясо-молочными продуктами значительный удельный вес составляют продукты, содержащие в основном простые углеводы [8]. Из-за резкоконтинентального климата Монголии ограничен засев овощей и фруктов, большая часть растительных продуктов импортные, вследствие чего цены на них высокие в связи с низкой платежеспособностью доступность их ограничена для отдельных групп населения [9].

Целью нашего исследования явилась гигиеническая оценка фактического питания проводников пассажирских вагонов железной дороги Монголии.

### Материалы и методы

В исследовании приняли участие 123 проводника пассажирских вагонов железной дороги Монголии (9,7% – мужчины, 90,3% – женщины, медиана возраста 36,0 (19-50) лет). Изучение состояния питания проводилось с использованием компьютерной программы «Анализ состояния питания человека», версия 1,2 (ГУ НИИ питания РАМН, 2003-2005 гг.), основанной на частоте и количестве потребления пищевых продуктов. Полученные данные по содержанию основных макро- и микро-нутриентов (белков, жиров, углеводов) и микроэлементов (витаминов и минеральных элементов) сравнивались с нормативами и с адекватными уровнями потребления и верхними допустимыми уровнями потребления пищевых веществ [3,4].

Данные представлялись в виде медиан (Me) и интерквартильных интервалов ( $Q_1$ – $Q_3$ ). Весь объем гигиенических показателей обработан с помощью пакета программ Excel 2010, IBM SPSSstatistics 19.

### Результаты и обсуждение

В нашем исследовании 3,2% проводников употребляют белка меньше нормативных значений, 10,6% – в пределах допустимой нормы, 86,2% – в избыточном количестве. Избыточное поступление белков, особенно животного происхождения, сочетается с повышенным содержанием нуклеиновых кислот и способствует накоплению в организме продукта обмена пуринов – мочевой кислоты.

В таблице показано среднее потребление основных макро-нутриентов проводниками пассажирских вагонов железной дороги Монголии разных возрастных групп в соотношении с нормативными показателями.

Таблица 1

Потребление основных макро-нутриентов проводниками пассажирских вагонов железной дороги Монголии (Me (Q1–Q3))

Макро-нутриенты	Возрастные группы	Нормативные показатели, г/сутки	Потребление, г/сутки	Потребление у мужчин, г/сутки (n=15)	Потребление у женщин, г/сутки (n=108)
Белки	18-24 лет	97(муж) 76(жен)	139,86 (94,72-230,21)	187,26 (140,09-230,21)	127,17 (94,72-189,68)
	25-50 лет	93(муж) 73(жен)	142,31 (100,34-217,86)	190,43 (124,82-217,86)	118,21 (100,34-201,3)
Жиры	18-24 лет	72(муж) 57(жен)	128,8 (100,71-189,26)	159,7 (136,96-189,26)	105,7 (100,71-165,03)
	25-50 лет	68(муж) 54(жен)	132,43 (99,7-148,2)	151,8 (99,7-160,6)	135,9 (102,9-148,2)
Углеводы	18-24 лет	389(муж) 306(жен)	599,06 (199,2-707,59)	561,52 (295,59-702,7)	615,01 (199,2-707,6)
	25-50 лет	372(муж) 294(жен)	486,54 (254,6-589,3)	432,5 (254,6-478,3)	542,1 (502,5-589,3)

При анализе жирового компонента рациона было выявлено, что содержание общего жира, насыщенных жирных кислот и холестерина в рационе превышало рекомендуемые нормы. Доля полиненасыщенных жирных кислот в норме рекомендуется на уровне 10% от общего жира, в нашем случае она составляет 7,8% в общем и 6,7% – у мужчин, 8,3% – у женщин.

При анализе обеспеченности рационов углеводами обращает на себя внимание низкое содержание в рационе питания обследуемых пищевых волокон. Пищевые волокна способствуют связыванию и выведению из организма отдельных пищевых и токсических веществ, минеральных соединений, желчных кислот [3]. Человек должен получать 20 г пищевых волокон в сутки [4]. По нашим исследованиям содержание пищевых волокон составляет 11,5±7,4 г, то есть 57,5%. У женщин потребление пищевых волокон больше, чем у мужчин (18,5±15,2 г у женщин и 10,7±5,5 г у мужчин).

Наиболее благоприятным соотношением белков, жиров и углеводов считается 1:1,1:4,8 [3,4]. В нашем исследовании соотношение белков, жиров и углеводов в рационе составило 1,5:1,9:5,6 у мужчин и 1,4:1,8:6,0 у женщин.

По расчёту энергетическая ценность питания проводников в среднем находилась в пределах 3669,46±65,6 ккал/сутки. У мужчин она составляла 4133,04±87,5 ккал/сутки, у женщин – 3403,1±15,8 ккал/сутки.

Физиологическая потребность в железе – 8 мг/сутки (для мужчин) и 18 мг/сутки (для женщин) [4], в нашем исследовании установлено поступление железа в организм на уровне 7,6±2,25 мг в среднем, 7,7±3,68 мг у мужчин и 7,2±1,2 мг – у женщин. Физиологическая потребность в калии для взрослых – 2500 мг/сутки

[3]. У наших участников исследования содержание кальция составляет  $1945,65 \pm 4,48$  мг, что составляет 77,8% от суточной потребности (у мужчин  $1672,06 \pm 1,67$  мг, у женщин  $1559,01 \pm 3,49$  мг). Уточненная физиологическая потребность кальция – 1000 мг/сутки [4]. В нашем исследовании уровень кальция составлял  $1088,84 \pm 0,14$  мг (у мужчин  $923,35 \pm 4,34$  мг и  $1012,13 \pm 2,9$  мг – у женщин). Физиологическая потребность магния для взрослых – 320-420 мг/сутки в зависимости от возраста [4]. В нашем исследовании содержание магния в среднем составило  $217,03 \pm 6,7$  мг ( $206,9 \pm 0,98$  мг у мужчин;  $230,56 \pm 3,5$  мг – у женщин). Уточненная физиологическая потребность фосфора для взрослых – 700 мг/сутки [4]. По нашему исследованию содержание фосфора в составе пищи  $454,21 \pm 1,17$  мг, у мужчин  $498,48 \pm 4,9$  мг, у женщин –  $444,02 \pm 6,4$  мг.

Физиологическая потребность витамина А для взрослых – 600 мкг рет. экв./сутки. Верхний допустимый уровень потребления – 1000 мкг рет. экв./сутки. В нашем исследовании в среднем обеспечение витамином А находилось в пределах  $568,3 \pm 7,56$  мкг рет. экв. ( $637,1 \pm 6,37$  мкг рет. экв у мужчин и  $487,88 \pm 1,19$  мкг рет. экв у женщин). Физиологическое поступление витамина В<sub>1</sub> с пищей должно составлять 1,1-1,3 мг в сутки (согласно физиологическим нормам), в нашем же исследовании содержание этого витамина составляет в среднем  $0,8 \pm 0,62$  мг (0,65-1,2), мужчины ( $0,8 \pm 0,95$ ) употребляет с пищей чуть больше, чем женщины ( $0,51 \pm 0,35$ ), причём у обоих полов поступление витамина В<sub>1</sub> с пищей находится в недостаточном количестве. Потребность в витамине С составляет 75-90 мг в сутки [5]. В наших исследованиях содержание витамина С в среднем составляет  $61,52 \pm 3,72$  мг ( $39,71-103,7$ ), у мужчин  $44,75 \pm 4,5$ , а у женщин  $51,52 \pm 5,4$ , причём у обоих полов поступление витамина С с пищей недостаточное. По гигиеническим требованиям потребность в витамине РР – 13-17,1 мг/сутки [4]. В наших исследованиях содержание этого витамина составляет  $10,81 \pm 5,45$  ( $9,08-17,34$ ). Поступление

витамина РР с пищей меньше нормативного показателя. Физиологическая потребность в витамине В<sub>2</sub> составляет 1,2-1,6 мг [6]. Его содержание в пищевых рационах составляет в среднем  $0,99 \pm 0,28$  ( $0,75-1,64$ ) мг ( $0,81 \pm 0,75$  мг у мужчин и  $0,93 \pm 0,52$  мг у женщин).

Следует отметить, что наивысшая обеспеченность макронутриентами наблюдалась в возрастной группе 25-50 лет. Национальные особенности питания и, в частности, систематическое употребление мясных продуктов приводит к избытку энергии, основных макронутриентов. Увеличивается потребление углеводов за счет простых углеводов. Эти особенности питания могут послужить фактором риска развития ожирения, заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета. Из-за недостаточного количества полиненасыщенных жирных кислот возрастает риск гиперхолестеринемии и сердечно-сосудистых заболеваний. Недостаточное поступление витаминов приводит к состоянию гиповитаминоза. Недостаток пищевых волокон способствует развитию ожирения. Таким образом, на основании проведенных исследований можно заключить, что рационы питания обследованных нами проводников пассажирских вагонов не соответствуют гигиеническим требованиям, и возникает необходимость в коррекции рациона питания.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 16.04.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Барановский А.Ю. Диетология. – СПб., 2012. – 1024 с.
2. Мартинчик А.Н., Маев И.В., Петухов А.Б. Питание человека: учеб. пособие для медицинских вузов. – М., 2002. – С.42-43, 83-86.
3. Нормы физиологических потребностей в энергиипищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: Методические рекомендации 2.3.1. 2432-08. – М., 2008. – 36 с.
4. Нормы физиологических потребностей пищевых веществ населения Монголии: Методическая рекомендация. – Улан-Батор., 2009. – 12 с.
5. Савченков М.Ф. Здоровье населения и окружающая среда // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – Т. 94. №3. – С.124-127.
6. Савченков М.Ф., Соседова Л.М. и др. Важнейшие вопро-

сы сохранения здоровья и долголетия // Альманах сестринского дела. – 2011. – Т. 4. №1-2. – С.4-13.

7. Спиридонов А.М., Сазонова О.В., Березин И.И. Разбалансированность питания – универсальный фактор в возникновении заболеваний внутренних органов // Гигиена и санитария. – 2009. – №1. – С.42.

8. Энхтунгалаг Б., Нарантуяа Л., Баттомор Д. и др. Биеийн жингийн индексийг орхийн хооллолтой холбон судалсан дун // Эрдэм шинжилгээний бүтээлийн эмхтгэл-3. – Улан-Батор, 2003. – С.253-271.

9. Mongolian STEPS survey on the prevalence of noncommunicable diseases and injury risk factors 2009. World Health Organization, in collaboration with Ministry of Health Mongolia, Millenium Challenge Account Mongolia and Public Health Institute Mongolia. – Ulanbaatar, 2010. – P.5-20.

## REFERENCES

1. Baranowski A.Yu. Dietetics. – St. Petersburg, 2012. – 1024 p. (in Russian)
2. Martinchik A.N., Maiev I.V., Petukhov A.B. Human nutrition: study guide for medical schools. – Moscow, 2002. – P.42-43, 83-86. (in Russian)
3. Norms of physiological needs in various substances energiiipischevyh grup puble Russian Federation: Guidelines 2.3.1. 2432-08. – Moscow, 2008. – 36 p. (in Russian)
4. Standards physiological needs nutrients Mongolian population: guidelines. –Ulaanbaatar, 2009. – 12 p. (in Mongolian)
5. Savchenkov M.F. Public health and environment // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2010. – Vol. 94. №3. – P.124-127. (in Russian)
6. Savchenkov M.F., Sosedova L.M., Kalyagin A.N., et al. The

most important issues of preservation of health and longevity // Al'manah sestringogo dela. – 2011. – Vol. 4. №1-2. – P.4-13. (in Russian)

7. Spiridonov A.M., Sazonov O.V., Berezin I.I. Power imbalances – universal factor in the occurrence of diseases of internal organs // Gigena I Sanitariya. – 2009. – №1. – P.42. (in Russian)

8. Enhtungalag B., Narantuyaa L., Battomor D., et al. Bieiyin zhingiyin indeksiyg orhiyn hoolloltoy holbon sudalsan dun // Erdem shinzhilgeeny buteeliyn emhtgel-3. – Ulaanbaatar, 2003. – P.253-271. (in Mongolian)

9. Mongolian STEPS survey on the prevalence of noncommunicable diseases and injury risk factors 2009. World Health Organization, in collaboration with Ministry of Health Mongolia, Millenium Challenge Account Mongolia and Public Health Institute Mongolia. – Ulaanbaatar, 2010. – P.5-20. (in Mongolian)

**Информация об авторах:**

Еркегул Сандалхан – аспирант, заведующая поликлиникой центральной больницы Улан-Баторской железной дороги, e-mail: s\_erkegul@yahoo.com; Тармаева Инна Юрьевна – профессор кафедры гигиены труда и гигиены питания ИГМУ, д.м.н., e-mail: t38\_69@mail.ru; Савченков Михаил Федосович – д.м.н., профессор, академик РАН, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Иркутский государственный медицинский университет.

**Information About the Authors:**

Yerkyegul Sandalkhan – Head of Outpatients Ulaanbaatar railway Hospital, e-mail: s\_erkegul@yahoo.com; Tarmaeva Inna Y. – MD, PhD, DSc, professor hygiene of labor and nutrition department, e-mail: t38\_69@mail.ru; Savchenkov Mikhail F. – MD, PhD, DSc, professor, academician of the Russian Academy of Sciences.

© КАРАСЬКОВ А.М., ЩАРИФУЛИН Р.М., БОГАЧЕВ-ПРОКОФЬЕВ А.В., ДЕМИН И.И., ЖЕЛЕЗНЕВ С.И., ОПЕН А.Б. – 2015  
УДК: 616.126.52-089:611.132.1-089:615.036

**СРАВНЕНИЕ СРЕДНЕ-ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОЦЕДУРЫ РОССА И ОПЕРАЦИИ БЕНТАЛЛ-ДЕ БОНО ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ПОРОКАМИ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА И СОПУТСТВУЮЩИМ РАСШИРЕНИЕМ ВОСХОДЯЩЕЙ АОРТЫ**

*Александр Михайлович Караськов, Равиль Махарамович Шарифулин,  
Александр Владимирович Богачев-Прокофьев, Игорь Иванович Демин,  
Сергей Иванович Железнев, Александр Борисович Опен*

(Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина, директор – д.м.н., проф., акад. РАН А.М. Караськов, центр новых хирургических технологий, руководитель – д.м.н. А.В. Богачев-Прокофьев)

**Резюме.** Целью данного проспективного исследования было сравнение результатов процедуры Росса и операции Бенталл-Де Боно при лечении пациентов с пороками аортального клапана и сопутствующим расширением восходящего отдела аорты. С помощью методики «propensity score matching» были сформированы две группы по 42 пациента в каждой. Не получено статистически значимых различий по показателям ранней и отдаленной летальности. Выявлено, что начиная с 12 месяцев после операции наблюдается статистически значимое уменьшение частоты протез-зависимых осложнений после процедуры Росса в сравнении с операцией Бенталл-Де Боно (свобода от осложнений в период 12-36 месяцев составила 100% и  $84,2 \pm 7,3\%$  для группы процедуры Росса и операции Бенталл-Де Боно, соответственно,  $p=0,04$ ). Качество жизни (по опроснику SF-36) пациентов после процедуры Росса была выше, статистически значимые различия получены для показателя физического функционирования (для процедуры Росса 85 (72,5;90), операции Бенталл-Де Боно – 80 (65;85),  $p=0,02$ ) и психического здоровья (для процедуры Росса 80 (70;84), операции Бенталл-Де Боно – 68 (64;76),  $p=0,02$ ).

**Ключевые слова:** аортальный порок, аневризма восходящей аорты, процедура Росса, операция Бенталл-Де Боно.

**COPMARISON OF MEAN REMOTE RESULTS OF THE ROSS PROCEDURE AND THE BENTALL-DE BONO OPERATION IN PATIENTS WITH AORTIC VALVE DISEASE AND CONCOMITANT ASCENDING DILATATION**

*A.M. Karaskov, R.M. Sharifulin, A.V. Bogachev-Prokophiev, I.I. Demin, S.I. Zheleznev, A.B. Open*  
(New Surgical Technology Centernamed after Academician Ye. Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology, Russia)

**Summary.** The aim of this prospective study was to compare the results of the Ross procedure versus Bentall-de Bono operation in patients with aortic valve disease and concomitant ascending aorta dilatation. Using «propensity score matching» two groups were obtained (42 patients in each group). There were no differences in early and late mortality. Since 12 months after surgery the rate of valve-related events was significantly lower in the Ross group (the freedom from valve-related events between 12-36 months postoperatively was 100% after the Ross procedure and  $84,2 \pm 7,3\%$  after the Bentall operation,  $p=0.04$ ). The quality of life (SF-36 questionnaire) was higher after the Ross procedure. The differences were significant for physical functioning (85 (72,5; 90) vs. 80 (65; 85),  $p=0,02$ ) and mental health ( 80 (70; 84) vs. 68 (64; 76),  $p=0,02$ ).

**Key words:** aortic valve disease, ascending aorta aneurysm, the Ross procedure, the Bentall-de Bono operation.

В настоящее время в развитых странах пороки аортального клапана вышли на первое место в структуре патологии клапанного аппарата сердца [17]. В Российской Федерации в 2013 г. хирургические вмешательства на аортальном клапане составили 39% от всех операций при пороках клапанов сердца [1]. Пороки аортального клапана в 15% случаев сочетаются со значительным расширением восходящего отдела аорты [9,13]. При двустворчатом аортальном клапане расширение восходящей аорты может отмечаться в 40-80% случаев [14]. Согласно современным рекомендациям Европейского общества кардиологов, при наличии выраженного аортального порока и диаметре аорты более 45 мм следует рассмотреть возможность одновременно протезирования аортального клапана и восходящей аорты [10]. Наиболее распространенной методикой является операция Бенталл-Де Боно, главный недостаток которой связан с имплантацией механического протеза

и, как следствие, необходимостью пожизненной антикоагулянтной терапии.

Альтернативной технологией является замещение аортального клапана и восходящей аорты легочным аутографтом (процедура Росса). Данная методика обладает рядом преимуществ над протезированием аортального клапана механическим протезом: великолепные гемодинамические характеристики аутографта, свобода от антикоагулянтной терапии, меньший риск тромбозов, тромбоэмболических, геморрагических и инфекционных осложнений, более высокое качество жизни в послеоперационном периоде [6,8,15]. Однако применение процедуры Росса при наличии сопутствующей аневризмы восходящей аорты ограничено единичными кардиохирургическими центрами с противоречивыми результатами [6]. В доступной литературе не существует крупных исследований по сравнению результатов операций Росса и Бенталл-Де Боно. К настоящему

времени в нашем Институте накоплен наибольший в России опыт выполнения процедуры Росса [2,3,4], в том числе и у пациентов с сопутствующей аневризмой восходящей аорты. Данная работа посвящена сравнительному анализу применения процедуры Росса и операции Бенталл-Де Боно при лечении пациентов с пороками аортального клапана и сопутствующим расширением восходящего отдела аорты.

### Материалы и методы

В данное проспективное когортное исследование включено 123 пациента с пороками аортального клапана и расширением восходящей аорты, которым в период с сентября 2011 г. по сентябрь 2014 г. в центре Новых хирургических технологий «ННИИПК им. Е.Н. Мешалкина» выполнено хирургическое лечение. Критериями включения были: возраст старше 18 лет; гемодинамически значимый порок аортального клапана; диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы  $\geq 45$  мм, добровольное информированное согласие на данное исследование. Критериями исключения: пороки митрального и трикуспидального клапанов, требующие их протезирования; распространение аневризмы на дугу аорты; диссекция аорты с распространением на дугу; выраженное нарушение сократительной функции левого желудочка (ФВ  $\leq 30\%$ ). Процедура Росса выполнена 76 пациентам, операция Бенталл-Де Боно – 47. Исходная характеристика пациентов представлена в таблице 1. Для получения сопоставимых групп была применена методика «propensity score matching» с учетом 17 предоперационных параметров (C-statistic=0,81). В дальнейшем проведен сравнительный анализ двух групп (по 42 пациента в каждой): группа I (процедура Росса), группа II (операция Бенталл-де Боно) (табл. 1).

с использованием техники «total root replacement».

У пациентов с аневризмой восходящей аорты необходимо получение легочного аутографта оптимальной для, достаточной для полного замещения аневризматически измененной аорты. С этой целью легочная артерия пересекалась непосредственно перед бифуркацией. В случае локализации аневризмы на уровне корня, либо проксимальной трети восходящей аорты длины легочного аутографта было достаточно для полного замещения резецированного участка аорты. При распространении аневризмы на дистальные отделы восходящей аорты выполнялась редукция расширенного участка аорты либо использовалась для замещения аорты вставка из сосудистого протеза. Дилатация фиброзного кольца (ФК) аортального клапана ( $\geq 27$  мм) отмечена у 29 (69%) пациентов. Показаниями к редукции ФК считали диаметр фиброзного кольца аортального клапана  $\geq 27$  мм или превышение диаметра фиброзного кольца легочной артерии на 2 мм. Аннулопластика аортального клапана выполнена 13 пациентам: комиссуральная пликация ФК отдельными П-образными швами в 11 случаях и с использованием непрерывным швом по периметру фиброзного кольца в двух. Применение комиссуральной пликации является простым и эффективным методом, позволяющим редуцировать фиброзное кольцо аортального клапана до необходимого размера.

Операция Бенталл-Де Боно выполнялась в модификации Kouchouk с использованием клапаносодержащих кондуитов «МедИнж» (НПП «МедИнж», г. Пенза).

Всем пациентам трансторакальную ЭХО КГ выполняли перед операцией, при выписке и при ежегодном обследовании. Для оценки качества жизни использовался опросник SF-36. Анкетирование проводилось накануне операции, в дальнейшем – при ежегодном обследовании. После выписки обследование прошли 40 (97,5%)

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп

	До «propensity matching»			После «propensity matching»		
	Процедура Росса	Процедура Бенталл	p	Процедура Росса (группа I)	Процедура Бенталл (группа II)	p
Количество	76	47		42	42	
Возраст, лет	52,1±10,1	55,4±9,8	0,08	52,2±10,2	54,5±9,9	0,28
Пол: муж	67 (88,2%)	34 (72,3%)	0,03	34 (81,0%)	31 (73,8%)	0,8
жен	9 (11,8%)	13 (27,7%)		8 (19,0%)	11 (26,2%)	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,2±3,9	29,1±5,9	0,04	27,2±4,0	29,1±5,7	0,08
ФК СН (по NYHA), n (%)						
I	2 (2,6%)	1 (2,1%)	0,67	1 (2,4%)	1 (2,4%)	0,48
II	28 (36,8%)	13 (27,7%)	0,29	12 (28,6%)	11 (26,2%)	1
III	44 (57,9%)	33 (70,2%)	0,17	28 (66,7%)	30 (71,4%)	0,89
IV	2 (2,6%)	0	0,38	1 (2,4%)	0	1
Гемодинамический вариант порока АОК, n (%):						
Стеноз	30 (39,5%)	10 (21,3%)	0,04	14 (33,3%)	8 (19,0%)	0,29
Недостаточность	34 (44,7%)	29 (61,7%)	0,07	20 (47,6%)	26 (61,9%)	0,46
Сочетанный	12 (15,8%)	8 (17,0%)	0,86	8 (19,0%)	8 (19,0%)	0,8
ФВ ЛЖ, %	59,2±13,7	58,9±10,9	0,9	61,7±11,3	59,6±9,7	0,38
ИКДО, мл/мл	96,6±49,6	104,6±46,2	0,38	91,1±49,4	97,2±39,6	0,53
ИММЛЖ, г/мл	240,6±68,6	224,1±85,3	0,26	240,1±66,5	222,5±75,2	0,27
Восходящая аорта, мм	52,1±7,9	55,3±11,4	0,07	53,6±8,9	54,9±9,6	0,52
Ритм, n (%):						
синусовый	68 (89,5%)	41 (87,2%)	0,7	39 (92,9%)	37 (88,1%)	0,91
Фибрилляция предсердий	7 (9,2%)	6 (12,8%)	0,53	2 (4,8%)	5 (11,9%)	0,45
ЭКС	1 (1,4%)	0	0,62	1 (2,4%)	0	1
Сопутствующая патология, n (%)						
ИБС	8 (10,5%)	8 (17%)	0,3	4 (9,5%)	6 (14,3%)	0,75
МН	3 (3,9%)	7 (14,9%)	0,07	2 (4,7%)	6 (14,3%)	0,29
АГ	42 (55,3%)	29 (61,7%)	0,48	23 (54,8%)	25 (59,5%)	0,83
Инсульт в анамнезе	1 (1,3%)	1 (2,1%)	0,72	1 (2,4%)	1 (2,4%)	0,48
Сахарный диабет	1 (1,3%)	2 (4,3%)	0,3	1 (2,4%)	1 (2,4%)	0,48
ХОБЛ	3 (3,9%)	3 (6,4%)	0,5	2 (4,8%)	2 (4,8%)	0,62
ХПН	2 (2,6%)	3 (6,4%)	0,31	0	2 (4,8%)	0,48

Использовалась стандартная срединная стернотомия. Для защиты миокарда применяли «Custodiol» («Dr. Kohler Pharma», «Alsbach-Hahnlein», Германия). Во всех случаях осуществлялась канюляция восходящего отдела аорты. Процедура Росса у всех пациентов выполнена

пациентов в группе I и 41 (97,6%) в группе II. В каждой из групп из исследования было потеряно по одному пациенту. Средний срок наблюдения между группами не различался: 23,1±12,2 месяцев для группы I и 20,0±10,1 месяцев для группы II (p=0,21).

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью пакета программы «Statistica 10.0». Методика «Propensity scoring and matching» выполнялась с применением алгоритма «ближайший сосед» при соотношении «случай-контроль» равном 1:1. Для этих целей использовался пакет программного обеспечения «Metafor» (Версия: 1.9-7) для языка статистического программирования «R» (R Core Team (2014)). Результаты представлены как среднее и стандартное отклонение (при нормальном распределении количественных признаков); медиана и 25-й, 75-й процентили (при распределении, отличающемся от нормального) или абсолютных и относительных частот (для качественных признаков). Межгрупповое

сравнение параметров до проведения «propensity matching» выполнялось с помощью t-критерия, критерия Манна-Уитни и  $\chi^2$ -квадрат. Для сравнения групп после «propensity matching» использовались: t-критерий для зависимых переменных, критерии Уилкоксона и МакНемара. Вычисление выживаемости, свободы от осложнений проводилось по методике Каплан-Майера, сравнение – с помощью Log-rank теста. Для оценки факторов, оказывающих влияние на показатели качества жизни пациентов после операции, а также на процессы послеоперационного ремоделирования левого желудочка, использовалась линейная регрессионная модель. Статистически значимыми считались различия данных при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В группе I госпитальная летальность составила 2,4% (1 пациент), в группе II таковой не было. Различий по данному показателю между группами не выявлено ( $p=1,0$ ).

В каждой из групп в отдаленном периоде зафиксировано по три летальных случая. Выживаемость через 36 месяцев (с учетом госпитальной летальности) для группы I составила  $87,3 \pm 6,2\%$ , для группы II –  $89,6 \pm 5,8\%$  и статистически значимо не различалась между группами (log-rank test,  $p=0,76$ ) (рис. 1).

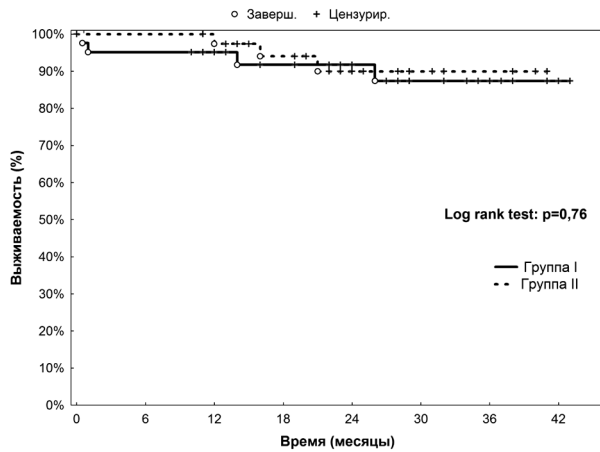


Рис. 1. Сравнение кривых выживаемости.

В группе II за период наблюдения выявлен один случай раннего протезного инфекционного эндокардита. К концу срока наблюдения большинство пациентов в группе I были свободны от приема варфарина (32,78% пациента). В обеих группах случаев тромбоза протезов не было зафиксировано. У 5 пациентов группы II течение послеоперационного периода осложнилось нарушением мозгового кровообращения: в 2 случаях инсультом, в трех – транзиторной ишемической атакой (ТИА). У одного пациента в группе I отмечен инсульт, еще у одного – ТИА. По частоте нарушений мозгового кровообращения группы статистически значимо не различались ( $p=0,45$ ). В группе II большие геморрагические события (потребовавших госпитализации, гемотрансфузий), зарегистрированы у 3 пациентов, в группе I таких осложнений не было ( $p=0,25$ ). Общая свобода от

протез-зависимых осложнений (тромбоэмболические, большие геморрагические осложнения, инфекционный эндокардит) через 36 месяцев для группы I составила  $94,8 \pm 3,6\%$ , для группы II –  $77,5 \pm 7,7\%$  ( $p=0,08$ ) (рис. 2). Следует отметить, что с 12 месяцев различие между кривыми становилось статистически значимым (в период 12-36 месяцев после операции свобода от осложнений составила 100% и  $84,2 \pm 7,3\%$  для I и II группы, соответственно,  $p=0,04$ ).

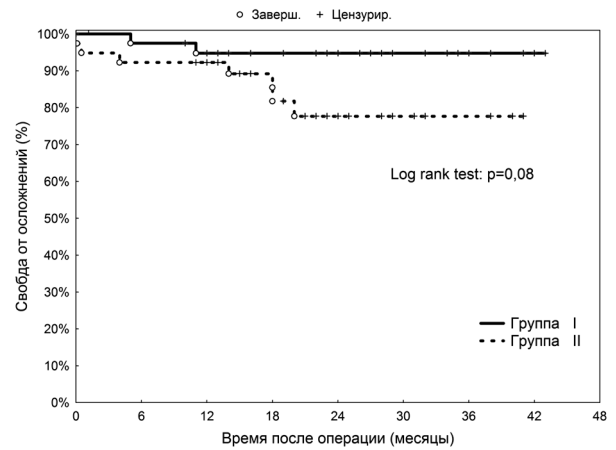


Рис. 2. Сравнение свободы от протез-зависимых осложнений.

В группе I трем пациентам по поводу дисфункции аутографта (выраженная недостаточность) выполнено репротезирование аортального клапана механическим протезом. В группе II повторных операций не было. Свобода от реопераций через 36 месяцев в группе I составила  $90,9 \pm 5,1\%$ , в группе II – 100% ( $p=0,08$ ).

При оценке данных Эхо КГ отмечено, что процессы послеоперационного ремоделирования в обеих группах не различались как у пациентов с аортальным стенозом, так и с аортальной недостаточностью. У пациентов с исходной аортальной недостаточностью отмечена значимая редукция полости и регресс массы миокарда левого желудочка (ЛЖ), у пациентов с аортальным стенозом – регресс массы миокарда ЛЖ (табл. 2).

При проведении многофакторного регрессионного анализа (табл. 3) выявлено, что на регресс гипертрофии миокарда и редукцию полости ЛЖ в послеоперационном периоде оказывали влияние исходные значения ФВ ЛЖ, ИММЛЖ, ИКДО, транспротезный градиент и на-

Таблица 2

Динамика данных ЭХО КГ в послеоперационном периоде

Показатели	До операции			Отдаленный период		
	группа I	группа II	p	группа I	группа II	p
<b>Пациенты с аортальным стенозом</b>						
N	16	11		13	10	
ИКДР, см/м <sup>2</sup>	2,3 (2,0;2,6)	2,4 (2,1;2,5)	0,68	2,3 (2,3;2,5)	2,3(2,1;2,4)	0,31
ИКСП, см/м <sup>2</sup>	1,6 (1,2;1,7)	1,4 (1,2;1,5)	0,97	1,6 (1,4; 1,8)	1,3 (1,2; 1,5)	0,15
ИКДО, мл/м <sup>2</sup>	49,1 (42,5; 55,1)	55,5 (51,1; 60,1)	0,12	48,4 (44,9; 64,4)	52,2 (44,3;60,1)	0,96
ИКСО, мл/м <sup>2</sup>	15,1 (11,6; 21,9)	16,4 (14,1; 19,7)	0,77	16,7 (14,1; 18,7)	16,8 (14,6; 21,7)	0,47
ФВ, %	69,5 (60,5;73,5)	65 (62;71)	0,58	64 (60;66)	67 (64;70)	0,1
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	389,9 (364,3;491,8)	181,9 (167,5;227,7)	0,44	100,8 (90,8; 114,1)*	113,5 (104,4; 117,5) *	0,14
<b>Пациенты с аортальной недостаточностью</b>						
N	23	27		21	24	
ИКДР, см/м <sup>2</sup>	3,3 (2,9; 3,8)	3,2 (2,8; 3,7)	0,7	2,7 (2,4;2,9) *	2,7 (2,4;2,8) *	0,95
ИКСП, см/м <sup>2</sup>	2,3 (1,8; 2,5)	2,2 (1,6; 2,4)	0,35	1,8 (1,5; 1,9)	1,7 (1,5; 2,1)	0,59
ИКДО, мл/м <sup>2</sup>	112,4 (98,9; 148,1)	117,6 (98,3; 131,3)	0,97	63,1 (56,2; 79,8) *	60,3 (50,5; 77,3) *	0,29
ИКСО, мл/м <sup>2</sup>	55,8 (33,2; 76,3)	50,9 (41,9; 58,7)	0,68	22,7 (19,1; 40,4) *	23,3 (18; 23,9) *	0,95
ФВ, %	56 (47; 64)	58 (51; 63)	0,33	61 (52; 66)	56 (51,5; 66,0)	0,83
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	260,3 (228,8; 286,4)	238,9 (188,4; 257,9)	0,1	121,9 (108,0; 154,4) *	130,3 (115,1; 168,9) *	0,31

Примечания: p- сравнение между группами; \* -  $p < 0,05$  (при сравнении с показателями до операции).



личие регургитации на протезе в послеоперационном периоде.

При оценке динамики размеров аутографта/аорты в группе I за период наблюдения отмечено, что статистически значимых изменений в сравнении с данными при выписке не было. В отдаленном периоде 9 пациентов имели диаметр на уровне аутографта и восходящей аорты более 40 мм. Однако ни в одном случае не наблюдалось расширения более 45 мм.

При оценке качества жизни пациентов в послеоперационном периоде с использованием опросника SF 36 отмечено, что в группе I качество жизни было выше, чем в группе II по всем показателям, однако статистически значимая разница получена только для физического функционирования и психического здоровья (табл. 4).

При проведении многофакторного линейного регрессионного анализа, выявлено, что наиболее значимым предиктором ухудшения качества жизни в отдаленном послеоперационном периоде является возникновение протез-зависимых осложнений в послеоперационном периоде (табл. 3).

$p=0,09$ ), на уровне восходящего отдела – 37 (36; 40) мм (при выписке – 37 (36; 38,5),  $p=0,1$ ). Установлено, что применение процедуры Росса у пациентов с сопутствующим расширением аорты не сопровождается увеличением летальности и осложнений в раннем и отдаленном послеоперационных периодах в сравнении с операцией Бенталл-Де Боно.

Одно из самых главных преимуществ процедуры Росса – превосходящая отдаленная выживаемость, сопоставимая с выживаемостью в общей популяции, что подтверждается большим количеством исследований [6,8]. В нашем исследовании срок наблюдения после операции был непродолжительным, поэтому мы не выявили различий между группами по показателю выживаемости.

Тромбоэмболические осложнения и кровотечения являются наиболее частыми осложнениями после протезирования клапанов механическими протезами, их частота составляет 0,9-3,6% / пациент-год [11]. По данным литературы, частота развития тромбоэмболических осложнений и кровотечений после процедуры

Росса ниже, чем после протезирования аортального клапана механическим протезом [6]. В настоящем исследовании свобода от клапан-зависимых осложнений (тромбоз протеза, тромбоэмболии, большие кровотечения, инфекционный эндокардит) за весь период наблюдения статистически значимо не различалась между группами, что можно объяснить непродолжительным сроком наблюдения. Тем не менее,

Анализ факторов, влияющих на ремоделирование левого желудочка и качество жизни в послеоперационном периоде (результаты линейного регрессионного анализа)

Показатель (отдаленный период)	Предикторы	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
		в (95% ДИ)	p	в (95% ДИ)	p
ИММЛЖ	Пол (мужской)	24,4 (-3,7-52,5)	0,09	22,4 (-1,8-46,6)	0,07
	ФВ ЛЖ до операции	-1,7 (-2,8; -0,68)	0,001	-1,1 (-2,1;-0,11)	<b>0,03</b>
	ИММЛЖ до операции	0,32 (0,15-0,49)	<0,001	0,24 (0,08-0,4)	<b>0,004</b>
	АОН $\geq$ умеренная после операции	35,5 (-5,9-76,9)	0,09	43,3 (7,2-79,5)	<b>0,019</b>
	Пиковый транспротезный градиент	1,6 (0,54-2,6)	0,003	1,6 (0,63-2,5)	<b>0,001</b>
ИКДО	ФВ ЛЖ до операции	-0,92 (-1,3; -0,5)	<b>&lt;0,001</b>	-0,54 (-0,91; -0,18)	<b>0,004</b>
	ИКДО до операции	0,27 (0,19-0,36)	<b>&lt;0,001</b>	0,18 (0,08-0,27)	<b>&lt;0,001</b>
	АОН $\geq$ умеренная после операции	20,2 (2,9-37,3)	<b>0,022</b>	21,1 (9,0-33,2)	<b>0,001</b>
Физический компонент здоровья	Возраст	-0,15 (-0,34-0,03)	0,1	-0,21 (-0,37; -0,05)	<b>0,01</b>
	Пол (женский)	-5,1 (-9,8-0,42)	0,03	-4,3 (-8,3-0,32)	<b>0,04</b>
	ФК NYHA до операции	-3,5 (-7,1-0,02)	0,051	-3,3 (-6,4; -0,29)	<b>0,03</b>
	Протез-зависимые осложнения	-9,7 (-15,6; -3,8)	0,002	-11,1 (-16,2; -5,9)	<b>&lt;0,001</b>
Психолог. компонент здоровья	Группа I	2,9 (-0,6-6,5)	0,1	3,6 (-0,07-7,4)	0,054
	ИКДО после операции	0,11 (-0,01-0,22)	0,07	0,11 (0,002-0,22)	<b>0,047</b>

При пороках аортального клапана, сочетающихся с аневризмой восходящей аорты, наиболее часто применяются операция Бенталл-Де Боно. Использование легочного аутографта у пациентов с расширением аорты является дискуссионным, так как, по данным ряда исследований, расширение аорты – фактор риска развития дисфункции аутографта в отдаленном периоде [12].

Результаты нашего исследования демонстрируют, что процедура Росса является эффективным методом коррекции пороков аортального клапана, сочетающихся с расширением восходящего отдела аорты, позволяющим полностью устранить аневризматически расширенный отдел аорты. В послеоперационном периоде не наблюдалось значимого увеличения размеров аутографта и аорты в сравнении с данными при выписке. Диаметр на уровне синусов в отдаленном послеоперационном периоде составил 38 (36; 40) мм (на момент выписки 38 (36,2; 39),

отмечена тенденция к статистически значимому уменьшению частоты протез-зависимых осложнений в группе I (процедура Росса) в сравнении с группой II, начиная с 12-ого месяца послеоперационного наблюдения.

Общезвестно, что после процедуры Росса транспротезный градиент более физиологичен в сравнении

Таблица 4

Сравнение качества жизни

Показатель	До операции			Отдаленный период		
	группа I n=42	группа II n=37	p	группа I n=37	группа II n=38	p
<b>Физический компонент здоровья</b>	40,4(35,5;45,1)	38,4(32,3;43,5)	0,17	50,6 (45,4;54,2)*	46(39,3;52,8)*	0,11
Физическое функционирование	65(55;70)	55 (40;70)	0,32	85 (72,5;90)*	80 (65;85)*	0,02
Ролевое функционирование (физическое состояние)	50(0;75)	25 (0;50)	0,25	75 (37,5;87,5)*	50 (25;75)*	0,22
Интенсивность боли	62(41;74)	61 (41;74)	0,29	84 (74;100)*	74 (52;100)*	0,19
Общее состояние здоровья	50(35;57)	40 (30;52)	0,34	61 (52;71)*	57 (45;72)*	0,57
<b>Психологический компонент здоровья</b>	41,5(37,2;46,9)	40,3 (32;46,5)	0,17	51,5 (47,9;55,8)*	47,3(41,9;55,3)*	0,17
Психическое здоровье	64(52;72)	56 (44;68)	0,23	80 (70;84)*	68 (64;76)*	0,02
Ролевое функционирование (эмоциональное состояние)	66,7(33,3;66,7)	50 (0;66,7)	0,27	66,7 (66,7;100)*	66,7(33,3;100)*	0,3
Социальное функционирование	62,5 (50;75)	62,5 (50;75)	0,61	87,5 (75;100)*	75 (62,5;100)*	0,34
Жизненная активность	55 (45;65)	50 (45;60)	0,23	67,5 (57,5;80)*	67,5 (55;75)*	0,27

Примечание: \* -  $p<0,05$  (при сравнении с показателями до операции).

с протезированием аортального клапана механическим протезом [16]. Тем не менее, нами было установлено, что процессы послеоперационного ремоделирования левого желудочка не зависят от способа коррекции порока аортального клапана и сопутствующей аневризмы аорты. Результаты исследования подтверждаются ли-

тературными данными [7]. Выявлено, что у пациентов после процедуры Росса неполный регресс гипертрофии и редукции полости левого желудочка был связан с возникновением регургитации на аутографте  $\geq$  умеренной степени. У пациентов после операции Бенталл-Де Боно отмечалось снижение скорости и полноты регресса гипертрофии в послеоперационном периоде при увеличении транспротезного градиента.

В ряде работ было продемонстрировано преимущество процедуры Росса над механическим протезом по качеству жизни [5,8,15]. При оценке качества жизни с использованием опросника SF36 мы выявили, что применение процедуры Росса у пациентов с пороками аортального клапана и расширением аорты позволяет улучшить качество жизни в отдаленном послеоперационном периоде в сравнении с операцией Бенталл-Де Боно. Также было установлено, что на показатели качества жизни наибольшее влияние оказывали протез-зависимые осложнения в послеоперационном периоде. Таким образом, превосходство процедуры Росса по показателям физического здоровья обусловлено в том числе меньшим количеством клапанозависимых осложнений (тромбоэмболических и геморрагических) в послеоперационном периоде.

Таким образом, результаты исследования демонстрируют, что процедура Росса является безопасной и эффективной методикой при коррекции пороков аортального клапана с сопутствующим расширением восходящей аорты. Применение процедуры Росса у пациентов с сопутствующим расширением аорты не сопровождается увеличением госпитальной летальности (2,4% для процедуры Росса и 0% для операции Бенталл-Де Боно,  $p=0,5$ ). В отдаленном послеоперационном периоде после процедуры Росса и операции Бенталл-Де Боно не получено статистически значимой разницы по показателям отдаленной выживаемости (через 36 месяцев  $87,3 \pm 6,2\%$  для процедуры Росса и  $89,6 \pm 5,8\%$  для операции Бенталл-Де Боно,  $p=0,76$ ) и свободе от повторных операций (90,9  $\pm$  5,1% и 100%, соответственно,  $p=0,08$ ). По показателю 36-месячной свободы от протез-зависимых (тромбоэмболические, геморрагические, инфекционный эндокардит) осложнений (94,5  $\pm$  3,8% для процедуры Росса и 77,5  $\pm$  7,7% для операции Бенталл-Де

Боно,  $p=0,08$ ) группы не различались, однако, начиная с 12 месяца послеоперационного периода, отмечалось статистически значимое уменьшение частоты протез-зависимых осложнений у пациентов после процедуры Росса (свобода от осложнений в период 12-36 месяцев составила 100% и  $84,2 \pm 7,3\%$ , соответственно,  $p=0,04$ ). В послеоперационном периоде происходит значительное улучшение качества жизни при использовании обеих методик, однако у пациентов после процедуры Росса качество жизни выше, чем после операции Бенталл-Де Боно. Статистически значимые различия получены для показателя физического функционирования (85 и 80 баллов, соответственно,  $p=0,02$ ) и психического здоровья (80 и 68 баллов, соответственно,  $p=0,018$ ) опросника SF 36. При использовании легочного аутографта и клапаносодержащего кондуита для замещения аортального клапана и восходящей аорты наблюдаются значимые процессы послеоперационного ремоделирования левого желудочка, которые не отличаются по выраженности и характеру в обеих группах. У пациентов с исходной аортальной недостаточностью послеоперационное ремоделирование заключается, главным образом, в редукция полости левого желудочка, у пациентов с аортальным стенозом – в регрессе гипертрофии левого желудочка. Предикторами неполного ремоделирования левого желудочка у пациентов после процедуры Росса является возникновение аортальной недостаточности  $\geq$  умеренной, после операции Бенталл-де Боно – высокие значения транспротезного градиента.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 01.06.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия-2013. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2014. – 220 с.
2. Караськов А.М., Демин И.И., Шарифулин Р.М. и др. Различные типы кондуитов для реконструкции пути оттока из правого желудочка при процедуре Росса у взрослых: сравнительный анализ // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2013. – №2. – С.23-27.
3. Караськов А.М., Демин И.И., Шарифулин Р.М. и др. Факторы риска развития дисфункции легочного аутографта после процедуры Росса. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2015. – №2. – С.54-68.
4. Караськов А.М., Шарифулин Р.М., Богачев-Проктоев А.В. и др. Коррекция аортальных пороков в сочетании с расширением восходящей аорты у взрослых пациентов: сравнение процедуры Росса и операции Бенталл-Де Боно // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2015. – №3. – С.50-57.
5. Aicher D., Holz A., Feldner S., et al. Quality of life after aortic valve surgery: replacement versus reconstruction // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2011. – Vol. 142. – P.19-24.
6. Andreas M., Wiedemann D., Seebacher G., et al. The Ross procedure offers excellent survival compared with mechanical aortic valve replacement in a real-world setting // Eur J Cardiothorac Surg. – 2014. – Vol. 46. №3. – P.409-413.
7. Doss M., Wood J.P., Kiessling A.H., Moritz A. Comparative evaluation of left ventricular mass regression after aortic valve replacement: a prospective randomized analysis // J Cardiothorac Surg. – 2011. – Vol. 6. – P.136.
8. El-Hamamsy I., Eryigit Z., Stevens L.M., et al. Long-term outcomes after autograft versus homograft aortic root replacement in adults with aortic valve disease: a randomised controlled trial // Lancet. – 2010. – Vol. 376. – P.524-531.
9. Elkins R.C., Lane M.M., McCue C. Ross procedure for ascending aortic replacement // Ann Thorac Surg. – 1999. – Vol. 67. – P.1843-1845.
10. Erbel R., Aboyans V., Boileau C., et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases // Eur Heart J. – 2014. – Vol. 35. – P.2873-2926.
11. Khan S.S., Trento A., DeRobertis M., et al. Twenty-year comparison of tissue and mechanical valve replacement // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2001. – Vol. 122. – P.257-269.
12. Kouchoukos N.T. Aortic allografts and pulmonary autografts for replacement of the aortic valve and aortic root // Ann Thorac Surg. – 1999. – Vol. 67. – P.1846-1948.
13. Leyh R.G., Hagl C., Kofidis T., et al. Impact of ascending aorta replacement combined with a Ross procedure on autograft root distensibility and function in patients with combined pathology of the aortic valve and ascending aorta // Inter Cardiovasc Thorac Surg. – 2003. – Vol. 2. – P.116-119.
14. Michelena H.I., Desjardins V.A., Avierinos J.F., et al. Natural history of asymptomatic patients with normally functioning or minimally dysfunctional bicuspid aortic valve in the community // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – P.2776-2784.
15. Nötzold A., Hüppe M., Schmidtke C., et al. Quality of life in aortic valve replacement: pulmonary autografts versus mechanical prostheses // J Am Coll Cardiol. – 2001. – Vol. 37. – P.1963-1966.
16. Porter G.F., Skillington P.D., Bjorksten A.R., et al. Exercise hemodynamic performance of the pulmonary autograft following the Ross procedure // J Heart Valve Dis. – 1999. – Vol. 8. – P.516-

521.

17. Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F, et al. Guidelines on

the management of valvular heart disease (version 2012) // Eur Heart J. – 2012. – Vol. 33. №19. – P.2451-2496.

## REFERENCES

1. Bokeria L.A., Gudkov R.G. Cardiovascular surgery-2013. Diseases and anomalies of blood circulation system. – Moscow: Bakoulev SCCV RAMS, 2014. – 220 p. (in Russian)
2. Karaskov A.M., Demin I.I., Sharifulin R.M., et al. Different conduits for the right ventricular outflow tract reconstruction in adults during the Ross procedure // Circulation Pathology and Cardiac Surgery. – 2013. – Vol. 2. – P.23-27. (in Russian)
3. Karaskov A.M., Demin I.I., Sharifulin R.M., et al. Risk factors for pulmonary autograft dysfunction after Ross procedure // Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya. – 2015. – Vol. 2. – P.54-68. (in Russian)
4. Karaskov A.M., Sharifulin R.M., Bogachev-Prokofiyev A.V., et al. Results of surgical treatment in patients with aortic valve disease and concomitant ascending aorta dilatation: a comparison of the Ross procedure and the Bentall-deBono operation // Circulation Pathology and Cardiac Surgery. – 2015. – Vol. 3. – P.50-57. (in Russian)
5. Aicher D., Holz A., Feldner S., et al. Quality of life after aortic valve surgery: replacement versus reconstruction // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2011. – Vol. 142. – P.19-24.
6. Andreas M., Wiedemann D., Seebacher G., et al. The Ross procedure offers excellent survival compared with mechanical aortic valve replacement in a real-world setting // Eur J Cardiothorac Surg. – 2014. – Vol. 46. №3. – P.409-413.
7. Doss M., Wood J.P., Kiessling A.H., Moritz A. Comparative evaluation of left ventricular mass regression after aortic valve replacement: a prospective randomized analysis // J Cardiothorac Surg. – 2011. – Vol. 6. – P.136.
8. El-Hamamsy I., Eryigit Z., Stevens L.M., et al. Long-term outcomes after autograft versus homograft aortic root replacement in adults with aortic valve disease: a randomised controlled trial // Lancet. – 2010. – Vol. 376. – P.524-531.
9. Elkins R.C., Lane M.M., McCue C. Ross procedure for ascending aortic replacement // Ann Thorac Surg. – 1999. – Vol. 67. – P.1843-1845.
10. Erbel R., Aboyans V., Boileau C., et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases // Eur Heart J. – 2014. – Vol. 35. – P.2873-2926.
11. Khan S.S., Trento A., DeRobertis M., et al. Twenty-year comparison of tissue and mechanical valve replacement // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2001. – Vol. 122. – P.257-269.
12. Kouchoukos N.T. Aortic allografts and pulmonary autografts for replacement of the aortic valve and aortic root // Ann Thorac Surg. – 1999. – Vol. 67. – P.1846-1948.
13. Leyh R.G., Hagl C., Kofidis T., et al. Impact of ascending aorta replacement combined with a Ross procedure on autograft root distensibility and function in patients with combined pathology of the aortic valve and ascending aorta // Inter Cardiovasc Thorac Surg. – 2003. – Vol. 2. – P.116-119.
14. Michelena H.I., Desjardins V.A., Avierinos J.F., et al. Natural history of asymptomatic patients with normally functioning or minimally dysfunctional bicuspid aortic valve in the community // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – P.2776-2784.
15. Nötzold A., Hüppe M., Schmidtke C., et al. Quality of life in aortic valve replacement: pulmonary autografts versus mechanical prostheses // J Am Coll Cardiol. – 2001. – Vol. 37. – P.1963-1966.
16. Porter G.F., Skillington P.D., Bjorksten A.R., et al. Exercise hemodynamic performance of the pulmonary autograft following the Ross procedure // J Heart Valve Dis. – 1999. – Vol. 8. – P.516-521.
17. Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012) // Eur Heart J. – 2012. – Vol. 33. №19. – P.2451-2496.

## Информация об авторах

Караськов Александр Михайлович – д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, директор; Богачев-Прокофьев Александр Владимирович – д.м.н., руководитель центра новых хирургических технологий; Шарифулин Равиль Махарамович – врач-сердечно-сосудистый хирург отделения приобретенных пороков сердца, e-mail: ravil-sharifulin@rambler.ru; Демин Игорь Иванович – к.м.н., врач-сердечно-сосудистый хирург отделения приобретенных пороков сердца, старший научный сотрудник центра новых хирургических технологий; Железнев Сергей Иванович – д.м.н., профессор, заведующий отделением приобретенных пороков сердца; Опен Александр Борисович – к.м.н., врач-сердечно-сосудистый хирург отделения приобретенных пороков сердца.

## Information About the Authors:

Karaskov Alexander – MD, PhD, DSc, professor, academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of Russia, Director; Bogachev-Prokofiev Alexander Vladimirovich – MD, PhD, DSc, head of the center of new surgical techniques; Sharifulin Ravil M. – doctor of cardiovascular surgery department of acquired heart diseases, e-mail: ravil-sharifulin@rambler.ru; Demin Igor – MD, PhD, doctor of cardiovascular surgery department of acquired heart defects, a senior fellow at the center of new surgical techniques; Zheleznev Sergey I. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of acquired heart diseases; Open Alexander B. – MD, PhD, doctor of cardiovascular surgery department of acquired heart disease.

© ЯКУБОВИЧ А.И., САЛДАМАЕВА Л.С., ОСИПОВА Е.А. – 2015  
УДК: 616.127:616.72-002

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА У БОЛЬНЫХ С ДИСЛИПИДЕМИЯМИ

Андрей Игоревич Якубович, Людмила Сергеевна Салдамаева, Екатерина Александровна Осипова  
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра дерматовенерологии с курсом медицинской косметологии, зав. – д.м.н., проф. А.И. Якубович, клиники, гл. врач – д.м.н., проф. Г.М. Гайдаров)

**Резюме.** С целью изучения особенностей клинического течения псориатического артрита обследовано 72 больных сочетанием верифицированного псориатического артрита (критерии CASPAR, 2006) и дислипидемии. Установлено, что у 14 (76%) больных с дислипидемией 2а типа (гиперхолестеринемия) наблюдались дистальный вариант суставного синдрома, вульгарный псориаз в стационарной стадии, минимальная степень активности; у 19 (82%) с дислипидемией 2б типе – чаще отмечались полиартритический и спондилоартритический варианты суставного синдрома, пустулезный и эритродермический псориаз, высокая степень активности; у 20 (69%) с 4 типом дислипидемии – чаще регистрировались олигоартритический и полиартритический варианты суставного синдрома, часто экссудативный вариант псориаза в прогрессирующей стадии, средняя степень активности.

**Ключевые слова:** псориаз, псориатический артрит, дислипидемии, липидный обмен.

## CLINICAL FEATURES OF PSORIATIC ARTHRITIS IN PATIENTS WITH DYSLIPIDEMIA

A.I. Yakubovich, L.S. Saldamaeva, E.A. Osipova  
(Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** To study the clinical course of psoriatic arthritis 72 patients with a combination of verified psoriatic arthritis (criteria CASPAR, 2006) and dyslipidemia have been examined. It was found that in 14 (76%) patients with dyslipidemia of type 2a (hypercholesterolemia) distal variant of articular syndrome, psoriasis vulgaris in the stationary phase, the minimum level of activity have been observed; in 19 (82%) with dyslipidemia type 2b – more common polyarthritic spondyloarthritic variants of articular syndrome, pustular and erythrodermic psoriasis, a high degree of activity were observed; in 20 (69%) with 4 dyslipidemia type – oligoarthritic polyarthritic variants of articular syndrome, exudate variant of psoriasis often in an advanced stage, the average degree of activity have been observed.

**Key words:** psoriasis, psoriatic arthritis, dyslipidemia, lipid metabolism.

В настоящее время псориаз и псориатический артрит (ПсА) рассматриваются как мультифакториальные заболевания. Большинство авторов отмечают рост заболеваемости псориазом в городах и сельской местности, в разных климатических зонах, что позволяет отнести его к «болезням цивилизации» [1,2].

Псориатический артрит – хроническое воспалительное заболевание суставов, ассоциированное с псориазом и обычно серонегативное по ревматоидному фактору. Распространенность ПсА составляет от 6 до 42% среди пациентов с псориазом. Клиническая картина и течение ПсА могут варьировать от относительно доброкачественных моно- и олигоартикулярных форм до генерализованного полиартрита, протекающего с внесуставными проявлениями, высокой воспалительной активностью и быстро приводящего к инвалидизации больных [3]. Клинические проявления ПсА сопровождаются многочисленными системными и метаболическими нарушениями, которые встречаются значительно чаще, чем в популяции [4,5]. Необходимо отметить, что из метаболических нарушений при псориатическом артрите наиболее часто встречается дислипидемия [2,5,6].

В ряде исследований показано, что у больных ПсА нарушения липидного обмена сопровождаются значимым повышением уровней общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и снижением концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП).

Часто наблюдается ассоциация дислипидемии с высокой воспалительной активностью артрита, при этом у большинства больных ПсА имеют место субклинические проявления атеросклероза.

Изучение нарушений липидного обмена у больных ПсА в настоящее время остается весьма актуальным, поскольку у данной категории больных наблюдается рост обменных нарушений и возрастает риск сердечно-сосудистых осложнений [6]. Несмотря на многоплановые исследования вопросов патогенеза и лечения ПсА, отдельные их аспекты нуждаются в дальнейшем изучении и уточнении. Перспективным направлением является изучение клинических особенностей течения заболевания у больных ПсА в зависимости от типа изменений липидного обмена.

Целью настоящего исследования являлось изучение особенностей клинического течения ПсА у 72 больных псориатическим артритом с дислипидемиями.

### Материалы и методы

Под наблюдением находилось 72 больных псориатическим артритом с дислипидемиями, проходивших стационарное лечение с 2006 по 2010 гг. в условиях ОГБУЗ Усть-Ордынский ОКВД и ОГБУЗ Областная больница № 2. Основную часть больных представляли лица трудоспособного возраста в возрастной группе от 21 до 50 лет (59%). Все больные выразили добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Изучались клиничко-анатомический вариант сустав-

ного синдрома, клиническая форма кожного процесса, длительность суставного и кожного синдрома, стадия псориаза, степень активности суставного процесса.

Диагноз ПсА выставлялся ревматологом на основании жалоб, клинического осмотра, клиничко-анатомического варианта суставного синдрома, степени активности суставного процесса, рентгенологического обследования суставов и позвоночника с учетом диагностических критериев CASPAR (2006) [11].

Всем больным проводилось комплексное обследование (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови, рентгенография органов грудной клетки, рентгенологическое исследование суставов и позвоночника, консультации ревматолога, терапевта). Липидный обмен оценивали после 12 часового голодания на основании общего холестерина в сыворотке и плазме, триглицеридов, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, которые оценивали расчетным методом по формуле Фридвалда с соблюдением известных ограничений. Подразделение больных по видам дислипидемий осуществлялось по классификации Фредриксона [7].

Критерии дислипидемии оценивались с учетом Российских рекомендаций, разработанных Комитетом экспертов Российского кардиологического общества в 2009 году. Статистическая обработка данных клинических и лабораторных исследований проводилась с помощью стандартных методов описательной и вариационной статистики с использованием простого и множественного линейного анализа. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

После проведенного комплексного обследования, консультации терапевта, в зависимости от типа нарушений липидного обмена по Д. Фредриксону [8], были сформированы следующие группы: 19 больных – с 2а типом дислипидемии, 24 – с 2б типом дислипидемии и 29 больных с 4 типом дислипидемии.

Впервые установлены особенности клинической картины и течения у больных псориатическим артритом с различными изменениями липидного обмена. У 14 (76%) больных с дислипидемией 2а типа (гиперхолестеринемия) наблюдались дистальный вариант суставного синдрома, вульгарный псориаз в стационарной стадии, минимальная степень активности, длительность заболевания от 1 года до 5 лет.

При 2б типе дислипидемии (гиперхолестеринемия в сочетании с гипертриглицеридемией) у 19 (82%) больных чаще отмечались полиартритический и спондилоартритический варианты суставного синдрома, пустулезный и эритродермический псориаз, высокая степень активности, длительность заболевания больше 10 лет.

При 4 типе (гипертриглицеридемии) у 20 (69%) больных чаще регистрировались олигоартритический и полиартритический варианты суставного синдрома, часто экссудативный вариант псориаза в прогрессирующей стадии, средняя степень активности, длительность заболевания больше 5 лет.

Таким образом, проведенное исследование позво-

лило установить особенности клинического течения у больных псориазическим артритом в зависимости от выявленного у них типа изменений липидного обмена. Установлено, что неблагоприятными клиническими вариантами являются 26 тип и 4 тип дислипидемии, на фоне которых формируются более тяжелые формы поражения суставов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 22.04.2015.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бадюкин В.В. Современная терапия псориазического артрита // Consilium medicum. – 2005. – №7. – С.3-5.
2. Бадюкин В.В., Янышева А.В., Александрова Е.Н. и др. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при псориазическом артрите // Терапевтический архив. – 2009. – Т. 81. №6. – С.41-46.
3. Довжанский С.И. Качество жизни – показатель состояния больных хроническими дерматозами. // Вестник дерматологии. – 2001. – №3. – С.12-13.
4. Коротаева Т.В. Псориазический артрит. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2010. – С.297-304.
5. Янышева А.В. Метаболические нарушения при псориазическом артрите // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – Т. 85. №2. – С.25-28.
6. Янышева А.В., Бадюкин В.В. Псориазический артрит и риск

- развития сердечно-сосудистой патологии // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – Т. 81. №6. – С.8-13.
7. Alenius G.M., Stenberg B., Stenlund Hetal. Inflammatory joint manifestations are prevalent in psoriasis // J Rheumatol. – 2002. – Vol. 29. – P.2577-2582.
  8. Boehncke W.-H. Managing comorbid disease in patients with psoriasis // BMJ. – 2010. – Vol. 340. – P.200-203.
  9. Fredrickson D.S., Lee R.S., A systems for phenotyping hyperlipidemia // Circulation. – 1965. – Vol. 31. – P.321-327.
  10. Mease P.J. Psoriatic Arthritis: update on pathophysiology, assesment and management // Ann Rheum Dis. – 2011. – Vol. 70. – P.77-84.
  11. Taylor W., Gladman D., Helliwell P, et al., the CASPAR Study Group. Development of New Criteria From a Large International Study // Arthr Rheum. – 2006. – Vol. 54. №8. – P.2665-2673.

## REFERENCES

1. Badokin V.V. Modern therapy of psoriatic arthritis. // Consilium medicum. – 2005. – Vol. 7. – P.3-5. (in Russian)
2. Badokin V.V., Yanysheva A.V., Alexandrova E.N., et al. Cardiovascular risk in psoriatic arthritis // Terapevticheskij Arkhiv. – 2009. – Vol. 81. №6. – P.41-46. (in Russian)
3. Dovzhansky S.I. Quality of life – an indicator of the state of patients with chronic dermatoses // Vestnik Dermatologii. – 2001. – №3. – P.12-13. (in Russian)
4. Korotaeva T.V. Psoriatic arthritis. – Moscow: GEOTAR Media, 2010. – P.297-304. (in Russian)
5. Yanysheva A.V. Metabolic disturbances in psoriatic arthritis // Sibirskij Meditsinskij Zhurnal (Irkutsk). – 2009. – Vol. 85. №2. – P.25-28. (in Russian)
6. Badokin V.V., Yanysheva A.V. Cardiovascular pathology in

- patients with psoriatic arthritis // Sibirskij Meditsinskij Zhurnal (Irkutsk). – 2008. – Vol. 81. №6. – P.8-13. (in Russian)
7. Alenius G.M., Stenberg B., Stenlund Hetal. Inflammatory joint manifestations are prevalent in psoriasis // J Rheumatol. – 2002. – Vol. 29. – P.2577-2582.
  8. Boehncke W.-H. Managing comorbid disease in patients with psoriasis // BMJ. – 2010. – Vol. 340. – P.200-203.
  9. Fredrickson D.S., Lee R.S., A systems for phenotyping hyperlipidemia // Circulation. – 1965. – Vol. 31. – P.321-327.
  10. Mease P.J. Psoriatic Arthritis: update on pathophysiology, assesment and management // Ann Rheum Dis. – 2011. – Vol. 70. – P.77-84.
  11. Taylor W., Gladman D., Helliwell P, et al., the CASPAR Study Group. Development of New Criteria From a Large International Study // Arthr Rheum. – 2006. – Vol. 54. №8. – P.2665-2673.

## Информация об авторах:

Якубович Андрей Игоревич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии с курсом медицинской косметологии, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 3, e-mail: divanand@mail.ru; Салдамаева Людмила Сергеевна – врач – дерматовенеролог, 40, e-mail: d.saldamaeva@mail.ru; Осипова Екатерина Александровна – ординатор кафедры дерматовенерологии ФПК и ППС, e-mail: belosipova@yandex.ru.

## Information About the Authors:

Yakubovich Andrew I. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Dermatology and Venereology with the course of medical cosmetology, 664003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 1, e-mail: divanand@mail.ru; Saldamaeva Ludmila S. – dermatologist, e-mail: d.saldamaeva@mail.ru; Osipova Ekaterina A. – resident of the Department of Dermatology and Venereology, e-mail: belosipova@yandex.ru.

© ПУСЕВА М.Э., КИНАШ И.Н., ВЕРХОЗИНА Т.К. – 2015  
УДК: 616.717.5/.6-092.9

## ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕГИОНАРНОГО КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ С ПЕРЕЛОМНОМ ДИАФИЗА ЛУЧЕВОЙ КОСТИ ПРИ ЧРЕСКОСТНОМ ОСТЕОСИНТЕЗЕ

Марина Эдуардовна Пусева<sup>1,2</sup>, Ирина Николаевна Кинаш<sup>1</sup>, Татьяна Константиновна Верхозина<sup>1,2</sup>  
(<sup>1</sup>Иркутский научный центр хирургии и травматологии; директор – д.м.н., проф., чл.-корр. РАН Е.Г. Григорьев;  
<sup>2</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах)

**Резюме.** Представлены результаты исследования периферического кровотока верхней конечности у пациентов с переломами диафиза лучевой кости при чрескостном остеосинтезе аппаратами внешней фиксации спице-стержневой и стержневой компоновки. До операции у всех пациентов выявлено нарушение регионарного кровотока по ангиоспастическому типу. В группе больных со стержневой компоновкой АВФ показатели регионарного

кровообращения восстановились до нормальных значений к 21 суткам наблюдения. В группе больных со спице-стержневой компоновкой показатели гемодинамики к 21 суткам наблюдения только приблизились к нижней границе нормальных значений. Адекватный остеогенез при переломе лучевой кости происходит при стабильной фиксации костных отломков аппаратами внешней фиксации стержневой компоновки и в условиях нормального уровня регионарного кровотока.

**Ключевые слова:** реовазография, чрескостный остеосинтез, перелом костей предплечья.

## DYNAMICS OF REGIONAL BLOOD FLOW PARAMETERS IN PATIENTS WITH FRACTURE OF RADIAL SHAFT IN TRANSOSSEOUS OSTEOSYNTHESIS

M.E. Puseva<sup>1,2</sup>, I.N. Kinash<sup>1</sup>, T.K. Verkhovina<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology;

<sup>2</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia)

**Summary.** The article presents the results of the study of peripheral blood flow in patients with fractured diaphysis of radial shaft in transosseous osteosynthesis treated with devices with wire-and-rod or rod arrangement. Prior the surgery in all patients disturbance of regional blood flow of angiospastic type was discovered. Parameters of regional blood flow in patients with rod arrangement of external fixation device have restored their normal levels by the 21st day of the observation period. In patients with wire-and-rod arrangement those parameters by the 21st day were just close to lower limit of normal. Proper osteogenesis in fractured radial bone takes place at steady fixation of bone fragments with external fixation devices of rod arrangement and under the conditions of normal level of regional blood flow.

**Key words:** rheovasography, transosseous osteosynthesis, fractured forearm bones.

Совершенствование и разработка новых устройств и методик, позволяющих улучшить результаты лечения переломов лучевой кости, являются актуальными задачами современной травматологии [1,2,5,6,10,11,14,15]. Неудачные исходы при лечении диафизарных переломов костей предплечья достигают, по данным различных авторов, 83% [6,10,11,15], причем нарушения функции в виде ротационных ограничений различной степени выраженности имеют место в 30-83% случаев [1,2,9,10,14,15]. По данным ряда авторов, формирование стойкого дефицита вращения предплечья при переломе диафиза лучевой кости достигает 83% [1,6,10]. Экспериментальные исследования показали, что фиксация неповрежденного предплечья в любом положении более трех недель приводит к рубцовому изменению межкостной мембраны [6]. Поэтому следует выполнять такой остеосинтез, который бы обеспечил в раннем послеоперационном периоде движения поврежденного сегмента в смежных суставах и сочленениях.

Среди существующих методов лечения переломов костей предплечья широкое распространение получил метод внешней фиксации с помощью предложенных репонирующих аппаратов внешней фиксации стержневого и спице-стержневого типов, позволяющих легко выполнить точную репозицию и достаточно стабильную фиксацию костных отломков при минимальной травматичности. При этом в работах ряда авторов [5,10,12] показано, что чрескостный остеосинтез стержневыми аппаратами является менее травматичным и позволяет устранить смещение костных отломков, обеспечить их жесткую фиксацию на весь период сращения перелома, что дает возможность совместить период консолидации перелома с восстановлением функции суставов.

На ранних этапах послеоперационного периода следует уделять особое внимание состоянию регионарного кровотока, поскольку адекватный уровень регионарного кровотока – одно из условий формирования костного регенерата [3,4,7,8,13]. Диагностику состояния регионарного кровотока проводят методом реовазографии, который дает объективную характеристику состояния артериального и венозного кровотока, тонуса и сопротивления сосудов. В клинике ИНЦХТ методом реовазографии оценивают состояние регионарного кровотока посттравматических повреждений конечностей в процессе хирургического лечения [1,2,4,5,6,11].

Цель исследования: провести сравнительный анализ показателей регионарного кровотока у пациентов с переломом диафиза лучевой кости при чрескостном остеосинтезе разными видами компоновок аппаратов

внешней фиксации (стержневой и спице-стержневой) в ранний послеоперационный период.

### Материалы и методы

В травматолого-ортопедическом отделении ИНЦХТ под наблюдением находились 36 больных с переломами диафиза лучевой кости. Больные были разделены по способу фиксации костных отломков на 2 группы. Проведение НИР и форма добровольного информированного согласия для участника исследования одобрена этическим комитетом ИНЦХТ (протокол №9 от 09.11.2012 г.).

Группа клинического сравнения (ГКС) – 18 больных, которым проведено оперативное лечение в виде комбинированного чрескостного остеосинтеза (КЧО) спице-стержневой компоновкой аппарата внешней фиксации (АВФ).

Основная группа (ОГ) – 18 больных, которым выполнен чрескостный остеосинтез с применением АВФ стержневой компоновки с введением чрескостных элементов изолированно в лучевую кость для сохранения ротационных движений.

Исследование микроциркуляторного русла проводили на реографе-полианализаторе РГПА 6-12 «РЕАН-ПОЛИ» (Россия). Регистрацию РВГ проводили до операции и затем на 1, 7, 14, 21 сутки после операции. Определяли средние значения основных показателей реовазограммы: реографический индекс (РИ), отражающий величину пульсового кровенаполнения в исследуемой области; дикротический индекс (Дик.И), отражающий тонус артериол; диастолический индекс (Диас.И), отражающий состояние оттока крови в вены и тонус вен; показатель периферического сопротивления (ППСС), характеризующий состояние микроциркуляции и индекс венозного оттока (ИВО), характеризующий венозный отток.

Всеми больными было подписано информированное согласие на проведение оперативного лечения предлагаемым способом.

Статистический анализ полученных результатов выполнен с помощью программы StatSoft8 и Excel. Оценка нормальности распределения критерием Шапиро-Уилка W. Во всех выборках показаны низкие значения W статистики, что говорит об отсутствии нормальности распределения, поэтому для дальнейшего статистического анализа решено остановиться на непараметрических критериях, не требующих нормальности распределения вариант. Сравнение изменений исследуемых признаков между выборками выполнено критерием Манна-Уитни U. Различия сравниваемых величин считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

По результатам проведенного исследования (табл. 1) в основной группе при проведении чрескостного остеосинтеза диафиза лучевой кости с помощью АВФ стержневой компоновки установлено, что на двадцать первый день после операции исследованные показатели гемодинамики имели нормальные величины: реографический индекс увеличился на 96%, показатель периферического сопротивления снизился на 7%, дикротический индекс – на 22,5%, диастолический индекс – на 12%, показатели индекса венозного оттока увеличились на 88% по сравнению с дооперационным периодом.

Динамика реографических показателей у больных с переломом диафиза лучевой кости в основной группе и группе клинического сравнения

Показатели	Группы	До операции	После операции				Норма
			1 сутки	7 сутки	14 сутки	21 сутки	
РИ (ом)	ОГ	0,028±0,001*	0,034±0,001	0,04±0,001	0,049±0,001	0,055±0,001	0,06-0,1
	ГКС	0,027±0,01*	0,026±0,01	0,032±0,01	0,033±0,01	0,033±0,01	
ППСС	ОГ	59,6±0,4*	57,8±0,4	57±0,3	56,1±0,3	55,3±0,2	45-55
	ГКС	60,7±0,3	60,5±0,4	60,3±0,4	59,9±0,3	59,7±0,3	
Дик.И	ОГ	62,7±0,06*	57,8±0,6	54±0,7	51,3±0,5	48,6±0,2	35-48
	ГКС	62,7±0,7	60,9±0,7	59,8±0,8	58,8±0,9	57,9±0,04	
Диас.И	ОГ	62,6±0,2*	59,4±0,2	57,1±0,2	55,5±0,1	54,9±0,06	45-55
	ГКС	62,6±0,2	61,1±0,1	60,5±0,2	60,0±0,3	59,5±0,2	
ИВО	ОГ	10,9±0,2*	18,4±0,6	19,4±0,6	20,3±0,5	20,6±0,6	5-25
	ГКС	38,1±0,01	39,9±0,01	39,3±0,01	39,9±0,01	33,4±0,01	

Примечания: \* – статистическая значимость отличий показателей от нормы ( $p < 0,05$ ); ОГ – основная группа; ГКС – группа клинического сравнения.

Из полученных данных видно, что фиксация костных отломков лучевой кости аппаратами внешней фиксации стержневой компоновки протекает в условиях постепенного восстановления регионарного кровотока, нарушенного в результате повреждения тканей. Динамика восстановления регионарного кровотока соответствует поэтапному расширению режима двигательной активности поврежденной конечности и срокам формирования костного регенерата.

В группе клинического сравнения, при использовании аппаратов внешней фиксации спице-стержневой компоновки к двадцать первым суткам наблюдения РИ повышается на 22%, но не достигает нормальных значений. Показатели периферического сопротивления снизились на 17%, показатели дикротического индекса – на 7,6%, диастолического индекса – на 5%, показатели индекса венозного оттока увеличились на 14,7%, но не достигли нормальных величин. Следовательно, фиксация костных отломков лучевой кости аппаратами внешней фиксации спице-стержневой компоновки протекает в условиях замедленного восстановления регионарного кровотока, на-

рушенного в процессе сращения перелома.

Восновной группой с использованием аппаратов внешней фиксации стержневой компоновки для фиксации костных отломков лучевой кости с введением чрескостных элементов изолированно в лучевую кость и точки акупрессуры с сохранением ротационных движений на двадцать первые сутки после операции отмечается восстановление показателей пульсового кровенаполнения, микроциркуляторного русла, нормализацией венозного оттока. В группе клинического сравнения с использованием аппаратов внешней фиксации спице-стержневой компоновки результаты реографического исследования свидетельствуют о медленном восстановлении кровотока и тонуса периферических сосудов. Восстановление показателей реовазографии в основной группе происходит к 21 суткам после операции, в то время как в группе клинического сравнения в данный период отмечается лишь тенденция к их восстановлению. Нормализация показателей регионарного кровотока на двадцать первые сутки на фоне надежной стержневой фиксации диафиза лучевой кости создает условия для оптимизации сращения перелома.

Таблица 1

тока и тонуса периферических сосудов. Восстановление показателей реовазографии в основной группе происходит к 21 суткам после операции, в то время как в группе клинического сравнения в данный период отмечается лишь тенденция к их восстановлению. Нормализация показателей регионарного кровотока на двадцать первые сутки на фоне надежной стержневой фиксации диафиза лучевой кости создает условия для оптимизации сращения перелома.

На основании сравнительного анализа изучаемых показателей и совокупности полученных данных следует, что фиксация костных отломков при переломе диафиза лучевой кости аппаратом внешней фиксации стержневой компоновки имеет преимущества перед спице-стержневой, что позволяет дифференцированно подойти к выбору оптимальной тактики хирургического лечения, сократить количество осложнений и сроки восстановления функциональной способности.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

**Работа поступила в редакцию:** 23.05.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян В.В. Политравма. – Новосибирск: Наука, 2003. – 492 с.
2. Афаунов А.А., Афаунов А.И. Поиск оптимального варианта полифункциональной внешней фиксации при лечении осложненных переломов длинных трубчатых костей // *Анналы травматологии и ортопедии.* – 1994. – №2. – С.44-47.
3. Верховина Т.К., Ипполитова Е.Г., Васильев В.Ю. Оценка периферической гемодинамики у больных с остеоартрозом коленного сустава 3-4 стадии // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* – 2010. – №6. – С.48-50.
4. Верховина Т.К., Ипполитова Е.Г., Цысляк Е.С. Оценка периферической гемодинамики у больных с дискогенным пояснично-крестцовым радикулитом после удаления грыжи диска // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* – 2011. – №6. – С.63-66.
5. Воронин И.В. Совершенствование метода чрескостного остеосинтеза стержневыми и спице-стержневыми репонирующими аппаратами внешней фиксации при лечении диафизарных переломов костей предплечья: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саратов, 2009. – 26 с.
6. Горячев А.Н., Фоминых А.А., Игнатьев А.Г. Ротационная

контрактура у больных с переломами костей предплечья // *Гений ортопедии.* – 2001. – №2. – С.97-98.

7. Кинаш И.Н., Кошкарева З.В., Ипполитова Е.Г., Верховина Т.К. Функциональное состояние организма больных диспластическим коксартрозом 3-4 степени до и после операции // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* – 2005. – №6. – С.39-41.

8. Кинаш И.Н., Пусева М.Э., Верховина Т.К., Ипполитова Е.Г. Особенности кровотока при лечении диафизарных повреждений локтевой кости методом чрескостного остеосинтеза // *Сб. науч.-практ. конф. «Прикладные научные разработки».* – Чехия, 2014. – С.45-49.

9. Кулеш П.Н. Комбинированный чрескостный остеосинтез при диафизарных переломах костей предплечья и их последствиях (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2008. – 32 с.

10. Пусева М.Э., Тишков Н.В., Васильев В.Ю. и др. Лечение диафизарных переломов и последствий травм костей предплечья // *Межд. конгресс «Современные технологии в травматологии и ортопедии».* – М., 2004. – С.138-139.

11. Соломин Л.Н. Основы чрескостного остеосинтеза аппаратом Г.А. Илизарова. – СПб.: МОПСАР АВ, 2005. – 544 с.

12. Способ чрескостного остеосинтеза диафизарных повреждений костей предплечья и аппарат для его осуществления: пат. 2328242 Рос. Федерация: МПК А 61 В 17/66 / Пусева М.Э., Гришин М.М., Корзун А.Н., Михайлов И.Н.; заявитель и патентообладатель НЦРВХ ВСНЦ СО РАМН. – № 2005125886/14; заявл. 15.08.2005; опубл. 10.07.2008, Бюл. № 19. – 11 с.

13. Фишкин В.П., Львов С.Е., Удальцов В.Е. Регионарная

гемодинамика при переломах костей. – М.: Медицина, 1981. – 184 с.

14. Mader K. Computer-assisted application of external fixation devices: feasibility of an anatomical computer database // A.S.A.M.I., 2004: Abstract book. – Istanbul, 2004. – P.253.

15. Stavrev V., Stavrev P. Pro and contra the stable osteosynthesis of antebrachial fractures // VI съезд травматологов и ортопедов РФ. – Нижний Новгород, 1997. – С.135.

## REFERENCES

1. Agadzhanyan V.V. Polytrauma. – Novosibirsk: Nauka, 2003. – 492 p. (in Russian)

2. Afaunov A.A., Afaunov A.I. In search of optimum variant of polyfunctional external fixation in treatment of complicated fractures of long tubular bones // Annali travmatologii i ortopedii. – 1994. – №2. – P.44-47. (in Russian)

3. Verkhovzina T.K., Ippolitova E.G., Vasilyev V.Yu. Evaluation of peripheral hemodynamics in patients with stage 3–4 knee joint osteoarthritis // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2010. – №6. – P.48-50. (in Russian)

4. Verkhovzina T.K., Ippolitova E.G., Tsislyak E.S. Evaluation of peripheral hemodynamics in patients with diskogenic lumbar-sacral radiculitis after disk hernia excision // Sibirskij medicinskij zurnal (Irkutsk). – 2011. – №6. – P.63-66. (in Russian)

5. Voronin I.V. Perfecting the method of transosseous osteosynthesis with rod and wire-and-rod reducing external fixation devices in treatment of diaphysal fractures of forearm bones: Abstract of dissertation of candidate of medical sciences. – Saratov, 2009. – 26 p. (in Russian)

6. Goryachev A.N., Fominikh A.A., Ignatyev A.G. Rotational contracture in patients with fractured forearm bones // Geniy ortopedii. – 2001. – №2. – P.97-98. (in Russian)

7. Kinash I.N., Koshkariova Z.V., Ippolitova E.G., Verkhovzina T.K. Functional state of patients with 3-4 degree dysplastic coxarthrosis before and after the surgery // Bull. VSNC SO RAMN. – 2005. – №6. – P.39-41. (in Russian)

8. Kinash I.N., Puseva M.E., Verkhovzina T.K., Ippolitova E.G. Peculiarities of the blood flow in treatment of diaphysal injuries of ulnar bone with transosseous osteosynthesis // Sb. nauchno-

praktich. konferentsii "Prikladnye nauchniye razrabotki". – Czech Republic, 2014. – P.45-49. (in Russian)

9. Kulesh P.N. Combined transosseous osteosynthesis in diaphysal fractures of forearm bones and their consequences (experimental-clinical research): Abstract of dissertation of candidate of medical sciences. – Saint-Petersburg, 2008. – 32 p. (in Russian)

10. Puseva M.E., Tishkov N.V., Vasilyev V.Yu., et al. Treatment of diaphysal fractures and consequences of forearm bone injuries // Mezhdunarodniy congress "Sovremenniyeh tehnologiy v travmatologii i ortopedii". – Moscow, 2004. – P.138-139. (in Russian)

11. Solomin L.N. General aspects of transosseous osteosynthesis by Ilizarov apparatus. – Saint-Petersburg: MORSAR AV, 2005. – 544 p. (in Russian)

12. Method of transosseous osteosynthesis of diaphysal injuries of forearm bones and the apparatus for its performance: Pat. 2328242 Ros. Federatsia: МПК А 61 В 17/66 / Пусева М.Е., Гришин М.М., Корзун А.Н., Михайлов И.Н.; applicant and patent holder NCRVH VSNC SO RAMN. – №2005125886/14; appl. 15.08.2005; publ. 10.07.2008, Bul. № 19. – 11p.(in Russian)

13. Fishkin V.P., Lvov S.E., Udaltsov V.E. Regional hemodynamics in bone fractures. – Moscow: Meditsina, 1981. – 184 p. (in Russian)

14. Mader K. Computer-assisted application of external fixation devices: feasibility of an anatomical computer database // A.S.A.M.I., 2004: Abstract book. – Istanbul, 2004. – P.253.

15. Stavrev V., Stavrev P. Pro and contra the stable osteosynthesis of antebrachial fractures // VI съезд травматологов и ортопедов РФ. – Нижний Новгород, 1997. – С.135.

## Информация об авторах:

Пусева Марина Эдуардовна – к.м.н., заведующая травматолого-ортопедическим отделением; доцент кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, тел. (3952) 290365; Кинаш Ирина Николаевна – к.б.н., врач-лаборант отделения лабораторной диагностики, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, тел. (3952) 290350; Верховзина Татьяна Константиновна – к.м.н., заведующая отделением функциональных методов диагностики и лечения; доцент кафедры рефлексотерапии и косметологии, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, тел. (3952) 290342.

## Information About the Authors:

Puseva Marina E. – MD, PhD, Head of the Traumatological and Orthopedic Clinical Unit; Assistant Professor of the Department of traumatology, orthopedics and neurosurgery, 664003, Russia, Irkutsk, Bortsov Revolutsiy str., 1, tel. (3952) 290365; Kinash Irina N. – PhD, doctor-laboratory assistant at the Department of Laboratory Diagnostics, tel.: (3952) 290350; Verkhovzina Tatyana K. – MD, PhD, Head of the Department of functional methods of diagnostics and treatment, Assistant Professor of the Department of traumatology, orthopedics and neurosurgery, tel.: (3952) 290342.

©РОДИОНОВА Л.В., ШУРЫГИНА И.А., САМОЙЛОВА Л.Г., ШУРЫГИН М.Г., ДРЕМИНА Н.Н. – 2015  
УДК 616.711.6-007.271

## СПОСОБ МОДЕЛИРОВАНИЯ ОСТЕОРЕЗОРБЦИИ ПОСРЕДСТВОМ ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТА СЕЛЕНА В УСЛОВИЯХ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗА

Любовь Викторовна Родионова<sup>1,2</sup>, Ирина Александровна Шурыгина<sup>1,3</sup>, Лилия Григорьевна Самойлова<sup>1</sup>, Михаил Геннадьевич Шурыгин<sup>1,3</sup>, Наталья Николаевна Дремина<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup>Иркутский научный центр хирургии и травматологии, директор – чл.-корр. РАН Е.Г. Григорьев; <sup>(2)</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования; ректор – д.м.н. проф. В.В. Шпрах;

<sup>(3)</sup>Иркутский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, директор – д.х.н. В.А. Иванов)

**Резюме.** Для решения проблем создания новых эффективных методов профилактики патологического остеогенеза необходима разработка способов воспроизведения соответствующих процессов в эксперименте. Известные способы моделирования остеопороза достаточно трудоемки, требуют ощутимых затрат времени и/или связаны с негуманным обращением с экспериментальными животными. Цель работы: разработка экономичного, воспроизводимого, гуманного и технически выгодного по сравнению с существующими технологиями метода моделирования остеорезорбции. Материалы и методы: Исследование проведено на 60 белых крысах-самцах линии Wistar. Всем крысам проводили внутрибрюшинную инъекцию: опытной группе – раствора селенометионина, контрольной группе – 0,9% NaCl. На следующий день в асептических условиях на хирургической стадии кетаминного наркоза



(50 мг/кг массы тела) животным выполняли стандартный перелом верхней трети диафиза бедренной кости с интрамедуллярным остеосинтезом стальным штифтом. Далее животных содержали в стандартных условиях вивария в течение 3-35 суток. Выведение из эксперимента осуществляли на 3, 5, 9, 14, 21 и 35 сутки. На морфологических препаратах оценивали выраженность локальной остеорезорбции и остеокластической активности зоны перелома. Во всех 30 случаях в опытной группе получена резорбция в области срастающегося перелома и стимуляция остеокластической активности. Таким образом, получена модель остеорезорбции за счет введения препарата селена в процессе сращения стандартного перелома бедренной кости у крыс. Воспроизводимость модели составляет 100%. Данный способ, может быть использован в экспериментальной медицине, патофизиологии и биологии как адекватная модель для изучения фундаментальных механизмов развития остеорезорбции и корректных испытаний препаратов для воздействия на костную репарацию.

**Ключевые слова:** перелом кости, регенерация, моделирование, селен.

#### OSTEORESORPTION MODELLING BY MEANS OF INTRODUCTION OF SELENIUM PREPARATION UNDER CONDITIONS OF REPARATIVE OSTEOGENESIS

L.V. Rodionova<sup>1,2</sup>, I.A. Shurygina<sup>1,3</sup>, L.G. Samoilo<sup>1</sup>, M.G. Shurygin<sup>1,3</sup>, N.N. Dremina<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; <sup>2</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education;

<sup>3</sup>Irkutsk Scientific Center SB RAS, Russia)

**Summary.** To solve the problems of creation of new effective methods of prevention of pathological osteogenesis is necessary to develop a means of reproduction of the relevant processes in the experiment. Known methods of modeling of osteoporosis are quite time-consuming, require to spend a considerable amount of time and/or associated with inhumane treatment of experimental animals. To solve the problems of creation of new effective methods of prevention of pathological osteogenesis is necessary to develop ways of experimental modelation pathological processes. Objective: develop cost-effective, reproducible, humane and technically advantageous in comparison with existing technologies the modeling method of osteoresorbition. Materials and methods: the Study was conducted on 60 white male rats (Wistar line). All rats underwent intraperitoneal injection: experimental group – Selenomethionine solution, control group – with 0,9% NaCl. The next day in aseptic surgery under ketamine anesthesia (50 mg/kg body weight) animals had a standard fracture of the upper third of the diaphysis of the femur with the intramedullary osteosynthesis with a steel pin. Next, animals were kept in standard conditions of vivarium for 3 to 35 days. Deducing from the former experiment was carried out on 3, 5, 9, 14, 21 and 35 days. From fragments of the operated limb morphological and immunohistochemical preparations were prepared and the severity of the local osteoresorbition and osteoclastic activity in the zone of fracture were estimated. In all 30 cases in the experimental group resorption in the field coalesced fracture and stimulation osteoclastic activity were observed. Thus, the model of osteoresorbition due to the introduction of the selenium in the process of fusion of a standard femoral fracture in rats was observed. The reproducibility of the model is 100%. This method can be used in experimental medicine, pathophysiology and biology as an adequate model for studying the fundamental mechanisms of development of osteoresorbition and correct trials of drugs to influence bone repair.

**Key words:** fracture, regeneration, modeling, selenium.

Создание новых эффективных методов профилактики патологического остеогенеза, а также коррекция нарушения процессов ремоделирования костной ткани является актуальной проблемой современной медицины. Для решения этих проблем необходима разработка способов воспроизведения соответствующих патологических процессов в эксперименте. Использование биологических моделей позволяет изучать неизвестные параметры патогенеза, изменения на клеточном и системном уровнях, что часто невозможно при обследовании пациентов.

Известные технологии изменения минеральной плотности костной ткани связаны либо с воздействием эндогенных или экзогенных глюкокортикоидов [2,6,11], либо с овариэктомией самок экспериментальных животных и применением ингибиторов протонного насоса [1,9]. Получены также линии крыс, генетически подверженных раннему старению и развитию возрастных изменений, в том числе остеопении и остеопорозу [7,8].

Вышеприведенные способы обладают существенными недостатками, а именно: они достаточно трудоемки, требуют ощутимых затрат времени и/или связаны с негуманным обращением с экспериментальными животными. Дополнительная стимуляция выброса глюкокортикоидов или их экзогенное введение вносят дополнительное системное воздействие не только на костную ткань, но и на организм в целом, в частности на иммунитет, регуляцию функции щитовидной железы и др. Кроме того, стимуляция выброса эндогенных глюкокортикоидов связана с жестоким обращением с экспериментальными животными, а введение экзогенных кортикостероидов может вызвать остеонекроз вместо остеопороза. Гипоэстрогенные модели выполняются только на самках и требуют предварительного оперативного вмешательства, что ограничивает их применение.

На основании вышесказанного была поставлена цель исследования: разработать экономичный, воспроизводимый, гуманный и технически выгодный по сравнению с существующими технологиями метод моделирования остеорезорбции.

#### Материалы и методы

Исследование проведено на 60 белых крысах-самцах линии «Вистар» 6-месячного возраста с массой тела 220-250 г. (30 крыс – опытная группа, 30 – контрольная группа). Животных содержали в условиях вивария, при естественном освещении, на стандартном рационе питания и свободном доступе к воде и пище, что соответствует нормативам ГОСТа «Содержание экспериментальных животных в питомниках НИИ» (виварий I категории, ветеринарное удостоверение 238 №0015220 от 25.03.2009 г., служба ветеринарии Иркутской области). Эксперимент выполняли в соответствии с правилами гуманного обращения с животными, регламентированными «Правилами выполнения работ с использованием экспериментальных животных» и №48 от 23.01.1985 г. «О контроле за проведением работ с использованием экспериментальных животных». Все оперативные вмешательства проводили в стерильных условиях под общей анестезией.

Накануне оперативного вмешательства в условиях операционной крысам опытной группы проводили внутривенную инъекцию раствора селенометионина (Sigma S3132 049K1252 Seleno-L-methionine, minimum 98% TLC) концентрацией 2 мкг/мл в дозе 10 мкг/кг веса животного. Контрольной группе аналогичным образом вводили 0,9% раствор NaCl промышленного производства, стерильный. На следующий день в асептических условиях на хирургической стадии кетаминного нар-

коза (50 мг/кг массы тела) выполняли стандартный перелом верхней трети диафиза бедренной кости с интрамедуллярным остеосинтезом стальным штифтом. Осуществляли тщательный гемостаз.

В течение 3-35 суток оперированных крыс содержали при естественном освещении на стандартном рационе питания и свободном доступе к пище и воде в условиях вивария.

Животные выводились из эксперимента на 3, 5, 9, 14, 21 и 35 сутки после операции. В асептических условиях после внутрибрюшинного введения кетамина (50 мг/кг веса тела) проводили декапитацию животных и отбирали фрагменты оперированной конечности для морфологического и гистологического исследования. Образцы декальцинировали разработанным нами способом [4]. Препараты окрашивали гематоксилин-эозином и оценивали выраженность локальной остеорезорбции места перелома. Для изучения остеокластической активности в ходе репаративного процесса выполняли иммуногистохимическую окраску на специфический маркер остеокластов – карбоангидразу II типа (Rabbit Monoclonal Antibody, Eritomics, Cat. N 5204-1, Lot Y10 32313 D, рабочее разведение 1:250) [5].

### Результаты и обсуждение

В опытной группе получена резорбция в области срастающегося перелома и стимуляция остеокластической активности. Различия между опытной и контрольной группами наблюдались с 9 по 35 сутки с максимумом выраженности на 35 сутки. В сроки от 9 до 35 суток после операции у животных с введением препарата селена отмечалась высокая остеокластическая активность как в зоне резорбции костных отломков, так и в зоне роста молодой кости, что обусловило к концу наблюдения (35 суток) наличие на препаратах признаков резорбции костных балок и морфологического истончения кости (рис. 1). На рисунке 1А видны хорошо сформированные костные балки, что свидетельствует о полноценном сращении перелома у животных контрольной группы. В аналогичные сроки у крыс опытной группы (рис. 1Б) в зоне перелома видны истонченные костные балки, свидетельствующие о развитии патологической остеорезорбции.

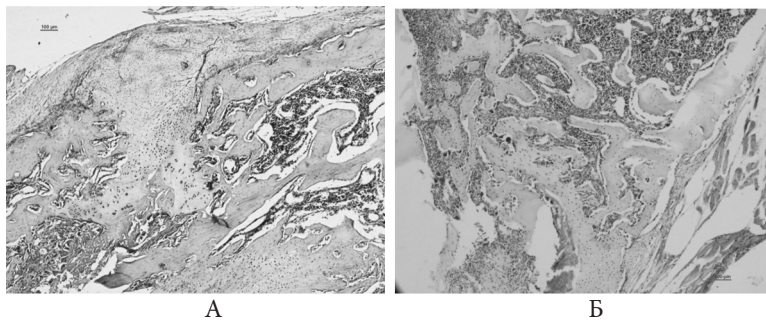


Рис. 1. Зона перелома (35 сутки после операции): А - у крысы контрольной группы, Б - у крысы опытной группы. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение 40.

Для изучения остеокластической активности в ходе репаративного процесса нами применена окраска на специфический маркер остеокластов – карбоангидразу II типа. Известно, что карбоангидразы участвуют во внеклеточной ацидификации, необходимой для резорбции поверхности кости остеокластами [10], при этом центральную роль в функции остеокласта и ремоделировании кости играет карбоангидраза II типа. Наряду с рецептором кальцитонина, кислой фосфатазой и металлопротеазой-9, карбоангидразу II считают маркером дифференцировки остеокластов.

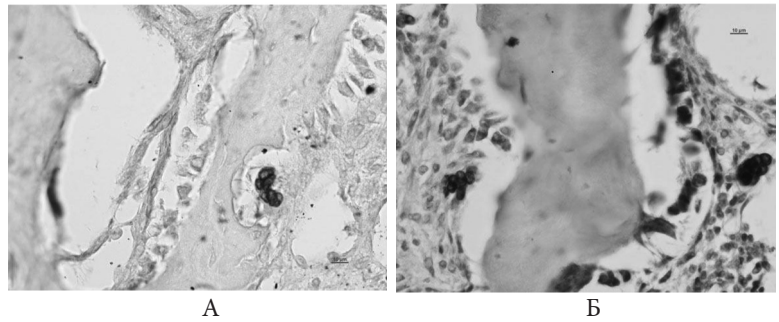


Рис. 2. Иммуногистохимическая окраска зоны перелома на 14 сутки: А - у крысы контрольной группы, единичные остеокласты в зоне перелома, Б - у крысы опытной группы, большое количество остеокластов в зоне перелома. Первичные антитела к карбоангидразе II типа, увеличение 400.

При анализе препаратов контрольной группы установлено, что остеокластическая активность отмечалась в зоне перелома с 9 суток, когда фиксировались единичные восьмиядерные клетки в зоне перелома и перестройки кости. На 14 сутки остеокластическая активность нарастала, достигая максимума, при этом остеокласты располагались в основном в зоне резорбции костных отломков (рис. 2А). К 21 суткам отмечали снижение остеокластической активности в зоне отломков, обнаружены ярко окрашенные одно- четырехядерные клетки в зоне формирования молодой кости, а к 35 суткам в зоне перелома наблюдались только единичные остеокласты. При использовании окраски на карбоангидразу II типа выявляются не только окрашенные восьмиядерные клетки в зоне перелома, которые по морфологическим признакам без труда можно классифицировать как остеокласты, но и положительно окрашенные клетки, которые по морфологическим признакам не являются типичными остеокластами. Так, при изучении области перелома в срок 14 и 21 сутки выявлялись ярко окрашенные одно- четырехядерные клетки в зоне формирования молодой кости. Учитывая яркую специфическую окраску на наличие активности карбоангидразы II типа в данных клетках, можно утверждать, что использование окрашивания на наличие в клетках карбоангидразы II типа позволило выявить клетки, преддифференцированные в остеокластическом направлении, еще до формирования типичной морфологической картины, характерной для остеокластов.

В группе с введением препарата селена выявлена ярко выраженная остеокластическая активность в сроки от 9 до 35 суток. На 9 сутки у животных этой группы отмечалось большое количество остеокластов в зоне резорбции кости в области перелома. К 14 суткам наряду с большим количеством остеокластов в области отломков обнаруживалось большое количество остеокластов в зоне формирования молодой костной ткани (рис. 2Б). Высокая остеокластическая активность сохранялась на 21 и 35 дни наблюдения, что, по-видимому, приводило к концу наблюдения к истончению костных балок.

На рисунке 3А приведены морфологические фотографии зоны перелома на 35 сутки, где видно отсутствие остеокластов в зоне перелома и толстые костные балки у крысы контрольной группы и большое количество остеокластов в зоне репарации и истончение костных балок у крысы с предварительной инъекцией препарата селена (рис. 3Б).

Таким образом, предлагаемый способ позволяет получить модель остеорезорбции за счет введения препарата селена в процессе сращения стандартного перелома бедренной кости у крыс. При этом наблюдается снижение интенсивности оксификации формирующейся костной мозоли [3].

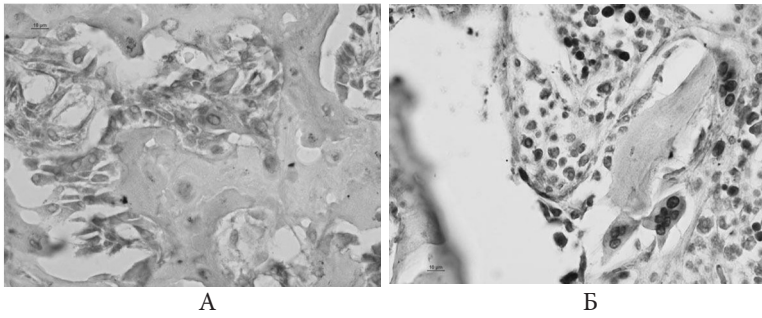


Рис. 3. Иммуногистохимическая окраска зоны перелома на 35 сутки: А - у крысы контрольной группы, остеокласты отсутствуют, Б - у крысы опытной группы, истончение костных балок, большое количество остеокластов. Первичные антитела к карбоангидразе II типа, увеличение 400.

Воспроизводимость модели составляет 100%. Данный способ может быть использован в экспериментальной медицине, патофизиологии и биологии как адекватная модель для изучения фундаментальных механизмов развития остеорезорбции и корректных испытаний препаратов для воздействия на костную ре-

парацию.

Предлагаемый способ хорошо воспроизводим, требует общедоступных условий и материалов, обеспечивает возможность получения локальной резорбции костной ткани при репаративном остеогенезе и может быть использован при экспериментальной разработке новых методов лечения и профилактики нарушений метаболизма костной ткани в процессе репаративной регенерации.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

**Работа поступила в редакцию:** 26.05.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лазебник Л.Б., Лычкова А.Э., Петраков А.В. Способ моделирования остеопороза. Патент на изобретение № 2384894. – 2008.
2. Подковкин В.Г., Иванов Д.Г. Способ стимуляции костной резорбции у лабораторных животных. Патент на изобретение № 2384891. – 2008.
3. Шурыгина И.А., Родионова Л.В., Шурыгин М.Г. и др. Конфокальная микроскопия в изучении влияния оригинальных про-ферментных наногликоконъюгатов элементного селена на регенерацию опорных тканей // Известия Российской академии наук. Серия физическая. – 2015. – Т. 79. №2. – С.280-282.
4. Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г. Способ приготовления препарата костной ткани и набор для его осуществления. Патент на изобретение 2500104. – 2012.
5. Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Родионова Л.В. и др. Карбоангидраза как маркер активности остеокластов при репарации зоны перелома длинной кости // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – №5-2 (87). – С.120-122.
6. Якупов Р.Р., Рахматуллин С.И., Ибатуллина Р.Б. и др.

Способ изменения структуры костной ткани при экспериментальном стероидном остеопорозе. Патент на изобретение № 2371189. – 2009.

7. Chen H., Emura S., Isono H., Shoumura S. Effects of traditional Chinese medicine on bone loss in SAMP6: a murine model for senile osteoporosis // Biol. Pharm. Bull. – 2005. – Vol. 28. №5. – P.865-869.
8. Frost H.M., Jee W.S. On the rat model of human osteopenias and osteoporoses // Bone Miner. – 1992. – Vol. 18. №3. – P.227-236.
9. Jiang G., Matsumoto H., Yamane J., et al. Prevention of trabecular bone loss in the mandible of ovariectomized rats // J.Oral Sci. – 2004. – Vol. 46. №2. – P.75-85.
10. Oksala N., Levula M., Pelto-Huikko M., et al. Carbonic anhydrases II and XII are up-regulated in osteoclast-like cells in advanced human atherosclerotic plaques – Tampere Vascular Study // Ann. Med. – 2010. – Vol. 42. №5. – P.360-370.
11. Wang G., Cui Q., Balian G. The pathogenesis and prevention of steroid induced osteonecrosis // Clin.Orthop. – 2000. – №370. – P.295-310.

## REFERENCES

1. Lazebnik L.B., Lychkova A.E., Petrakov A.V. Method of modeling osteoporosis. Patent No. 2384894. – 2008. (in Russian)
2. Podkovkin V.G., Ivanov D.G. A Method of stimulating bone resorption in laboratory animals. Patent No. 2384891. – 2008. (in Russian)
3. Shurygina I.A., Rodionova, L.V., Shurygin M.G., et al. Confocal microscopy to investigate the influence of the original Pro-enzyme neoglycoconjugates of elementation of selenium in supporting tissue regeneration // Izvestiya Rossiyskoy akademii nauk. Seriya phisicheskaya. – 2015. – Vol. 79. №2. – P.280-282. (in Russian)
4. Shurygina I.A., Shurygin M.G. Method of the preparation of bone tissue and its implementation. Patent 500104. – 2012. (in Russian)
5. Shurygina I.A., Shurygin M.G., Rodionova, L.V., et al. Carbonic anhydrase as a marker of the activity of osteoclasts at repair zone of fractures of long bones // Bulletin VSNC SO RAMN. – 2012. – №5-2 (87). – S.120-122. (in Russian)
6. Yakupov R.R. Rakhmatullin, S.I., Ibatullin R.B., et al. Method

of changing the structure of the bone tissue in the experimental steroid osteoporosis. Patent No. 2371189. – 2009. (in Russian)

7. Chen H., Emura S., Isono H., Shoumura S. Effects of traditional Chinese medicine on bone loss in SAMP6: a murine model for senile osteoporosis // Biol. Pharm. Bull. – 2005. – Vol. 28. №5. – P.865-869.
8. Frost H.M., Jee W.S. On the rat model of human osteopenias and osteoporoses // Bone Miner. – 1992. – Vol. 18. №3. – P.227-236.
9. Jiang G., Matsumoto H., Yamane J., et al. Prevention of trabecular bone loss in the mandible of ovariectomized rats // J.Oral Sci. – 2004. – Vol. 46. №2. – P.75-85.
10. Oksala N., Levula M., Pelto-Huikko M., et al. Carbonic anhydrases II and XII are up-regulated in osteoclast-like cells in advanced human atherosclerotic plaques – Tampere Vascular Study // Ann. Med. – 2010. – Vol. 42. №5. – P.360-370.
11. Wang G., Cui Q., Balian G. The pathogenesis and prevention of steroid induced osteonecrosis // Clin.Orthop. – 2000. – №370. – P.295-310.

## Информация об авторах:

Родионова Любовь Викторовна – заведующая лабораторией клеточной патофизиологии и биохимии, ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики, к.б.н.; 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, ИНЦХТ, тел. (3952) 290350, e-mail: greidmacho@yandex.ru; Шурыгина Ирина Александровна – заместитель директора по научной и инновационной деятельности, заведующая лабораторией патофизиологии тканей и функциональной морфологии, д.м.н., тел. (3952) 290369; Самойлова Лилия Григорьевна – младший научный сотрудник лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии;

Шурыгин Михаил Геннадьевич – заведующий научно-лабораторным отделом, д.м.н.; Дремина Наталья Николаевна – старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии тканей и функциональной морфологии, к.б.н.

#### Information About the Authors:

Rodionova L.V. – PhD (Biology), Head of the Laboratory of cellular pathophysiology and biochemistry of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, assistant Professor of Department Clinical laboratory diagnostics, Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Bortsov Revolutsii str., 1, Irkutsk, Russia, 664003, phone (3952) 290350; e-mail: greidmacho@yandex.ru; Shurygina I.A. – MD, PhD, DSc, Deputy Director for research and innovation Affairs, Head of laboratory of pathophysiology of tissue and functional morphology of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, phone (3952) 290369; Samoilova L.G. – Junior researcher of the Laboratory of cellular pathophysiology and biochemistry of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; Shurygin M.G. – MD, PhD, DSc, Head of the research and laboratory Department of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; Dremina N.N. – PhD (Biology), Senior researcher of the laboratory of pathophysiology of tissues and functional morphology.

© ЛЕБЕДИНСКИЙ В.Ю., ПУСЕВА М.Э., НЕТЕСИН Е.С., МИХАЙЛОВ И.Н. – 2015  
УДК 616.717.5/.6-092.9

### ДИНАМИКА КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ПАРАМЕТРОВ РЕГЕНЕРАЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Владислав Юрьевич Лебединский<sup>1</sup>, Марина Эдуардовна Пусева<sup>2,3</sup>,  
Евгений Станиславович Нетесин<sup>3</sup>, Иван Николаевич Михайлов<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский национальный исследовательский технический университет, ректор – д.ф.-м.н. А.Д. Афанасьев;  
<sup>2</sup>Иркутский научный центр хирургии и травматологии, директор – д.м.н., проф. В.А. Сороковиков; <sup>3</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования; ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах)

**Резюме.** В литературе по изучению структуры костного регенерата в основном описаны качественные характеристики его изменений, а количественные параметры оценки регенераторных процессов при заживлении переломов костей предплечья отсутствуют. Цель исследования: разработка и проведение количественной оценки регенераторного процесса при удлинении конечности с использованием морфометрических методов исследования в эксперименте. В выполненном исследовании проведена не только качественная, но и количественная оценка структуры при перестройке дистракционного регенерата костей предплечья кролика с использованием морфометрии. Динамика процесса формирования и ремоделирования дистракционного костного регенерата в эксперименте ещё полностью не завершается в сроки проведенного эксперимента – к 20-м суткам фиксации. Так относительный объем сосудов в регенерате увеличивается на 70%, а количество клеток возрастает на 60%, при этом относительный объем тканевых структур ниже, чем в интактной кости, по этим показателям можно судить о незавершившемся процессе костеобразования в зоне регенерата.

**Ключевые слова:** костный дистракционный регенерат, морфология.

### DYNAMICS OF QUANTITATIVE PARAMETERS OF REGENERATION IN THE EXPERIMENT

V.Yu. Lebedinskiy<sup>1</sup>, M.E. Puseva<sup>2,3</sup>, E.S. Netesin<sup>3</sup>, I.N.Mikhaylov<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Irkutsk National Research Technical University; <sup>2</sup>Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology;  
<sup>3</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; Russia)

**Summary.** Literature data devoted to bone regenerate structure describe mainly qualitative characteristics of bone changes, whereas there are not enough information about quantitative parameters of evaluation of forearm fractures regeneration process. Aim of the study: working out and conducting quantitative evaluation of regeneration process in experimental limb lengthening with application of morphometric research methods. The performed research included not only qualitative, but also quantitative evaluation of rabbit's distractive brachium bone graft with morphometric methods. The process of formation and remodeling of distractive bone graft has not been entirely complete within the terms of conducted experiment – by the 20th day of fixation. So, for example relative vascular volume in the bone graft increases by 75%, and cell number grows by 60%; with that lower relative volume of tissue structures than in intact bone. These figures can be indicative of incomplete process of bone formation in the graft area.

**Key words:** distractive bone graft, morphology.

В современной литературе по изучению структуры костного регенерата в основном описаны качественные характеристики его изменений [5,6,7,8,15]. В то же время количественные параметры оценки регенераторных процессов при заживлении переломов костей предплечья в доступной литературе практически отсутствуют, что не позволяет объективно оценить особенности их течения.

В связи с этим целью выполненной работы явилось проведение преимущественно количественной оценки регенераторного процесса при заживлении переломов костей предплечья с использованием морфометрических методов исследования.

#### Материалы и методы

Содержание животных, оперативные вмешательства

и их эвтаназию осуществляли согласно требованиям приказа Минздрава СССР №755 от 12.08.1977 г., а также руководствуясь требованиями, изложенными в «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» с соблюдением этических норм и гуманного отношения к объектам изучения.

Критериями включения животных (кролики – *Oryctolagus cuniculus*; класс млекопитающих – *Mammalia*; отряд грызунов – *Rodentia*; семейство заячьих – *Leporidae*; порода – *Шиншилла*) в эксперимент были их стандартизация: по полу (мужской), возрасту (6-7 мес.), весу – 3,0 (2,895-3,000) кг и длине костей предплечья – 7,15 (7,0-7,2) см. Из особенностей строения костей предплечья у кроликов следует отметить то, что лучевая и локтевая кости у них между собой соединены

межкостной мембраной, которая по плотности близка к костному веществу, а их движений относительно друг друга в сочленениях нет [9].

Прооперировано 14 животных по методу Г.А. Илизарова. Дистракцию начинали выполнять на 5 сутки со дня операции с темпом 1 мм в сутки, (дискретно во времени 0,25 мм × 4 раза в сутки). Продолжительность дистракции составляла 10 суток.

Всем животным были выполнены на разных сроках эксперимента (до операции, после операции, 10 сутки дистракции, 10 и 20 суток фиксации в АВФ) рентгенографическое исследование передней конечности кролика, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), гаммасцинтиграфия. Анализ полученных при этом результатов проведен и обоснован в более ранних публикациях [10,11,12,13,14].

Также на материале от всех экспериментальных животных проводили морфологическое исследование костного регенерата с использованием количественных методов оценки его морфофункционального состояния. Сроки изучения регенерата 10 и 20 суток выбраны в соответствии с данными литературы [3,4,6].

После эвтаназии, из оперированной конечности кроликов выпиливался участок кости высотой 1,5 см, в центре которого находился дистракционный регенерат размером 1 см. После фиксации и проводки из него изготавливались срезы толщиной 10-12 мкм – окраска которых производилась гематоксилин-эозином. Изготовление и окраска срезов проводилась по общепринятой методике [1].

Морфометрические исследование выполняли с использованием окулярной сетки и системы анализа изображений [1,2]. В регенерате определялся относительный объем сосудов и тканевых структур. В последних выявляли количество клеток и межклеточного вещества. Кроме того в межклеточном веществе были определены оссифицированные и неоссифицированные структуры.

При анализе полученного морфологического материала в регенерате рассчитывались три группы индексов: сосудисто-тканевые отношения, клеточно-тканевые взаимоотношения, индекс оссификации, который определяли путем деления количества оссифицированных элементов на количество неоссифицированных структур.

Сосудисто-тканевые отношения и клеточно-тканевые взаимоотношения рассчитывались путем деления относительного объема сосудов и клеток на количество соответствующих тканевых структур.

Статистический анализ полученных результатов выполнен с помощью программы StatSoft8 и Excel. Оценка нормальности распределения критерием Шапиро-Уилка  $W$ . Во всех выборках показаны низкие значения  $W$  статистики, что говорит об отсутствии нормальности распределения, поэтому для дальнейшего статистического анализа решено остановиться на непараметрических критериях, не требующих нормальности распределения вариант. Сравнение изменений исследуемых признаков между выборками выполнено критерием Манна-Уитни  $U$ . Различия сравниваемых величин считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

На основании полученных результатов можно отме-

тить, что относительный объем сосудов в интактной кости в среднем составил  $7,2 \pm 0,4\%$ , а количество тканевых структур было равно  $92,8 \pm 2,6\%$ . Среди них в интактной кости  $10,4 \pm 1,6\%$  их относительного объема занимали клетки, а  $89,6 \pm 2,8\%$  – межклеточное вещество (табл. 1).

Таблица 1

Количественная характеристика структурных элементов костного регенерата (%)

Сроки наблюдения	Сосуды	Тканые структуры	Тканевые структуры		Межклеточное вещество	
			Количество			
			клеток	межклеточного вещества	оссифицированных структур	не оссифицированных структур
10 суток	$11,0 \pm 1,1$	$89 \pm 3,2$	$12,4 \pm 0,8$	$87,6 \pm 2,4$	$28,0 \pm 1,5$	$56,0 \pm 4,4$
20 суток	$12,5 \pm 1,4$	$87,5 \pm 4,1$	$16,4 \pm 1,6$	$83,6 \pm 4,9$	$32,1 \pm 2,2$	$51,5 \pm 5,7$
Интактная кость	$7,2 \pm 0,4$	$92,8 \pm 2,6$	$10,4 \pm 1,6$	$89,6 \pm 4,8$	–	–

На основании полученных результатов, можно отметить, что относительный объем сосудов в интактной кости в среднем составил  $7,2 \pm 0,4\%$ , а количество тканевых структур было равно  $92,8 \pm 2,6\%$ . Среди них в интактной кости  $10,4 \pm 1,6\%$  относительного объема занимали клетки, а  $89,6 \pm 4,8\%$  – межклеточное вещество.

При анализе изменений количественных характеристик структурной перестройки регенерата были получены следующие результаты.

На 10 сутки фиксации в АВФ, в регенерате отмечается увеличение относительного объема сосудов до  $11 \pm 1,1\%$ , а количество тканевых элементов соответственно снижалось до  $89 \pm 3,2\%$ . Среди них относительный объем клеток был равен  $12,4 \pm 0,8\%$ , а межклеточное вещество уменьшилось до  $87,6 \pm 2,4\%$ . Из этого его объема  $28,0 \pm 1,5\%$  составили оссифицированные структуры костного регенерата, а  $56 \pm 4,4\%$  – неоссифицированные элементы. Вероятно, этот эффект можно объяснить развитием воспалительного процесса, сопровождающегося сосудистыми и клеточными реакциями.

На 20 сутки фиксации в АВФ, в регенерате отмечается незначительное увеличение относительного объема сосудов по сравнению с предыдущим сроком на  $13\%$ , и он в среднем стал равен  $12,5 \pm 1,4\%$ . В тоже время количество тканевых структур в нем соответственно уменьшилось до  $87,5 \pm 4,1\%$ . Также изменились количественные характеристики тканевых структур регенерата. Так количество клеток в нем незначительно увеличилось и составило  $16,4 \pm 1,6\%$ , а межклеточное вещество уменьшилось до  $83,6 \pm 4,9\%$ , в тоже время относительный объем оссифицированных структур от общего объема межклеточного вещества составил  $32,1 \pm 2,2\%$ , а объем неоссифицированных элементов на данном сроке эксперимента снизился до  $51,5 \pm 5,7\%$ .

С целью объективизации оценки динамики формирования костного регенерата использовалась индексная оценка его морфофункциональных изменений (табл. 2).

Таблица 2

Динамика соотношений показателей

Динамика показателей	Интактная кость	Длительность наблюдения		Значимость различий
		10 суток	20 суток	
сосудисто-тканевых отношений (количество сосудов / ткань)	0,078 (0,065-0,191)	0,136 (0,087-0,163)	0,136 (0,087-0,190)	$p > 0,05$
клеточно-тканевых структур (количество клеток/ межклеточное вещество)	0,116 (0,103-0,124)	0,136 (0,112-0,190)	0,190 (0,136-0,250)	$p < 0,05$
Индекс оссификации		0,51 (0,46-0,54)	0,62 (0,55-0,72)	$p < 0,05$

Оценка динамики сосудисто-тканевых отношений показала, что на 10 сутки фиксации в АВФ соотношение сосудов и ткани в регенерате составило  $0,136$  ( $0,087-0,163$ ). На 20 сутки фиксации они также были равны  $0,136$  ( $0,087-0,190$ ). Значимых отличий в значениях исследуемых параметров между выборками между 10 и 20 сутками фиксации в эксперименте не обнаружено ( $p = 0,362$ ).

Оценка динамики индекса соотношения клеточно-тканевых структур показала, что на 10 сутки фиксации

в АВФ составило 0,136 (0,112-0,190), а на 20 сутки фиксации 0,190 (0,136-0,250), Отмечаются значимые отличия в значениях исследуемых параметров между выборками, которые указаны в таблице 2.

Таким образом, динамика процесса формирования и ремоделирования дистракционного костного регенерата костей предплечья в эксперименте ещё полностью не завершается в сроки проведенного эксперимента – к 20-м суткам фиксации. Это объясняется тем, что имеются выраженные значимые отличия от их характеристик в интактной кости. Так, относительный объем сосудов в регенерате увеличивается на 70%, а количество клеток возрастает на 60%, при этом относительный объем тканевых структур ниже, чем в интактной кости. По этим параметрам можно судить о незавершившемся процессе костеобразования в зоне регенерата.

При анализе изменений абсолютных характеристик морфофункциональной перестройки регенерата в сравнении с интактной костью были выявлены значимые их различия. В тоже время при их сравнении по разным срокам фиксации имеются лишь незначительные значимые отличия только по одному параметру.

Так, если в срок 10 суток он составил 0,51(0,46-0,54), то на 20 сутки наблюдений он вырос только на 20% и составил 0,62 (0,55-0,72).

Если анализировать динамику изменения значений этого индекса в зависимости от длительности наблюдения, то его увеличение происходит при  $p < 0,05$ , что свидетельствует об интенсивности регенераторного процесса.

Используемые индексные системы оценки имеют значительно большие значимые различия полученных результатов не только по сравнению с интактной костью, но и в динамике (10, 20 суток) эксперимента.

Следовательно, использование индексной оценки регенераторных процессов при заживлении переломов костей предплечья, позволяют в большей степени его объективизировать.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

**Работа поступила в редакцию:** 29.05.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Введение в количественную патологическую морфологию. – М.: Медицина, 1980. – 382 с.
2. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия: руководство. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
3. Барабаш А.П. Чрескостный остеосинтез при замещении дефектов длинных костей. – Иркутск, 1995. – 208 с.
4. Барабаш А.П., Соломин Л.Н. «Эсперанто» проведение чрескостных элементов при остеосинтезе аппаратом Илизарова. – Новосибирск: Наука, Сибирское предприятие, 1997. – 188 с.
5. Барабаш А.П., Верхозина Т.К., Глушук А.Г. Аппараты внешней фиксации по технологии России в сочетании с традиционной медициной Китая – залог успешного лечения переломов костей // Мат. Межд. конф. ВЕИHEГ'97 по мануальной медицине и традиционной терапии. – Weihai, Guangi, P.R. China, 1997. – С.87-89.
6. Илизаров Г.А. Основные принципы остеосинтеза компрессионного и дистракционного // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1971. – №1. – С.7-11.
7. Ковалева А.В. Количественная и качественная оценка дистракционного регенерата при удлинении конечностей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Курган, 2007. – 24 с.
8. Михайлов И.Н. Способ стимуляции перестройки дистракционного регенерата при удлинении костей предплечья по Илизарову // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – №2. – С.93-94.
9. Ноздрачев А. Д., Поляков Е. Л., Федин А. Н. Анатомия

кролика. – СПб.: Изд-во Санкт-Петербургского университета, 2009. – 356 с.

10. Пусева М.Э., Михайлов И.Н., Лебединский В.Ю. и др. Особенности дистракционного костного регенерата в эксперименте при хроническом раздражении биологически активных точек // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – №2. Ч. 2. – С.152-160.

11. Пусева М.Э., Лебединский В.Ю., Селиверстов П.В. и др. Влияние стимуляции БАТ на состояние дистракционного регенерата костей предплечья в эксперименте // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – №8. – С.60-67.

12. Пусева М.Э., Лебединский В.Ю., Михайлов И.Н. и др. Комплексная характеристика дистракционного регенерата костей предплечья в эксперименте // Гений ортопедии. – 2013. – №4. – С.84-90.

13. Пусева М.Э., Соломин Л.Н., Верхозина Т.К., Михайлов И.Н. Способ лечения повреждений предплечья. Патент на изобретение 2373916. – 2009.

14. Пусева М.Э., Михайлов И.Н., Лебединский В.Ю. и др. Изучение костной регенерации при проведении чрескостных элементов через акупунктурные точки методом гамма-цинтиграфии в эксперименте // Гений ортопедии. – 2015. – №2. – С.57-64.

15. Шевцов В.И., Попков А.В. Круглосуточное удлинение конечностей в автоматическом режиме. – Курган, 2003. – [http://www.reg-surgery.ru/1\\_2003/articles\\_ru/downloads/250503-004.pdf](http://www.reg-surgery.ru/1_2003/articles_ru/downloads/250503-004.pdf).

## REFERENCES

1. Avtandilov G.G. Introduction to quantitative pathomorphology. – Moscow: Meditsina, 1980. – 382 p. (in Russian)
2. Avtandilov G.G. Medical morphometry: Guidelines. – Moscow: Meditsina, 1990. – 384 p. (in Russian)
3. Barabash A.P. Transosseous osteosynthesis in restoration of long bone defects. – Irkutsk, 1995. – 208 p. (in Russian)
4. Barabash A.P. Solomin L.N. «Esperanto» of transosseous elements insertion in external fixation by Ilizarov device. – Novosibirsk: Nauka. Sib. predpriyatie RAN, 1997. – 188 p. (in Russian)
5. Barabash A.P., Verkhosina T.K., Glushchuk A.G. External fixation devices of Russian making in combination with traditional Chinese medicine – a key to successful treatment of bone fractures // Materiali mezhdunarodnoy konferentsii VEIHEГ'97 po manual'noy meditsine i traditsionnoy terapii. – Beihai, Guangi, P.R. China, 1997. – P.87-89. (in Russian)
6. Ilizarov G.A. Main principles of compressive and distractive osteosynthesis // Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye. – 1971. – №1. – P.7-11. (in Russian)

7. Kovaliova A.V. Quantitative and qualitative evaluation of distractive bone graft in limb lengthening: Abstract of dissertation of candidate of medical sciences. – Kurgan, 2007. – 24 p. (in Russian)

8. Mikhaylov I.N. Stimulation of distractive bone graft reconstruction in forearm bones lengthening by Ilizarov // Bulletin' VSNC CO RAMN. – 2008. – №2. – P.93-94. (in Russian)

9. Nozdrachiov A.D., Polyakov E.L., Fedin A.N. Rabbit anatomy. – Saint-Petersburg: Izdatel'stvo Sankt-Peterburgskogo Universiteta, 2009. – 356 p. (in Russian)

10. Puseva M.E., Mikhaylov I.N., Lebedinskiy V.Yu., et al. Peculiarities of distractive bone graft in experiment with chronic irritation of biological active points // Bulletin' VSNC CO RAMN. – 2013. – №2. Part 2. – P.152-160. (in Russian)

11. Puseva M.E., Lebedinskiy V.Yu., Seliverstov P.V., et al. Influence of BAP stimulation on the state of distractive brachium bone graft in experiment // Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk). – 2013. – №8. – P.60-67. (in Russian)

12. Puseva M.E., Lebedinskiy V.Yu., Mikhaylov I.N., et al. Complex characteristics of distractive brachium bone graft

in experiment // *Geniy ortopedii*. – 2013. – №4. – P.84-90. (in Russian)

13. Puseva M.E., Solomin L.N., Verkhovina T.K., Mikhaylov I.N. Method of treatment of forearm bones injuries. Invention patent 2373916. – 2009. (in Russian)

14. Puseva M.E., Mikhaylov I.N., Lebedinskiy V.Yu., et al.

Gamma scintigraphy study of bone regeneration in insertion of transosseous elements through acupuncture points // *Geniy ortopedii*. – 2015. – №2. – P.57-64. (in Russian)

15. Shevtsov V.I., Popkov A.V. Automatic twenty-four-hour limb lengthening. – Kurgan, 2003. – [http://www.reg-surgery.ru/1\\_2003/articles\\_ru/downloads/250503-004.pdf](http://www.reg-surgery.ru/1_2003/articles_ru/downloads/250503-004.pdf). (in Russian)

#### Информация об авторах:

Лебединский Владислав Юрьевич – д.м.н., профессор, научный руководитель научно-исследовательской лаборатории мониторинга физического здоровья; Пусева Марина Эдуардовна – к.м.н., заведующая травматолого-ортопедическим отделением клиники, доцент кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии ИГМАПО, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, тел. (3952) 290365; Нетесин Евгений Станиславович – к.м.н., ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии; Михайлов Иван Николаевич – к.м.н., научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии.

#### Information About the Authors:

Lebedinskiy Vladislav Y. – MD, PhD, professor, scientific supervisor of research laboratory of physical health monitoring; Puseva Marina E. – PhD, Head of the Clinical Unit of Traumatology and Orthopedics, assistant professor at the Department of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery at Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, 664003, Irkutsk, Bortsov Revolutsii, 1, tel.: (3952) 290365; Netesin Yevgeniy S. – MD, PhD, teaching assistant in the Department of Anesthesiology and Resuscitation; Mikhaylov Ivan N. – MD, PhD, scientific worker of the Scientific-Clinical Department.

© КЛЕЩЕНОГОВ С.А., ГОРИН В.С., МИГАЧЕВА И.В. – 2015

УДК: 618.19-006-06:616.8-008:57.05

### ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ДИСГОРМОНАЛЬНАЯ ДИСПЛАЗИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ И СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Сергей Александрович Клещенко<sup>1</sup>, Виктор Сергеевич Горин<sup>3</sup>, Ирина Викторовна Мигачева<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний, Новокузнецк, директор – д.м.н., проф. В.В. Захаренков; <sup>2</sup>Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. А.В. Колбаско; <sup>3</sup>Клиника женского здоровья, Новосибирск, гл. врач – В.В. Фетцова)

**Резюме.** Исследована вегетативная регуляция сердечной деятельности у 60 женщин с диффузной дисгормональной гиперплазией молочных желез в сравнении с 30 здоровыми женщинами. Выявлено снижение общей мощности спектра нейрогуморальной модуляции, активация гуморально-метаболических и симпатических влияний на регуляцию ритма сердца у женщин с мастопатией, указывающее о значительном снижении текущего функционального состояния и адаптационных резервов организма.

**Ключевые слова:** вегетативные расстройства, фиброзно-кистозная болезнь.

### COMBINATION OF THE BENIGN MAMMARY DYSPLASIA WITH VEGETATIVE DYSFUNCTION

S.A. Kleshchenogov<sup>1</sup>, V.S. Gorin<sup>3</sup>, I.V. Migasheva<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases of the Siberian Department of the Russian Academy of Medical Sciences, Novokuznetsk; <sup>2</sup>Institute for Postgraduate Medical Training, Novokuznetsk; <sup>3</sup>Novosibirsk Women's Health Clinic, Russia)

**Summary.** We have researched vegetative regulation of heart activity in 60 patients with diffused hyperplasia of mammary glands compared to twenty healthy women. We have detected decrease in total power of spectrum neurohumoral modulation. Also we've detected arousal of humoro-metabolic and sympatic impacts on heart rate regulation in women with breast disease, that proves the significant decrease in body functional condition and critical condition of its adaptive mechanisms.

**Key words:** vegetative disorders, fibrocystic mastopathy.

У женщин с фиброзно-кистозной мастопатией или с доброкачественной дисгормональной дисплазией (ДДМЖ) основным клиническим симптомом является масталгия, сопровождающаяся изменением эмоциональной сферы, развитием стрессовой реакции. Известно, что при эмоциональном стрессе, остром или хроническом, возникающем у относительно здорового человека, психо-вегетативные расстройства проходят самостоятельно через некоторое время и определяются как психо-физиологическая реакция (расстройство адаптации) на неблагоприятные воздействия [1,6,10]. При психическом стрессе, человек имеющий особенности личности, слабые механизмы психологической защиты, а также обладающий неполноценностью какого-либо внутреннего органа или системы, то при этом психофизиологическая реакция не проходит, а со временем приводит к развитию или усугублению уже имеющегося соматического заболевания [1,7-9]. В настоящее время общепризнан психо-вегетативный подход к регуляторным изменениям, предусматривающим взаимообуслов-

ленность вегетативных и эмоциональных расстройств [3-5].

С этих позиций представляет несомненную практическую значимость изучение особенностей функционирования вегетативной нервной системы (ВНС) при фиброзно-кистозной мастопатии, рассматриваемой в настоящее время как фоновое заболевание для развития рака молочных желез (РМЖ), занимающего в нашей стране одно из первых мест в структуре онкологической заболеваемости и смертности среди женщин [4,9].

Цель исследования: изучение функционального состояния вегетативной нервной системы, в основном, адаптационных резервов организма у женщин с диффузной доброкачественной дисгормональной дисплазией молочных желез.

#### Материалы и методы

Объектом исследования – 90 женщин репродуктивно-го возраста, обследованных в рамках Межведомственной

научно-практической программы «Здоровье женщины», совместного проекта НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний СО РАМН, г. Новокузнецк, ГБОУ ДПО «Новокузнецкий институт усовершенствования врачей» Минздрава России. Основная группа – 60 пациенток с верифицированным диагнозом: диффузная дисгормональная дисплазия молочных желез. Контрольную группу составили 30 практически здоровых женщин, сопоставимых с основной группой по возрасту. Критериями отбора в основную группу были: наличие на момент обследования диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез; возраст от 18 до 45 лет; сохраненная репродуктивная функция; отсутствие узловых форм дисгормональной дисплазии молочных желез.

Клиническое обследование начинали с изучения жалоб, анамнеза, особое внимание уделялось наличию в семейном анамнезе случаев РМЖ. Оценивался объективный статус: рост, вес, индекс массы тела, осмотр и пальпация молочных желез.

Ультразвуковое исследование проводилось на аппарате «Аloka-2000» (Япония) с использованием линейных датчиков от 10 до 14 МГц. Полученные данные ультразвукового исследования позволили разделить пациенток с диффузной дисгормональной дисплазией молочных желез на три группы: I группа (n=32) – с преобладанием железистого компонента; II группа (n=20) – с преобладанием кистозного компонента; III группа (n=8) – с преобладанием фиброзного компонента. Небольшое количество женщин с диагнозом: диффузная дисгормональная дисплазия молочных желез с преобладанием фиброзного компонента объясняется редкой частотой данной формы у женщин репродуктивного возраста.

Состояние ВНС определялось методом оценки variability сердечного ритма (ВРС). Применялась стандартная методика проведения 5 кардиоваскулярных проб по Ewing. Автоматический анализ и интерпретация результатов обследования проводились на вегетотестере «ВНС-Ритм» компании «Нейрософт» с использованием программы «Поли-Спектр-Ритм». Определялись и оценивались следующие показатели: коэффициент 30:15, характеризующий реактивность парасимпатического отдела ВНС; спектральный анализ сердечного ритма при помощи таких показателей, как: TP, отражающий суммарную активность вегетативного воздействия на сердечный ритм и показывающий текущее состояние организма; HF, отражающий вклад парасимпатического отдела ВНС; LF, отражающий вклад симпатического отдела ВНС; VLF, отражающий влияние на сердечный ритм гуморально-метаболической регуляции сердечного ритма; LF/HF- коэффициент, отражающий отношение симпатических и парасимпатических влияний [2,6,7,9].

Результаты исследования обрабатывали с использованием стандартного пакета программ Statistica 6,0 (StatSoft, USA) и пакета программ Excel 2007 (Microsoft, США). Для всех выборок проверяли гипотезу нормальности распределения Колмогорова-Смирнова, для каждой выборки вычисляли среднее арифметическое (M). Проверку гипотезы о равенстве средних выборочных величин проводили с помощью t-критерия Стьюдента, критерия Манна-Уитни и Вилкоксона.

## Результаты и обсуждение

У обследованных женщин средний возраст пациенток с ДДМЖ составил 32,8 года. Основная жалоба у женщин масталгия (90%), носящая циклический характер и возникающая за 3-14 дней до начала менструации. Боли чаще всего имели двусторонний характер (95%). Наряду с болезненностью молочной железы 56% женщин отмечали ощущение нагрубания (мастодиния). Болевой синдром влиял на повседневную жизнь женщины и значительно ухудшал ее качество.

Большинство женщин (87%) в сочетании с болевым

синдромом отмечали различные психо-эмоциональные расстройства, проявляющиеся как раздражительность, снижение настроения, ухудшение сна.

Анализ variability ритма сердца (ВРС) показал, что общая мощность спектра, характеризующаяся показателем TP, у пациенток с мастопатией значительно меньше, чем у здоровых женщин, что отражает ухудшение текущего функционального состояния сердечно-сосудистой системы. Анализ структуры спектра показал преобладание в модуляции ритма сердца VLF волн, говорящее об увеличении влияния на модуляцию сердечного ритма несовершенного пути активации гуморально-метаболических связей. Индекс LF/HF оказался значительно выше у пациенток с диффузной доброкачественной дисплазией молочных желез, чем у пациенток группы контроля. Данный индекс отражает уменьшение влияния парасимпатического отдела ВНС и преобладание активности симпатического отдела, подтверждающее значительное напряжение регуляторных систем (табл. 1).

Таблица 1

Показатели variability ритма сердца у здоровых женщин и женщин, страдающих диффузной доброкачественной дисплазией молочных желез (ДДМЖ)

Показатели variability ритма сердца	Здоровые женщины репродуктивного возраста	Женщины репродуктивного возраста, страдающие ДДМЖ
TP, мс <sup>2</sup>	4506	3200*
HF, мс <sup>2</sup>	1387	1173*
LF, мс <sup>2</sup>	753,2	1077*
LVF, мс <sup>2</sup>	844	1359*
% VLF	23,7	41,5*
% LF	33,5	30*
% HF	42,8	28,3*
HF/LF	0,51	1,82*

Примечание: \* - статистическая значимость различий показателя (p<0,001) в сравнении с таковым у здоровых женщин репродуктивного возраста.

При оценке активной ортостатической пробы у женщин с диффузной дисгормональной дисплазией молочных желез выявлено снижение общей мощности спектра и коэффициента 30:15, показывающих выраженное напряжение адаптационных систем организма. Динамика показателей variability ритма сердца представлена в таблице 2.

Таблица 2

Показатели variability ритма сердца после проведения активной ортостатической пробы

Показатели variability ритма сердца	Здоровые женщины репродуктивного возраста	Женщины репродуктивного возраста, страдающие ДДМЖ
TP, мс <sup>2</sup>	4260	2100*
HF, мс <sup>2</sup>	716	886*
LF, мс <sup>2</sup>	836	1535*
LVF, мс <sup>2</sup>	559	1093*
% VLF	27,8	36*
% LF	32,3	44*
% HF	35,2	18*
HF/LF	0,46	4,6*
K 30:15	1,37	1,02*

Примечание: \* - статистическая значимость различий показателя (p<0,001) в сравнении с таковым у здоровых женщин репродуктивного возраста.

Полученные результаты убедительно показали тесную взаимосвязь патологии молочных желез с расстройствами вегетативных функций, что может отражать этапы патогенеза данной патологии. В исследовании выявлено снижение текущего функционального состояния ВНС, преобладание действия волн очень медленных колебаний (VLF), неспособных адекватно поддерживать гомеостаз, избыточную активацию симпатического отдела и снижение активности парасимпатического отде-



ла, приводящих в конечном итоге, к развитию реакций дизадаптации и клинически проявляется вегетативной дисфункцией [1,2,5,7].

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную

ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 02.06.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Амиров Н.Б., Чухин Е.В. Вегетативная регуляция ритма сердца у здоровых лиц в покое и при функциональных нагрузках // Успехи современного естествознания. – 2002. – №2. – С.56-61.
2. Баевский Р.М., Берсенева А.Л. Оценка адаптационных возможностей организма и риска развития заболеваний. – М., 2003. – 20 с.
3. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика / Под ред. А.Н. Вейна. – М.: Медицинское информационное агентство, 2009. – 752 с.
4. Волочаева М.В., Шмаков Г.Г., Пароконная А.А. Рак молочной железы и беременность // Акушерство и гинекология. – 2013. – №1. – С.4-8.
5. Котельников С.А., Ноздрачев А.Д., Одинак М.Н. и др.

- Вариабельность ритма сердца: представление о механизмах // Физиология человека. – 2006. – Т. 28. №1. – С.130-143.
6. Мамий В.И. Спектральный анализ и интерпретация спектральных составляющих колебаний ритма сердца // Физиология человека. – 2006. – Т. 32. №2. – С.52-60.
  7. Медведев М.А., Загулова Д.В., Нестеренко А.И. и др. Значимость личностных особенностей при интерпретации показателей спектральных составляющих сердечного ритма // Физиология человека. – 2008. – Т. 28. №3. – С.54-60.
  8. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения. – Иваново: ИГМА, 2009. – 290 с.
  9. Сидоренко Л.Н. Мастопатия. – СПб.: Гиппократ, 2007. – 431 с.
  10. Malik M., Camm A.J. Heart rate variability // Clin. Cardiol. – 1990. – Vol. 13. – P.570.

## REFERENCES

1. Amirov N.B., Chuhin E.V. Autonomic regulation of heart rate of healthy people at rest and during functional loads // Uspekhi Sovremennogo Estestvoznania. – 2002. – №2. – P.56-61. (in Russian)
2. Baevskiy R.M., Berseneva A.L. Estimation of adaptation capabilities of the organism and the risk of disease. – Moscow, 2003. – 20 p. (in Russian)
3. Autonomic dysfunction: clinical features, treatment, diagnosis / Ed. A.N. Wayne. – Moscow: Medical News Agency, 2009. – 752 p. (in Russian)
4. Volochaeva M.V., Shmakov G.G., Parokonnaya A.A. Breast cancer and pregnancy // Akusherstvo i Ginekologia. – 2013. – №1. – P.4-8.
5. Kotelnikov S.A., Nozdrachev A.D., Odinak M.N., et al. Heart rate variability: understanding of the mechanisms // Fiziologia

- Cheloveka. – 2006. – Vol. 28. №1. – P.130-143. (in Russian)
6. Mamiy V.I. Spectral analysis and interpretation of spectral components of heart rhythm fluctuations // Fiziologia Cheloveka. – 2006. – Vol. 32. №2. – P.52-60. (in Russian)
  7. Medvedev M.A., Zagulova D.V., Nesterenko A.I., et al. The importance of personal characteristics when interpreting indicators of the spectral components of heart rhythm // Fiziologia Cheloveka. – 2008. – Vol. 28. №3. – P.54-60. (in Russian)
  8. Mihailov V.M. Heart rate variability: the experience of practical application. – Ivanovo: IGMA, 2009. – 290 p. (in Russian)
  9. Sidorenko L.N. Mastopatia. – St. Petersburg: Gippokrat, 2007. – 431 p. (in Russian)
  10. Malik M., Camm A.J. Heart rate variability // Clin. Cardiol. – 1990. – Vol. 13. – P.570.

### Информация об авторах:

Клещеногов Сергей Александрович – к.м.н., старший научный сотрудник отдела нейрофизиологии, 654041г.Новокузнецк, ул. Кутузова 23, тел. (3843) 796987; Горин Виктор Сергеевич – д.м.н., профессор, заместитель главного врача, г.Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 2, e-mail: docgorin@mail.ru; Мигачева Ирина Викторовна – врач акушер-гинеколог, ординатор кафедры акушерства и гинекологии.

### Information About the Authors:

Kleshchenogov Sergey A. – MD, PhD, Senior Researcher at the Department of Neurophysiology, 654041, Russia, Novokuznetsk, Kutuzov str., 23, tel. (3843) 796987; Gorin Victor S. – MD, PhD, DSc (Medicine), professor, deputy chief physician Women's Health Clinic, Russia, Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko str., 2, e-mail: docgorin@mail.ru; Migacheva Irina V. – obstetrician-gynecologist, resident of the department of obstetrics and gynecology.

© МОРОЗОВ С.В., ЛОБАКОВ А.И., ДОЛГИХ В.Т., КРУГЛОВ Е.Е., РЕЙС А.Б., БОГОМАЗОВ Ю.К. – 2015  
УДК: 616-092.9

## ЗАЩИТНО-КОМПЕНСАТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ОРГАНОВ ДЕТОКСИКАЦИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Сергей Валентинович Морозов<sup>1</sup>, Александр Иванович Лобаков<sup>1</sup>, Владимир Терентьевич Долгих<sup>2</sup>,  
Евгений Ефимович Круглов<sup>1</sup>, Альберт Борисович Рейс<sup>2</sup>, Юрий Константинович Богомазов<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, директор – д.м.н., проф. Ф.Н. Палеев, кафедра хирургии факультета усовершенствования врачей, зав. – д.м.н., проф. А.И. Лобаков; <sup>2</sup>Омский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, зав. – д.м.н., проф. В.Т. Долгих)

**Резюме.** Эксперименты проведены на 20 собаках: 10 контрольных и 10 опытных. У опытных собак моделировали острый панкреатит путем интрапаренхиматозного введения аутожелчи в 3-5 точек по 0,6-0,8 мл в каждую точку. Через 12 и 24 часа опытных животных выводили из эксперимента, забирали венозную кровь, поджелудочную железу, печень и легкие для биохимических исследований. Оценивали функционально-метаболическое со-

стояние органов детоксикации (печень, легкие) и тяжесть эндогенной интоксикации. Установлено, что ведущие патогенетические факторы (гипоксия, оксидативный стресс, гипоэргоз) развития острого панкреатита реализуют свое действие через механизм угнетения активности антиоксидантной системы в органах детоксикации в ранние сроки, что предшествует прогрессированию эндогенной интоксикации, приводит к быстрому повреждению органов и в итоге к органной недостаточности, которая носит полисистемный характер. Напряжение метаболических процессов в печени и легких является первоначальной ответной реакцией организма на повреждение и отражает мобилизацию компенсаторных резервов, направленных на адаптацию и выработку структурных компонентов, защищающих клетку от гибели. Дефицит в крови и органах естественной детоксикации восстановленного глутатиона свидетельствует о прогрессировании заболевания и нарастании панкреатогенного эндотоксикоза, что позволяет использовать его в качестве критерия тяжести и прогноза заболевания.

**Ключевые слова:** острый экспериментальный панкреатит, оксидативный стресс, антиоксиданты, эндотоксемия.

## PROTECTIVE AND COMPENSATORY MECHANISMS OF DETOXIFICATION ORGANS IN EXPERIMENTAL ACUTE PANCREATITIS

S.V. Morozov<sup>1</sup>, A.I. Lobakov<sup>1</sup>, V.T. Dolgikh<sup>2</sup>, E.E. Kruglov<sup>1</sup>, A.B. Reys<sup>2</sup>, Ju.K. Bogomazov<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>Moscow Regional Research Clinical Institute, Russia; <sup>2</sup>Omsk State Medical University, Russia)

**Summary.** The experiments were performed on 20 dogs: 10 control and 10 experimental. In Experimental dog acute pancreatitis was stimulated by intraparenchymal administration of autobile 3-5 points of 0,6-0,8 ml each point. After 12 and 24 hours experimental animals were taken from the experiment, venous blood, the pancreas, liver and lungs were taken for biochemical research. The state of functional and metabolic detoxification organs (liver, lungs) and severity of endogenous intoxication were studied. It was found that the leading pathogenetic factors (hypoxia, oxidative stress, hypoergosis) of acute pancreatitis implement its action through the mechanism of inhibition of the antioxidant system in the organs of detoxification on the early stages that preceded the progression of endogenous intoxication, leads to rapid organ damage and eventually to organ failure that has polysystemic character. The tension of the metabolic processes in the liver and the lung is the initial response to injury and reflects the mobilization of the compensatory reserves, aimed at adapting and developing structural components, protects cells from death. The deficit in the blood and organs of natural detoxification of reduced glutathione indicates the progression of the disease and growth of pancreatogenic endotoxemia, it can be used as a criterion for severity and prognosis of the disease.

**Key words:** acute experimental pancreatitis, oxidative stress, antioxidants, endotoxemia.

Острый панкреатит сохраняет лидирующие позиции по частоте среди ургентной патологии [2,27]. Высокая летальность при тяжелом остром панкреатите обусловлена многофакторным патогенезом заболевания, исход которого зависит от защитно-компенсаторных возможностей органов детоксикации [4,12,15], истощение компенсаторных резервов которых приводит к развитию синдрома полиорганной недостаточности [21,25]. Одним из важнейших патогенетических факторов развития эндогенной интоксикации при остром панкреатите являются системное нарушение микроциркуляции, приводящее к снижению транспорта и утилизации кислорода тканями, а возникающий вследствие циркуляторной и гемической гипоксии энергетический дефицит клеток различных органов расценивается как ведущий механизм формирования полиорганной недостаточности [8,10,19]. Одними из наиболее высокотоксичных веществ, вызывающих разрушение структур клеток и тканей организма, являются активные радикалы кислорода и продукты перекисного окисления липидов [1] и деградации белков, в частности, вещества средней молекулярной массы [16,17], которые считают важным компонентом эндогенной интоксикации при остром панкреатите. В этой связи уточнение компенсаторных механизмов органов детоксикации при остром панкреатите не утратило своей актуальности.

Цель исследования – оценить компенсаторные возможности органов детоксикации при экспериментальном остром панкреатите.

### Материалы и методы

Острые эксперименты проведены на 20 беспородных собаках обоего пола массой от 8 до 16 кг. Собаки были разделены на 3 группы: I группа – 10 здоровых животных; II группа – 5 собак, которых выводили из эксперимента через 12 часов после моделирования панкреонекроза; III группа – 5 собак, которых выводили из эксперимента через 24 часа после моделирования эксперимента.

Острый панкреатит моделировали путем интрапа-

ренхиматозного введения аутожелчи в 3-5 точек по 0,6-0,8 мл в каждую точку [5]. Прижизненно для биохимических исследований забирали в жидкий азот кусочки (до 500 мг) поджелудочной железы, печени и легких, затем готовили из них гомогенаты, в которых исследовали содержание восстановленного глутатиона [26], малонового диальдегида (МДА) [14], мочевой кислоты [24], веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) [11], олигопептидов и активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) [3]. Кроме того, в сыворотке крови стандартизованными методами исследовали содержание общего билирубина, креатинина, калия, МДА, мочевой кислоты и ВНСММ, а в эритроцитах – содержание восстановленного глутатиона, МДА, олигопептидов и активность  $\alpha$ -амилазы и Г-6-ФДГ. В моче определяли содержание олигопептидов по Лоури.

Кровь для биохимических исследований забирали у собак из подкожной вены голени до операции, через 12 и 24 часа послеоперационного периода. Собак выводили из эксперимента через 12 и 24 часа. В брюшной полости находили 200-300 мл геморрагического экссудата, серозные покровы органов брюшной полости были гиперемированы и отечные, в поджелудочной железе выявлялись крупные очаги геморрагического некроза, иногда сливавшиеся друг с другом и переходившие в тотальную форму. При проведении экспериментальных исследований учитывали требования, изложенные в положении о работе с экспериментальными животными (приказ Минздрава СССР №754 от 12.08.1977 г.).

Для статистической обработки результатов исследования использовали методы описательной и вариационной статистики. Нормальность распределения полученных результатов в вариационном ряду оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, а также согласно правил двух и трех сигм ( $\sigma$ ). В качестве основных характеристик описательной статистики использовались средняя арифметическая (M) и стандартное отклонение ( $\sigma$ ). Значимость различий между группами при нормальном распределении количественных переменных рассчитывали, используя t-критерий Стьюдента с вариантами независимых (группы сравнения и основ-

ная). Для выявления корреляционной зависимости вычислялся коэффициент корреляции Спирмена ( $r$ ). Коэффициент  $+1,0$  при прямой связи,  $-1,0$  – при обратной связи,  $0$  – при отсутствии связи. Силу корреляционной связи оценивали полуколичественно: при  $r$  от  $0,0$  до  $-0,25$  и до  $+0,25$  – как отсутствие её или слабую; при  $r$  от  $0,26$  до  $0,5$  ( $0,26$ – $0,5$ ) – как умеренную; при  $r$  от  $0,51$  до  $0,75$  ( $0,5$ – $0,75$ ) – как сильную; при  $r$  с абсолютной величиной более  $0,75$  ( $-0,75$ ) – как жесткую. Для расчетов использован статистический пакет Microsoft Excel для операционной системы Windows XP, программа «Biostat» [7]. Критический уровень значимости статистических гипотез в данном исследовании принимался равным  $0,05$ , так как при этом вероятность различия составляла более  $95\%$ .

### Результаты и обсуждение

Острый панкреатит через 12 часов сопровождался повышением активности сывороточной  $\alpha$ -амилазы, нейтрофильным лейкоцитозом, уровень которых на  $28,1\%$  и  $90,1\%$  превышал контроль, гипогидратацией с повышением содержания гемоглобина, эритроцитов и показателя гематокрита на  $19,2\%$ ,  $25,2\%$  и  $38,0\%$  по отношению к контролю (табл. 1). Развитие эндогенной интоксикации вызывало нарушение метаболизма печени со снижением уровня общего белка, мочевины и калия на  $35,0\%$ ,  $21,5\%$  и  $25,3\%$  соответственно по отношению к контролю. При прогрессировании заболевания у животных III группы лейкоцитоз превышал контроль и его значение во II группе на  $216\%$  и  $66,2\%$ . Увеличение уровня общего билирубина, являющегося природным антиоксидантом на  $27,7\%$  и  $36,1\%$  по отношению к контролю и II группе можно расценивать как компенсаторное напряжение антиоксидантной системы (АОС). Повышение уровня мочевины на  $186\%$  и  $263\%$  и креатинина на  $73,1\%$  по сравнению с контролем и II группой свидетельствовало о развитии токсической нефропатии.

Отмечено прогрессирующее увеличение содержания веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме крови, вызывающих нарушение метаболизма на органном и системном уровнях [3, 19]. Во II и III группах этот показатель на  $200\%$  и  $290,4\%$  превышал контрольные значения (табл. 1), что свидетельствует о несостоятельности органов и систем, отвечающих за детоксикацию [13].

В плазме крови животных II группы этот показатель превышал контроль на  $44\%$ , а в III группе снижился до контрольных значений. В моче их содержание во II группе повышалось на  $49\%$ , что свидетельствовало о сохранении выделительной функции почек. В III группе на фоне нарастания эндогенной интоксикации отмечалось снижение концентрации олигопептидов в моче вследствие токсического поражения почек и нарушения метаболизма в органах детоксикации.

Повышение содержания лактата в эритроцитах животных II группы на  $33\%$  по сравнению с контролем является признаком активации анаэробного гликолиза, гипоксии тканей с усилением катаболизма пуриновых мононуклеотидов до мочевой кислоты, содержание которой в III группе оказалось увеличенным на  $129,6\%$  в сравнении с контролем.

Выявлялось статистически значимое повышение концентрации МДА в эритроцитах собак II и III групп на  $83\%$  и  $134\%$  по сравнению с исходной, что отражает замедленную его элиминацию из тканей в сосудистое русло, определяет структурно-функциональное состояние мембран клеток [4, 22], приводя к нарушению функций органов естественной детоксикации.

Важную роль в ограничении интенсивности процессов свободнорадикального окисления играет антиоксидантная система органов детоксикации. Нарастание тяжести эндогенной интоксикации в крови приводило к снижению содержания восстановленного глутатиона в эритроцитах животных II и III групп по сравнению с контролем на  $11,7\%$ . При этом отсутствие прогрессирующего снижения уровня глутатиона в III группе по сравнению со II группой, обусловлено активацией его биосинтеза в печени.

На ранних стадиях развития экспериментального острого панкреатита отмечается нарушение антиоксидантной активности с развитием оксидативного стресса. Показатели уровня обеспеченности антиоксидантами, активности антиоксидантных ферментов и содержания продуктов свободнорадикального окисления в крови интегративно характеризуют активность АОС организма как целого. Однако, они не отражают состояния АОС в отдельных органах и тканях, где вследствие специфичности метаболизма активность компонентов антиоксидантной защиты может быть различной.

С целью уточнения патогенетических факторов прогрессирования острого панкреонекроза и компенсаторных резервов в тканях поджелудочной железы и органов детоксикации изучено состояние процессов свободнорадикального окисления и АОС у собак исходно, через 12 и 24 час. после моделирования острого панкреатита.

Поджелудочная железа является по существу первым органом-мишенью аутоферментной агрессии, приводя к чрезмерному усилению процессов свободнорадикального окисления, вызывающих недостаточность АОС [4, 18], определяющих тяжесть функциональных и структурных нарушений в органах жизнеобеспечения. У животных II и III групп это проявляется прогрессирующим увеличением содержания МДА по сравнению с контролем на  $15\%$  и  $49\%$ , соответственно, что свидетельствует о прогрессировании эндотоксикоза (табл. 2). Сохраняется жесткая прямая корреляционная связь между интенсивностью процессов свободнорадикального окисления в крови и ткани поджелудочной железы ( $r=1,0$ ).

В поджелудочной железе животных II группы отмечалось увеличение содержания мочевой кислоты на  $25\%$  по сравнению с контролем, реализующей захват образовавшихся радикалов, предотвращая накопление их избытка и структурное повреждение клеток. Повышение значений антиоксидантной активности не всегда является благоприятным признаком и может свидетельствовать о начальном ответе на развивающийся окислительный стресс, сопровожда-

Таблица 1

Динамика гематологических и биохимических показателей крови после моделирования острого панкреатита (M $\pm$  $\sigma$ )

Показатель	Исследуемые группы животных		
	I (n=10)	II (n=5)	III (n=5)
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	7,3 $\pm$ 0,89	13,9 $\pm$ 1,8*	23,1 $\pm$ 4,26* $\wedge$
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	5,08 $\pm$ 0,51	6,36 $\pm$ 0,88*	5,54 $\pm$ 0,23
Гемоглобин, г/л	156,2 $\pm$ 10,8	186,2 $\pm$ 7,9*	173,6 $\pm$ 5,3* $\wedge$
Показатель гематокрита, %	48,7 $\pm$ 3,86	67,2 $\pm$ 6,4*	63,4 $\pm$ 3,0*
$\alpha$ -амилаза	30,6 $\pm$ 3,13	39,2 $\pm$ 4,2*	59,4 $\pm$ 10,2* $\wedge$
Общий билирубин, мкмоль/л	7,91 $\pm$ 0,68	7,42 $\pm$ 0,96	10,1 $\pm$ 0,9* $\wedge$
Креатинин, мкмоль/л	69,1 $\pm$ 4,55	119,6 $\pm$ 9,6*	97,4 $\pm$ 18,9* $\wedge$
Общий белок	71,0 $\pm$ 4,3	46,2 $\pm$ 4,3*	55,8 $\pm$ 7,43* $\wedge$
Мочевина, ммоль/л	5,72 $\pm$ 0,77	4,49 $\pm$ 0,76*	16,36 $\pm$ 3,22* $\wedge$
Лактат, ммоль/л	1,73 $\pm$ 0,06	2,30 $\pm$ 0,30*	1,90 $\pm$ 0,10
МДА эритроцитов, ммоль/л	5,8 $\pm$ 1,2	10,6 $\pm$ 2,1*	13,6 $\pm$ 1,9*
Глутатион, ммоль/л	0,43 $\pm$ 0,04	0,38 $\pm$ 0,02*	0,38 $\pm$ 0,01*
Мочевая кислота, ммоль/л	40,5 $\pm$ 5,1	35,0 $\pm$ 2,8	93,0 $\pm$ 5,1* $\wedge$
Калий, ммоль/л	4,63 $\pm$ 0,31	3,46 $\pm$ 0,46***	3,9 $\pm$ 0,41**
ВНСММ плазмы, усл. ед.	0,21 $\pm$ 0,01	0,42 $\pm$ 0,01* $\wedge$	0,61 $\pm$ 0,05* $\wedge$
Олигопептиды эр-в, мг/л	3,50 $\pm$ 0,20	4,0 $\pm$ 0,20*	4,40 $\pm$ 0,20* $\wedge$
Олигопептиды плазмы, мг/л	3,20 $\pm$ 0,50	4,60 $\pm$ 0,20*	3,30 $\pm$ 0,50 $\wedge$
Олигопептиды мочи, мг/л	4,01 $\pm$ 0,91	5,98 $\pm$ 1,24*	4,52 $\pm$ 0,59 $\wedge$

Примечания: \* -  $p < 0,05$  по отношению к контролю;  $\wedge$  -  $p < 0,05$  между II и III группами.

Содержание олигопептидов на эритроцитах животных II и III группы превышало контроль на  $14\%$  и

ющийся мобилизацией АОС. Подтверждением этого факта является снижение содержания мочевой кислоты у собак III группы на 9% по сравнению со II группой.

Концентрация восстановленного глутатиона в ткани поджелудочной железы у собак II группы не отличалась от контроля, несмотря на низкую антиоксидантную обеспеченность этого органа [1], что обусловлено мобилизацией эндогенных резервов глутатиона с целью компенсации его дефицита в очаге воспаления или компенсаторным повышением его синтеза в органах-продуцентах [18].

В поддержании высокой концентрации восстановленного глутатиона большое значение имеет активность Г-6-ФДГ; во II группе она превышала контроль на 32% и способствовала его редукции из окисленной формы. Повышенный расход антиоксидантов в очаге воспаления, а также снижение активности Г-6-ФДГ в III группе на 48% приводят к дефициту глутатиона. Выявленная жесткая прямая корреляционная связь между содержанием восстановленного глутатиона и активностью Г-6-ФДГ в ткани поджелудочной железы ( $r=0,875$ ,  $p<0,05$ ) свидетельствует о её низком антиоксидантном потенциале. Напряжение ферментативного звена на фоне длительного воздействия окислительного стресса направлено на биорегенерацию глутатиона. Первичное повреждение ацинарных клеток на фоне антиоксидантной недостаточности и оксидативного стресса приводит к углублению метаболических расстройств в поджелудочной железе [4,20,22], формированию процессов, ответственных за включение компенсаторных механизмов защиты в органах, функционально сопряженных с ней.

При остром панкреатите печень оказывается первым органом-мишенью на пути массивного поступления в кровь воротной вены токсинов, оказывающих влияние на её структуру и функцию. Представляет интерес состояние процессов свободнорадикального окисления и АОС в ткани печени в условиях экспериментального острого панкреатита. В печени собак II группы отмечалось значимое снижение концентрации восстановленного глутатиона на 20% по сравнению с контролем (табл. 2), что связано с угнетением его синтеза вследствие интенсификации процессов свободнорадикального окисления, о чем свидетельствует повышение уровня МДА на 202%. Стимуляция свободнорадикального окисления в клетках печени происходит в условиях ограничения резервной мощности АОС. Избыток высокотоксичных продуктов «оксидативного стресса» вызывает нарушение энергетических процессов в митохондриях гепатоцитов, приводя к «напряжению» механизмов адаптации печени.

Таблица 2

Биохимические изменения в ткани поджелудочной железы, печени и легких у собак с экспериментальным острым панкреатитом (M±σ)

Исследуемый показатель	Группы животных		
	I (n=10)	II (n=5)	III (n=5)
<i>Поджелудочная железа</i>			
МДА, мкмоль/г	2,58±0,08	2,97±0,08*	3,84±0,07*^
Глутатион, мкмоль/г	0,56±0,01	0,56±0,05	0,48±0,03*
Г-6-ФДГ, мкмоль/(ч·кг)	0,97±0,03	1,28±0,30	0,50±0,04*^
Мочевая кислота, мкмоль/г	0,60±0,04	0,75±0,27*	0,68±0,2^
<i>Печень</i>			
МДА, мкмоль/г	0,57±0,10	1,15±0,06*	1,26±0,06*
Глутатион, мкмоль/г	0,85±0,02	0,68±0,05*	0,80±0,10
Г-6-ФДГ, мкмоль/(ч·кг)	1,54±0,08	1,59±0,30	1,05±0,10*
Мочевая кислота, мкмоль/г	3,78±0,42	6,71±0,19*	6,04±0,26*
<i>Легкие</i>			
МДА, мкмоль/г	3,15±0,05	5,14±0,08 *	4,57±0,10*^
Глутатион, мкмоль/г	0,30±0,01	0,27±0,03	0,36±0,01*^
Г-6-ФДГ, мкмоль/(ч·кг)	0,86±0,03	0,88±0,10	0,53±0,05*^
Мочевая кислота, мкмоль/г	3,30±0,20	3,74±0,19	4,05±0,27*

Примечание: \* -  $p < 0,05$  по отношению к контролю; ^ -  $p < 0,05$  между II и III группами.

Повышение уровня лактата в эритроцитах животных II группы на 33% по отношению к контролю отражает факт усиления анаэробного гликолиза в клетках печени, вследствие чего снижается выработка АТФ, усиливается распад пуриновых мононуклеотидов, обуславливающий увеличение уровня мочевой кислоты в ткани печени на 178%. В результате развивающейся гипоксии происходит усиление механизмов липопероксидации мембран гепатоцитов.

Рост уровня глутатиона у животных III группы до контрольных значений можно объяснить постоянным компенсаторным выбросом антиоксидантов, синтезируемых в печени в ответ на «оксидативный стресс». Восстановленный глутатион относят к наиболее мощным антиоксидантным агентам печени, обеспечивающим эффективность комплексной системы антиоксидантной защиты, что подтверждено наличием жесткой прямой корреляционной связи между содержанием восстановленного глутатиона в эритроцитах и ткани печени исследуемых групп ( $r=0,875$ ,  $p<0,05$ ). Восстановление исходного уровня глутатиона свидетельствует об устойчивой системе антиоксидантной защиты печени и больших компенсаторных резервах органа, стабильностью гепатоцитов с мобилизацией их ферментных систем, утилизирующих продукты свободно-радикального окисления.

Снижение активности Г-6-ФДГ в печени животных III группы на 32% по сравнению с контролем связано с токсическим воздействием на фермент высоких концентраций в крови ВНСММ и МДА, превышающих контроль соответственно на 290,4% и 221%, что сопровождается повышением проницаемости клеточных мембран и изменением их физико-химических характеристик.

Таким образом, среди механизмов развития и прогрессирования эндогенной интоксикации при остром панкреатите существенное значение имеет усиление процессов свободнорадикального окисления, концентрация продуктов которых определяется исходным состоянием ферментативного и неферментативного звеньев АОС печени.

Одной из наиболее ранних и опасных системных дисфункций в структуре полиорганной недостаточности при остром панкреатите является острое повреждение легких [17,23]. Представляет интерес изучение компенсаторных антиоксидантных резервов легких при остром панкреатите, поскольку они обладают детоксикационной способностью и теряют эту функцию при прогрессировании эндогенной интоксикации [20].

Содержание МДА в гомогенате легких животных II группы на 63% превышало контроль (табл. 2) в связи со значительным возрастанием токсинов в притекающей крови и может быть обусловлено их паренхиматозным поражением, когда они сами становятся источником интоксикации. Это подтверждается увеличением содержания МДА на 45% в III группе по отношению к контролю. В условиях окислительного стресса нарастает метаболическая и детоксицирующая нагрузка на легкие, приводя к дополнительному их повреждению и усугублению уже имеющихся проявлений органной несостоятельности [25]. Это можно объяснить усиленной диффузией кислорода в цитоплазму фагоцитов, повышающей продукцию активных форм кислорода [6,9] вследствие нарастания напряжения кислорода и уменьшения парциального давления углекислого газа в крови легочных капилляров. Нарушение окислительных процессов при экспериментальном остром панкреатите вызывает изменения метаболической активности легких, дезинтеграцию клеточных мембран и срыв механизмов адаптации, приводя в итоге к снижению содержания восстановленного глутатиона во II группе на 10% и угнетению активности Г-6-ФДГ в III группе на 38% по отношению к контролю на фоне сохраняющейся эндогенной интоксикации.

Дефицит восстановленного глутатиона ослабляет

устойчивость организма к гипоксии, уменьшает утилизацию кислорода тканями и способствует нарушению клеточного метаболизма. Повышение уровня лактата в эритроцитах на 33% у животных II группы по отношению к контролю свидетельствует о гипоксии, приводящей к усилению распада пуриновых мононуклеотидов и обуславливающих увеличение уровня мочевой кислоты в ткани легких во II и III группах на 113% и 123% соответственно.

Повышение содержания мочевой кислоты является компенсаторным механизмом, обеспечивающим значительную антиоксидантную защиту легких от излишнего образования свободных радикалов. Повышение концентрации глутатиона в ткани легких животных III группы на 20% по отношению к контролю и на 30% в сравнении со II группой свидетельствует о включении их в компенсаторные процессы, связанные с выбросом антиоксидантов (табл. 2), и доказывает существование мощной системы антирадикальной защиты. Однако активность Г-6-ФДГ в III группе оказалась ниже контроля на 38%, что связано с ингибированием активности фермента в условиях «оксидативного стресса» и участием его в биорегенерации восстановленного глутатиона. Отмечалась жесткая обратная корреляция между уровнем восстановленного глутатиона и активностью Г-6-ФДГ ( $r = -1,0$ ), свидетельствующая о высоком антиоксидантном потенциале легких и их способности поддерживать динамическое равновесие между неферментативным и ферментативными звеньями АОС в условиях «оксидативного стресса».

Таким образом, экспериментально установлено, что ведущие патогенетические факторы (гипоксия, оксидативный стресс, гипозергоз) развития острого панкреатита реализуют свое действие через механизм угнетения активности антиоксидантной системы в органах детоксикации в ранние сроки, что предшествует прогрессированию эндогенной интоксикации, приводит к

быстрому повреждению органов и в итоге к органной недостаточности, которая носит полисистемный характер. Напряжение метаболических процессов в печени и легких является первоначальной ответной реакцией организма на повреждение и отражает мобилизацию компенсаторных резервов, направленных на адаптацию и выработку структурных компонентов, защищающих клетку от гибели.

Печень как первый орган на пути панкреатогенной токсемии, рано включает механизмы антиоксидантной защиты, характеризующиеся гиперфункцией, направленной на мембранопротекцию других органов детоксикации, в частности легких. Вероятно, в условиях чрезмерной интенсификации процессов свободнорадикального окисления «гиперстимуляция» обоих звеньев АОС приводит к увеличению повреждения клеточных и тканевых структур, что влечёт за собой возрастание функциональной неполноценности органов жизнеобеспечения и их депрессию. Дефицит в крови и органах естественной детоксикации восстановленного глутатиона свидетельствует о прогрессировании заболевания и нарастании панкреатогенного эндотоксикоза, что позволяет использовать его в качестве критерия тяжести и прогноза заболевания.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами, авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 12.06.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

- Агаев Б.А., Джафарли З.Е. Комплексное лечение острого панкреатита // Хирургия. – 2010. – №4. – С.63-66.
- Алиев С.В., Алиев Э.С. Нерешенные вопросы хирургической тактики при инфицированном панкреонекрозе // Хирургия. – 2015. – №8. – С.64-69.
- Андреев В.А., Антонов В.Г., Карпищенко А.И. Медицинская лабораторная диагностика. Программы и алгоритмы. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 696 с.
- Бромберг Б.Б., Майстренко Н.А., Тулунов А.Н. и др. Агрегация тромбоцитов и действие антиоксидантов при остром панкреатите // Медицинский академический журнал. – 2013. – Т. 3. №3. – С.106-113.
- Буянов В.М., Ступин И.В., Егиев В.Н. и др. Моделирование острого панкреатита // Клиническая хирургия. – 1989. – №11. – С.24-26.
- Величковский Б.Т. Экологическая пульмонология (роль свободно-радикальных процессов). – Екатеринбург: Полиграфист, 2001. – 85 с.
- Гланц С. Медико-биологическая статистика. – Пер. с англ. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
- Еришов А.В., Долгих В.Т., Долгих Т.И. и др. Проявления вторичного иммунодефицита у пациентов с острым деструктивным панкреатитом // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14. №6. – С.549-554.
- Еришов А.В., Долгих В.Т. Компаратмент-синдром при экспериментальном остром деструктивном панкреатите // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – №5. – С.22-27.
- Литвин А.А. Инфицированный панкреонекроз. – М.: Интеграция, 2011. – 240 с.
- Малахова М.Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме // Эфферентная терапия. – 2000. – Т. 6. №4. – С.3-14.
- Порядин Г.В., Власов А.П., Анаскин С.Г. и др. Системные факторы прогрессирования острого панкреатита // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2015. – №2. – С.28-33.
- Рожков А.Г., Карандин В.И., Царев М.И. и др. Депонирование жидкости и токсинов при тяжелых хирургических эндотоксикозах // Общая реаниматология. – 2010. – Т. 6. №1. – С.33-38.
- Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С.66-68.
- Хорошилов С.Е., Никулин А.В. Эфферентное лечение критических состояний // Общая реаниматология. – 2012. – Т. 8. №4. – С.30-41.
- Хорошилов С.Е., Марухов А.В. Применение методов экстракорпоральной детоксикации в ферментативной фазе тяжелого острого панкреатита // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2014. – Т. 9. №4. – С.94-103.
- Хорошилов С.Е., Никулин А.В., Марухов А.В. Предупреждение развития синдрома полиорганной недостаточности в ферментативной фазе тяжелого острого панкреатита // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2014. – Т. 9. №1. – С.58-62.
- Чуянова Е.В. Уровень свободно-радикального окисления в ферментативной фазе острого панкреатита и его прогностическое значение: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – СПб., 2009. – 24 с.
- Amano H., Takada T., Isaji S., et al. Therapeutic intervention and acute pancreatitis // J. Hepatobiliary Pancreat. Sci. – 2010. – Vol. 17. №1. – P.53-59.
- Barratt S., Medfort A.R., Millar A.B., et al. Vascular endothelial growth factor in acute lung injury acute respiratory distress syndrome // Respiration. – 2013. – №4. – P.88-92.
- Botoi G., Andercon O., Andercon A., et al. The management of acute pancreatitis according to the modern guidelines // Chirurgia (Bucur). – 2011. – Vol. 106. №2. – P.171-176.
- Dulce M., Cruz-Santamaria, Taxonera C., Giner M. Update on pathogenesis and clinical management of acute pancreatitis // World J. Gastrointestinal Pathophysiology. – 2012. – Vol. 3. №3.

– P.60-70.

23. Monahan L.J. Acute respiratory distress syndrome // Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health. Care. – 2013. – Vol. 43. №10 – P.278-284.

24. Otetea G., Manguica M., Costescu R. Dozarea spectrofotometrica a acidului uric in serul sangium prin absortica specifica la 290 nm // Timisoara med. – 1976. – Vol. 21. №2. – P.90-94.

25. Petrov M.S. Organ failure and infection of pancreatic

necrosis as determinations of mortality in patients with acute pancreatitis // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 139. №3. – P.813-820.

26. Sedlak S., Lindsey R.N. Estimation of total, protein-bound and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with ellmans reagent // Anal. Biochem. – 1968. – Vol. 25. №1. – P.192-205.

27. Werner J., Hartwig W., Hackert T., et al. Multidrug strategies are effective in the treatment of severe experimental pancreatitis // Surgery. – 2012. – Vol. 151. №3. – P.372-381.

## REFERENCES

1. Agaev B.A., Dzhafarli Z.E. Treatment of the acute pancreatitis // Khirurgija. – 2010. – №4. – P.63-66. (in Russian)

2. Aliev S.A., Aliev E.S. Unsolved issues of surgical treatment of infected pancreonecrosis // Khirurgija. – 2015. – №8. – P.64-69. (in Russian)

3. Andreev V.A., Antonov V.G., Karpischenko A.I. Medical laboratory diagnostics. Programs and algorithms. – Moscow: GEOTAR-Media, 2014. – 696 p. (in Russian)

4. Bromberg B.B., Maistrenko N.A., Tulupov A.N., et al. Platelet aggregation, and effect of antioxidants in acute pancreatitis // Meditsinskij akademicheskij zhurnal. – 2013. – Vol. 3. №3. – P.106-113. (in Russian)

5. Buyanov M.V., Stupin I.V., Egiev V.N., et al. Modelling of acute pancreatitis // Klinicheskaja khirurgija. – 1989. – №11. – P.24-26. (in Russian)

6. Velchkovsky B.T. Environmental pulmonology (the role of free radical processes). – Ekaterinburg: Poligraphist, 2001. – 85 p. (in Russian)

7. Glants S. Biomedical statistics. – Moscow: Praktika, 1999. – 459 p. (in Russian)

8. Ershov A.V., Dolgikh V.T., Dolgikh T.I., et al. Manifestations of secondary immune deficiency in patients with destructive pancreatitis // Medicinskaja immunologija. – 2012. – Vol. 14. №6. – P.549-554. (in Russian)

9. Ershov A.V., Dolgikh V.T. The compartment-syndrome in experimental acute destructive pancreatitis // Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk). – 2015. – №5. – P.22-27. (in Russian)

10. Litvin A.A. Infected pancreatic necrosis. – Moscow: Integratsija, 2011. – 240 p. (in Russian)

11. Malakhova M.J. Endogenous intoxication as a reflection of the compensatory adjustment of metabolic processes in the body // Ephpharentnaja terapija. – 2000. – Vol. 6. №4. – P.3-14. (in Russian)

12. Porjadin G.V., Vlasov A.P., Anaskin C.G., et al. Systemic factors in the progression of acute pancreatitis // Patologicheskaja fiziologija i eksperimentalnaja terapija. – 2015. – №2. – P.28-33. (in Russian)

13. Rozhkov A.G., Karandin V.I., Tsarev M.I., et al. The deposition of fluid and toxins in severe surgical endotoxemia // Obshchaja reanimatologija. – 2010. – Vol. 6. №1. – P.33-38. (in Russian)

14. Stalnaja I.D., Garishvili T.G. Method of determination of malonic dialdehyde using thiobarbituric acid // Modern methods in biochemistry. – Moscow: Meditsina, 1977. – P.66-68. (in Russian)

15. Khoroshilov S.E., Nikulin A.V. Efferent treatment of critical

conditions // Obshchaja reanimatologija. – 2010. – Vol. 8. №4. – P.30-31. (in Russian)

16. Khoroshilov S.E., Marukhov A.V. The application of methods of extracorporeal detoxification in the enzymatic phase of severe acute pancreatitis // Vestnik nationalnogo medicokhirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova. – 2014. – Vol. 9. №4. – P.94-103. (in Russian)

17. Khoroshilov S.E., Nikulin A.V., Marukhov A.V. Preventing the development of syndrome of multiple organ failure in the enzymatic phase of severe acute pancreatitis // Vestnik nationalnogo medicokhirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova. – 2014. – Vol. 9. №1. – P.58-62. (in Russian)

18. Chujanov E.V. The level of free radical oxidation in the enzymatic phase of acute pancreatitis and its prognostic value: Thesis PhD (Medicine). – St. Petersburg, 2009. – 24 p. (in Russian)

19. Amano H., Takada T., Isaji S., et al. Therapeutic intervention and acute pancreatitis // J. Hepatobiliary Pancreat. Sci. – 2010. – Vol. 17. №1. – P.53-59.

20. Barratt S., Medfort A.R., Millar A.B., et al. Vascular endothelial growth factor in acute lung injury acute respiratory distress syndrome // Respiration. – 2013. – №4. – P.88-92.

21. Botoi G., Andercon O., Andercon A., et al. The management of acute pancreatitis according to the modern guidelines // Chirurgia (Bucur). – 2011. – Vol. 106. №2. – P.171-176.

22. Dulce M., Cruz-Santamaria, Taxonera C., Giner M. Update on pathogenesis and clinical management of acute pancreatitis // World J. Gastrointestinal Pathophysiology. – 2012. – Vol. 3. №3. – P.60-70.

23. Monahan L.J. Acute respiratory distress syndrome // Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health. Care. – 2013. – Vol. 43. №10 – P.278-284.

24. Otetea G., Manguica M., Costescu R. Dozarea spectrofotometrica a acidului uric in serul sangium prin absortica specifica la 290 nm // Timisoara med. – 1976. – Vol. 21. №2. – P.90-94.

25. Petrov M.S. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinations of mortality in patients with acute pancreatitis // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 139. №3. – P.813-820.

26. Sedlak S., Lindsey R.N. Estimation of total, protein-bound and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with ellmans reagent // Anal. Biochem. – 1968. – Vol. 25. №1. – P.192-205.

27. Werner J., Hartwig W., Hackert T., et al. Multidrug strategies are effective in the treatment of severe experimental pancreatitis // Surgery. – 2012. – Vol. 151. №3. – P.372-381.

## Информация об авторах

Морозов Сергей Валентинович – д.м.н., профессор кафедры хирургии факультета усовершенствования врачей, 129110, г. Москва, ул. Шепкина, 61/2, e-mail: msv150362@mail.ru; Лобаков Александр Иванович – д.м.н., профессор, руководитель отделения абдоминальной хирургии, заведующий кафедрой хирургии факультета усовершенствования врачей; Долгих Владимир Терентьевич – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12, тел. (3812) 230378, e-mail: prof\_dolgi@mail.ru; Круглов Евгений Ефимович – д.м.н., профессор, главный врач Рейс Альберт Борисович – к.м.н., ассистент кафедры факультетской хирургии с курсом урологии, e-mail: albertreys@rambler.ru; Богомазов Юрий Константинович – к.м.н., доцент кафедры хирургии факультета усовершенствования врачей.

## Information About the Authors:

Morozov Sergey V. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Surgery of Postgraduate Training Faculty, e-mail: msv150362@mail.ru; Lobakov Aleksandr I. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Abdominal Surgery, Department of Surgery, Postgraduate Training Faculty; Dolgikh Vladimir T. – MD, PhD, DSc in Medicine, Honoured Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of the Pathophysiology including Clinical Pathophysiology Course of State Medical University, tel. (3812) 230378, e-mail: prof\_dolgi@mail.ru; Kruglov Evgeniy E. – MD, PhD, DSc, Professor, Chief physician; Reys Albert B. – MD, PhD, Assistant of the Department of Surgery including Urology Course of State medical University, e-mail: albertreys@rambler.ru; Bogomazov Yuriy K. – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Surgery, Postgraduate Training Faculty.

**ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ ЦИТОКИНЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ОСТЕОАРТРОЗОМ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ**

Андрей Сергеевич Анкудинов, Алексей Николаевич Калягин  
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов,  
кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н. А.Н. Калягин)

**Резюме.** Проведен сравнительный анализ уровней СРБ, ИЛ-1, 10 и ФНО $\alpha$  у пациенток-женщин, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и остеоартрозом (ОА) коленных суставов (n=60), по сравнению с пациентками-женщинами без ОА (n=47), а также исследованы возможные патогенетические взаимосвязи уровней цитокинов и тяжести сердечной недостаточности. Выявлено отсутствие статистической значимой разницы в уровнях ФНО $\alpha$  и ИЛ-10 в группе ХСН и ОА II-III стадии по сравнению с контролем. Так для ФНО $\alpha$  значения составили: 1,83 и 2,05 пг/мл против 1,77 пг/мл в группе контроля (p=0,81 и 0,35 соответственно), для ИЛ-10: 1,11 и 2,0 пг/мл против 1,54 в группе контроля (p=0,92 и 0,9 соответственно). Также не получено разницы между уровнями ИЛ-1 в группе ХСН и ОА II стадии по сравнению с ХСН без ОА: 2,53 и 2,66 пг/мл (p=0,8). Полученные результаты, возможно, указывают на сохранение противовоспалительного потенциала, что может быть использовано для проведения эффективной терапии. При оценке взаимосвязи между уровнями иммуномодулирующих цитокинов и выраженностью ХСН ассоциированной с ОА коленных суставов были выявлены повышенные уровни медиаторов, с умеренной корреляцией с ХСН ФК II: уровень ИЛ-1 составил 22,17 $\pm$ 7,29 пг/мл (r=0,41 p=0,029); ИЛ-10 4,75 $\pm$ 1,5 (r=0,42 p=0,024); ФНО $\alpha$  2,53 $\pm$ 0,34 (r=0,52 p=0,017). Вероятно, выраженность воспалительного процесса может негативно сказаться на течении ХСН.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, остеоартроз коленных суставов, воспаление, ИЛ-1, ИЛ-10, ФНО $\alpha$ .

**IMMUNOMODULATORY CYTOKINES IN CHRONIC HEART FAILURE ASSOCIATED WITH KNEE OSTEOARTHRITIS**

A.S. Ankudinov, A.N. Kalyagin  
(Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** A comparative analysis of the levels of CRP, IL-1, 10 and TNF in patients – women with chronic heart failure (CHF) and osteoarthritis (OA) of the knee (n=60) compared with female patients without OA (n=47) has been conducted as well as the possibility of pathogenetic relationship of cytokine levels and the severity of heart failure have been studied. There has been revealed the absence of significant differences in the levels of TNF and IL-10 in the group of CHF and OA stage II-III as compared with the control. So for TNF values were: 1,83 and 2,05 pg / ml vs 1,77 pg/ml in the control group (p=0,81 and 0,35, respectively), for IL-10: 1,11 and 2,0 pg/ml vs 1,54 in the control group (p=0,92 and 0,9 respectively). Also, no difference is obtained between the levels of IL-1 in the group of CHF and stage II of OA compared with CHF without OA: 2,53 and 2,66 pg/ml (p=0,8). These results may indicate persistent inflammatory potential that can be used for effective therapy. In assessing the relationship between the levels of immunomodulatory cytokines and severity of heart failure associated with knee OA elevated levels of neurotransmitters, with a moderate correlation with CHF FC II were revealed: the level of IL-1 was 22,17 $\pm$ 7,29 pg/ml (r=0,41, p=0,029); IL-10 1,54 $\pm$ 1,5 (r=0,42, p=0,024); TNF 2,53 $\pm$ 0,34 (r=0,52, p=0,017). Perhaps the intensity of the inflammatory process may adversely affect the course of CHF.

**Key words:** chronic heart failure, knee osteoarthritis, inflammation.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является чрезвычайно сложным состоянием – как для диагностики, так и для лечения. Актуальность данной проблемы связана с ее широким распространением, недостаточной коррекцией факторов, увеличивающих риск возникновения, увеличением продолжительности жизни населения [1]. Распространенность ХСН варьирует от 1 до 2% населения. По данным российских эпидемиологических исследований, распространенность ХСН в общей популяции составляет 7%, в том числе клинически выраженная – 4,5%. На сегодняшний день выделено значительное количество причин, вызывающих ХСН; среди наиболее распространенных: ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), врожденные и приобретенные пороки сердца, инфекционные заболевания и злоупотребление алкоголем. По имеющимся прогнозам распространенность ХСН в ближайшие 20 лет увеличится на 50% [7].

Одним из широко обсуждаемых факторов, ухудшающих течение ХСН, является наличие коморбидных состояний. По мнению специалистов, часто встречающимся ассоциированным клиническим состоянием, значительно ухудшающим течение ХСН, качество жизни является наличие артрита в форме остеоартроза (ОА), ревматоидного артрита (РА) [8]. Актуальность данных ассоциаций, важность их изучения для понимания патогенетических и клинических взаимодействий не вызы-

вает сомнений, учитывая широкую распространенность ОА [6]. Среди модифицируемых (негенетических) факторов, ухудшающих течение ОА, кроме общепринятых (избыточная масса тела, постменопауза, дефицит витамина D, травмы и т.п.) выделяются и ассоциированные состояния, которые при обострении могут ухудшать течение ОА: сахарный диабет (СД), АГ и ИБС, гиперурикемия [3,4]. Специалисты выделяют следующие особенности, влияющие на течение ХСН при ОА: 1) хроническое воспаление низкой степени активности ассоциировано с ХСН; 2) хроническое воспаление высокой степени активности ассоциировано с атеросклерозом; 3) некоторые виды лечения ОА могут оказывать нежелательное действие на водно-электролитный баланс и способствовать обострению сердечно-сосудистой патологии [15].

При анализе существующих исследований, основной причиной ухудшения течения ХСН при ОА стоит выделить увеличение массы фиброзированного миокарда за счет постоянного поддержания воспалительных процессов. Роль влияния воспаления на течение ХСН является предметом дискуссии уже на протяжении довольно длительного времени [11,12]. Значительное внимание уделяется С-реактивному белку (СРБ) как одному из высокоактивных провоспалительных компонентов иммунной системы [4,13]. Наибольший интерес представляет изучение иммунологического статуса у пациентов, страдающих сердечной недостаточностью, в частности

определение концентрации интерлейкинов (ИЛ) -1, 6 и 10, а так же фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) [13]. Данные медиаторы синтезируются, в первую очередь активированными макрофагами и кератиноцитами, участвуя в различных воспалительных процессах. Таким образом, поддержание активности данных медиаторов на длительном периоде, по мнению специалистов, влияет на прогрессирование ХСН, однако причины этого до сегодняшнего момента не ясны. Одним из основных механизмов является наличие хронического оксидативного процесса, провоцирующего выделение провоспалительных цитокинов и мононуклеаров, периферическими тканями, находящимися в состоянии гипоксии, а также самим миокардом, что в отдаленной перспективе провоцирует увеличение фиброзированной ткани, в частности, в миокарде [10]. Так же активно обсуждается роль данных цитокинов в качестве маркеров тяжести сердечной недостаточности и прогноза.

Цель настоящего исследования: оценить иммунологический статус пациентов, страдающих ХСН и ОА коленных суставов, а так же взаимосвязь уровней цитокинов с тяжестью ХСН.

### Материалы и методы

В исследовании приняло участие 60 женщин, страдающих ХСН и ОА коленных суставов (группа 1), в качестве группы контроля – 47 женщин, страдающих ХСН без ОА (группа 2). Средний возраст составил  $64 \pm 5,6$  и  $63 \pm 2,4$  лет ( $p=0,2$ ). Диагноз ХСН был выставлен с помощью ЭхоКГ и исследования уровня NT-proBNP, верифицирован по критериям, приведённым в Национальных рекомендациях [7]. Оценка тяжести сердечной недостаточности, с учётом низкой мобильности пациентов с ОА, проводилась с помощью Шкалы оценки клинического состояния при ХСН (ШОКС), где 0 – полное отсутствие признаков ХСН;  $\leq 3$  баллов – I ФК, 4-6 баллов – II ФК, 7-9 баллов – III ФК,  $>9$  баллов – IV ФК [6]. Диагноз ОА коленных суставов был выставлен на основании критериев R. Althman и соавт. (1991) [10] и подтверждён рентгенологически. Для оценки иммунологического статуса проведено одномоментное исследование уровней СРБ, ИЛ-1,10 и ФНО $\alpha$ .

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ИГКБ №1, проводилось при строгом соблюдении международных и российских документов в области биомедицинской этики. Все участники исследования обязательно подписывали протокол добровольного информированного согласия на участие в нём.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакетов программ Ms Excel 2007, Statistica 8.0 для Windows. Для определения симметричности распределения признаков использован критерий Колмогорова-Смирнова. Данные, имеющие нормальное распределение, были представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD). Для данных, не подчиняющихся законам нормального распределения значения, отображали в виде медиан (Me) с указанием интерквартильного интервала (ИИ), статистическую значимость различий средних определяли по Манну-Уитни. При проведении корреляционного анализа использован метод Спирмена, где  $r \leq 0,25$  – слабая корреляция,  $0,25 \leq r \leq 0,75$  – умеренная корреляция,  $r \geq 0,75$  – сильная корреляция. Для анализа вида зависимости одного признака от одного или нескольких других использовался регрессионный анализ. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Исходно группы больных женщин име-

ли сопоставимые проявления ХСН, о чём говорит тот факт, что при сравнении ФВ ЛЖ и уровней NT-pro BNP не было получено значимых различий (табл. 1).

Таблица 1  
Сравнение уровней ФВ ЛЖ и NT-proBNP

Показатель	ХСН и ОА	ХСН	p
ФВ ЛЖ, %, M $\pm$ SD	56,91 $\pm$ 3,45	57, $\pm$ 3,49	0,6
NT-proBNP, пг/мл, Me (ИИ)	621,96 (350-1324)	611,26 (310-1390)	0,8

Хотя группы исходно были различны по уровню массы тела. При сравнении ИМТ были получены значимые различия:  $28,88 \pm 5,02$  в группе ХСН и ОА против  $26,96 \pm 4,26$  кг/м<sup>2</sup> в группе ХСН без ОА ( $p=0,03$ ). Вероятно, данный факт может быть объяснён низкой мобильностью больных с ОА, что в значительной степени определяет его негативное воздействие на динамику течения ХСН [3,4].

Однако несомненен вклад и такого важного фактора, как системное воспаление, который, как известно, способствует более ранней манифестации сердечно-сосудистых заболеваний и ухудшает их прогноз [3,4]. При сравнительном анализе уровней СРБ в исследуемых группах были получены статистически значимые результаты. Так же значимая разница была отмечена в уровнях ИЛ-1. Однако обратило внимание отсутствие значимых различий в уровнях ИЛ-10 и ФНО $\alpha$  (табл. 2).

Таблица 2  
Оценка иммуновоспалительного статуса у пациентов с ХСН и ОА в зависимости от стадии ОА коленных суставов, Me (ИИ)

Показатель	ХСН и ОА (n=60)	ХСН (n=47)	p
СРБ, мг/л	8,46 (0-21)	1,12 (0-5,0)	0,0001
ИЛ-1, пг/мл	6,17 (1,0-18)	3,7 (1-14)	0,002
ИЛ-10, пг/мл	2,97 (1,0-7,0)	3,16 (0-6,0)	0,22
ФНО $\alpha$ , пг/мл	1,77 (0,2-6,6)	1,82 (0,3-1,82)	0,83

Проанализировав полученные результаты, был изучен характер иммуновоспалительных изменений в группе пациентов с ОА в зависимости от его стадии по сравнению с пациентами без ОА. Таким образом, в выборке с ХСН и ОА было сформировано 3 подгруппы: стадии ОА II, III, IV. При сравнительном анализе уровня СРБ была получена статистически значимая разница между изучаемыми стадиями ОА и контролем. Статистически значимые различия в уровне ФНО $\alpha$  были найдены только между пациентами со стадией IV ОА и пациентами с ХСН без ОА. При сравнительном анализе уровня ИЛ-1 значимые различия между пациентами, страдающими ХСН и ОА со стадиями III и IV, по сравнению с контролем. При анализе уровня противовоспалительного медиатора ИЛ-10 статистически значимая разница была обнаружена лишь в группе со стадией IV ОА по сравнению с ХСН без ОА (табл. 3)

Таблица 3  
Оценка иммуновоспалительного статуса у пациентов с ХСН и ОА в зависимости от стадии ОА коленных суставов, Me (ИИ)

Показатель	ХСН и ОА (n=60)			ХСН без ОА* (n=47)	p
	Стадия ОА II (n=15)	Стадия ОА III (n=35)	Стадия ОА IV (n=10)		
СРБ, мг/л	2,8 (0-5,0)	7,68 (6,0-9,0)	12,96 (5,0-21,0)	1,73 (0-5,0)	pII-p*=0,012 pIII-p*=0,001 pIV*=0,001
ФНО $\alpha$ , пг/мл	1,83 (1,0-4,0)	2,05 (1,0-3,0)	3,79 (3,0-5,0)	1,77 (0-4,0)	pII-p*=0,81 pIII-p*=0,35 pIV*=0,001
ИЛ-1, пг/мл	2,53 (0-5,0)	3,26 (1,0-5,0)	11,66 (10,0-14,0)	2,66 (1,0-15,0)	pII-p*=0,8 pIII-p*=0,04 pIV*=0,001
ИЛ-10, пг/мл	1,11 (1,0-2,0)	2,0 (1,0-3,0)	5,28 (5,0-7,0)	1,54 (0-3,0)	pII-p*=0,92 pIII-p*=0,9 pIV*=0,001

Примечания: \* - сравнения больных с ХСН и разными стадиями ОА проводились с больными ХСН без ОА.



Таблица 4  
Уровень ИЛ-1, 10, ФНО $\alpha$  в зависимости  
от ФК ХСН, пг/мл

Показатель	ФК ХСН	M	SE	r	p
ИЛ-1	ФК I (n=26)	4,64	1,5	0,062	0,77
	ФК II (n=34)	22,17	7,29	0,41	0,029
ИЛ-10	ФК I (n=26)	3,64	0,59	0,15	0,48
	ФК II (n=34)	4,73	1,5	0,42	0,024
ФНО $\alpha$	ФК I (n=26)	1,13	0,51	0,006	0,97
	ФК II (n=34)	2,53	0,34	0,52	0,017

При оценке взаимосвязи между уровнями иммуномодулирующих цитокинов и выраженностью ХСН у пациентов, страдающих ОА, была получена статистически значимая взаимосвязь. У пациентов ХСН ФК II наблюдалось значимое увеличение концентрации цитокинов ИЛ-1, ИЛ-10 и ФНО $\alpha$  (табл. 4).

Анализируя данные анализа медиаторов воспаления в зависимости от стадии ОА, возможно говорить о сохранении противовоспалительного потенциала у пациентов, страдающих ОА II стадии. Опираясь на получен-

ные результаты, а так же опыт исследователей [4,7], стоит предположить, что необходим тщательный скрининг пациентов, у которых на ранних стадиях возможно проведение адекватной противовоспалительной терапии с целью купирования болевого синдрома и предупреждения деструкции суставного хряща.

Исходя из результатов регрессионного анализа, уменьшение интенсивности воспалительных процессов, вероятно, может положительно сказаться на течении ХСН. Однако для подтверждения данного тезиса необходимо проведение проспективных исследований в данном направлении.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

**Работа поступила в редакцию:** 26.06.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 336 с.
2. Алексеева Л.И. Рекомендации по ведению больных остеоартрозом коленных суставов в реальной клинической практике // Лечащий врач. – 2015. – №1. – С.64-69.
3. Анкудинов А.С. Проблемы сердечно-сосудистой коморбидности при остеоартрозе // Современные проблемы ревматологии. – 2013. – Вып. 5. – С.22-31.
4. Бирюкова Е.В., Соловьева И.В. Терапия остеоартроза при сопутствующих метаболических нарушениях // Русский медицинский журнал. – 2015. – №25. – С.1504-1506.
5. Дмитриев В.А. С-реактивный белок и интерлейкин-6 при поражении органов мишеней на ранних стадиях у больных гипертонической болезнью: отчет о НИР. – М.: Институт клинической кардиологии им. Мясникова, 2006. – 102 с.
6. Калягин А.Н., Казанцева Н.Ю. Остеоартроз: вопросы клиники и диагностики (сообщение 1) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2005. – Т. 50. №1. – С.97-101.
7. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Журнал сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 14. №7. – С.379-472.
8. Мартынов А.И., Наумов А.В., Верткин А.Л. и др. Ведение больных с остеоартрозом с коморбидностью в общей врачебной практике: мнение экспертов, основанное на доказательной медицине // Лечащий врач. – 2015. – №4. – С.39-62.
9. Насонова В.А., Мендель О.И., Денисов Л.Н. и др. Остеоартроз и ожирение: клинико-патогенетические взаимосвязи // Профилактическая медицина. – 2011. – №1. – С.29-37.
10. Althman R., Alarcon G., Apperlouth D., et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip // Arthr. Rheum. – 1991. – Vol. 34. – P.505-514.
11. Drexler H., Hayoz D., Munzel T., et al. Endothelial function in chronic congestive heart failure // Am. J. Cardiol. – 1992. – Vol. 69. – P.596-601.
12. Hambrecht R., Adams V., Gielen S., et al. Exercise intolerance in patients with chronic heart failure and increased expression of inducible nitric oxide synthase in the skeletal muscle // J. Am. Coll. Cardiol. – 1999. – Vol. 33. – P.174-179.
13. Haseeb A., Haqqi T.M. Immunopathogenesis of Osteoarthritis NIH // Clin Immunol. – 2013. – Vol. 146. №3. – P.185-196.
14. Landmesser U., Spiekermann S., Dikalov S., et al. Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismutase // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P.3073-3078.
15. Mann D.L., McMurray J.J., Packer M., et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL) // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P.1594-1602.
16. Sattar N., McCarey D.W., Capell H., McInnes I.B. Explaining how 'high-grade' systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis // Circulations. – 2003. – Vol. 108. – P.57-63.

## REFERENCES

1. Ageev F.T., Arutyunov G.P., Belenkov Yu.N., et al. Chronic heart failure. – Moscow: GEOTAR Media, 2010. – 336 p. (in Russian)
2. Alekseeva L.I. Recommendations for the management of patients with osteoarthritis of the knee in clinical practice // Lechaschij Vrach. – 2015. – №1. – P.64-69. (in Russian)
3. Ankudinov A.S. Problems of cardiovascular comorbidity in osteoarthritis // Sovremennye Problemy Rheumatologii. – 2013. – Is. 5. – P.22-31. (in Russian)
4. Biryukova E.V., Solovieva I.V. Treatment of osteoarthritis with the accompanying metabolic disorders // Russkij Meditsinskij Zhurnal. – 2015. – №25. – P.1504-1506. (in Russian)
5. Dmitriev V.A. C-reactive protein and interleukin-6 in the defeat of targets in the early stages of hypertensive patients: research report. – Moscow: Institut Klinicheskoy Kardiologii imeni A.L. Myasnikova, 2006. – 102 p. (in Russian)
6. Kalyagin A.N., Kazantseva N.Ju. Osteoarthritis: problems of clinical picture and diagnosis (the message 1) // Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk). – 2005. – Vol. 50. №1. – P.97-101. (in Russian)
7. Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P., et al. SEHF, RSC and RSMSIM national guidelines on CHF diagnostics and treatment (fourth revision). Approved at the SEHF Congress on December 7, 2012, at the SEHF Board of Directors meeting on March 31, 2013, and at the RSC Congress on September 25, 2013 // Zhurnal Serdechnaja Nedoststochnost'. – 2013. – Vol. 14. №7. – P.379-472. (in Russian)
8. Martynov A.I., Naumov A.V., Vertkin A.L., et al. Management of patients with osteoarthritis with comorbidity in general practice: expert opinion based on evidence-based medicine // Lechaschij Vrach. – 2015. – №4. – P.39-62. (in Russian)
9. Nasonova V.A., Mendel' O.I., Denisov L.N., et al. Osteoarthritis and obesity: clinical and pathogenetic associations // Profilakticheskaja Meditsina. – 2011. – №1. – P.29-37. (in Russian)

Russian)

10. Althman R., Alarcon G., Appeirouth D., et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip // *Arthr. Rheum.* – 1991. – Vol. 34. – P.505-514.

11. Drexler H., Hayoz D., Munzel T., et al. Endothelial function in chronic congestive heart failure // *Am. J. Cardiol.* – 1992. – Vol. 69. – P.596-601.

12. Hambrecht R., Adams V., Gielen S., et al. Exercise intolerance in patients with chronic heart failure and increased expression of inducible nitric oxide synthase in the skeletal muscle // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1999. – Vol. 33. – P.174-179.

13. Haseeb A., Haqqi T.M. Immunopathogenesis of

Osteoarthritis NIH // *Clin Immunol.* – 2013. – Vol. 146. №3. – P.185-196.

14. Landmesser U., Spiekermann S., Dikalov S., et al. Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismutase // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P.3073-3078.

15. Mann D.L., McMurray J.J., Packer M., et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL) // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P.1594-1602.

16. Sattar N., McCarey D.W., Capell H., McInnes I.B. Explaining how 'high-grade' systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis // *Circulations.* – 2003. – Vol. 108. – P.57-63.

#### Информация об авторах:

Анкудинов Андрей Сергеевич – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: andruhin-box@yandex.ru; Калягин Алексей Николаевич – заведующий кафедрой, д.м.н., 664046, Иркутск, а/я 62, e-mail: akalagin@mail.ru

#### Information About the Authors:

Ankudinov A.S. – Assistant Professor of Department of Internal Medicine propaedeutics, 664003, Krasnogo Vosstania st., 1, e-mail: andruhin-box@yandex.ru; Kalyagin Alexey N. – MD, PhD, DSc (Medicine), e-mail: akalagin@mail.ru

© КУЧЕРЕНКО А.К., ЛЕБЕДИНСКИЙ В.Ю., ИЗАТУЛИН В.Г. – 2015  
УДК 616.314.17:546.16:616-099

### АНАТОМО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЗУБОВ И СТРУКТУР ПАРОДОНТА У РАБОТНИКОВ ПРЕДПРИЯТИЯ ПРИ ГИПЕРФТОРОЗЕ

Александр Константинович Кучеренко<sup>1</sup>, Владислав Юрьевич Лебединский<sup>2</sup>, Владимир Григорьевич Изатулин<sup>1</sup> (Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра гистологии, зав. – д.б.н., проф. Л.С. Васильева; <sup>2</sup>Иркутский Национальный исследовательский технический университет, ректор – д.ф.-м.н., проф. А.Д. Афанасьев, центр здоровьесберегающих технологий и медико-биологических исследований, научный руководитель – д.м.н., проф. В.Ю. Лебединский)

**Резюме.** Анатомо-рентгенологическое исследование зубов и структур пародонта, проведенное у работников предприятия с высоким содержанием фторидов во внешней среде, предопределяет возникновение у них определенных анатомо-рентгенологических проявлений в органах зубочелюстной системы и развитие в этих структурах патологических процессов. Анализ полученных данных у работников предприятия при гиперфторозе выявил, что морфологические изменения зубов и структур пародонта отмечаются уже в 1-м временном периоде, и их картина в последующих периодах лавинообразно нарастает, вызывая раннюю патологическую подвижность зубов и их потерю.

**Ключевые слова:** высота межальвеолярного гребня, индекс отношения коронки зуба к длине корня, коэффициент отношения высоты межальвеолярного гребня к длине корня зуба, периодонт, пародонтальный карман.

### ANATOMIC AND RADIOGRAPHIC FEATURES OF TEETH AND PERIODONTAL STRUCTURES IN WORKERS OF ENTERPRISE IN GIPERFTOROSIS

A.K. Kucherenko<sup>1</sup>, V.Yu. Lebedinsky<sup>2</sup>, V.G. Izatulin<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University; <sup>2</sup>Irkutsk State Technical University, Russia)

**Summary.** Anatomical and X-ray study of the teeth and periodontal structures, conducted in employees of an enterprise with high fluoride content in the environment, predetermines the appearance of specific anatomical and radiological manifestations in organs of dental system and the development of pathological processes in these structures. Analysis of data obtained from employees in hyperftorosis revealed that morphological changes in the teeth and periodontal structures, are observed in the 1st time period and in subsequent periods the picture avalanche increases, causing an early pathological tooth mobility and loss.

**Key words:** crest height, interalveolar index ratio crown of the tooth to the root length, the ratio of height to the length of the ridge interalveolar root of the tooth, periodontitis, periodontal pocket.

В Иркутской области, насыщенной предприятиями и производствами алюминиевой, химической промышленности, использующими в производстве различные фтористые присадки, изучение изменений органов ротовой полости в значительной степени актуально.

Под постоянным воздействием этих токсикантов находится около 80% жителей региона. В снежном покрове, воздухе и почве этой территории особенно высоки концентрации (ПДК) фтористых соединений, которые превышают нормальные значения от 1,7 до 2,7 и более раз.

Избыточное содержание фторидов в окружающей среде и в продуктах питания неблагоприятно сказывается на состоянии здоровья населения, сопровождаясь

формированием патологии со стороны различных органов и систем их организма, включая и структуры ротовой полости [1-3,5-12,14-21,23].

Цель работы: изучить общие закономерности и локальные особенности анатомо-рентгенологических изменений зубов и структур пародонта у работников предприятия при гиперфторозе.

#### Материалы и методы

Для достижения цели исследования были обследованы в 2004-2010 гг. работники электролизного химического комбината (мужчины) зрелого возраста (20-60 лет) в количестве 572 человека, проживающие

в г. Ангарске и распределённые согласно стажу работы на предприятии по трём временным периодам: 1 период – до 5 лет; 2 период – с 6 до 10 лет; 3 период – свыше 10 лет.

Визуально у них проводилась оценка состояния и окраски десны, межзубных сосочков, эмали зуба и наличие в ней дефектов (пятен, эрозий, клиновидных дефектов, стираемость режущего края коронки). Зондированием определяли глубину зубодесневых борозд и пародонтальных карманов (при их наличии).

При рентгенологическом исследовании использовали внутривидовую рентгенографию на дентальном аппарате Kodak 2100 Intraoral x-ray Sistem; ортопантомографию на аппарате «CRANEX 3» Model sl-4/PT-11.

С учётом данных Н.А. Рабухиной, Н.М. Чуприной [12] проводили оценку состояния и степень изменения характеристик зубов и структур пародонта по следующим критериям: высота межальвеолярных перегородок (**Нм**); длина зуба (**Нз**); высота коронки зуба (**Нк**); длина корня зуба (**Нкз**); ширина пародонта (**L**), **Нз** была равна сумме **Нк** и **Нкз**.

Использовали индексную оценку (I) состояния зубов и структур пародонта, определяющую характер и степень физиологического и патологического их состояния по формуле:

$$I = \frac{L_1 + L_2}{L_3}$$

где: **I** – индекс подвижности зубов; **L** – ширина пародонта (**L<sub>1</sub>** – в пришеечной области; **L<sub>2</sub>** – около верхушки корня; **L<sub>3</sub>** – в средней трети).

Также проводили расчеты:

– коронко-корневого индекса (**ККИ** – отношение высоты коронки зуба к длине корня), который был равен: **ККИ = Нк/Нкз**;

– коэффициента **Q** – отношение высоты межальвеолярной перегородки к длине корня зуба, который составил: **Q = Нм/Нкз**.

Степень патологической подвижности зубов определяли согласно принятой в 1953 г. классификации Д.А. Энгина [4,22].

Обозначение зубов фронтального отдела проводили в соответствии с международной классификацией ВОЗ – на верхней челюсти: 11;21 – медиальные резцы; 12;22 – латеральные резцы; 13;23 – клыки; на нижней челюсти: 41;31 – медиальные резцы; 42;32 – латеральные резцы; 43;33 – клыки.

### Результаты и обсуждение

Анатомо-рентгенологическое состояние зубов у работников предприятия (1-й временной период) имеет некоторые отличия как по сравнению с контрольной группой (жители г. Иркутска), так и с группой сравнения (жители г. Ангарска) (табл. 1).

Длина зубов, высота коронки и длина корней у них была на 8-12% меньше, чем в контроле и у жителей г. Ангарска. У резцов эти изменения были менее (от 1 до 11,5%) выражены.

В отличие от данных в контрольной группе и у жителей г. Ангарска у работников предприятия было выявлено полное разрушение эмали (в 30,6% случаев) и части дентина (в 7,2% наблюдений).

Высота межальвеолярных перегородок у них также уменьшается как при сравнении с контрольной группой (на 7,7-16,8%), так и при сопоставлении с данными у жителей г. Ангарска (на 10,4-16,2%).

Таблица 1

Анатомо-рентгенологические характеристики зубов и структур пародонта

Признаки	Группы	Анатомо-рентгенологические характеристики зубов и структур пародонта					
		Иркутск	Ангарск			Работники предприятия	
		1 период	2 период	3 период	1 период	2 период	3 период
Цвет эмали	Меловидно-белые пятна (а) Пигментация (б) (площадь коронки)	Голубовато-жёлтый а) у 20% б) нет; до 25% площади	Голубовато-жёлтый а) у 50% обследованных; б) в 17% наблюдений; до 50% площади;	Голубовато-жёлтый а) у 67,8% б) в 28,5% наблюдений; более 50% площади;	Голубовато-жёлтый а) у 25,8% б) в 12,7% наблюдений; более 50% площади;	Голубовато-жёлтый а) – более 50% б) в 37,8% наблюдений; более 50% площади;	До коричневого а) – б) – 100%
Цвет десны (а)		а) Бледно-розовый; б) у 23,3% обслед.	а) Бледно-розовый; б) у 27,7% обслед.	а) Бледно-розовый; б) у 65,7% обслед. - на 5%;	а) С синюшным оттенком б) у 100% обслед. - на 10,4-16,2%; у 100%;	а) От розового до синюшного; б) у 100% обслед. - на 10-13% у 100% случаев, а) – б) у 50% обследованных	а) Синюшный цвет в 100% случаев, б) у 100% обслед. - на 20-25% у 100% случаев; а) – б) у 23,5% обслед, а у 53,8% полное их отсутствие;
Гиперкератоз (б)		-	-	- на н/ч 10,1%; - на в/ч 7,7%;	-	-	-
Уменьшение высоты межальвеолярных перегородок; утолщение (а), разрушение (б) кортикальных пластинок		а) Незначительное	а) у 17,2% обслед.	а) – б) у 32,5% обслед.	а) – б) у 22,7% обслед.	а) – б) у 50% обследованных	а) – б) у 23,5% обслед, а у 53,8% полное их отсутствие;
Зубодесневые сосочки		а) Незначительная	а) – б) – на 15-20%	а) – б) – на 30-35%	а) у 23,7% обслед. б) – на 10-15%;	а) – б) – на 25-30%	а) – б) более чем на 50%; у 43% обслед., их полная атрофия.
Сглаженность (а); уменьшение высоты (б)		а) у 15,7% обследованных б) –	а) у 7,3% обслед. б) в 10% наблюд.	а) – б) у 32,1% обслед.	а) у 23,3% обслед. б) у 23,1% наблюд.	а) – б) у 42,3% обслед.	а) – б) 100%
Гиперцементоз (а) Дефекты (б)		а) у 8,5% обследованных б) –	а) у 7,8% обследованных б) –	а) у 3,2% обследованных б) –	а) у 30,6% на всю толщину эмали; у 7,2% обследованных разрушение дентина	а) у 57,8% на 10-20% высоты коронки, у 37,2% дефект на всю толщину эмали, дентина, и цемента;	- на 15-20% высоты коронки; у 23,6% обследованных дефект на всю толщину эмали, дентина, и цемента; Гнойное содержимое у 43% обследованных
Дефект коронки (стираемость)		Физиологическая или отсутствует	Физиологическая	у 7,8% обследованных	у 3,2% обследованных	нет	нет
Содержание пародонтальных карманов		нет	нет	нет	нет	нет	нет
Остеопороз межальвеолярных перегородок		Не отмечены	Не отмечены	до 30% площади	до 15% площади	до 50% их площади	до 75-90% их площади

У обследованных этой группы величина ККИ в большей степени изменяется у резцов, а у клыков она остаётся практически на уровне результатов его изучения в других группах (табл. 2).

По сравнению с иркутянами ККИ у них был больше на 12,5-13% (нижняя челюсть), а на верхней – на 9,8-2,3%. По сравнению с жителями г. Ангарска значения этого индекса возрастают только на нижней челюсти (на 4,6-11,7%), а на верхней челюсти они практически не изменяются, уменьшаясь на 1,1-1,2%.

В этой группе обследованных, в сравнении с иркутянами, значительно уменьшается (на 10,7-14,1%) величина

Так, с течением времени значительно уменьшаются характеристики всех показателей: длина зубов – на 8,1-11,4%, высота коронок – на 13,4-20,4%, длина корней – на 0-6,8%, высота межальвеолярных перегородок – на 29,4-41,6%; ККИ – на 10,9-23,5%, Q – на 24,2-40,5%, и I – на 10,4-59,7%; увеличивается ширина пародонта в области средней его трети (до 50%), на 18% она возрастает у дна альвеолы, а в устье – она как таковая отсутствует вследствие разрушения межальвеолярной перегородки; увеличивается более чем в 2 раза глубина пародонтальных карманов, повышается степень патологической подвижности зубов (у резцов – до III, а у клыков – до II-III степени).

Таблица 2

Индексная оценка зубов и структур пародонта

группы	периоды	Показатели							
		Hm (мм)		ККИ		Q		I	
		н/ч	в/ч	н/ч	в/ч	н/ч	в/ч	н/ч	в/ч
I	1	11,6(11,2;11,7)	12,7(11,9;12,8)	31;41-0,93	11;21-0,92	1,0	0,93	4,41	4,30
		11,5(11,3;11,7)	12,5(12,1;12,7)	32;42-0,92	12;22-0,90	1,0	0,95	4,41	4,30
		11,8(11,6;12,1)	12,9(12,7;13,1)	33;43-0,92	13;23-0,91	0,82	0,89	4,58	4,58
II	2 (до 5 лет)	11,6(11,0;11,9)	12,9(12,4;13,3)	31;41-0,86	11;21-0,89	0,95	0,94	4,41	4,58
		11,3(11,1;11,8)	12,4(12,2;13,0)	32;42-0,85	12;22-0,88	0,93	0,94	4,41	4,58
		12,0(11,6;12,3)	13,1(12,7;13,5)	33;43-0,92	13;23-0,91	0,92	0,90	4,90	4,90
	3 (6-10 лет)	10,9(10,4;11,4)	11,6(10,9;12,3)	31;41-0,82	11;21-0,79	0,91	0,84	3,78	3,56
		10,3(9,8;11,0)	11,2(10,9;12,4)	32;42-0,87	12;22-0,79	0,94	0,84	3,78	3,56
		11,5(11,2;12,3)	12,7(12,4;13,2)	33;43-0,83	13;23-0,90	0,88	0,92	3,60	4,15
4 (>10лет)	9,6(9,4;10,4)	10,8(10,5;11,3)	31;41-0,88	11;21-0,82	0,89	0,83	2,85	2,95	
	9,3(9,0;10,0)	10,2(9,8;10,8)	32;42-0,85	12;22-0,80	0,86	0,79	2,85	2,95	
5 (до 5 лет)	10,4(9,1;10,8)	10,9(10,2;11,4)	31;41-0,90	11;21-0,89	0,93	0,85	2,78	2,80	
	10,1(9,4;10,6)	10,4(9,8;10,9)	32;42-0,95	12;22-0,87	0,94	0,81	2,78	2,80	
	10,9(10,3;11,5)	11,6(11,3;12,1)	33;43-0,92	13;23-0,90	0,92	0,87	2,89	3,05	
III	6 (6-10 лет)	8,9(8,1;9,4)	9,4(9,2;9,7)	31;41-0,83	11;21-0,82	0,79	0,75	2,54	2,42
		8,7(8,3;9,2)	9,1(8,8;9,3)	32;42-0,84	12;22-0,79	0,81	0,73	2,54	2,42
		9,4(9,3;10,1)	10,2(9,8;10,6)	33;43-0,85	13;23-0,86	0,81	0,80	2,76	2,63
	7 (>10лет)	6,8(6,1;7,1)	7,3(6,6;7,8)	31;41-0,75	11;21-0,73	0,61	0,58	1,14	1,13
		5,9(5,7;6,2)	6,9(6,6;7,3)	32;42-0,82	12;22-0,77	0,56	0,57	1,14	1,13
		7,4(6,3;8,1)	8,2(7,8;9,6)	33;43-0,82	13;23-0,83	0,66	0,66	2,59	2,44

Примечания: I – жители г. Иркутска; II – жители г. Ангарска; III – работники предприятия.

на коэффициента Q у резцов верхней и нижней челюсти, а у клыков он наоборот увеличивается (на 5,9-8,5%).

При сравнении с жителями г. Ангарска его величина существенно снижается (на 9,6-13,9%) у резцов верхней челюсти.

Расчёт коэффициента I показал, что у работников предприятия по сравнению с иркутянами его уменьшение наиболее значимо (более 30%). У резцов его уменьшение (на 37,3-40,4%) было более выражено, чем у клыков (на 32-35,3%). По сравнению с ангарчанами его уменьшение как у резцов, так и у клыков было (от 37 до 41,1%) больше (табл. 2).

У обследованных этой группы в 1-м периоде наиболее значимые изменения ширины пародонта определяются по сравнению с контролем и с жителями г. Ангарска только в средней его трети, возрастая на 35-60%.

Глубина пародонтальных карманов у работников предприятия по сравнению как с контрольной группой, так и с ангарчанами в среднем возрастает на 82%, хотя и находится у верхней границы её значений в норме.

Все эти изменения приводят к появлению патологической подвижности как у резцов (II степени), так и у клыков (I-II степени).

По сравнению как с первой (жители г. Иркутска), так и со второй (жители г. Ангарска) группами у работников предприятия увеличивается (25,8%) площадь меловидно-белых пятен, занимающих более 50% поверхности коронки зуба. У 12,7% обследованных они коричневого цвета.

По сравнению с иркутянами и ангарчанами десна хоть и имеет розовый цвет, но она с синюшным оттенком у всех обследованных.

Анализ изменения зубов и структур пародонта в динамике наблюдений (1-3-й временной периоды) позволил выявить их значительные изменения.

Все выше перечисленные изменения в ещё большей степени проявляются при их сравнении с контрольной группой (жители г. Иркутска) и с результатами обследования жителей г. Ангарска (табл. 1, 2).

Наряду с этими данными выявлены и другие морфологические изменения зубов и структур пародонта.

Так, у 12,7% обследованных (1-й период) пигментные пятна занимают более половины площади поверхности коронки,

во 2-м временном периоде они наблюдаются уже в 37,8% случаев, а в 3-м периоде пигментация эмали занимает всю оставшуюся поверхность (пришеечная область) коронок зубов практически

у всех обследованных.

Наблюдаются изменения и состояния десны. В 1-м периоде она имеет розовый цвет с синюшным оттенком, во 2-м временном периоде – её цвет изменяется от розового до синюшного, а в 3-м периоде она была у всех обследованных синюшного цвета.

Гиперкератоз определяется почти у всех обследованных. Изменяется и состояние межзубных десневых сосочков.

При стаже работы до 5 лет отмечается их сглаженность, а в 23,7% случаев их высота снижается на 10-15%.

Во 2-м периоде она уменьшается на 25-30%, а при стаже работы более 10 лет высота сосочков уменьшается более чем наполовину, а в 43% наблюдений выявлена и их полная атрофия.

Все эти изменения наиболее выражены в области как верхних, так и нижних резцов. В динамике наблюдения отмечаются изменения и разрушение структур альвеолярной кости.

Так, в срок до 5 лет отмечается незначительная резорбция межальвеолярных перегородок и разрушение части замыкающих пластинок стенки альвеолы, в 22,7% наблюдений выявлено их полное разрушение. Зоны остеопороза у них составили до 15% её площади.

Во 2-м периоде у всех работников наблюдается снижение на 10-13% высоты перегородок, а у половины обследованных – полное их разрушение. Зоны остеопороза в основании альвеол достигают 50% отметки по их площади.

При стаже работы более 10 лет у них отмечается уменьшение высоты межальвеолярных перегородок на 20-25% (100% случаев), а у 38,8% – их полное разрушение. В 23,5% наблюдений выявлено разрушение стенки альвеол не только в пришеечной, но и в средней её тре-

ти. Зоны остеопороза у них занимают от 75 до 90% её площади.

Увеличивается и глубина пародонтальных карманов. Если в 1-м периоде она в среднем была равна 3,1 мм, при стаже работы 6-10 лет она увеличилась до 4,9 мм, то в 3-м временном периоде она достигает значений в 6,5 мм и более, а у 43% обследованных в них наблюдается гнойное содержимое.

Дефекты коронок зубов начинают появляться у 7,2% обследованных уже в 1-м периоде, и они распространяются на всю толщину эмали и дентина. Во 2-м периоде они отмечаются в 37,2% случаев, а в 3-м периоде они наблюдаются у всех обследованных. Это подтверждается и снижением высоты коронки исследованных зубов: если в 1-м периоде она уменьшилась на 2-5%, во 2-м – на 10-20%, то в 3-м периоде её снижение в среднем составляет 15-20%, а в 23,6% случаях оно достигает 50% и более.

Наблюдаются изменения и со стороны цемента зубов.

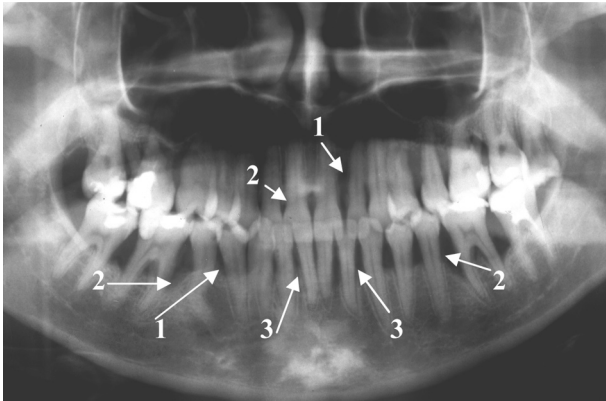


Рис. 1. Горизонтальная и вертикальная резорбция компактной пластинки стенок альвеолы в пришеечной области у нижних и верхних зубов-1, наличие «костных дефектов» альвеолярной кости -2, расширение периодонта в средней трети альвеолы-3.

Так, в 1-м периоде у 23,1% обследованных отмечено обнажение цемента корней зубов. Во 2-м временном периоде это число увеличивается почти в 2 раза и до-

стигает 42,3% случаев, а в 3-м периоде у всех обследованных обнажение цемента корней зубов наблюдается в области устья альвеолы, а у 23,5% и в средней её трети с разрушением костной стенки альвеолы и образованием «костных» дефектов (рис. 1).

Следовательно (третья группа), с увеличением стажа работы на производстве в зубах и в структурах пародонта наблюдаются значительные, а в ряде случаев и обширные анатомо-рентгенологические изменения, имеющие нарастающую однонаправленность и выраженную глубину процесса. У работников химического производства анатомо-рентгенологические признаки изменений появляются в конце первого и лавинообразно нарастают во 2-м и 3-м временных периодах. Причём они носят более генерализованный и необратимый характер.

Динамика наблюдаемых анатомо-рентгенологических проявлений, происходящих в зубах и в структурах пародонта при гиперфторозе, показывает, что с увеличением времени проживания в экологически неблагоприятном регионе и стажа работы на химическом (фтор) предприятии нарастают и морфо-функциональные изменения, происходящие в них.

Всё это указывает на существенное влияние химического фактора (соединений фтора) на состояние зубов и структур пародонта, определяя необходимость их изучения и разработки целостной системы профилактики и лечебных мероприятий, особенно с этой группой населения.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 21.05.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

- Ахмедханов Л.А. Зависимость между содержанием фтора в челюсти и метаболической активностью «опорного скелета» // *Стоматология*. – 1992. – Т. 71. №3. – С.11.
- Ефимова Н.В., Дорогова В.Б., Журба О.М., Никифорова В.А. Оценка воздействия фтора на детское население Иркутской области // *Медицина труда и промышленная экология*. – 2009. – №1. – С.23-26.
- Кашлева Е.А., Игнатова Л.П., Дорогова В.Б., Потапова М.О. Биологические маркеры – показатели воздействия факторов окружающей среды // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2011. – №8. – С.65-67.
- Классификации в ортопедической стоматологии: учебное пособие для студентов медицинских вузов / сост. Т.В. Моторкина и др. – Ростов-на-Дону, 2007. – 94 с.
- Кучеренко А.К., Лебединский В.Ю., Изатулин В.Г. Морфофункциональные изменения в органах зубочелюстной системы, обусловленные гиперфторозом // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. – 2008. – №6. – С.10-13.
- Кучеренко А.К., Лебединский В.Ю., Изатулин В.Г. Поражение структур пародонта при гиперфторозе (клинико-морфологическая характеристика) // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2010. – №5. – С.39-42.
- Кучеренко А.К., Изатулин В.Г., Лебединский В.Ю. Закономерности формирования изменений пародонта человека в условиях гиперфтороза // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. – 2011. – №3. Ч. 1. – С.164-164.
- Кучеренко А.К., Лебединский В.Ю., Изатулин В.Г. Изменения структур пародонта при хронической фтористой интоксикации // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. – 2011. – №4. Ч. 2. – С.255-258.
- Кучеренко А.К., Лебединский В.Ю., Изатулин В.Г. Пародонт при гиперфторозе: Монография / Под ред. В.Ю. Лебединского, В.Г. Изатулина. – Иркутск, 2012. – 195 с.
- Кучеренко А.К., Вязьмин А.А., Лебединский В.Ю., Изатулин В.Г. Клинико-рентгенологические аспекты развития флюороза // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. – 2013. – №1. – С.34-40.
- Кучеренко А.К., Лебединский В.Ю., Изатулин В.Г. Анатомо-рентгенологические характеристики зубов и структур пародонта у лиц, проживающих в условиях хронической фтористой интоксикации // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2015. – №2. – С.102-107.
- Кучеренко А.К., Лебединский В.Ю., Изатулин В.Г. Морфология зубов и пародонта человека при гиперфторозе: Монография / Под ред. В.Ю. Лебединского, В.Г. Изатулина. – Иркутск, 2015. – 224 с.
- Рабухина Н.А., Чупрынина Н.М. Рентгendiагностика заболеваний челюстно-лицевой области: руководство для врачей – М.: Медицина, 1991. – 368 с.
- Разумов В.В. К вопросу унифицированной оценки относительной степени хронической фтористой нагрузки и выбору некоторых конституциональных факторов резистентности к ней у рабочих основных профессий алюминиевого производства: методические рекомендации. – Новокузнецк, 1998. – 27 с.
- Ревич Б.А. Химические элементы в волосах человека как индикатор воздействия загрязнения производственной окружающей среды // *Гигиена и санитария*. – 1990. – №3. – С.55-59.
- Рукавишников В.С., Ефимова Н.В. Основные принци-

пы классификации экологически обусловленной патологии // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2000. – Т. 13. №3. – С.63-66.

17. *Савченков М.Ф.* Здоровье населения и окружающая среда // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – №3. – С.124-127.

18. *Савченков М.Ф., Николаева Л.А.* Загрязнения почвенного покрова фтористыми соединениями // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – №1. – С.10-13.

19. *Яновский Л.М.* Биохимические предпосылки к проявлениям фтористой интоксикации у населения Прибайкалья // Микроэлементы в медицине. – 2001. – №1. – С.42-49.

20. *Яновский Л.М., Ломоносов И.С.* Взаимосвязь стоматогенных факторов гидрогеохимии ландшафтов Прибайкалья // Сибирь-Восток. – 2004. – №2. – С.15-20.

21. *Яновский Л.М., Мещенко В.М., Минеева Л.А.* Содержание фтора в воде водоисточников из различных геохимических ландшафтов Иркутской области // Стоматология. – 1974. – Т. 53. №5. – С.74-75.

22. *Энтин Д.А.* Краткий учебник стоматологии. – Л.: ВМА, 1954. – 292 с.

23. *Smith G.E.* Fluoride, the environment and human health // *Respect. Biol. Med.* – 1986. – Vol. 29. №4. – P.560-572.

## REFERENCES

1. *Akhmedkhanov L.A.* The relationship between the fluorine content in the jaw, and the metabolic activity of "supporting skeleton" // *Stomatologia.* – 1992. – Vol. 71. №3. – P.11. (in Russian)
2. *Efimova N.V., Rogov V.B., Zhurba A.M., Nikiforov V.A.* Assessing the impact of fluoride on the pediatric population of the Irkutsk region // *Meditsina Truda i Promyshlennaya Ekologia.* – 2009. – №1. – P.23-26. (in Russian)
3. *Kasheleva E.A., Ignatyeva L.P., Dorogova V.B., Potapova M.O.* Biological markers – Indicators of exposure to environmental factors // *Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk).* – 2011. – №8. – P.65-67. (in Russian)
4. *Classification of prosthetic dentistry: a textbook for medical students / comp. T.V. Motorkina, et al.* – Rostov-on-Don, 2007. – 94 p. (in Russian)
5. *Kucherenko A.K., Lebedinsky V.Y., Izatulin V.G.* Morphological and functional changes in the organs of dental system caused hiperftorosis // *Bulleten Vostochno-Sibirskogo Mauchnogo Tsentra SO RAMN.* – 2008. – №6. – P.10-13. (in Russian)
6. *Kucherenko A.K., Lebedinsky V.Y., Izatulin V.G.* Defeat at hiperftorosis periodontal structures (clinical and morphological characteristics) // *Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk).* – 2010. – №5. – P.39-42. (in Russian)
7. *Kucherenko A.K., Izatulin V.G., Lebedinsky V.Y.* Laws of formation of changes in the conditions of human periodontal hiperftorosis // *Bulleten Vostochno-Sibirskogo Mauchnogo Tsentra SO RAMN.* – 2011. – №3. Pt. 1. – P.164-164. (in Russian)
8. *Kucherenko A.K., Lebedinsky V.Y., Izatulin V.G.* Changes of periodontal structures in chronic fluoride intoxication // *Bulleten Vostochno-Sibirskogo Mauchnogo Tsentra SO RAMN.* – 2011. – №4. Pt. 2. – P.255-258. (in Russian)
9. *Kucherenko A.K., Lebedinsky V.Y., Izatulin V.G., et al.* Parodont at hiperftorosis: monograph / Ed. V.Y. Lebedinsky, V.G. Izatulin. – Irkutsk, 2012. – 195 p. (in Russian)
10. *Kucherenko A.K., Vyazmin A.J., Lebedinsky V.Y., Izatulin V.G.* Clinical and radiographic aspects of fluorosis // *Bulleten Vostochno-Sibirskogo Mauchnogo Tsentra SO RAMN.* – 2013. – №1. – P.34-40. (in Russian)
11. *Kucherenko A.K., Lebedinsky V.Y., Izatulin V.G.* X-ray anatomical characteristics of the teeth and periodontal structures in individuals living in conditions of chronic fluoride intoxication // *Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk).* – 2015. – №2. – P.102-107. (in Russian)
12. *Kucherenko A.K., Lebedinsky V.Y., Izatulin V.G.* Morphology of the teeth and periodontal person at giperftoroze: Monograph / Ed. V.Y. Lebedinsky, V.G. Izatulin. – Irkutsk, 2015. – 224 p. (in Russian)
13. *Rabukhina N.A., Chuprynin N.M.* X-ray diagnosis of diseases of the maxillofacial region: a guide for doctors. – Moscow: *Meditsina*, 1991. – 368 p. (in Russian)
14. *Razumov V.V.* On the question of a unified assessment of the relative degree of chronic fluoride load and selection of certain constitutional factors of resistance to it from the major workers of aluminum production: guidelines. – Novokuznetsk, 1998. – 27 p. (in Russian)
15. *Revich B.A.* Chemical elements in human hair as an indicator of the impact of industrial pollution of the environment // *Gigiena i Sanitaria.* – 1990. – №3. – P.55-59.
16. *Rukavishnikov V.S., Efimova N.V.* Basic principles of classification of environmentally induced disease // *Bulleten Vostochno-Sibirskogo Mauchnogo Tsentra SO RAMN.* – 2000. – Vol. 13. №3. – P.63-66. (in Russian)
17. *Savchenkov M.F.* Public health and environment // *Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk).* – 2010. – №3. – P.124-127. (in Russian)
18. *Savchenkov M.F., Nikolaeva L.A.* Contamination of soil fluoride // *Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk).* – 2011. – №1. – P.10-13. (in Russian)
19. *Yanovsky L.M.* Biochemical prerequisites for the fluoride intoxication manifestations of the population of the Baikal region // *Mikroelementy v Meditsine.* – 2001. – №1. – P.42-49. (in Russian)
20. *Yanovsky L.M., Lomonosov I.S.* Relationship stomatogennyh factors Hydrogeochemistry landscapes of the Baikal region // *Sibir-Vostok.* – 2004. – №2. – P.15-20. (in Russian)
21. *Yanovsky L.M., Mishchenko V.M., Mineeva L.A.* The fluorine content in water from various water sources geochemical landscapes Irkutsk region // *Stomatologia.* – 1974. – Vol. 53. №5. – P.74-75. (in Russian)
22. *Entin D.A.* Brief tutorial dentistry. – Leningrad: VMA, 1954. – 292 p. (in Russian)
23. *Smith G.E.* Fluoride, the environment and human health // *Respect. Biol. Med.* – 1986. – Vol. 29. №4. – P.560-572.

## Информация об авторах:

Кучеренко Александр Константинович – к.м.н., врач стоматолог-хирург, стоматолог-ортопед, e-mail: kucherenko-ak@rambler.ru; Лебединский Владислав Юрьевич – д.м.н., профессор научный руководитель центра здоровьесберегающих технологий и медико-биологических исследований; Изатулин Владимир Григорьевич – д.м.н., профессор кафедры гистологии, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.

## Information About the Authors:

Kucherenko Alexander K. – MD, PhD, dentist, e-mail: kucherenko-ak@rambler.ru; Lebedinsky Vladislav Yu. – MD, PhD, DSc (Medicine), supervisor of tsentr health-technology and biomedical research; Izatulin Vladimir G. – MD, PhD, DSc (Medicine), professor of histology, 664003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 1.

**СОСТОЯНИЕ КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА У ДИАЛИЗНЫХ БОЛЬНЫХ С УРЕМИЧЕСКИМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ**Надежда Анатольевна Воскресенская<sup>1,2</sup>, Галина Михайловна Орлова<sup>1</sup>,  
Наталья Николаевна Лужнова<sup>1,2</sup>, Елена Орестовна Андреева<sup>2</sup><sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра госпитальной терапии, зав. – д.м.н., проф. Г.М. Орлова; <sup>2</sup>Иркутская областная орден «Знак Почёта» клиническая больница, гл. врач – к.м.н. П.Е. Дудин)

**Резюме.** С целью изучения состояния коагуляционного гемостаза у диализных больных с уремическим гиперпаратиреозом проведена оценка коагуляционного гемостаза у 76 диализных больных. Определены скрининговые показатели плазменного звена гемостаза, показатели активации свертывания крови, уровни физиологических антикоагулянтов, показатели фибринолиза. Выявлен более низкий уровень D-димера у больных с гиперпаратиреозом по сравнению с больными с нормальным уровнем паратиреоидного гормона в крови: 0,63 [0,31;1,22] против 1,5 [0,65;2,85] мкг/мл. Вторичный гиперпаратиреоз, вероятно, ассоциируется с гипокоагуляцией.

**Ключевые слова:** коагуляционный гемостаз, вторичный гиперпаратиреоз, диализотерапия, гемодиализ.

**CONDITION OF BLOOD COAGULATION IN DIALYSIS PATIENTS WITH UREMIC HYPERPARATHYROIDISM**N.A. Voskresenskaya<sup>1,2</sup>, G.M. Orlova<sup>1</sup>, N.N. Luzhnova<sup>1,2</sup>, E.O. Andreeva<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University; <sup>2</sup>Irkutsk Regional Clinical Hospital, Russia)

**Summary.** The aim is to study the state of blood coagulation in dialysis patients with uremic hyperparathyroidism. The estimation of blood coagulation was taken in 76 dialysis patients. The figures of blood coagulation, physiological anticoagulants and fibrinolysis were defined. In dialysis patients with uremic hyperparathyroidism the level of D-dimer was lower than in patients with normal parathyroid hormone: 0,63 [0,31;1,22] vs 1,5 [0,65;2,85] mkg/ml. Secondary hyperparathyroidism must be associated with hypocoagulation.

**Key words:** blood coagulation, secondary hyperparathyroidism, dialysis therapy.

Вторичный гиперпаратиреоз (ГПТ) – частое осложнение уремии. Его развитие ассоциировано с множеством факторов, главными из которых являются гиперфосфатемия, гипокальциемия, дефицит активного витамина D, свойственные почечной недостаточности. По данным Российского регистра заместительной почечной терапии, гиперпаратиреоз регистрируется у 38,3-66,2% диализных больных [1]. В иркутской нефрологической клинике гиперпаратиреоз обнаружен у половины диализных больных [6].

Нарушения гемостаза также нередко возникают у больных с терминальной почечной недостаточностью. О характере и патогенезе этих нарушений приводятся противоречивые данные. По мнению А. Sagripanti и соавт. (1993), формируется тромбофилическое состояние, проявлениями которого являются гиперфибриногенемия, гипергомоцистеинемия, уменьшение уровня антитромбина-3, снижение активности протеина С и увеличение содержания в крови больных фактора фон Виллебранда [7]. Регулярная диализотерапия вносит дополнительный протромбогенный стимул в связи с постоянным контактом крови с диализными поверхностями, частой пункцией сосудов, травматизацией форменных элементов крови и др. Обсуждается развитие в ответ на постоянное применение гепарина эндотелиального истощения, являющегося причиной уменьшения высвобождения тканевого фактора TEF1, подавляющего активность внешнего механизма коагуляции. В связи с этим обнаружены позитивные эффекты низкомолекулярных гепаринов по сравнению с нефракционированным гепарином [2]. Высказывается мнение о формировании у диализных больных синдрома внутрисосудистого диссеминированного свертывания [5].

Исследований, посвященных связи ВГПТ и нарушений коагуляционного гемостаза, практически нет. Между тем, оценка состояния свертывающей системы крови у большого количества диализных больных, страдающих гиперпаратиреозом, позволит расширить представления о плейотропных эффектах ВГПТ, разработать дифференцированное лечение нарушений гемостаза у этой категории больных.

Цель исследования: изучить состояние коагуляционного звена гемостаза у диализных больных с уремическим гиперпаратиреозом.

**Материалы и методы**

Оценка коагуляционного звена гемостаза проведена у 76 больных с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на программном гемодиализе в Иркутской областной клинической больнице и выразивших добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Мужчин 46 (60,5%). Медиана возраста в общей группе больных 49 [35;59,5] лет. Возрастных различий между мужчинами и женщинами не выявлено (p=0,1).

Диагноз ГПТ устанавливался в соответствии с критериями K-DOQI, 2003. Интактный паратиреоидный гормон (ПТГ) определялся электрохемилюминесцентным методом на автоматическом анализаторе Элексис 2010 (фирма Roche, Швейцария). Целевым уровнем паратиреоидного гормона в крови считали 150-300 пг/мл. Уровень ПТГ выше 300 пг/мл рассматривался как критерий гиперпаратиреоза.

В исследуемой группе ГПТ определен у 46 (60,5%) больных (группа ГПТ+), у остальных 30 (39,5%) больных ПТГ был в пределах целевого диапазона (группа ГПТ-). Существенных различий в половозрастной структуре между группами не обнаружено.

Структура почечной патологии – причины хронической почечной недостаточности (ХПН), следующая: гломерулонефриты – 39 (51,3%), аутоиммунно-доминантный поликистоз почек – 11 (14,5%), тубуло-интерстициальные нефропатии – 10 (13,2%), врожденные аномалии развития почек и мочевых путей – 9 (11,8%), сосудистая (ишемическая) нефропатия – 4 (5,3%), амилоидоз – 3 (3,9%) больных. Различий в структуре причин ХПН между группами ГПТ+ и ГПТ- не обнаружено.

Всем больным гемодиализ проводился 3 раза в неделю по 4 часа. Продолжительность диализотерапии в общей группе больных – от 1 до 234 месяцев, медиана 22,5 [8;61] месяцев. Продолжительность диализотера-

пии у больных с ГПТ больше, чем у больных с нормальным уровнем ПТВ: 36 [3;92] против 11,5 [5;35] месяцев ( $p=0,001$ ). Для оценки динамики изменений коагуляционного гемостаза больные были распределены по длительности диализотерапии на 2 подгруппы: с длительностью 1-12 месяцев – 26, больше 12 месяцев – 50 больных.

В качестве антикоагулянта во время процедуры гемодиализа у 54 (71,1%) больных использовался нефракционированный гепарин, у 22 (28,9%) больных – низкомолекулярные гепарины (эноксапарин натрия, надропарин кальция). Различия между долями больных, получающих низкомолекулярные гепарины, в сравниваемых группах (ГПТ+ и ГПТ-) несущественны,  $p > 0,05$ . Больные не получали варфарин и непрямые антикоагулянты.

Медикаментозная терапия («Терапия сопровождения») не имела существенных различий в группах больных ГПТ+ и ГПТ- и включала антигипертензивное лечение с применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина-2, бета-блокаторов, антагонистов кальция, препаратов центрального действия; эритропоэстимулирующие средства и др. Больные не принимали препараты с антиагрегантным действием в течение одного месяца до включения в исследование. Больные не получали терапии ВГПТ во время исследования.

Оценка коагуляционного звена гемостаза производилась с использованием следующих методов: определение активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), протромбинового времени (ПТВ), тромбинового времени (ТВ) фибриногена-клоттинговым методом на анализаторе гемостаза STA-R Evolution/Stago, Франция; XII фактор свертывания крови – клоттинговым методом на анализаторе гемостаза ACL Elite Pro /Instrumental Laboratories, США; расчет международного нормализованного отношения (МНО) производился на основании одновременного измерения протромбинового времени на плазме обследуемого больного и нормальной донорской плазме с использованием характеристики реагента – международного индекса чувствительности МИЧ на анализаторе гемостаза STA-R Evolution/Stago, Франция; определение активности антитромбина III (АТ III), активности протеина С, активности плазминогена – хромогенным методом на анализаторе гемостаза STA-R Evolution/Stago, Франция; определение протеина S, D-димера – методом латексной агглютинации на анализаторе гемостаза STA-R Evolution/Stago, Франция. Уровень растворимых фибрин – мономерных комплексов (РФМК) определялся посредством агглютинации, ручным методом.

Статистический анализ осуществлен с использованием пакета программ Statistica 6,0. Характер распределения признака оценивался по критерию Шапиро-Уилка. Распределение отличалось от нормального во всех случаях, поэтому сравнение признаков осуществлялось методом Манна-Уитни. Сравнение категориальных переменных производилось с помощью критерия  $\chi^2$ . Для оценки связи между признаками применяли метод ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

У диализных больных первая фаза плазменного гемостаза – образования протромбиназы – не нарушена (табл. 1). Незначительное удлинение АПТВ, вероятно, является следствием введения гепарина во время процедур гемодиализа и характеризует состояние хронической гипокоагуляции. Фактор XII – инициатор внутрисосудистой коагуляции, в тоже время является активатором фибринолиза. Повышение активности этого фактора, возможно, усиливает гипокоагуляцию у диализных больных.

Во второй фазе плазменного гемостаза у больных с

уремией также обнаруживаются нарушения, о чем свидетельствует повышенный уровень ПТВ, вызванный регулярным применением гепаринотерапии. Можно предположить, что у диализных больных возможен

Таблица 1

Сравнительный анализ показателей коагуляционного гемостаза у больных групп ГПТ+ и ГПТ-

Показатель	ГПТ+ N = 46	ГПТ- N = 30	p
ПТВ, сек	97,5 [91;103]	96 [85;103]	>0,05
ТВ, сек	18,2 [17,4;19,2]	18,6 [16,4;20,1]	>0,05
АПТВ, сек	38,3 [34,1;41,1]	37,8 [32,4;41,3]	>0,05
МНО	1,06 [1,01;1,11]	1,09 [1,0;1,12]	>0,05
АТ III, %	101 [95;104]	101 [89;106]	>0,05
ф. XII, %	98 [77;148]	115 [97; 147]	>0,05
Активность протеина С, %	96 [83;107]	102 [85;122]	>0,05
Активность протеина S, %	116 [101;137]	101 [81;121]	>0,05
Активность плазминогена, %	106,5 [96;122]	111 [97;117]	>0,05
Фибриноген, г/л	4,6 [4,0;5,5]	4,9 [4,1;5,85]	>0,05
РФМК, мг/дл	14 [11;21]	14 [11;21]	>0,05
D-димер, мкг/мл	0,63 [0,31;1,22]	1,5 [0,65;2,85]	<b>0,007</b>

дефицит фактора V, который в различной степени нарушает внешний и внутренний пути образования протромбиназы. В тоже время нормальный уровень тромбинового времени говорит о том, что активность VII фактора (проконвертина), способствующего активации внешней (тканевой) системы гемостаза и превращению протромбина в тромбин, не изменена.

Показателями третьей фазы – образования фибрина – являются содержание фибриногена и тромбиновое время. Как отмечено выше, уровень тромбинового времени у диализных больных не отличается от такового в здоровой популяции. А вот содержание фибриногена повышается при хронической форме ДВС-синдрома и свидетельствует о гиперкоагуляции. Кроме того, концентрация фибриногена в крови может повышаться при хроническом воспалении, что не противоречит современным представлениям о терминальной почечной недостаточности как системном воспалении [3].

Существенных изменений содержания естественных антикоагулянтов – АТ III, протеина С и его кофактора – протеина S – не выявлено.

Значительное увеличение РФМК в плазме диализных больных свидетельствует о вероятном нарушении фибринолиза. Увеличение тканевого активатора плазминогена демонстрирует высокую активность внешне-го механизма фибринолиза.

D-димер определяется в крови диализных больных в повышенных количествах, это позволяет предполагать высокую протромбогенную активность.

Анализ основных показателей коагуляционного гемостаза выявил сложные и разнонаправленные нарушения свертывания крови у диализных больных. Это объясняется существованием множества факторов, разнонаправлено влияющих на механизмы свертывания крови у больных с терминальной почечной недостаточностью, получающих регулярную диализотерапию. Можно предположить, что факторы, свойственные уремии, а также факторы, связанные с процедурой гемодиализа, активируют как протромбогенные процессы, так и антикоагуляцию. У большинства больных эти противоположные процессы находятся в сбалансированном состоянии, и лишь у небольшой группы больных дисбаланс свертывания и антисвертывания приводит к осложнениям: тромбозам или геморрагиям. Очевидно, что для прогноза тромботических и геморрагических осложнений необходима индивидуальная оценка показателей коагуляции у каждого больного.

Больные с гиперпаратиреозом существенно отличаются от больных с нормальным уровнем паратиреоидного гормона по уровню D-димера (табл. 1). У больных с ГПТ определяется более низкий уровень D-димера по сравнению с больными с нормальным уровнем ПТВ в крови ( $p=0,007$ ).



Необходимо отметить, что существенные различия уровня D-димера обнаруживается лишь у больных с длительностью диализотерапии больше 1 года. Больные, получающие гемодиализ в течение 1 года, характеризуются повышенным уровнем D-димера вне зависимости от уровня ПТГ крови: 1,12 [0,13;1,7] в группе ПТГ+ против 1,29 [0,95;1,88] в группе ПТГ- ( $p=0,043$ ). А у больных с длительностью регулярного гемодиализа больше 1 года обнаруживаются существенные различия: 0,53 [0,28;1,12] в группе ПТГ+ против 1,29 [0,4;2,85] в группе ПТГ- ( $p=0,01$ ). Обращают на себя внимание более высокие показатели D-димера у больных с ГПТ, получающих диализотерапию в течение первого года по сравнению с больными, находящимися на регулярном гемодиализе больше года: 1,12 [0,13;1,7] против 0,53 [0,28;1,12] соответственно ( $p=0,036$ ). Наши данные косвенно подтверждают результаты исследования Г.В. Котляровой (2011) о том, что больные с более коротким сроком пребывания на гемодиализе имеют высокую активность свертывающей системы крови, нежели больные с более длительными сроками диализотерапии [4]. Связь уровня D-димера с ПТГ крови ранее не изучалась. Анализ

полученных результатов позволяет предположить, что больным с ГПТ в большей степени свойственна гипокоагуляция, нежели склонность к тромбозам.

Таким образом, проведенное исследование позволило предположить, что вторичный гиперпаратиреоз ассоциируется с гипокоагуляционными сдвигами в осуществлении гемостаза у диализных больных, особенно при большой длительности диализотерапии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 18.06.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2011 гг. (отчет по данным Российской регистра заместительной почечной терапии. Часть 1) // Нефрология и диализ. – 2014. – Т. 16. №1. – С.81-85.
2. Козловская Н.Л., Котлярова Г.В., Сафонов В.В. и др. Влияние НФГ и НМГ на параметры внутрисосудистого свертывания крови у больных на гемодиализе // Нефрология и диализ. – 2007. – Т. 9. №1. – С.92-96.
3. Гусев Е.Ю., Соломатина Л.В., Журавлева Ю.А., Зубова Т.Э. Системная воспалительная реакция у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью // Нефрология и диализ. – 2008. – №3-4. – С.248-253.

4. Котлярова Г.В. Особенности системы гемостаза у больных терминальной почечной недостаточностью: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2011. – 23 с.

5. Мельчина И.Л., Шойхет И.Н., Феоктистова М.Ю. Роль нарушений гемостаза в патогенезе уремического перикардита. Сообщение 1 // Нефрология и диализ. – 1999. – Т. 1. №2-3. – С.143-146.

6. Хантакова Е.А., Воскресенская Н.А., Орлова Г.М. и др. Частота вторичного гиперпаратиреоза у больных с хронической болезнью почек // Первая краевая. – 2014. – Прил. – С.83-86.

7. Sagripanti A., Cupisti A., Baicchi U., et al. Plasma parameters of the protrombotic state in chronic uremia // Nephron. – 1993. – Vol. 63. – P.273-278.

## REFERENCES

1. Bikbov B.T., Tomilina N.A. Renal replacement therapy of ESRD patients in Russian Federation, 1998-2011. Report of Russian RRT Registry // Nefrologia I Dializ. – 2014. – №1. – P.81-85. (in Russian)
2. Kozlovskaya N.L., Kotlarova G.V., Safonov V.V., et al. Effect of unfractionated and low-molecular weight heparins on plasma parameters of intravascular blood coagulation in HD-patients // Nefrologia I Dializ. – 2007. – №1. – P.92-96. (in Russian)
3. Gusev E. Yu., Solomatina L. V., Zhuravleva Yu. A., Zubova T. E. Systemic inflammatory reaction in ESRD patients // Nefrologia I Dializ. – 2008. – №3-4. – P. 248-253. (in Russian)

4. Kotlayrova G.V. Peculiarities of hemostasis in ESRD patients. Ref. diss. cand. med. science. – Moscow, 2011. – 23 p. (in Russian)

5. Melchina I.L., Shojchet I.N., Feoktistova M.Yu. The Hemostasis Abnormality in Patients with Uraemic Pericarditis // Nefrologia I Dializ. – 1999. – №2-3. – P.143-146. (in Russian)

6. Khantakova E.A., Voskresenskaya N.A., Orlova G.M., et al. Secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease // Pervaya Kraevaya – 2014. suppl. – P.83-86. (in Russian)

7. Sagripanti A., Cupisti A., Baicchi U., et al. Plasma parameters of the protrombotic state in chronic uremia // Nephron. – 1993. – Vol. 63. – P.273-278.

### Информация об авторах:

Воскресенская Надежда Анатольевна – врач-нефролог отделения диализа, аспирант кафедры госпитальной терапии, e-mail: nad4756@mail.ru; Орлова Галина Михайловна – заведующий кафедрой госпитальной терапии, д.м.н., профессор, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: vicgal@yandex.ru, тел. (3952) 407926; Лужнова Наталья Николаевна – врач-гематолог гематологического отделения, e-mail:hematology@okb.baikal.ru; Андреева Елена Орестовна – врач центра лабораторных исследований, к.м.н., e-mail: lab@okb.baikal.ru

### Information About the Authors:

Voskresenskaya Nadezhda A. – the post-graduate student of hospital therapy Department and the nephrologist of dialysis department, e-mail: nad4756@mail.ru; Orlova Galina M. – the direct of hospital therapy Department, DM, prof., 1 Krasnogo Vosstaniya Str. 664003, Irkutsk, e-mail: vicgal@yandex.ru, Tel. (3952) 407926; Luzhnova N.N. – the gematologist of hematology department, e-mail:hematology@okb.baikal.ru; Andreeva E.O. – the physician of laboratory center, e-mail: lab@okb.baikal.ru

## МЕХАНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ

Галина Николаевна Бородина<sup>1</sup>, Владислав Юрьевич Лебединский<sup>2</sup>,  
Евгения Михайловна Поправко<sup>3</sup>, Ольга Валерьевна Халиулина<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>Алтайский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.П. Салдан, кафедра анатомии, зав. – д.м.н., доц. Г.Н. Бородина; <sup>2</sup>Иркутский национальный исследовательский технический университет, и.о. ректора – д.ф.-м.н., проф. А.Д. Афанасьев; <sup>3</sup>Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра терапии и кардиологии, зав. – член-корр. РАМН, д.м.н., проф. А.А. Дзизинский, кафедра функциональной диагностики, зав. – д.м.н., проф. В.П. Хохлов)

**Резюме.** Напряжение миокарда оценивается путем измерения внутримыocardиального давления, которое определяется соотношением, качественными и количественными характеристиками образующих его структурных элементов. Корреляционный анализ показал, что на напряжение в сердце в дополнение к кардиомиоцитам влияют волокна соединительной ткани.

**Ключевые слова:** сердце, онтогенез, структура желудочков, внутримыocardиальное давление.

## MECHANICAL PROPERTIES OF THE CARDIAC MUSCLE

G.N. Borodina<sup>1</sup>, V.Y. Lebedinskiy<sup>2</sup>, E.M. Poplavko<sup>3</sup>, O.V. Khaliulina<sup>3</sup>  
(<sup>1</sup>Altay State Medical University; <sup>2</sup>Irkutsk State Technical University;  
<sup>3</sup>Irkutsk State Institute of Continuing Medical Studies, Russia)

**Summary.** The tension of the myocardium assessed by measuring intramyocardial pressure is determined by the ratio, the qualitative and quantitative characteristics of the constituent structural elements. Correlation analysis showed that the fibers of connective tissue influence upon the tension in the heart in addition to cardiomyocytes.

**Key words:** heart, ontogeny, structure of the ventricles, intramyocardial pressure.

Для характеристики состояния твердых тел в биомеханике и теории упругости существует понятие «напряжение», которое наиболее полно отражает механические процессы, происходящие в твердых телах. Биомеханическое напряжение есть отношение внутренних сил, направленных против воздействия извне внешних сил, вызывающих деформацию тела, к площади его сечения ( $\sigma = F / S$ ). Деформация – это обусловленное воздействием внешних сил смещение частиц материального тела относительно друг друга, при котором тело, испытывающее воздействие, не утрачивает своей непрерывности [1].

Различают следующие типы деформации: упругие (обратимые) и пластические (необратимые) – деформации растяжения, сжатия, сдвига, кручения и изгиба. При упругой деформации после снятия нагрузки тело полностью восстанавливает свою форму и размеры в первоначальном виде. Если же внешние силы перешли известный предел, то после прекращения их воздействия форма и размеры тела не восстанавливаются в первоначальном виде, а оставшаяся деформация называется необратимой или пластической.

В миокарде структурами, испытывающими напряжение, являются соединительнотканное волокно стромы миокарда, гель интерстициального пространства, сосудистые структуры, кардиомиоциты, содержащие в своем составе фибриллярные сократительные белки и цитоскелет. Механические свойства стенки сердца зависят как от свойств образующих ее компонентов, так и от особенностей их расположения и взаимосвязи друг с другом.

Одним из методов, позволяющих объективно оценить напряжение структур органа, т.е. биомеханические свойства, является измерение тканевого (внутрикардиального – ВМД) давления [4,5,8].

Цель исследования – изучить изменения механических свойств сердечной мышцы на всех этапах постнатального онтогенеза.

### Материалы и методы

Для изучения механических свойств структур стенки сердца был использован материал от 414 трупов людей обоего пола разных периодов онтогенеза, причина смерти которых не была связана с патологией органов

сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Набор материала производили в соответствии с закрепленной в законодательстве «презумпцией согласия» на изъятие органов (ст. 8 ФЗ РФ «О трансплантации органов и (или) тканей человека от 20.06.2000) и ФЗ РФ «О погребении и похоронном деле» в ред. от 26.06.2007 г.). При работе с трупным материалом придерживались принципов конфиденциальности и медицинской этики.

Изучение механических свойств (напряженно-деформированных состояний – НДС) стенки сердца осуществлялось путем измерения величин внутримыocardиального давления (ВМД). Определение ВМД проводилось стандартно во всех отделах, камерах, слоях сердца (в 71 точке) с помощью «игольной техники» методом постепенного повышения давления водного столба в манометре до выравнивания его с давлением в органе [4], широко используемым физиологами [9] в экспериментальных работах. При измерении ВМД непосредственно под эпи- и эндокардом в орган погружался только срез иглы. Исследование величин ВМД производилось в первые 1-2 часа после вскрытия, а материал хранился при комнатной температуре и смачивался физиологическим раствором. Измерение давления в наружных слоях органа производилось до рассечения и вскрытия камер сердца, а во внутренних – после него.

Весь полученный материал был обработан методами математической статистики с использованием пакета Statistika v. 6.1 (StatSoft, США). Описательная статистика проводилась непараметрическим методом с помощью расчета медианы, 25 и 75 процентиля. Различия между выборками оценивались с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Для оценки связи количественных признаков использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Результаты наших исследований и данные литературы [1,2,7] позволяют сформулировать концептуальную схему формирования напряженно-деформированных состояний (НДС) структур миокарда, а, следовательно, и ВМД (рис. 1).

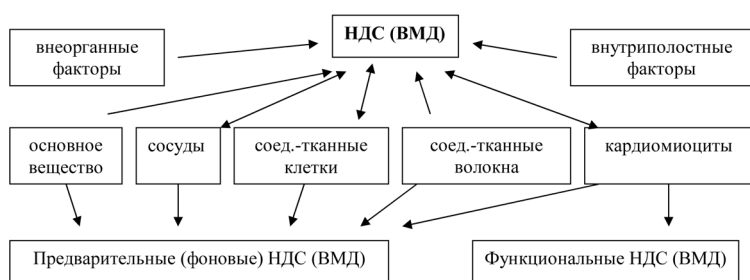


Рис. 1. Концептуальная схема формирования НДС (ВМД) структур сердца.

На материале сердец людей 1-ого периода зрелого возраста, когда закончено формирование всех структур, выяснено, что фоновое ВМД определяется соотношением, качественными и количественными характеристиками образующих структурных элементов сердца.

Подтверждением этого является то, что, по сравнению с наружной, во внутренней зоне миокарда выявлен больший относительный объем кардиомиоцитов. Это обеспечивает возникновение большей напряженности структур органа в них, т.е. большие величины ВМД. Кроме того ВМД выше в левых отделах органа, по сравнению с правыми, в желудочках, по сравнению с предсердиями.

Подтверждением нашей концепции являются результаты, полученные Б.А. Константиновым и соавт. [3], которые отмечают, что величина ВМД определяется в первую очередь состоянием и активностью кардиомиоцитов в динамике сердечного цикла, что позволило ввести в концептуальную схему функциональные НДС (рис. 1).

Изучая напряжение структур миокарда, было выявлено, что у новорожденных значение ВМД в желудочках составляет 32 мм водного столба. В обоих желудочках не выявлено значимых изменений НДС структур в зависимости от глубины погружения иглы в орган (рис. 2, 3).

В грудном возрасте напряжение структур миокарда в стенке желудочков возросло на 12,5% по сравнению с новорожденными. Как в правом (ПЖ), так и в левом желудочках (ЛЖ) НДС структур миокарда повышаются: субэпикардиально – на 12,9% и 9,7%, в глубине миокарда – на 15,6% и 12,5%, субэндокардиально – на 9,4% и 12,5%, соответственно (рис. 2, 3). При проведении дискриминантного анализа было показано, что новорожденность и грудной возраст отличаются друг от друга на 59,8%.

У детей раннего детства отмечается максимальный

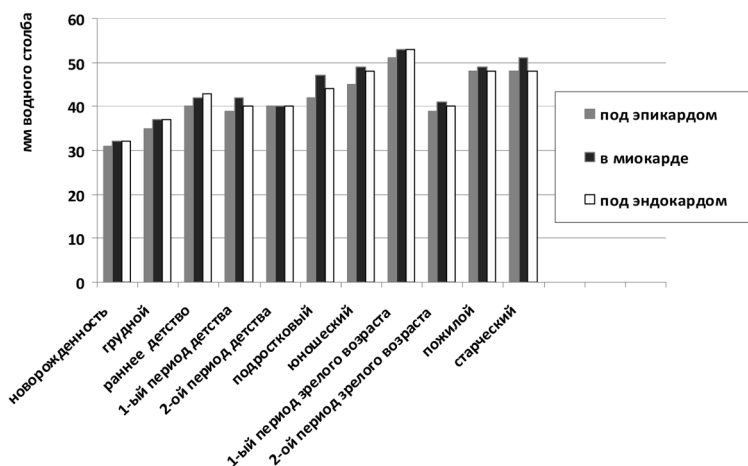


Рис. 2. Динамика возрастных изменений показателей ВМД в правом желудочке (в мм водного столба).

прирост (на 20%) показателей ВМД в стенке желудочков, по сравнению с предыдущим возрастом. НДС структур миокарда повышаются в стенке как ЛЖ, так и ПЖ: субэпикардиально – на 22,9% и 17,6%, в глубине миокарда – на 18,9% и 16,7%, субэндокардиально – на 25,7% и 19,4%, соответственно (рис. 2, 3). Во всех исследуемых точках выявлены значимые различия ( $p < 0,05$ ). При проведении дискриминантного анализа было показано, что грудной возраст и раннее детство отличаются друг от друга на 64%.

У детей 1-го периода детства НДС структур миокарда желудочков снижаются на 4,8%. Оно остается большим в стенке ЛЖ, чем ПЖ.

Если сравнивать с предыдущим возрастом, то показатели ВМД снижаются в стенке как ЛЖ, так и ПЖ: субэпикардиально – на 7% и 2,5%, субэндокардиально – на 4,5% и 7%, соответственно. В глубоких зонах миокарда оно не изменяется в ПЖ и уменьшается на 2,3% – в ЛЖ (рис. 2, 3). Во всех исследуемых точках значимых изменений напряжения структур не выявлено ( $p > 0,05$ ). При проведении дискриминантного анализа было показано, что раннее детство и 1-й период детства отличаются друг от друга на 66,3%.

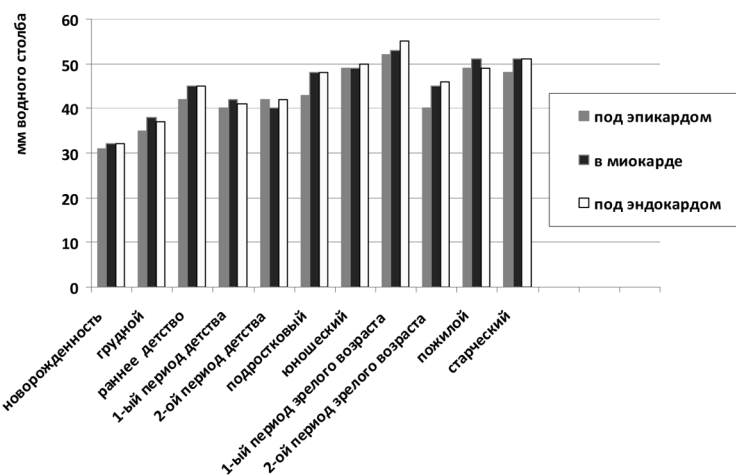


Рис. 3. Динамика возрастных изменений показателей ВМД в левом желудочке (в мм водного столба).

У детей 2-го периода детства НДС структур миокарда желудочков вновь повышаются. На передней и задней стенках обоих желудочков отмечаются разнообразные изменения показателей ВМД. Так, в передней стенке обоих желудочков субэпикардиально напряжение структур миокарда увеличивается (в ЛЖ – на 2,6%, в ПЖ – на 5,3%), субэндокардиально – не изменяется, в глубоких зонах миокарда повышается на 2,4% в ПЖ и снижается на 4,5% – в ДЖ. В задней стенке ПЖ НДС структур сердца не изменяются субэпикардиально и субэндокардиально, а в средних зонах миокарда они снижаются на 4,8%. В задней стенке ЛЖ ВМД субэпикардиально повышается на 7,5%, в средних зонах миокарда – не изменяется, субэндокардиально – снижается на 4,8% (рис. 2, 3). При проведении дискриминантного анализа было показано, что 1-й и 2-ой периоды детства отличаются друг от друга на 13,7%.

В подростковом возрасте НДС структур миокарда желудочков продолжают повышаться еще на 7,3% (рис. 2, 3). Оно остается больше в стенке ЛЖ, чем ПЖ. При сравнении с предыдущим возрастом показатели ВМД выросли в стенке как левого, так и правого желудочков: субэпикардиально – на 2,4% и 5%, в глубине миокарда – на 14,6% и 12,2%,

субэндокардиально – на 11,9% и 7,3%, соответственно ( $p > 0,05$ ). При проведении дискриминантного анализа было показано, что 2-ой период детства и подростковый возраст не отличаются друг от друга.

В юношеском возрасте все также давление остается большим в стенке левого, чем правого желудочка. По сравнению с предыдущим возрастом показатели ВМД выросли в стенке как ЛЖ, так и ПЖ: субэпикардиально – на 11,6% и 7,1%, в глубине миокарда – на 2,1% и 4,3%, субэндокардиально – на 4,3% и 6,8%, соответственно (рис. 2, 3). При проведении дискриминантного анализа было показано, что подростковый и юношеский возрасты отличаются друг от друга на 50,1%.

У людей 1-го периода зрелого возраста показатели ВМД достигают максимальных величин. Напряжение структур все также остается большими в стенке ЛЖ, чем ПЖ. Если сравнить с предыдущим возрастом, то ВМД увеличилось во всех исследуемых точках как ЛЖ, так и ПЖ: субэпикардиально – на 8,3% и 13,3%, в глубине миокарда – на 12,5% и 10,4%, субэндокардиально – на 12,2% и 12,8%, соответственно (рис. 2, 3). Практически во всех исследуемых точках получены значимые различия ( $p < 0,05$ ). При проведении дискриминантного анализа было показано, что юношеский и 1-й период зрелого возраста отличаются друг от друга на 15,7%.

У людей 2-го периода зрелого возраста НДС структур миокарда желудочков уменьшаются на 20,8%, по сравнению с предыдущим возрастом. Как в ЛЖ, так и в ПЖ показатели ВМД значимо снижаются во всех исследуемых точках: субэпикардиально – на 21,2% и 23,5%, в глубине миокарда – на 14,8% и 22,6%, субэндокардиально – на 16,4% и 24,5%, соответственно (рис. 2, 3). При проведении дискриминантного анализа было показано, что 1-й и 2-ой периоды зрелого возраста отличаются друг от друга на 39,4%.

В пожилом возрасте прирост показателей ВМД составил 16,7%, по сравнению со 2-ым периодом зрелого возраста. Как в ЛЖ, так и в ПЖ напряжение увеличилось: субэпикардиально – на 19,5% и 23,1%, в глубине миокарда – на 10,9% и 19,5%, субэндокардиально – на 8,7% и 20%, соответственно (рис. 2, 3). При проведении дискриминантного анализа было показано, что 2-ой период зрелого и пожилой возраста отличаются друг от друга на 60%.

В старческом возрасте показатели НДС структур миокарда в целом остаются на уровне предыдущего возраста. Выявляются незначительные локальные изменения. При проведении дискриминантного анализа было показано, что пожилой и старческий возраста отличаются друг от друга на 33,2%.

При проведении корреляционного анализа взаимосвязи НДС тканевых структур в различных зонах миокарда с характеристиками в них относительных объемов образующих их элементов было выяснено, что на формирование НДС помимо кардиомиоцитов ( $r = 0,97 \pm 0,03$ ) из элементов соединительной ткани наи-

большее влияние оказывает изменение относительного объема соединительнотканых волокон ( $r = 0,99 \pm 0,01$ ).

Анализируя полученные результаты, видно, что во всех камерах сердца до 1-го периода зрелого возраста нарастают показатели ВМД. В эти же возрастные периоды отмечается больший относительный объем кардиомиоцитов (рис. 4). Рост напряжения в раннем детстве и снижение в 1-ом периоде детства объясняется измене-

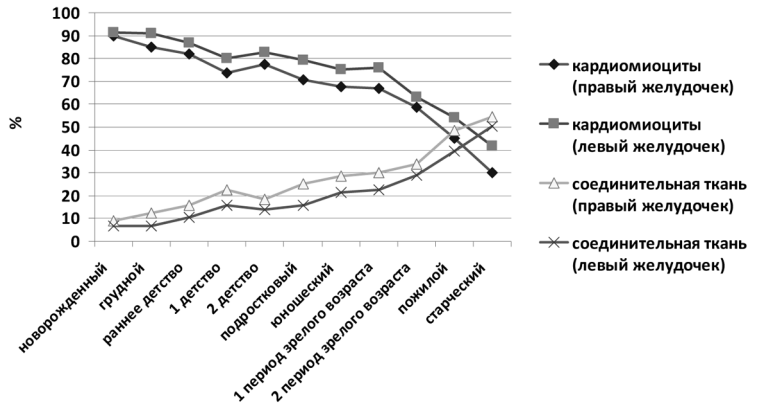


Рис. 4. Динамика возрастных изменений суммарного относительного объема кардиомиоцитов и соединительной ткани в стенке правого и левого желудочков (в %).

нием структуры миокарда. «Зрелости» миокард достигает к 1-му периоду зрелого возраста, при этом его напряжение достигает максимума. Ко 2-ому периоду зрелого возраста НДС структур миокарда во всех отделах сердца значимо ( $p < 0,05$ ) снижаются, что объясняется уменьшением относительного объема кардиомиоцитов, следовательно, снижением активности и интенсивности работы органа, снижением тонуса кардиомиоцитов, учитывая их вклад в напряжение стенки сердца в процессе сердечного цикла. Увеличение НДС тканевых структур ( $p < 0,05$ ) к пожилому и старческому возрасту сопровождается нарастанием относительного объема соединительной ткани в стенке сердца, утолщением и огрубеванием ее волокон, а, следовательно, и к увеличению ее жесткости.

Таким образом, измерение ВМД в стенке сердца в комплексе с другими методами исследования позволяет провести эффективную оценку морфофункционального состояния структур стенки органа.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 12.06.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

- Изаков В.Я. Введение в биомеханику пассивного миокарда. – М.: Наука, 2000. – 208 с.
- Кантор Б.Я., Яблунский Н.И., Шляхвер В.Е. Нелинейная кардиобиомеханика левого желудочка. – Киев: Наук. думка, 1991. – 209 с.
- Константинов Б.А. Оценка производительности и анализ поцикловой работы сердца в клинической практике. – Л.: Наука, 1986. – 139 с.
- Лебединский В.Ю. Внутримыокардиальное давление (природа, способы измерения и регистрации): метод. рекомендации. – Иркутск: изд-во УМНПО «Реаниматор», 1991. – 76 с.

- Лебединский В.Ю., Высоцкий Ю.А., Бородин Г.Н. Определение внутримыокардиального давления как метод оценки морфофункционального состояния структур сердца на разных этапах онтогенеза // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 6 (88). – С.67-70.
- Поправко Е.М., Лебединский В.Ю., Бородин Г.Н. Напряженно-деформированные состояния структур миокарда желудочков сердца в постнатальном онтогенезе // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – Т. 125. №2. – С.55-58.
- Фатенков В.Н. Биомеханика сердца в эксперименте и клинике. – М.: Медицина, 1990. – 160 с.

8. Borodina G.N. Intramyocardial pressure estimation as the estimating method of morphofunctional condition of heart structures at different stages of ontogenesis // European Science and Technology: 2th International scientific conference. –

Wiesbaden, Germany, 2012. – P.436-440.

9. Silberberg A. The significance of hydrostatic pressure in the fluid phase of a structured of tissue space // Tissue-fluid pressure and composition. – Baltimore; London, 1981. – P.71-75.

## REFERENCES

1. Isakov V.J. Introduction to the biomechanics of passive myocardium. – Moscow: Nauka, 2000. – 208 p. (in Russian)

2. Kantor B.Y., Yabluchansky N.I., Shlyahover V.E. Nonlinear cardiobiomechanics of the left ventricle. – Kiev: Sciences. Dumka, 1991. – 209 p. (in Ukraine)

3. Konstantinov B.A. Assess of capacity and analysis of pazilova work of the heart in clinical practice. – Leningrad: Nauka, 1986. – 139 p. (in Russian)

4. Lebedinskiy V.Y. Intramyocardial pressure (natural, methods of measurement and registration): guidelines. – Irkutsk: publishing house of UMNO, "Reanimate", 1991. – 76 p. (in Russian)

5. Lebedinskiy V.Y., Vysotskiy Yu.A., Borodina G.N. Determine of the intramyocardial pressure as a method of assessment of morphofunctional state of the heart at different stages of ontogenesis // Bulletin Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra SO RAMN. – 2012. – № 6(88). – P.67-70. (in Russian)

6. Popravko E.M., Lebedinskiy V.Y., Borodina G.N. Strain-deformed conditions of structures of the myocardium of the ventricles of the heart in postnatal ontogenesis // Sibirskij Medicinskiy Zhurnal (Irkutsk). – 2014. – Vol. 125. №2. – P.55-58. (in Russian)

7. Fatenkov V.N. Biomechanics of the heart in the experiment and clinic. – Moscow: Medicine, 1990. – 160 p. (in Russian)

8. Borodina G.N. Intramyocardial pressure estimation as the estimating method of morphofunctional condition of heart structures at different stages of ontogenesis // European Science and Technology: 2th International scientific conference. – Wiesbaden, Germany, 2012. – P.436-440.

9. Silberberg A. The significance of hydrostatic pressure in the fluid phase of a structured of tissue space // Tissue-fluid pressure and composition. – Baltimore; London, 1981. – P.71-75.

## Информация об авторах:

Бородина Галина Николаевна – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой анатомии, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40, ГБОУ ВПО АГМУ, кафедра анатомии, тел. (3852) 364662, e-mail: borodina.g.agmu@gmail.com; Лебединский Владислав Юрьевич – д.м.н., профессор, научный руководитель центров здоровьесберегающих технологий и медико-биологических исследований, 664074, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 83, ФГБОУ ВПО ИНИТУ, тел. (3952) 405133, e-mail: lebedinskiy@istu.edu; Поправко Евгения Михайловна – ассистент кафедры терапии и кардиологии, 664079, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100, тел. (3952) 638529, e-mail: popravko\_em@mail.ru; Халиуллина Ольга Валерьевна – ассистент кафедры функциональной диагностики, 664079, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100, тел. (3952) 667552, e-mail: khaliulina.olga@mail.ru.

## Information About the Authors:

Borodina Galina N. – MD, PhD, DSc (Medicine), Head of the Department of anatomy, 656038, Russia, Barnaul, Lenin Avenue, 40, tel.: 8 (3852) 364662, e-mail: borodina.g.agmu@gmail.com; Lebedinskiy Vladislav Y. – MD, PhD, DSc (Medicine), Professor, tel.: 8 (3952) 405133, e-mail: lebedinskiy@istu.edu; Popravko Evgeniya M. – assistant of the Department of therapy and cardiology, tel. (3952) 638529, e-mail: popravko\_em@mail.ru; Khaliulina Olga V. – assistant of the Department of functional diagnostics, tel. (3952) 667552, e-mail: khaliulina.olga@mail.ru.

# ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© АЛЕКСЕЕВСКАЯ Т.И., БАТРАНИНА О.Н. – 2015  
УДК 614.23/.25:[364:614.21]

## ОРГАНИЗАЦИОННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ВНЕДРЕНИЯ СИСТЕМЫ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА РАБОТЫ МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА В УЧРЕЖДЕНИЯХ, ПРЕДОСТАВЛЯЮЩИХ СОЦИАЛЬНЫЕ УСЛУГИ В ВИДЕ СТАЦИОНАРНОЙ ФОРМЫ ОБСЛУЖИВАНИЯ

Татьяна Иннокентьевна Алексеевская<sup>1</sup>, Оксана Николаевна Батранина<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общественного здоровья и здравоохранения, зав. – д.м.н., проф. Г.М. Гайдаров; <sup>2</sup>Сергинский психоневрологический интернат, директор – А.Г. Быков)

**Резюме.** Цель исследования: разработка и внедрение организационной технологии обеспечения системы качества медико-социальных услуг в учреждениях социального обслуживания. Автором проанализирован ряд нормативно-правовых актов Российской Федерации, Иркутской области, локальные приказы и положения, система качества работы учреждения социального обслуживания, экспертные карты, анкеты. В результате исследования представлена система качества работы учреждения социального обслуживания, определены и внедрены основные критерии оценки качества сестринской помощи в социальном учреждении, выделены особенности оказания сестринских услуг. Обоснована необходимость внедрения системы оценки качества работы медицинского персонала.

**Ключевые слова:** социальное обслуживание, медико-социальные услуги, стандарты социальной работы, экспертные карты, технологии и показатели оценки качества работы медицинских сестер.

**ORGANIZATIONAL SUPPORT OF IMPLEMENTATION OF THE SYSTEM FOR EVALUATING THE WORK OF MEDICAL PERSONNEL IN INSTITUTIONS PROVIDING SOCIAL SERVICES IN THE FORM OF STATIONARY FORMS OF SERVICE**

*T.I. Alekseevskaja<sup>1</sup>, O.N. Batranina<sup>2</sup>*

(<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University; <sup>2</sup>Serginsky Neuropsychiatric Nursing Home, Russia)

**Summary.** Objective: development and implementation of organizational technologies to ensure the quality of medical and social services in the institutions of social services. The authors analyzed a number of legal acts of the Russian Federation, Irkutsk Oblast, local orders and regulations, the system of the quality of social service agencies, expert records, profiles. As a result the system of the quality of social service agencies was presented, the main criteria for assessing the quality of nursing care in a social institution were defined and the features of rendering nursing services were highlighted. The necessity of implementing the system for evaluating the work of health personnel has been substantiated.

**Key words:** social services, health and social services, social work standards, expert record, technology and performance evaluation of the quality of nursing.

В условиях модернизации системы социального обслуживания населения от учреждений социального обслуживания населения требуются коренные преобразования в сфере повышения качества оказываемых услуг.

С 1995 года в Российской Федерации вопросы социального обслуживания населения регулировались Федеральным законом № 195-ФЗ «Об основах социального обслуживания населения в Российской Федерации» от 10.12.1995 года, а также федеральными законами № 122-ФЗ «О социальном обслуживании граждан пожилого возраста и инвалидов» от 02.08.1995 года и № 81-ФЗ «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации» от 24.11.1995 года. Данные законы определяли основные принципы политики государства в сфере социального обслуживания граждан пожилого возраста и инвалидов, права и гарантии граждан, формы социального обслуживания. Однако в этих законах слабо отражена позиция в сфере контроля качества оказываемых социальными учреждениями услуг.

Цель: разработка и внедрение организационной технологии обеспечения системы качества медико-социальных услуг в учреждениях социального обслуживания.

В 2003 году Национальным стандартом ГОСТ Р 52142-2003 «Социальное обслуживание населения. Качество социальных услуг. Общие положения» [3], принятым Постановлением Госстандарта РФ № 326-ст от 24 ноября 2003 года, впервые были определены критерии качества социальных услуг, а также основные факторы, влияющие на качество социальных услуг. ГОСТ Р 52497-2005 «Социальное обслуживание населения. Система качества учреждений социального обслуживания», утвержденный Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии Российской Федерации № 534-ст от 30.12.2005, также введенный впервые, установил требования к системе качества учреждений социального обслуживания, предоставляющих социальные услуги различным категориям граждан, оказавшихся в трудной жизненной ситуации. В этом стандарте также впервые были установлены требования к документальному оформлению системы качества в учреждениях и организации работы по качеству, определены полномочия и ответственность персонала, оказывающего данные услуги.

В 2005 году принятый Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии Российской Федерации национальный стандарт ГОСТ Р 52496-2005 «Социальное обслуживание населения. Контроль качества социальных услуг. Основные положения» впервые определил как, и главное, что необходимо контролировать при проверке качества оказываемых социальных услуг.

Последующие вслед за этим ряд стандартов ГОСТ Р 52495-2005 «Социальное обслуживание населения. Термины и определения», ГОСТ Р 52882-2007 «Социальное обслуживание населения. Специальное техническое оснащение учреждений социального обслуживания», ГОСТ Р 52883-2007 «Социальное обслуживание населения. Требования к персоналу учреждений социального обслуживания», ГОСТ Р 52884-2007 «Социальное обслуживание населения. Порядок и условия предоставления социальных услуг гражданам пожилого возраста и инвалидам», ГОСТ Р 53060-2008 «Социальное обслуживание населения. Документация учреждений социального обслуживания», ГОСТ Р 53059-2008 «Социальное обслуживание населения. Социальные услуги

инвалидам», ГОСТ Р 53058-2008 «Социальное обслуживание населения. Социальные услуги гражданам пожилого возраста», ГОСТ Р 53062-2008 «Социальное обслуживание населения. Социальные услуги женщинам», ГОСТ Р 53349-2009 «Социальное обслуживание населения. Реабилитационные услуги гражданам пожилого возраста. Основные виды» лишь разграничил полномочия учреждений социального обслуживания и порядок предоставления социальных услуг гражданам различных категорий, попавшим в трудную жизненную ситуацию.

На основании Национальных стандартов Министерством социального развития, опеки и попечительства Иркутской области были разработаны региональные государственные стандарты «Социальное обслуживание в виде оказания консультационной помощи», «Социальное обслуживание в виде оказания реабилитационных услуг гражданам пожилого возраста», «Социальное обслуживание в стационарных учреждениях граждан пожилого возраста и инвалидов, страдающих психическими хроническими заболеваниями», устанавливающие требования к качеству и объему государственной услуги, а также порядку и условиям ее оказания государственными учреждениями социального обслуживания Иркутской области.

С 01.01.2015 года в действие вступил Федеральный Закон № 442-ФЗ «Об основах социального обслуживания граждан в Российской Федерации», который разграничил полномочия в сфере социального обслуживания для федеральной и региональной исполнительной власти. Также в этом законе определены права и обязанности получателей социальных услуг и поставщиков социальных услуг, виды социальных услуг и формы социального обслуживания.

Одной из таких форм является стационарное обслуживание граждан. Социальные услуги в стационарной форме предоставляются их получателям при постоянном, временном (на срок, определенный индивидуальной программой) или пятидневном (в неделю) круглосуточном проживании в организации социального обслуживания. Предоставление социальных услуг в стационарной форме социального обслуживания, согласно «Порядку предоставления социальных услуг в стационарной форме обслуживания», утвержденному приказом Министерства социального развития, опеки и попечительства Иркутской области № 193-мпр от 11.12.2014 года, включает в себя предоставление следующих социальных услуг:

- 1) социально-бытовые услуги;
- 2) социально-медицинские услуги;
- 3) социально-психологические услуги;
- 4) социально-педагогические услуги;
- 5) социально-трудовые услуги;
- 6) социально-правовые услуги;
- 7) услуги в целях повышения коммуникативного потенциала получателей социальных услуг, имеющих ограничения жизнедеятельности, в том числе детей-инвалидов.

Данные услуги, в соответствии с ст. 3 Федерального Закона № 442-ФЗ, предоставляются гражданам, признанным нуждающимися в социальном обслуживании. К категориям таких граждан можно отнести лиц пожилого и старческого возраста, одиноко проживающих, не имеющих близких родственников, которые могли бы обеспечить им уход. Также к категории остро нуждающихся в медико-социальной помо-

щи можно отнести людей с ограниченными возможностями, страдающих хроническими психическими заболеваниями. Именно эта группа населения испытывает наибольшую потребность в медико-социальной помощи. Данную помощь предоставляют как учреждения здравоохранения, так и социальной защиты населения [6].

На уровне субъекта федерации медико-социальную помощь пожилым и инвалидам оказывает 4 учреждения здравоохранения, в которых открыты и функционируют отделения сестринского ухода и 20 учреждений Министерства социального развития, опеки и попечительства Иркутской области.

Проблема контроля качества услуг, предоставляемых учреждениями социального обслуживания населения, достаточно актуальна в настоящее время. Социальное обслуживание представляет собой деятельность социальных служб по социальной поддержке, оказанию ряда различных услуг и материальной помощи, проведению социальной адаптации и реабилитации граждан, находящихся в трудной жизненной ситуации. При этом социальное обслуживание, являясь подсистемой социальной сферы общества, оказывает существенное влияние на развитие личности, социальных групп и общества в целом [4].

В ОГБУСО «Сергинский психоневрологический интернат», для приведения в соответствие документации и создания системы качества в учреждении, в соответствии с Национальными стандартами, была создана рабочая группа по повышению качества оказываемых услуг. Задачами этой группы были проработка критериев и показателей оценки качества оказываемых услуг, создание системы управления качеством.

Структура комиссии по контролю качества: заместитель директора по медицинской части, заместитель директора по административно-хозяйственной части, заместитель директора по социальной работе. В результате работы комиссии была определена политика учреждения в сфере контроля качества социальных услуг, утверждено Положение о внутреннем контроле качества оказываемых в учреждении услуг, Инструкция по контролю качества социально-медицинских услуг, Карты экспертной оценки работы персонала.

При создании в учреждении системы контроля качества использовались такие методы, как метод экспертных оценок и эксперимента, статистический метод, сравнительный анализ, аналитический метод.

Выбранные методы и методики позволили достаточно точно определить обоснованность критериев качества сестринской медицинской помощи, степень их соответствия принятым стандартам и технологиям.

Важным моментом, по мнению Ю.В. Анохиной, С.И. Двойникова, Г.И. Назаренко и др., является четкое определение критериев оценки качества сестринской помощи. Очевидно, что необходимо оценивать правильность выполнения процедур, своевременность выполнения врачебных назначений, соблюдение санитарных норм, ведение документации, порядок в отделении в целом, но помимо этого необходимо проводить оценку соблюдения медицинскими сестрами этических норм, внимания к пациентам и их семьям [2,8,9].

При анализе должностных обязанностей медицинских сестер был выявлен ряд существенных отличий работы медицинской сестры учреждения социального обслуживания от должностных обязанностей медицинских сестер, работающих в системе здравоохранения. Работая в социальном учреждении, медицинская сестра должна постоянно осуществлять динамическое наблюдение за состоянием здоровья проживающих в учреждении клиентов, своевременно информировать врачей об изменениях в поведении и отклонениях в состоянии здоровья клиентов. При проведении стандартных медицинских процедур (постановка инъекций, раздача лекарственных препаратов, выполнение перевязок) медицинской сестре необходимо учитывать как физическое, так и психическое состояние клиента. Также в обязанности медицинской сестры социального учреждения входит осуществление ухода за больным, руководство работой младшего медицинского персонала по осуществлению кормления больных, проведения ежедневной личной гигиены маломобильным клиентам, оказанию помощи в выполнении простейших житейских процедур.

Для оценки качества деятельности медицинских сестер

были разработаны карты экспертной оценки деятельности.

Оценка проводится по следующим разделам:

- соблюдение санитарно-эпидемиологического режима, максимальная оценка по разделу – 32 балла;
- соблюдение технологии выполнения процедур, максимальная оценка по разделу – 32 балла;
- организация рабочего места медицинской сестры, максимальная оценка по разделу – 10 баллов;
- уровень квалификации, максимальная оценка по разделу – 6 баллов;
- знание и соблюдение правил охраны труда и противопожарной безопасности, максимальная оценка по разделу – 4 балла;
- отсутствие (наличие) жалоб клиентов – за каждую жалобу – минус 2 балла.

Все показатели оцениваются по 3-х бальной шкале от 0 до 2, где 0 баллов – наличие грубых нарушений показателя или несоответствие, 1 балл – выявление 1-2 мелких нарушений, частичное соответствие, 2 балла – отсутствие нарушений показателя, полное соответствие.

Дополнительно, при оценке качества работы медицинских сестер учитывается санитарное состояние жилых помещений получателей социальных услуг, своевременность и кратность проверок соблюдения проживающими Правил внутреннего распорядка проживания, контролем за соблюдением проживающими правил личной гигиены и санитарии, а также санитарно-просветительная работа с проживающими в учреждении по вопросам санитарии, гигиены, возрастной адаптации.

Уровни контроля качества:

1 уровень – самоконтроль, проводится каждым работником на рабочем месте при исполнении должностных обязанностей. Основными задачами 1 степени контроля являются:

- выявление дефектов и предупреждение снижения качества выполнения медицинских услуг;
- оценка уровня качества оказанной медицинской помощи конкретному получателю;
- соблюдение требований к качеству оформления документации;
- совершенствование медицинских и организационных технологий.

2 уровень – экспертная оценка качества работы медицинского персонала проводится старшей медицинской сестрой путем наблюдения проведения не менее 10 манипуляций, а также путем выборочной проверки соблюдения санитарно-эпидемиологического режима, качеством ведения учетно-отчетной документации.

Оценка работы медицинской сестры высчитывается по формуле:

где Ом/с. – оценка деятельности медицинской сестры,

$$O_{M/C} = \frac{УК + ОРМ + СЭР + ОТ + ПБ - Ж}{Эталон} \times 100\%,$$

УК – уровень квалификации, ОРМ – организация рабочего места, СЭР – соблюдение санитарно-эпидемиологического режима, ОТ – соблюдение охраны труда, ПБ – соблюдение правил противопожарной безопасности, Ж – отсутствие либо наличие жалоб клиентов; Эталон – максимально возможное количество баллов по данной специальности.

Таким образом, проведя оценку деятельности всех медицинских сестер можно ранжировать их деятельность по следующим параметрам:

- от 100% до 90% – высокий уровень профессиональной деятельности;
- от 89% до 80% – средний уровень профессиональной деятельности;
- от 79% до 70% – удовлетворительный уровень профессиональной деятельности;
- от 69% и ниже – низкий уровень профессиональной деятельности (недопустимый).

Нами получены результаты исследования, которые позволили сделать ряд выводов (табл. 1):

- уровень квалификации медицинских сестер за 6 лет повысился на 5%, что говорит о заинтересованности получения медицинскими сестрами квалификационных категорий и дополнительного профессионального образования;

Анализ динамики показателей качества работы среднего медицинского персонала (в %)

Наименование показателя	Годы					
	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Уровень квалификации	89,0	89,2	90,0	90,0	92,0	94,0
Соблюдение санитарно-эпидемиологического режима	85,0	87,1	90,2	95,0	95,0	98,0
Соблюдение стандартов выполнения медицинских манипуляций	87,2	90,0	92,0	95,0	95,0	98,0
Соблюдение охраны труда и противопожарной безопасности	85,1	88,0	90,0	100,0	100,0	100,0
Отсутствие обоснованных жалоб клиентов	5 жалоб – 10	1 жалоба – 2	1 жалоба – 2	Жалоб нет	Жалоб нет	Жалоб нет
ИТОГО: средняя оценка за год	76,5	83,5	88,5	95	95,5	97,5

– на 13% и 10% повысился уровень соблюдения санитарно-эпидемиологического режима в медицинских кабинетах и отделении соответственно;

– значительно повысился уровень соблюдения медицинским персоналом соблюдения стандартов выполнения медицинских манипуляций: в части хранения и выдачи лекарственных препаратов на 11%, в части наблюдения и осуществления ухода за клиентами на 10% и 13%, значительно повысилась ответственность персонала по направлению нуждающихся клиентов на консультации к специалистам (на 3%) и на госпитализацию (на 10%);

– уровень соблюдения охраны труда персонала и противопожарной безопасности повысился на 15%;

– количество жалоб от проживающих на качество медицинского обслуживания удалось сократить от 5 в 2009 году до 0 в 2014 году;

– в целом, по результатам проведенного исследования установлено, что качество медицинского обслуживания в учреждении выросло на 19,7%.

Также, по результатам экспертной оценки деятельности

Таблица 2

Распределение деятельности среднего медицинского персонала по степеням (в %)

Показатели деятельности	Годы		
	2009	2012	2014
	%	%	%
Высокая степень работы	40	45	60
Средняя степень работы	35	40	25
Удовлетворительная степень работы	25	15	15
Низкая степень	0	0	0

медицинских сестер было установлено (табл. 2), что 60% получили оценку от 90 до 100% (высокая степень качества работы), у данного персонала имелись замечания по аттестации персонала (не у всех имеется квалификационная категория); 25% получили оценку от 80 до 89% (средняя степень

качества работы), у медицинских сестер данной категории имелись замечания по ведению документации (несвоевременное и некачественное заполнение), по соблюдению санитарного режима в отделении (редкие обходы палат), по уходу за больными (дефекты в уходе за маломобильными проживающими); 15% получили оценку от 70 до 79% (удовлетворительная степень работы), у данной категории работников выявлены дефекты в выполнении медицинских манипуляций (нарушения стандарта выполнения манипуляций), дефекты в Правилах хранения и выдачи лекарственных препаратов (несвоевременное списание, отсутствие контроля за приемом лекарственных препаратов). Стоит отметить, что работники данной группы работают в учреждении от 1 до 3-х лет.

Результаты проверки, а также план по устранению замечаний доводятся до сведения персонала в каждом подразделении. В соответствии с этим планом корректируется план работы подразделения на текущий период.

Таким образом, созданная в учреждении система оценки качества работы значительно повысила уровень ответственности медицинского персонала за выполняемую работу, позволила своевременно (на уровне процесса) выявлять негативные факторы, влияющие на качество социального обслуживания, принимать своевременные меры по повышению эффективности деятельности учреждения.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 18.06.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Габоян Я.С., Логвинова О.В. Организация деятельности сестринского персонала в отделении сестринского ухода // Медицинская сестра. – 2006. – №6. – С.7-9.
2. Газева А.В. Алгоритм разработки и внедрения индикаторов качества деятельности медицинских сестер // Главная медицинская сестра. – 2011. – №7. – С.43-51.
3. ГОСТ Р 52497-2005 «Социальное обслуживание населения. Система качества учреждений социального обслуживания».
4. Зубова Н.Ю. Проблемы контроля качества услуг, оказываемых учреждениями социального обслуживания // Отечественный журнал социальной работы. – 2010. – №3. – С.45-47.
5. Кайдогорова Т.В., Камынина Н.Н. Деятельность ВОЗ по развитию медицинской и социальной помощи пожилым лю-

- дям // Медицинская сестра. – 2006. – №6. – С.3-4.
6. Лапотников В.А., Самойленко В.В., Поляков И.В. Сестринская оценка проблем больного как методологический компонент повышения качества сестринской помощи // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2000. – №5. – С.32-36.
7. Лычев В.Г., Карманов В.К. Контроль качества деятельности медсестры // Медицинская сестра. – 2006. – №5. – С.31-34.
8. Солдухина Д.П., Черных Л.Л. Проблема изыскания кадровых ресурсов для удовлетворения потребности населения в квалифицированном сестринском уходе // Альманах сестринского дела. – 2013. – Т. 6. №1. – С.50-53.
9. Степанов В.В. О состоянии научных исследований по организации работы среднего медицинского персонала // Главная медицинская сестра. – 2006. – №2. – С.56-60.

## REFERENCES

1. Gaboyan Ya.S., Logvinova O.V. Organization of nursing staff's activity in departments of nursing // Meditsinskaya sestra. – 2006. – №6. – P.7-9. (in Russian)
2. Gazheva A.V. Algorithm of designing and implementing indicators for quality of nursing activity// Glavnaya meditsinskaya sestra – 2011. – №7. – P.43-51. (in Russian)
3. GOST R 52497-2005 Social service for population. System of quality for social agencies. (in Russian)
4. Zubova N.Yu. Problems of control for quality of social agencies' service // Otechestvennyy zhurnal sotsialnoy raboty. – 2010. – №3. – P.45-47 (in Russian)
5. Kaydogorova T.V., Kamyinina N.N. The activity of WHO in



the field of development of medical and social assistance to elderly // *Meditsinskaya sestra*. – 2006. – №6. – P.3-4. (in Russian)

6. *Lapotnikov V.A., Samoylenko V.V., Polyakov I.V.* Nursing evaluation of patient problems as methodological part of increasing quality of nursing care // *Problemy Sotsialnoj Gigieny, Zdravoohraneniya I Istorii Meditsiny*. – 2000. – №5. – P.32-36. (in Russian)

7. *Lyichev V.G., Karmanov V.K.* Control of efficiency for

nurses' activity // *Meditsinskaya sestra*. – 2006. – №5. – P.31-34. (in Russian)

8. *Solodukhina D.P., Chernikh L.L.* The problem of finding human resources to meet the needs of the population in skilled nursing care // *Almanakh sestrinskogo dela*. – 2013. – Vol. 6. №1. – P.50-53. (in Russian)

9. *Stepanov V.V.* The state of researches devoted to nursing staff // *Glavnaya meditsinskaya sestra*. – 2006. – №2. – P.56-60 (in Russian)

#### Информация об авторах:

Алексеевская Татьяна Иннокентьевна – д.м.н., профессор кафедры, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, alexeevskaya9@mail.ru; Батранина Оксана Николаевна – заместитель директора Сергинского психоневрологического интерната, 665021, Иркутская область, Тайшетский район, с. Сергина.

#### Information About the Authors:

Alekseevskaya Tatiana I. – MD, Professor, 664003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 1, e-mail: irkafoz@mail.ru; Batranina Oksana N. – Deputy director, Sergin neuropsychiatric boarding.

## ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

© БОСООХУУ О., ИГНАТЬЕВА Л.П., КОЗЛОВА Н.М. – 2015  
УДК: 616.12-005.8:616-056.521-073.75+616.008.9

### ГИГИЕНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПИТАНИЯ МОНГОЛОВ ПРИ ОЖИРЕНИИ

*Босоохуу Оюунгэрэл<sup>1</sup>, Лариса Павловна Игнатъева<sup>2</sup>, Наталья Михайловна Козлова<sup>2</sup>*

(<sup>1</sup>Научно-Исследовательский Институт Монголии, директор – д.м.н. Б. Мунхбат, <sup>2</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра коммунальной гигиены и гигиены детей и подростков, зав. – д.б.н., проф. Л.П. Игнатъева, кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н. Н.М. Козлова)

**Резюме.** В работе изучены особенности гигиены питания среди обследуемых монголов с ожирением в количестве 40 человек в возрасте от 18 до 73 лет. При изучения потребления овощей и фруктов выявлен дефицит потребления фруктов на 79,53%, овощей – на 5,87%. Полученные данные позволяют сформулировать предположение о том, что фактическое содержание основных питательных веществ – белков, жиров углеводов в изучаемом рационе выше рекомендуемых нормативных величин на 66,3%, 72,75%, 6,74%, соответственно. Суммарная энергетическая ценность пищевого рациона на 31,97% выше рекомендуемой суточной калорийности за счет увеличения фактического содержания белков, жиров и углеводов.

**Ключевые слова:** Монголия, питание, ожирение, суточное потребление, белки, жиры, углеводы, компонентный состав тела, липиды.

### HYGIENIC ANALYSIS OF DIETS OF PEOPLE WITH OBESITY IN MONGOLIA

*Oyuungerel Bosoohuu<sup>1</sup>, L.P. Ignatieva<sup>2</sup>, N.M. Kozlova<sup>2</sup>*

(<sup>1</sup>Research Institute of Mongolia, <sup>2</sup>Irkutsk State Medical University, Ryssia)

**Summary.** The aim of the study was to evaluate diet features in Mongolians with obesity. In the study 40 patients with obesity aged of 47,79±12,55 years were included. When studying the consumption of vegetables and fruits a deficiency of the consumption of fruit amounted to 79,53%, vegetables – 5,87%. The data obtained allow us to formulate the assumption that the actual content of essential nutrients – proteins, fats, carbohydrates in the diet studied is 66,3%, 72,75%, 6,74% above the recommended guideline values. The total energy of the diet is 31,97% higher than recommended daily caloric value for account of increase in the actual content of proteins, fats and carbohydrates.

**Key words:** Mongolia, diet, obesity, daily intake, protein, fat, carbohydrates.

В современном обществе проблема ожирения приобрела высокое медико-социальное значения [3,4,5,7], поскольку в патогенезе многих заболеваний ожирение играет важную роль, таких как сахарный диабет, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, дислипидемия, эндокринные нарушения, мочекаменная болезнь, опухоли, сердечно-сосудистые заболевания, фибрилляция предсердия, инфаркт миокарда, тромбоз и др. [1,2,9].

В последние годы прослеживается отчетливая тенденция к росту числа больных с ожирением в Монголии, но окончательно не установлены статус питания и особенности клинических проявлений при ожирении, не разработаны диагностические критерии и методические рекомендации по его профилактике. В связи с чем существует необходимость из-

учения проблемы ожирения с использованием современных методов диагностики и с учетом многочисленных факторов риска данной патологии.

Цель исследования: изучить особенности питания при ожирении у монголов.

#### Материалы и методы

Для достижения поставленной цели методом случайной выборки обследовано 40 человек с ожирением. Средний возраст обследуемых 47,8±12,5 лет. Все участники исследования выразили добровольное информированное согласие на участие в нём. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом.

Наличие избыточной массы тела и ожирения устанавливали, используя формулу А. Кетле: индекс массы тела (ИМТ) = масса тела (кг)/ рост (м<sup>2</sup>). Согласно классификации ВОЗ (1997 г.) избыточную массу тела диагностировали при ИМТ 25-29 кг/м<sup>2</sup>, ожирения – при ИМТ ≥30 кг/м<sup>2</sup>.

Изучение питания больных с ожирением в домашних условиях проводили путем анкетирования в виде «Опросника суточного питания (24 часа)». Определяли содержание в рационе белков, жиров, углеводов, витаминов (А, С, В1, В2, РР), минеральных веществ, (Na, Ca, Fe, Mg). Химический состав пищевых продуктов определялся согласно «Сборнику химического состава пищевых продуктов», утверждённому Минздравом Монголии в 1997 г. [8]. Перевод количества потребляемых продуктов питания в пищевые вещества – белки, жиры, углеводы, в том числе животного и растительного происхождения, минеральные вещества и витамины, проводился по сырьевому набору с учетом потерь при кулинарной обработке.

Также проведен биохимический анализ крови на содержание общего холестерина (ОХС), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), глюкозы крови и инструментальные исследования. Лабораторные исследования выполнялись с помощью анализатора «Кобас» (Швейцария). Содержание ОХС, ХС-ЛПВП и ТГ определяли ферментативным способом на анализаторе «Cobas Integra», Roche: ОХС – тест-системой «Roche Chol-2», ЛПВП – тест-системой «Roche HDL-C plus 2 gen», ТГ тест-системой «Roche».

Статистический анализ проводился с использованием параметрических и непараметрических методов в зависимости от параметров распределения вариационных рядов с использованием статического пакета SPSS Statistics-19.0, Windows, MS Excel.

### Результаты и обсуждение

Рекомендуемые нормы потребления продуктов питания для населения Монголии, разработанные центром питания Монголии, позволяют определить фактически потребляемые

Таблица 1

Среднее потребление основных пищевых продуктов на 1 исследуемого(г/сутки)

Группы продуктов	Потребление	
	Фактическое, г/сут.	Рекомендуемое г/сут.* (для монголов)
Мясо, мясные продукты	346,9	200*
Молоко, молочные продукты	309,8	350*
Зерновые изделия	407,4	298*
Масло сливочное	35	27*
Сахар	66,8	23*
Картофель	69,1	140*
Рыба, рыбные продукты	5,9	7**
Рис	65,9	45**
Ягоды, фрукты	36,9	180*
Овощи	188,3	200*
Пищевые волокна	6,4	25*

Примечание: \*\* Постановление МЗ, № А/318, 1997; \* Постановление МЗ, № 257, 2008.

мые пищевые продукты и установить тенденции в питании у обследованных с ожирением.

Для исследования питания были взяты группы мужчин и женщин (40 человек), занятые на производстве с незначительным физическим напряжением. В таблице 1 представлено среднее потребление основных пищевых продуктов на одного исследуемого.

Как следует из таблицы 1, у монголов в фактическом питании преобладают мясо, мясные продукты и зерновые изделия с наименьшим потреблением овощей и фруктов. Следует отметить, что фактическое потребление основных продуктов питания не соответствует рекомендуемым величинам. Так, фактическое потребление мясopодуKтов, зерновых изделий, масла, сахара, кондитерских изделий и риса выше рекомендуемых величин, а молочных продуктов, картофеля, фруктов, овощей и рыбных продуктов потребляется меньше необходимого. Обращает на себя внимание низкое содержание в рационе пациентов пищевые волок-

на 6,4 г, что значительно ниже показателей, рекомендуемых ВОЗ (16-24 г). ВОЗ рекомендует потреблять не менее 400 г овощей и фруктов в сутки. При изучении потребления продуктов питания выявлен дефицит потребления фруктов на 79,53%, овощей – на 5,87%. В среднесуточном наборе выявлен дефицит потребления рыбных продуктов на 15,70% и повышенное потребление зерновых изделий на 36,72%, масла – на 29,63%, сахара – на 90,30% соответственно.

При изучении фактического питания обследуемых был выявлен значительной дисбаланс в потреблении основных пищевых веществ (белков, жиров, углеводов) на фоне повышенной энергетической ценности рациона, равной в среднем 3299,3 ккал по сравнению с рекомендуемой величиной 2500 ккал). При этом отмечались значительные нарушения в потреблении основных пищевых веществ (табл. 2).

Таблица 2

Потребление основных пищевых веществ и энергетическая ценность рациона больных, г/сут.

Основные питательные вещества	Фактическое питание, г/сут.	Рекомендуемое суточное потребление*
Белок	156,3	94
Жиры	119,2	69
Углеводы	400,3	375
Калорийность, ккал	3299,3	2500

Примечание:\* Постановление МЗ 257, 2008.

Полученные данные позволяют сформулировать предположение о том, что фактическое содержание основных пищевых веществ – белков, жиров углеводов в изучаемом рационе выше рекомендуемых нормативных величин на 66,3%, 72,7%, 6,7%, соответственно.

Суммарная энергетическая ценность пищевого рациона на 32% выше рекомендуемой суточной калорийности за счет увеличения фактического содержания белков, жиров и углеводов.

Проведенный анализ состава суточного рациона обследованных, рассчитанный по сезонам года, показал (табл. 3), что суточный рацион содержит избыточное количество белков – 155,16-157,34 г, причем 61,85-62,12% общего количества белков составляют белки животного происхождения. В структуре жирового компонента содержится 58,25-59,69% жира животного происхождения (рекомендовано 33%), что может способствовать более высокому распространению сердечно-сосудистых заболеваний.

Алиментарный дисбаланс обусловлен, главным образом, избыточным содержанием животных жиров и белков и нарушением состава и режима питания, поскольку потребление основной доли суточной энергетической ценности пищи осуществляется в вечернее время (в 47,7% случаях).

Для взрослого человека соотношение между белками, жирами и углеводами, согласно данным Центра питания Монголии, должно составлять 1:0,74:4, а фактическое соотношение в изучаемом рационе составило 1:0,76:2,56, что указывает на явное увеличение количества потребляемых белков и жиров.

Как следует из таблицы 3, обеспеченность больных с ожирением витаминами составила: А – 1,44-1,56 мг/сутки вместо рекомендуемой величины 2 мг/сутки, В<sub>1</sub> – 1,28-1,38 мг/сутки против 1,2 мг/сутки, В<sub>2</sub> – 1,76-1,9 мг/сутки против

Таблица 3

Состав рационов у обследованных по сезонам года

Химический состав суточного рациона	Рекомендуемые нормы потребления*	Обследованные лица		
		Весенний	Осенний	
Белки, г	94,0	155,2	157,3	
Животные	56,0	96,0	97,7	
Жиры, г	69,0	111,9	126,4	
Животные	28,0	65,2	75,4	
Углеводы, г	375,0	399,1	401,5	
Калорийность, ккал	2500	3224,7	3372,6	
Витамин мг.	А	2,0	1,4	1,6
	В <sub>1</sub>	1,2	1,3	1,4
	В <sub>2</sub>	1,5	1,8	1,9
	РР	16,5	16,4	17,4
	С	90	67,0	73,0

Примечание:\* Постановление МЗ №257, 2008.

1,5 мг/сутки, РР – 16,42-17,36 мг/сутки по сравнению с рекомендуемой нормой 16,5 мг/сутки и С – 67,0-73,0 мг/сут. против 90 мг/сут. рекомендуемых. Полученные результаты показали, что поступление витамина А и С ниже рекомендуемых нормативных величин, а потребление витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, и РР (в осенний сезон) с пищевым рационом питания существенно выше рекомендуемых нормативных величин (табл. 3). В осенний период обеспеченность витамином С у обследованных лиц по сравнению с весенним заметно увеличивается, что связано с улучшением снабжения населения овощами и фруктами ( $p < 0,01$ ) в осенний сезон.

Таблица 4

Химический состав минеральных веществ у обследованных, мг

Минеральные вещества	Рекомендуемые нормы потребления	Обследованных лиц	
		Весенний сезон	Осенний сезон
Калий	2500-5000**	2265,3	2358,5
Кальций	1000*	623,9	745,4
Магний	400*	375,1	378,9
Фосфор	700*	1324,4	1382,8
Железо	8*	19,8	20,4

Примечание: \*\* Постановление МЗ А/318, 1997 \* Постановление МЗ 257, 2008.

Для изучения потребления больными с ожирением минеральных веществ проведен сравнительный анализ между фактическим потреблением и рекомендуемыми величинами потребления макро- (кальций, фосфор, магний, калий) и микроэлементов (железо) (табл. 4).

Сравнительный анализ данных таблицы 4 показал, что содержание калия, кальция и магния в рационах питания чуть ниже по отношению к рекомендуемому количеству – на 7,5%, 31,5 и 5,7% соответственно, а потребление фосфора, железа выше на 93,3% и 52,0 % соответственно.

Гигиенически сбалансированное соотношение кальция, фосфора и магния в рационе питания в норме должно составлять 1:1,5:0,7, а фактически оно составляло 0,5:1,93:0,28.

Таким образом, высокий уровень фактического потребления жиров, зерновых изделий и недостаточное потребление фруктов, овощей и рыбы не соответствует требованиям и нормам рационального адекватного питания и, как следствие, влечет за собой повышение уровня алиментарно-зависимых нарушений в состоянии здоровья среди лиц с ожирением.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

**Работа поступила в редакцию:** 26.05.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Букавнева Н.С., Блохина Л.В., Никитюк Д.Б. Результаты антропометрического исследования больных, страдающих ожирением на фоне сердечно-сосудистой патологии // Вопросы питания. – 2005. – №6. – С.26-28.
2. Драккина О.М., Корнеева О.Н. Клинический разбор: тучная пациентка с неалкогольной жировой болезнью печени и дислипидемией. // Лечащий врач. – 2010. – №10. – С.3-7.
3. Жукова Е.В., Максикова Т.М. Всемирный день здоровья – 2015: безопасность пищевых продуктов // Альманах сестринского дела. – 2015. – №1. – С.20-21.
4. Мосийчук Л.В. Комплексное гигиеническое обоснование нутриционно-метаболической коррекции избыточной массы тела и ожирения: Автореф. ... д-ра мед. наук. – СПб.,

2013. – 42 с.

5. Постановление Минздрава Монголии №А/318, 1997.
6. Постановление Минздрава Монголии №257, 2008.
7. Савченков М.Ф. и др. Важнейшие вопросы сохранения здоровья и долголетия // Альманах сестринского дела. – 2011. – Т. 4. №1-2. – С.4-13.
8. Сборник химического состава пищевых продуктов, утверждённый Минздравом Монголии в 1997. – Улан-Батор, 1997. – 8 с.
9. Schreuder T.C.M.A., Verwer B.J., van Nieuwkerk C.M.J., et al. Nonalcoholic fatty liver disease: an overview of current insights in pathogenesis, diagnosis and treatment // World J Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14. №16. – P.2474-2486.

## REFERENCES

1. Bukavneva N.N., Blokhin E.V., Nikitiuk D.B. The results of anthropometric studies of patients suffering from obesity on a background of cardiovascular disease // Voprosy pitania. – 2005. – №6. – P.26-28. (in Russian)
2. Drapkina O.M., Korneeva O.N. Clinical analysis: fat patient with nonalcoholic fatty liver disease and dyslipidemia. // Lechaschij Vrach. – 2010. – №10. – P.3-7. (in Russian)
3. Zhukova E.V., Maksikova T.M. World Health Day – 2015: Food safety // Almanakh sestriinskogo dela. – 2015. – №1. – P.20-21. (in Russian)
4. Mosiychuk L.V. Integrated hygienic substantiation of the nutritional-metabolic correction of overweight and obesity: Thesis DSc (Medicine). – St. Petersburg, 2013 – 42 p. (in Russian)

5. The Ministry of Health of Mongolia Resolution No. A / 318, 1997. (in Mongolian)
6. Resolution of the Ministry of Health of Mongolia, №257, 2008. (in Mongolian)
7. Savchenkov M.F., et al. The most important issues of preservation of health and longevity // Almanakh sestriinskogo dela. – 2011. – Vol. 4. №1-2. – P.4-13. (in Russian)
8. Collection of the chemical composition of food products, approved by the Ministry of Health of Mongolia in 1997. – Ulaanbaatar, 1997. – 8 p. (in Mongolian)
9. Schreuder T.C.M.A., Verwer B.J., van Nieuwkerk C.M.J., et al. Nonalcoholic fatty liver disease: an overview of current insights in pathogenesis, diagnosis and treatment // World J Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14. №16. – P.2474-2486.

### Информация об авторах:

Игнатиева Лариса Павловна – заведующий кафедрой коммунальной гигиены и гигиены детей и подростков, профессор, д.б.н., e-mail: ignatievalp@ya.ru; Козлова Наталья Михайловна – заведующий кафедрой факультетской терапии, д.м.н., e-mail: natkova@yandex.ru; Оюунгэрэл Босоохуу – научный сотрудник НИИ Монголии, e-mail: b\_99oyungerel@yahoo.com.

### Information About the Authors:

Ignatieva Larisa P. – head of the Department of Municipal Hygiene and Hygiene of Children and Adolescents, Professor, PhD, DSc (Biology), e-mail: ignatievalp@ya.ru; Kozlova Natalia M. – Head of Faculty Therapy, MD, PhD, DSc, e-mail: natkova@yandex.ru; Oyuungerel Bosoohuu – researcher at the Research Institute of Mongolia, e-mail: b\_99oyungerel@yahoo.com.

# ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

© ЗОЛОТАРЕВ П.Н. – 2015

УДК: 576.8.06; 616-018-002.3: 615.322

## ОЦЕНКА ПАТОГЕННЫХ СВОЙСТВ БАКТЕРИЙ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ФИТОСУБСТАНЦИЙ (НА ПРИМЕРЕ ЛИПОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ)

Павел Николаевич Золотарев

(Медицинский университет «РЕАВИЗ», Самара, ректор – д.м.н., проф. Н.А. Лысов, кафедра морфологии и патологии, зав. – к.м.н., доц. А.А. Супильников)

**Резюме.** Изучена способность фитосубстанций, содержащих флавоноиды и фенилпропаноиды, изменять липолитическую активность бактерий, вызывающих гнойно-воспалительные заболевания. Выявлено, что фитосубстанции оказывают на липолитическую активность бактерий как стимулирующее, так и ингибирующее влияние. Данные результаты зависят от видовой принадлежности бактерий, а также от природы фитосубстанции. Экспериментальное изучение регуляции липолитической активности микроорганизмов фитосубстанциями, показывает целесообразность применения данных фитосубстанций в клинической практике в качестве вспомогательных противомикробных средств как на этапе этиотропного лечения, так и для профилактики ряда инфекционных заболеваний.

**Ключевые слова:** факторы патогенности, липолитическая активность, фитосубстанции, гнойно-воспалительные заболевания.

## ESTIMATE OF BACTERIA PROPERTIES UNDER THE INFLUENCE OF PHYTOSUBSTANCES (ON THE EXAMPLE OF THE LIPOLYTIC ACTIVITY)

P.N. Zolotarev

(Medical University "REAVIZ", Samara, Russia)

**Summary.** Ability of phytosubstances containing flavonoids and phenylpropanoids to change lipolytic activity of bacteria causing purulent inflammatory diseases was studied. These phytosubstances can either stimulate or inhibit lipolytic activity of bacteria. These effects depend on species of bacteria and properties of phytosubstances. Experimental study of regulation of microorganisms lipolytic activity with the phytosubstances shows the usefulness of them in clinical practice as a subsidiary antimicrobial remedies both at the stage of etiotropic treatment and prevention of a number of infectious diseases.

**Key words:** factors of pathogenicity, lipolytic activity, phytosubstances, inflammatory diseases.

В настоящее время неоспоримым является утверждение, что факторы патогенности и персистенции бактерий приводят к развитию инфекционного процесса, а усиление их продукции – к развитию затяжных и хронических форм заболеваний [1,9,10,11].

Такая особенность изменения биологических свойств микроорганизмов требует от современных препаратов способности не только бактериостатического или бактерицидного действия, но и возможности регулирования биологического потенциала возбудителя [4,5,6,7].

Помимо данных о динамике патогенных и персистентных свойств микроорганизмов под действием антимикробных и патогенетических препаратов, в современной литературе приводятся и результаты воздействия фитосубстанций на патогенный потенциал микробов [2,7,8,9].

Установлено, что эфирные масла растений: пименты ветвистой, коричника, гвоздичного дерева, тимьяна обыкновенного, мускатного ореха – значительно снижали продукцию цитолизина (листериолизина О) штаммами *Listeria monocytogenes* и  $\alpha$ -токсина культурами *Staphylococcus aureus*. Масло гвоздичного дерева также ингибировало активность фосфатидилхолин специфической фосфолипазы С у изолятов *Listeria monocytogenes*. Масла коричника и гвоздичного дерева снижали продукцию стафилококковых энтеротоксинов А и В, масло пименты – только энтеротоксина А [15].

Челпаченко О.Е. изучила действие настоев и отваров лекарственных трав, рекомендуемых при патологии мочевыделительной системы, на маркеры персистенции уроштаммов возбудителей пиелонефрита [13].

Интересным представляется исследование настоев более 30 лекарственных растений на антилизоцимную активность анаэробных и аэробных бактерий, а также грибов рода *Candida*, высеянных при дисбиозах кишечника. Подавляющее большинство изученных лекарственных растений обладало выраженным однонаправленным ингибирующим действием на антилизоцимную активность энтеробактерий [12].

Таким образом, вопрос изменения биологических свойств микроорганизмов под действием фитообразцов

остается открытым и актуальным, что в последующем должно послужить основой для создания новых антимикробных лекарственных форм.

Цель исследования: изучить модификацию липолитической активности (ЛипА) микроорганизмов, вызывающих гнойно-воспалительные заболевания под действием фитосубстанций.

### Материалы и методы

Материалом для исследования явился 51 штамм бактерий, выделенных из ран при гнойно-воспалительных заболеваниях мягких тканей (абсцесс, флегмона, панариций, фурункул, карбункул и другие заболевания), а также музейные штаммы.

Выделение и идентификацию микроорганизмов проводили на автоматическом бактериологическом анализаторе.

Для изучения влияния фитосубстанций на липолитическую активность культивирование бактерий проводили в питательных бульонах с субингибирующими концентрациями субстанций.

Микроорганизмы культивировались в течение 18-24 час. при 37°C. Для исключения вероятности воздействия фитосубстанций на компоненты методик центрифугирования культур в течение 15 мин. при 3000 об/мин. отделяли от клеток надосадочную жидкость, содержащую препараты. К осадку, содержащему живые микроорганизмы, добавляли питательные бульоны, вновь культивировали в вышеописанных режимах и изучали на липолитическую активность.

Перед воздействием субингибирующих концентраций фитосубстанций на микроорганизмы все исследуемые штаммы определялись на липолитическую активность. Штаммы, обладающие этими свойствами, были изучены в экспериментах.

Видовой состав был представлен следующими бактериями: *Staphylococcus aureus* – 23 штамма; *Streptococcus pyogenes* – 8 штаммов; *Escherichia coli* – 11 штаммов; *Pseudomonas aeruginosa* – 9 штаммов.

Липолитическую активность (ЛипА) определяли чашеч-

ным методом. Состав питательной среды состоял из 10 г бактопептона, 5 г хлорида натрия, 0,1 г хлорида кальция и 15 г агар-агара (на один литр дистиллированной воды). В качестве жирного субстрата использовали Твин-80 (BDMS), который вносили в среду после автоклавирования из расчета 5 мл твина на один литр среды. Полученную среду разливали по стерильным чашкам Петри (20 мл на одну чашку). После подсушивания чашек на поверхность среды «пяточками» наносили исследуемые культуры и инкубировали в термостате при температуре  $37 \pm 0,1^\circ\text{C}$  в течение 18-24 часов [14].

О наличии липолитической активности штаммов судили по появлению вокруг колонии зон помутнения различного диаметра, за счет образования в агаре нерастворимых соединений жирных кислот с кальцием. У липолитически неактивных микроорганизмов помутнение среды вокруг «пятка» отсутствовало.

Между исследуемыми культурами проводили сравнение коэффициента, который высчитывался следующим образом:  $k(\text{ед}) = \text{диаметр зоны липолитической активности исследуемого штамма} / \text{диаметр зоны выросшей колонии исследуемого штамма}$ .

Данные, полученные в ходе исследований, были обработаны методами дескриптивной статистики и представлены в виде доверительного интервала ( $M \pm m$ ). О значимости различий судили с помощью критерия (t) Стьюдента. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости  $p \leq 0,05$ . Статистическая обработка результатов выполнялась с помощью пакета прикладных программ StatSoft Statistica v.6.0 и Excel 2000 (MS Office 2000, USA) [3].

### Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования было установлено, что из всех представленных фитообразцов максимальным снижающим воздействием на ЛипА *Staphylococcus aureus* (снижение признака у 60-100% исследуемых штаммов на 50% и более) обладают: Melissa настойка, тополя почек настойка, лимонника плодов настойка, эфирное масло аниса, эфирное масло гвоздики, углекислотный экстракт гвоздики и все его фракции.

Особенно следует выделить углекислотный экстракт гвоздики и все его фракции, которые ингибировали признак у 78,26-91,30% штаммов, причем степень подавления ЛипА достигала 95,49%.

Помимо снижения ЛипА *Staphylococcus aureus* рядом фитосубстанций, необходимо отметить, что такие фитообразцы, как ивы остролистной экстракт и экстракт элутерококка жидкий, существенно повышали данный признак. Так, ивы остролистной экстракт стимулировал ЛипА у 91,30% штаммов на 62,33%.

Наиболее сильное подавление ЛипА *Streptococcus pyogenes* (снижение признака у 60-100% исследуемых штаммов на 50% и более) наблюдалось под действием лимонника настойки, лимонника плодов настойки, тополя почек настойки, зверобоя настойки, полыни эстрагона настойки, эфирного масла аниса, гвоздики, углекислотного экстракта гвоздики, аниса и всех четырех фракций углекислотного экстракта гвоздики.

100% частота снижения ЛипА *Streptococcus pyogenes* отмечалась под действием таких фитосубстанций, как лимонника плодов настойка, тополя почек настойка, прополиса настойка, углекислотного экстракта аниса и гвоздики, а также второй и третьей фракции углекислотного экстракта гвоздики. Интересно отметить, что степень изменения активности варьировалась от 36,84% (прополиса настойка) до 91,43% (тополя почек настойка).

При анализе увеличения ЛипА *Streptococcus pyogenes* установлено, что данные штаммы увеличивают активность так же, как и *Staphylococcus aureus*, под действием ивы остро-

листной экстракта (у 87,5% штаммов на 64,21%) и экстракта элутерококка жидкого (у 100% штаммов на 74,59%).

Данные об изменении ЛипА *Escherichia coli* свидетельствуют о том, что значительное подавление ЛипА (снижение признака у 60-100% исследуемых штаммов на 50% и более) вызывали тополя почек настойка, берёзы настойка, полыни эстрагон настойка, эфирное масло гвоздики, углекислотный экстракт гвоздики и все его фракции. Также важно отметить, что помимо фитосубстанций, снижающих ЛипА, были определены и фитообразцы, повышающие данный признак. Так, под действием ивы остролистной экстракта и родиолы экстракта жидкого у 81,82% и 90,91% штаммов *Escherichia coli* увеличивалась ЛипА на 58,33% и на 64,82%.

Изменение ЛипА *Pseudomonas aeruginosa* отмечено как в сторону ингибирования, так и в сторону стимулирования. Так, установлено, что максимальной ингибирующей активностью (снижение признака у 60-100% исследуемых штаммов на 50% и более) обладают Melissa настойка, тополя почек настойка, зверобоя настойка, берёзы настойка, расторопши экстракт жидкий, эфирное масло гвоздики, углекислотный экстракт гвоздики и все его фракции, тогда как стимулирующими свойствами (увеличения признака у 60-100% исследуемых штаммов на 50% и более) обладал только родиолы экстракт жидкий (увеличения признака у 100,00% штаммов на 76,39%).

Таким образом, подводя итог изучению динамики липолитической активности бактерий, вызывающих гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей фитосубстанциями, выявлено, что данные образцы оказывают как стимулирующее, так и ингибирующее влияние на данную активность. Разнонаправленное действие зависит как от видовой принадлежности бактерий, так и от природы фитосубстанций.

Установлено, что из всех представленных фитообразцов максимальным снижающим воздействием на ЛипА *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa* (снижение признака у 60-100% исследуемых штаммов на 50% и более) обладают Melissa настойка, лимонника плодов настойка, лимонника плодов настойка, тополя почек настойка, зверобоя настойка, полыни эстрагон настойка, настойка берёзы, расторопши экстракт жидкий, эфирное масло аниса, гвоздики, углекислотный экстракт аниса, гвоздики и все его фракции.

В эксперименте также было установлено, что максимальное стимулирование ЛипА у *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa* (увеличение признака у 60-100% исследуемых штаммов на 50% и более) было отмечено под действием только ивы остролистной экстракта (у 87,5% штаммов на 64,21%) и экстракта элутерококка жидкого (у 100% штаммов на 74,59%).

Экспериментальное изучение регуляции ЛипА микроорганизмов фитосубстанциями, содержащими фенилпропаноиды и флавоноиды, показывает целесообразность применения данных фитосубстанций в клинической практике в качестве вспомогательных противомикробных средств как на этапе этиотропного лечения, так и для профилактики ряда инфекционных заболеваний.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователь несёт полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Автор разрабатывал концепцию и дизайн исследования и готовил рукопись. Окончательная версия рукописи была им одобрена. Автор не получал гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 20.06.2015 г.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Билев А.Е., Золотарев П.Н. Патогенные (гноеродные) кокки: учебное пособие для обучающихся лечебного факультета. – Самара: Медицинский университет «Реавиз», 2015. – 60 с.
2. Бухарин О.В., Гинцбург А.Л., Романова Ю.М. и др. Механизмы выживания бактерий. – М.: Медицина, 2005. – 367 с.

3. Грошовый Т.А., Маркова Е.В., Головкин В.А. Математическое планирование эксперимента. – Киев: Вища школа, 1992. – 185 с.
4. Жестков А.В., Мизина П.Г., Куркин В.А. и др. Антимикробная лекарственная мембрана / Патент РФ № 66198 на полезную модель от 10.09.2007 г. (приоритет от 03.04.2007 г.). Бюллетень №25. – 2007 г.

5. Золотарев П.Н. Динамика антибиотикочувствительности микроорганизмов под действием фитосубстанций // Аспирантский вестник Поволжья. – 2007. – Прил. – С.21-25.
6. Золотарев П.Н. Оценка антибактериальной активности лекарственных пленок, содержащих II фракцию углекислотного экстракта цветков гвоздики (*Caryophyllus aromaticus* L.) // Вестник СамГУ. Естественнонаучная серия. – 2006. – №9. – С.145-154.
7. Золотарев П.Н., Жестков А.В., Куркин А.В. и др. Динамика гемолитической активности бактерий, вызывающих гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей под действием фитосубстанций // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2007. – Т. 2 – С.163-167.
8. Зыкова Л.С. Факторы персистенции уропатогенов в диагностике, прогнозировании и лечении пиелонефрита у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Оренбург, 1998. – 22 с.
9. Карташова О.Л., Уткина Т.М., Жестков А.В. и др. Влияние фитосубстанций, обладающих антиоксидантной активностью, на персистентные свойства микроорганизмов // Антибиотики и химиотерапия. – 2009. – Т. 54. №9-10. – С.16-18.

10. Колтакова С.Д., Лавров О.В. Инфекция и иммунитет. – Самара: Содружество плюс, 2001. – 90 с.
11. Суздальцев А.А., Жестков А.В., Роганова И.В. и др. Диагностика и лечение инфекционных заболеваний (стандарты). – Самара: Содружество Плюс, ГОУ ВПО «СамГМУ», 2005. – 114 с.
12. Тарасевич А.В. Регуляция антилизосомной активности энтеробактерий эндогенными факторами желудочно-кишечного тракта и разработка рациональных подходов к диагностике и коррекции дисбиоза кишечника: Дис. ... канд. мед. наук. – Оренбург, 2004. – 174 с.
13. Челпаченко О.Е. Патогенетическое значение микробиоциноза кишечника у детей с синдромом дисплазии соединительной ткани и возможные пути коррекции: Дис. ... д-ра мед. наук. – Оренбург, 2003. – 348 с.
14. Slifkin M. Tween 80 capacity test responses of various *Candida* species // J. Clin. Microbiol. – 2000. – Vol. 38. №12. – P.4626-4628.
15. Smith-Palmer A., Stewart J., Fyfe L. Inhibition of listeriolysin O and phosphatidylcholine-specific production in *Listeria monocytogenes* by subinhibitory concentration of plant essential oils // J. Med. Microbiol. – 2002. – Vol. 51. №7. – P.567-574.

## REFERENCES

1. Bilev A.E., Zolotarev P.N. Pathogens (gnoerodne) cocci: a manual for students of medical faculty. – Samara: Medicinskij universitet «Reaviz», 2015. – 60 p. (in Russian)
2. Buharin O.V., Gincburg A.L., Romanova Ju.M., et al. Survival mechanisms of bacteria. – Moscow: Meditsina, 2005. – 367 p. (in Russian)
3. Groshovyj T.A., Markova E.V., Golovkin V.A. Mathematical experiment planning. – Kiev: Vishha shkola, 1992. – 185 p. (in Russian)
4. Zhestkov A.V., Mizina P.G., Kurkin V.A., et al. Antimicrobial drug membrane / Patent RF № 66198 na poleznuju model' ot 10.09.2007 g. (prioritet ot 03.04.2007 g.). Bjulleten' №25. – 2007. (in Russian)
5. Zolotarev P.N. Dynamics of antibiotic microorganisms under the action fitosubstancij // Aspirantskij vestnik Povolzh'ja. – 2007. – Suppl. – P.21-25. (in Russian)
6. Zolotarev P.N. Evaluation of antibacterial activity of medicinal films containing II carbon dioxide fraction extract flowers Pinks (*Caryophyllus aromaticus* L.) // Vestnik Samarskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Estestvennonauchnaja serija. – 2006. – №9. – P.145-154. (in Russian)
7. Zolotarev P.N., Zhestkov A.V., Kurkin A.V., et al. Dynamics of the hemolytic activity of bacteria causing Pyo-inflammatory diseases of soft tissues under the influence of fitosubstancij // Izvestija Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj Akademii Nauk. – 2007. – Vol. 2. – P.163-167. (in Russian)
8. Zykova L.S. The persistence of uropatogenov factors in the diagnosis, prediction and treatment of pyelonephritis in children: Thesis DSc (Medicine). – Orenburg, 1998. – 22 s. (in Russian)
9. Kartashova O.L., Utkina T.M., Zhestkov A.V., et al. Influence of fitosubstancij possessing antioxidant activity, persistent properties of microorganisms // Antibiotiki i himioterapija. – 2009. – Vol. 54. №9-10. – P.16-18. (in Russian)
10. Kolpakova S.D., Lavrov O.V. Infection and immunity. – Samara: Sodruzhestvo pljus, 2001. – 90 p. (in Russian)
11. Suzdal'cev A.A., Zhestkov A.V., Roganova I.V., et al. Diagnosis and treatment of infectious diseases (standards). – Samara: Sodruzhestvo Pljus, GOU VPO «SamGMU», 2005. – 114 p. (in Russian)
12. Tarasovich A.V. Regulation of antilizocimnoj activity of enterobacteria endogenous factors of the gastrointestinal tract and the development of sustainable approaches to diagnostics and correction of disbiosis intestines: Thesis PhD (Medicine). – Orenburg, 2004. – 174 p. (in Russian)
13. Chelpachenko O.E. Pathogenetic significance of microbiocinosis bowel syndrome in children with syndrome of connective tissue dysplasia and ways of correction: Thesis DSc (Medicine). – Orenburg, 2003. – 348 p. (in Russian)
14. Slifkin M. Tween 80 capacity test responses of various *Candida* species // J. Clin. Microbiol. – 2000. – Vol. 38. №12. – P.4626-4628.
15. Smith-Palmer A., Stewart J., Fyfe L. Inhibition of listeriolysin O and phosphatidylcholine-specific production in *Listeria monocytogenes* by subinhibitory concentration of plant essential oils // J. Med. Microbiol. – 2002. – Vol. 51. №7. – P.567-574.

### Информация об авторе:

Золотарев Павел Николаевич – к.м.н., доцент кафедры морфологии и патологии ЧУООВО «Медицинский университет «РЕАВИЗ», 443001, г. Самара, ул. Чапаевская, 227, e-mail: zolotareff@list.ru.

### Information About the Author:

Zolotarev Pavel Nikolaevich – candidate of science, Associate Professor of Department of Pathology and morphology Medical University "REAVIZ", 227 Chapaevskaya str., Samara, 443001, Russia, e-mail: zolotareff@list.ru

© РАЗУВАЕВА Я.Г., НИКОЛАЕВА С.М., АЮШЕВА В.В., ВЕРЛАН Н.В., УБЕЕВА И.П., ДЫМШЕЕВА Л.Д. – 2015  
УДК 615.322

## ОЦЕНКА РЕПРОДУКТИВНОЙ ТОКСИЧНОСТИ РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА «АТЕРОФИТ»

Янина Геннадьевна Разуваева<sup>1,3</sup>, Сергей Матвеевич Николаев<sup>1,2,3</sup>, Виктория Валерьевна Аюшеева<sup>1</sup>,  
Надежда Вадимовна Верлан<sup>2</sup>, Ираида Поликарповна Убеева<sup>2,3</sup>, Лариса Доржиевна Дымшеева<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, г. Улан-Удэ, директор – д.б.н., проф. Л.Л. Убугунов;

<sup>2</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, г. Иркутск, директор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра клинической фармакологии, зав. – д.м.н., проф. Н.В. Верлан; <sup>3</sup>Бурятский государственный университет, Улан-Удэ, и.о. ректора – д.т.н., проф. Н.И. Мошкин, Медицинский институт, г. Улан-Удэ, директор – д.м.н., проф. В.Е. Хитрихеев)

**Резюме.** В рамках исследования возможного негативного влияния комплексного средства «Атерофит» на репро-

дуктивную функцию лабораторных животных были проведены исследования на наличие возможной эмбриотоксичности, тератогенности, фетотоксичности и влияния на постнатальное развитие потомства лабораторных животных. Эксперименты проведены на белых крысах линии Wistar. Установлено, что «Атерофит» в объемах 5 и 10 мл/кг не оказывает эмбриотоксического, тератогенного и фетотоксического действия. Введение животным «Атерофита» в дозе 10 мл/кг с 6 по 19 день беременности не влияет на постнатальное развитие потомства белых крыс.

**Ключевые слова:** растительное средство «Атерофит», эмбриотоксичность, тератогенность, фетотоксичность, постнатальное развитие.

## REPRODUCTIVE TOXICITY EVALUATION OF THE VEGETABLE REMEDY "ATEROPHYT"

Ya.G. Razuvaeva<sup>1,3</sup>, S.M. Nikolaev<sup>1,2,3</sup>, V.V. Ayusheeva<sup>1</sup>, N.V. Verlan<sup>2</sup>, I.P. Ubeeva<sup>2,3</sup>, L.D. Dymshcheva<sup>3</sup>  
(<sup>1</sup>Institute of General and Experimental Biology SB RAS; <sup>2</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; <sup>3</sup>Buryat State University, Russia)

**Summary.** To study the probable negative influence of the plant remedy "Aterophyt" on the reproductive function of the laboratory animals the following tests have been carried out, namely the probable occurrence of embryo-toxicity, teratogenicity, fetotoxicity and its influence on the postnatal development of the laboratory animals progeny. The experiments have been carried out on the white Wistar rats. It has been established that the "Aterophyt" at the volumes of 5 and 10 ml/kg has no embryotoxic, teratogenic and fetotoxic effect. The introduction of the "Aterophyt" at the volume of 10 mg/kg since 6th to 19th day of pregnancy does not influence on the postnatal development of white rats progeny.

**Key words:** vegetable remedy "Aterophyt", embryo-toxicity, teratogenicity, fetotoxicity, the postnatal development.

«Атерофит» – условное название многокомпонентного растительного средства, разработанного на основе оригинальной рецептуры, описанной в тибетском трактате «Чжуд-ши» [8]. В состав «Атерофита» входят цветки *Calendula officinalis* L., плоды *Crataegus sanguinea* Pall., корни *Scutellaria baicalensis* Georgi, плоды *Malus baccata* (L.) Borkh., семена *Lactuca sativa* L., корневища *Glycyrrhiza uralensis* Fisch., цветы и плоды *Rosa* sp., слоевище *Cetraria islandica* (L.) Ach. и др. [6]. Ранее в экспериментах на животных установлено, что «Атерофит» обладает выраженной фармакотерапевтической эффективностью при экспериментальных дислипидемиях, нормализуя липидный обмен, снижая образование продуктов перекисидации и повышая антиоксидантный потенциал организма. Фитосредство проявляет антиагрегатное и противовоспалительное действие [1-3].

Цель работы: оценка репродуктивной токсичности комплексного средства «Атерофит».

### Материалы и методы

Экспериментальная работа выполнена на белых крысах линии Wistar. Содержание животных соответствовало «Правилам лабораторной практики» (GLP) и Приказу Минздрава России № 708Н от 23.08.2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». Перед началом экспериментов животные, отвечающие критериям включения в эксперимент, распределялись на группы с учетом пола, возраста, массы и принципа рандомизации. Экспериментальную работу осуществляли в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приложение к приказу Минздрава СССР №755 от 12.08.1977 г.), «Правилами, принятыми в Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986).

В первой серии экспериментов согласно методическим указаниям по изучению репродуктивной токсичности фармакологических веществ [6] на 20-дневных плодах, полученных от половозрелых самок белых крыс массой 180-200 г и самцов массой 200-250 г, исследовали возможное эмбриотоксическое, тератогенное и фетотоксическое влияние «Атерофита». «Атерофит» в объеме 10 мл/кг вводили животным по следующим схемам: с 1 по 6 (доимплантационный период), с 6 по 16 (органогенез), и с 16 по 19 (фетогенез) дни беременности; в объеме 5 мл/кг – с 1 по 19 сутки беременности. Животные кон-

трольной группы получали воду очищенную с 1 по 19 сутки. Первым днем беременности считали наличие сперматозоидов во влагалищном мазке животных. На 20 день беременности подсчитывали количество желтых тел в яичниках, число мест имплантаций, количество живых и мертвых плодов, а также резорбций [7]. По данным параметрам вычисляли предимплантационную, постимплантационную и общую эмбриональную смертность. 20-дневные плоды каждого помета взвешивали, измеряли их кранио-каудальные размеры и обследовали под бинокулярным микроскопом для обнаружения внешних видимых аномалий развития. После наружного осмотра плоды каждого помета делили на две группы. Одну группу плодов фиксировали в жидкости Буэна и использовали для изучения внутренних органов. Исследование внутренних органов плодов проводили по методике Вильсона [7]. Для изучения состояния скелета остальные плоды фиксировали в 96° этаноле. Состояние костной системы исследовали по методу Доусона [4].

Во второй серии экспериментов исследовали влияние «Атерофита» на постнатальное развитие потомства белых крыс согласно методическим указаниям [7]. Испытуемое средство в объеме 10 мл/кг вводили самкам один раз в сутки с 6 дня беременности и до родов (период органогенеза), животным контрольной группы – очищенную воду в эквивалентном объеме по аналогичной схеме. Наблюдение за потомством крыс вели по 60 день жизни крысят. При наблюдении учитывали количество живых и погибших крысят в эти сроки, прирост массы тела и кранио-каудальные размеры крысят по методу А.П. Дыбана [4] и следили за ходом постнатального развития крысят.

Результаты исследований статистически обработаны об-

Таблица 1  
Исследование эмбриотоксического и тератогенного действия «Атерофита» на белых крысах

Показатели	Группы животных				
	Контрольная группа (H <sub>2</sub> O)	Опытная 1 («Атерофит», 5 мл/кг)	Опытная 2 («Атерофит», 5 мл/кг)	Опытная 3 («Атерофит», 5 мл/кг)	Опытная 4 («Атерофит», 5 мл/кг)
Дни ведения	1-19	1-19	1-6	6-16	16-19
Число беременных	12	13	14	10	12
Количество желтых тел	101/8,5	118/9,1	119/8,5	81/8,1	100/8,3
Число мест имплантаций	96/8,0	113/8,7	114/8,1	79/7,9	98/8,2
Число живых плодов	94/7,8	113/8,6	114/8,1	79/7,9	97/8,1
Число резорбций	6	5	5	2	2
Предимплантационная смертность, %	5,0	4,2	4,2	2,5	2
Постимплантационная смертность, %	2,1	0	0	0	1
Общая эмбриональная смертность, %	6,9	4,2	4,2	2,5	3,0
Масса плодов, г	2,1±0,06	2,2±0,07	2,2±0,05	2,1±0,04	2,2±0,04
Кранио-каудальный размер плодов, см	3,2±0,05	3,1±0,08	3,2±0,03	3,1±0,02	3,2±0,03

Примечание: в числителе – общее количество; в знаменателе – количество на одну крысу.

щепринятыми методами для малой выборки с определением средней величины (M) и средней ошибки (m). Значимость результатов исследований оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни [5].

### Результаты и обсуждение

Результаты исследований (табл. 1) свидетельствуют о том, что у самок белых крыс, получавших экстракт «Атерофит» в дозах 5 и 10 мл/кг, все показатели эмбриолетальности (количество мест имплантаций, количество живых плодов и число резорбций) не имели значимых различий с показателями самок контрольной группы.

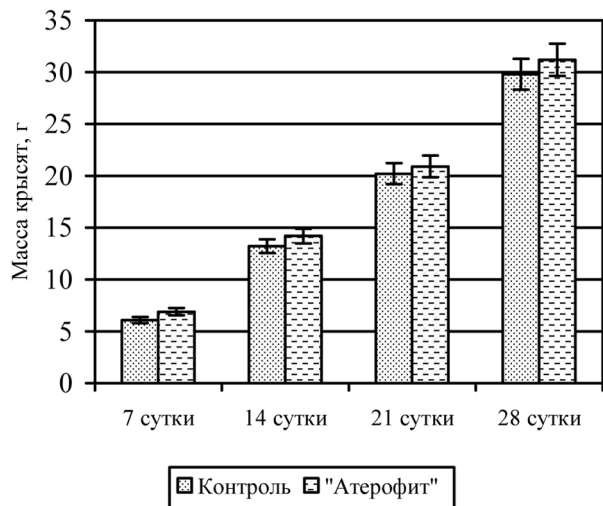


Рис. 1. Влияние «Атерофита» на прирост массы тела крысят.

Показатель предимплантационной смертности в группах животных, получавших «Атерофит» в дозе 10 мг/кг в периоды с 6 по 16 и с 16 по 19 дни беременности, был в 2,0 раза ниже такового в контрольной группе. У животных I-III опытных групп отсутствовала постимплантационная смерть. Масса и кранио-каудальные размеры плодов опытных групп соответствовали показателям плодов контрольной группы.

При внешнем осмотре плодов каждого помета видимые внешние аномалии развития обнаружены не были. При исследовании тератогенного действия «Атерофита» на основании микроанатомического изучения внутренних органов и аномалий в костной системе эмбрионов существенных отклонений от контрольных показателей не было выявлено.

Введение самкам «Атерофита» в объеме 10 мл/кг с 6 по 19 день беременности не оказывало влияния на постнаталь-

ное развитие потомства. У животных опытной группы, было установлено, что гибель крысят в опытной группе наблюдалась только на 1 сутки наблюдения и составила 3,2%, что значимо в 1,6 раза ниже показателя в контрольной группе (5,2%). Прирост массы тела и линейные размеры крысят у самок, получавших «Атерофит», не отличались от показателей крысят контрольной группы (рис. 1, 2).

Таким образом, «Атерофит» в объемах 5 и 10 мл/кг не оказывает эмбриотоксического, тератогенного и фетотоксического эффекта. Введение самкам белых крыс в период органогенеза и фетогенеза «Атерофита» в объеме 10 мл/кг не оказывает влияния на постнатальное развитие потомства лабораторных животных.

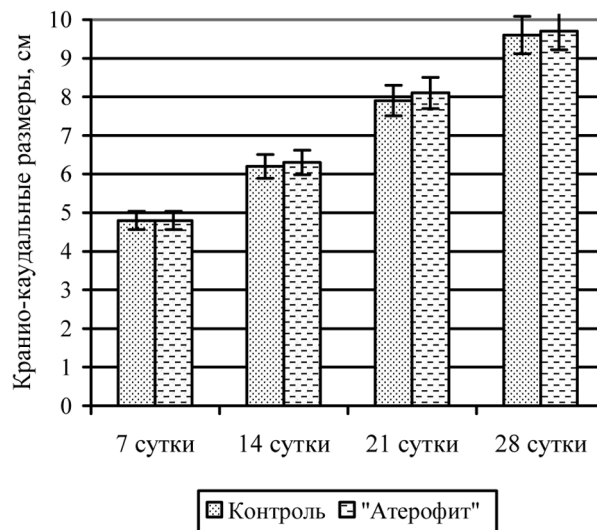


Рис. 2. Влияние «Атерофита» на линейные размеры крысят.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 18.05.2015 г.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ажунова Т.А., Банзаракшеев В.Г., Бураева Л.Б. и др. Гиполипидемические и противовоспалительные свойства многокомпонентного растительного средства «Камфора-25» // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2004. – №5. – С.57-61.
2. Банзаракшеев В.Г. К механизму действия комплексного растительного средства // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – №4(86). Ч.1. – С.174-177.
3. Банзаракшеев В.Г., Ажунова Т.А. Фармакотерапевтическая эффективность комплексного растительного средства при экспериментальных дислипидопроteinемиях. – Улан-Удэ, 2011. – 132 с.
4. Дыбан А.П. Техника тератологического эксперимента на млекопитающих // Методы биологии развития. – М., 1974. – С.299-313.

5. Майборода А.А., Калягин А.Н., Зобнин Ю.В., Щербатых А.В. Современные подходы к подготовке оригинальной статьи в журнал медико-биологической направленности в свете концепции «доказательной медицины» // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – Т. 76. №1. – С.5-8.
6. Нагаслаева О.В., Банзаракшеев В.Г., Николаева Г.Г. Обоснование многокомпонентной растительной композиции для разработки лекарственного средства гиполипидемического действия // Вестник Бурятского государственного университета. Серия медицина и фармацевтика. – 2014. – Вып. 12. – С.138-142.
7. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Хабриева. – М., 2005. – 832 с.
8. Чжуд-ши. Канон тибетской медицины. – М.: Восточная литература, 2001. – 780 с.

### REFERENCES

1. Azhunova T.A., Banzarakshiev V.G., Buraeva L.B., et al. Hypolipidemic and antiinflammatory activities of multicomponent phytopreparation "Camphor-25" // Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk). – 2004. – №5. – P.57-61. (in Russian)
2. Banzarakshiev V.G. To the mechanisms of effect of new complex plant remedy // Byulleten' VSN'Ts SO RAMN. – 2012. –

5. Mayboroda A.A., Kalyagin A.N., Zobnin Yu.V., Shcherbatykh A.V. Modern approaches to the preparation of original article in the journal of medical-biological orientation in the light of the concept of "evidence-based medicine" // Sibirskiy medicinskiy zhurnal (Irkutsk). – 2008. – T. 76. №1. – S.5-8.
6. Nagaslaeva O.V., Banzarakshiev V.G., Nikolaeva G.G. Justification of multicomponent plant composition for the development of a drug with hypolipidemic effect // Vestnik Buryatskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya medicina i farmatsiya. – 2014. – Vyp. 12. – S.138-142.
7. Handbook for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances / Ed. R.U. Khabrieva. – M., 2005. – 832 p.
8. Chjud-shi. Canon of Tibetan medicine. – M.: Vostochnaya literatura, 2001. – 780 p.



№4(86). Ch.1. – P.174-177. (in Russian)

3. Banzaraksheev V.G., Azhunova T.A. Pharmacotherapeutic efficacy of plant remedy in experimental dislipoproteinemia. – Ulan-Ude, 2011. – 132 p. (in Russian)

4. Dyban A.P. Appliances teratological experiments on mammals // Methods of developmental biology. – Moscow, 1974. – P.299-313. (in Russian)

5. Majboroda A.A., Kalyagin A.N., Zobnin Yu.V., Scherbatikh A.V. Modern approaches to preparation of original article for scientific journal of the medical and biologic orientation in a view of the concept «Evidence-Based Medicine» // Sibirskij Medicinskij

Zurnal (Irkutsk). – 2008. – Vol. 76. №1. – P.5-8. (in Russian)

6. Nagaslaeva O.V., Banzaraksheev V.G., Nikolaeva G.G. Justification of multi-component plant composition for the development of medicinal remedy with hypolipidemic effect // Vestnik Buryatskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya meditsina i farmatsiya. – 2014. – Vol. 12. – P.138-142. (in Russian)

7. Manual on the experimental (pre-clinical) study of new pharmacological substances / Ed. R.W. Habriev. – Moscow, 2005. – 832 p. (in Russian)

8. Chzhud-shi. Kanon tibetskoj meditsiny. – Moscow, 2001. – 780 p. (in Russian)

#### Информация об авторах:

Разуваева Янина Геннадьевна – старший научный сотрудник, д.б.н., 670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6, ИОЭБ СО РАН, ОБАВ, тел. (3012) 433463, e-mail: tatur75@mail.ru; Николаев Сергей Матвеевич – д.м.н., профессор; Аюшеева Виктория Валерьевна – ведущий инженер; Верлан Надежда Вадимовна; Убева Ираида Поликарповна – д.м.н., профессор – д.м.н., профессор; Дымшеева Лариса Доржиевна – к.м.н., доцент.

#### Information About the Authors:

Razuvaeva Yanina G. – PhD, DSc (Biology), scientific researcher, 670047, Russia, Ulan-Ude, Sakhiyanova str. 6, tel. (3012) 433463, fax (3012) 433034, E-mail: tatur75@mail.ru; Nikolaev Sergey M. – MD, PhD, DSc, professor; Ajusheeva Viktoriya V. – Lead Engineer; Verlan Nadezhda V. – MD, PhD, DSc, professor; Ubeeva Iraida P. – MD, PhD, DSc, professor; Dymsheeva Larisa D. – PhD, associate professor.

© НИКОЛАЕВ С.М., РАЗУВАЕВА Я.Г., УБЕЕВА И.П., ВЕРЛАН Н.В., ДЫМШЕЕВА Л.Д., ЦЫБАНОВ К.Ц. – 2015  
УДК 615.322

### МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ЭНТЕРОКОЛИТЕ

Сергей Матвеевич Николаев<sup>1,2,3</sup>, Янина Геннадьевна Разуваева<sup>1,3</sup>, Ираида Поликарповна Убева<sup>2,3</sup>, Надежда Вадимовна Верлан<sup>2</sup>, Лариса Доржиевна Дымшеева<sup>3</sup>, Ким Цыбанович Цыбанов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, г. Улан-Удэ, директор – д.б.н., проф. Л.Л. Убугунов;

<sup>2</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, г. Иркутск, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра клинической фармакологии, зав. – д.м.н., проф. Н.В. Верлан; <sup>3</sup>Бурятский государственный университет, Улан-Удэ, и.о. ректора – д.т.н., проф. Н.И. Мошкин, Медицинский институт, директор – д.м.н., проф. В.Е. Хитрихеев)

**Резюме.** Изучено влияние растительного средства «Фитокол» на морфофункциональное состояние кишечника при индометациновом энтероколите. Эксперименты проведены на 25 белых крысах линии *Wistar*. Установлено, что «Фитокол» способствует нормализации структурно-функциональной целостности слизистой оболочки кишечника, ограничивая дистрофические и некротические процессы, выраженность воспалительной реакции и повышая репаративные процессы на фоне индометацинового энтероколита.

**Ключевые слова:** энтероколит, растительное средство «Фитокол».

### MORPHOFUNCTIONAL ASSESSMENT OF PHARMACOTHERAPEUTIC EFFICACY OF COMPLEX PLANT REMEDY IN EXPERIMENTAL ENTEROCOLITIS

S.M. Nikolaev<sup>1,2,3</sup>, Ya.G. Razuvaeva<sup>1,3</sup>, I.P. Ubeeva<sup>2,3</sup>, N.V. Verlan<sup>2</sup>, L.D. Dymsheeva<sup>3</sup>, K.Ts. Tsybanov<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>Institute of General and Experimental Biology SB RAS; <sup>2</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; <sup>3</sup>Buryat State University, Russia)

**Summary.** The paper deals with the influence of multicomponent vegetable remedy «Phytocol» on morphofunctional condition of the intestine in white rats in enterocolitis induced by indometacin. The experiments were conducted on 25 rats (*line Wistar*). It was found that «Phytocol» contributes to the normalization of structural and functional integrity of the intestinal mucosa, limiting degenerative and necrotic processes, the severity of the inflammatory response and increasing the reparative processes in the intestinal mucosa in enterocolitis induced by indometacin.

**Key words:** enterocolitis induced by indometacin, vegetable remedy «Phytocol».

В настоящее время осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта наравне с кожными проявлениями и изменениями состояния сердечно-сосудистой системы преобладают среди клинических проявлений неблагоприятных побочных реакций на медикаментозную терапию [3]. Функциональные нарушения кишечника могут быть обусловлены применением различных лекарственных средств: антибактериальные препараты, нестероидные противовоспалительные средства, цитостатики и др. [2,10,13]. Перспективными для разработки методов фармакологической коррекции побочного действия лекарств являются средства растительного происхождения, отличающиеся широтой терапевтического действия, малой токсичностью и связанной с этим возможностью длительного применения

без риска возникновения побочных реакций [10].

На основе рецептуры тибетского препарата «Индра-4», применяющегося при «жаре толстой и тонкой кишки», геморрое, «вызванном желчью», поносе у детей [12], разработана растительная композиция, условно названная «Фитокол» [6]. В состав «Фитокола» входят черные листья *Bergenia crassifolia* (L.) Fritsch., цветки *Matricaria chamomilla* L., трава *Achillea millefolium* L. и листья *Mentha piperita* L. Способ получения экстракта сухого на основе данной растительной композиции защищен патентом [6]. В экспериментах на животных установлено, что экстракт «Фитокол» нетоксичен, в дозе 250 мг/кг проявляет анальгезирующее и противовоспалительное действие [1]. В исследованиях *in vitro* установлено его мембраностабилизирующая и антиоксидантная активность [5].

Цель работы: морфофункциональная оценка влияния «Фитокола» на течение экспериментального энтероколита.

**Материалы и методы**

Исследования выполнены на 25 белых крысах линии Wistar обоего пола с исходной массой 180-200 г. Содержание животных соответствовало «Правилам лабораторной практики» (GLP) и Приказу МЗ РФ № 708Н от 23.08.2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». Перед началом экспериментов животных, отвечающих критериям включения в эксперимент, распределяли на группы с учетом пола, возраста, массы и принципа рандомизации. Экспериментальную работу осуществляли в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приложение к приказу Минздрава СССР №755 от 12.08.1977 г.), «Правилами, принятыми в Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986).

Энтероколит вызывали введением животным индометацина в виде водной суспензии *per os* в дозе 35 мг/кг в течение 5 дней [4]. Животным опытной группы за 4 часа до введения индометацина ежедневно вводили *per os* водный раствор экстракта сухого «Фитокол» в дозе 250 мг/кг. Животные контрольной группы получали воду очищенную в эквивалентном объеме по аналогичной схеме. Через сутки после последнего введения индометацина животных декапитировали под легким эфирным наркозом. Для проведения патоморфологических исследований материал фиксировали в 10% нейтральном формалине, обезжировали в спиртах восходящей концентрации и заливали в целлоидин-парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также азур-эозином [9]. Морфометрические исследования проводили с помощью компьютерной программы «Motic Images 2000». В тонком кишечнике определяли высоту и ширину ворсинок, высоту крипт; в толстом кишечнике – высоту складок и слизистой оболочки, объемную долю желез.

Значимость различий между указанными параметрами среди экспериментальных групп оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Различия считали существенными при  $p \leq 0,05$  [8].

**Результаты и обсуждение**

Результаты патоморфологических исследований показали, что на фоне введения индометацина в тонком кишечнике у белых крыс развиваются структурные изменения, характеризующиеся частичной, а в некоторых случаях субтотальной атрофией ворсинок и углублением крипт. Некротизированные ворсинки вместе с экссудатом десквамировались в просвет кишечника. Высота ворсинок у животных контрольной группы в среднем была в 2 раза ниже таковой интактных животных. В строме сохранившихся ворсинок наблюдали микроциркуляторные нарушения, отек, интенсивную лейкоцитарную инфильтрацию, увеличение количества бокаловидных клеток, в результате чего ворсинки имели нехарактерный для них бокаловидный вид. Энтероциты, выстилающие ворсинки, были значительно уплощены, в них отмечали кариопикноз, кариолизис, утрату щеточной каемки, что свидетельствует об уменьшении их абсорбционной функции. Крипталый слой слизистой оболочки тонкого кишечника также имел выраженные структурные изменения, характеризующиеся отеком, инфильтрацией межкрипталого пространства. Соотношение длины

ворсинок к глубине крипт у животных контрольной группы было в 2,2 раза ниже показателя интактных животных, что свидетельствует о нарушении функциональной активности тонкого кишечника (табл. 1).

Длительное введение индометацина животным приводило к развитию отека и воспалительной инфильтрации слизистой оболочки толстого кишечника, в результате чего складчатость у 7 из 8 животных контрольной группы отсутствовала. Дистрофическим и некротическим изменениям был подвержен как поверхностный эпителий, так и апикальные

Таблица 1

Влияние «Фитокола» на морфометрические показатели тонкого кишечника у белых крыс при энтероколите, вызванном введением индометацина

Показатели	Группы животных		
	Интактная (вода), n=8	Контрольная (индометацин+ вода), n=8	Опытная (индометацин + «Фитокол»), n=9
Высота ворсинки, мм	1,720±0,102	0,835±0,076	1,222±0,074*
Ширина ворсинки, мм	0,157±0,002	0,202±0,007	0,172±0,003*
Глубина крипт, мм	0,374±0,008	0,389±0,053	0,34±0,013
Высота ворсинок / Высота крипт	4,6 : 1,0	2,1 : 1,0	3,7 : 1,0

Примечание: \* - здесь и далее различия статистически значимы между данными контрольной и опытной групп при  $p \leq 0,05$ ; n - количество животных в группе.

слои крипт. Некротизированный эпителий десквамировался в просвет кишечника, в результате чего образовывались эрозии.

Использование «Фитокола» способствовало ограничению нарушений структурно-функциональной целостности кишечника белых крыс, вызванных введением индометацина. Так, у животных опытной группы в тонком кишечнике некротическим изменениям подвергались единичные ворсинки, большинство из которых имело пальцевидную форму. В сохранившихся ворсинках дистрофическим и некротическим изменениям подвергались лишь клетки поверхностного эпителия. Дистрофические энтероциты имели кубическую, а в единичных случаях – плоскую форму, гиперхромное ядро и менее четкую щеточную каемку, цитоплазма их была базофильной. Отмечали умеренные отек и клеточную инфильтрацию стромы ворсинок, полнокровие и стаз эритроцитов и лимфы в кровеносных и лимфатических сосудах соответственно. Данные морфометрических исследований показали (табл. 1), что у животных, получавших «Фитокол», длина ворсинок была на 47% выше, ширина ворсинок – на 15% ниже таковых контрольных животных. В крипталом слое тонкого кишечника животных опытной группы наблюдали умеренные отек и клеточную инфильтрацию межкрипталого пространства. Соотношение длины ворсинок к глубине крипт у животных опытной группы было в 1,7 раз выше показателя в контроле.

У животных, получавших «Фитокол» на фоне введения индометацина, в слизистой оболочке толстого кишечника наблюдали сохранность складчатости, умеренный отек и воспалительный инфильтрат, ограничивающийся ее пределами, в собственной пластинке – также полнокровие капилляров и диапедезные кровоизлияния. Некрозу и десквамации подвергался поверхностный эпителий и апикальные слои клеток крипт с образованием микроэрозий. На фоне введения испытываемого средства глубина эрозий была в 1,9 раза ниже та-

Таблица 2

Влияние «Фитокола» на морфометрические показатели толстого кишечника у белых крыс при энтероколите, вызванном введением индометацина

Показатели	Группы животных		
	Интактная (вода), n=8	Контрольная (индометацин+ вода), n=8	Опытная (индометацин + «Фитокол»), n=9
Высота слизистой оболочки, мм	0,90±0,04	0,560±0,018	0,829±0,063*
Глубина эрозии, мм	-	0,368±0,059	0,191±0,030*
Объем желез, %	79,1±2,34	47,0±1,42	67,0±0,75*

ковой животных контрольной группы (табл. 2). У животных опытной группы отмечали уменьшение количества бокаловидных клеток эпителия и повышение объемной доли желез на 30% по сравнению с контролем. В сохранившемся эпителии наблюдали признаки регенерации, проявляющиеся в увеличении ядер эпителиоцитов и появлении фигур митозов.

Таким образом, экстракт «Фитокол» способствует нормализации структурно-функциональной целостности слизистой оболочки кишечника, ограничивая дистрофические и некротические процессы, выраженность воспалительной реакции и повышая репаративные процессы на фоне индометацинового энтероколита. Фармакотерапевтическая эффективность «Фитокола» обусловлена его противовоспалительной и антиоксидантной активностью [5,6] за счет широко спектра биологически активных веществ, содержащихся в его составе: каротиноиды, полифенолы, флавоноиды, антоцианы, полисахариды, аскорбиновая кислота, арбутин, тритерпеновые сапонины и др.[7].

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайне исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 18.05.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ажунова Т.А., Лубсандоржиева П.Б., Цыбанов К.Ц. Противовоспалительное, анальгезирующее действие растительного средства «Фитокол» // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2007. – Т. 72. №5. – С.90-92.
2. Арлт А.В., Савенко И.А., Сергиенко А.В., Ивашев М.Н. Побочные эффекты нестероидных противовоспалительных средств // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – №11-1. – С.17-18.
3. Верлан Н.В., Кочкина Е.О., Рыбалко М.В., Двойникова Н.А. Мониторинг безопасности лекарственных средств. – Иркутск, 2012. – 122 с.
4. Лоншакова К.С., Матафонов О.И. Морфологическая характеристика фармакотерапевтического влияния средств природного происхождения при энтероколите // Тибетская медицина. Состояние и перспективы исследований. – Улан-Удэ, 1994. – С.139-142.
5. Лубсандоржиева П.Б., Ажунова Т.А., Цыбанов К.Ц. Антиоксидантные свойства противовоспалительного сбора *in vitro* // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2006. – Т. 64. №6. – С.87-89.
6. Лубсандоржиева П.Б., Ажунова Т.А., Цыбанов К.Ц. Лекарственное растительное средство «Фитокол» // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – Т. 77. №1. Ч.2. – С.148-151.
7. Лубсандоржиева П.Б., Ажунова Т.А., Цыбанов К.Ц.

Получение экстракта сухого из 4-компонентного сбора и содержание в нем биологически активных веществ // Химия растительного сырья. – 2008. – №1. – С.107-110.

8. Майборода А.А., Калягин А.Н., Зобнин Ю.В., Щербатых А.В. Современные подходы к подготовке оригинальной статьи в журнал медико-биологической направленности в свете концепции «доказательной медицины» // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – Т. 76. №1. – С.5-8.

9. Микроскопическая техника: Руководство / Под ред. Д.С. Саркисова и Ю.Л. Перова. М., 1996. – 544 с.

10. Разуваева Я.Г., Николаев С.М., Бураева Л.Б., и др. Фитокоррекция структурных изменений желудочно-кишечного тракта, вызванных применением 6-меркаптопурина // Антибиотики и химиотерапия. – 2009. – №9-10. – С.30-32.

11. Тюренков И.Н. Лекарственные поражения кишечника // Новые лекарства и новости фармакотерапии. – 2002. – №1. – С.21-26.

12. Чжуд-ши. Канон тибетской медицины. – М.: Восточная литература, 2001. – 780 с.

13. Шевяков М.А. Антибиотик-ассоциированная диарея и кандидоз кишечника: возможности лечения и профилактики // Антибиотики и химиотерапия. – 2004. – Т. 49. №10. – С.26-29.

## REFERENCES

1. Azhunova T.A., Lubsandorzhiyeva P.B., Tsybanov K.Ts. Antinflammatory, analgesic effects of the vegetative drug Phytocol // Sibirskij meditsinskij zurnal (Irkutsk). – 2007. – Vol. 72. №5. – P.90-92. (in Russian)
2. Arlt A.V., Savenko I.A., Sergienko A.V., Ivashev M.N. The side effects NSAIDs // Mezhdunarodnij Zhurnal prikladnikh I Fundamentalnikh issledovaniy. – 2013. – №11-1. – P.17-18. (in Russian)
3. Verlan N.V., Kochkina E.O., Rybalko M.V., Dvoynikova N.A. Monitoring the safety of medicines. – Irkutsk, 2012. – 122 p. (in Russian)
4. Lonshakova K.S., Matafonov O.I. Morphological characteristics of the influence of pharmaceuticals of natural origin with the enterocolitis // Tibetskaya meditsina. Sostoyanie i perspektivy issledovaniy. – Ulan-Ude, 1994. – P.139-142. (in Russian)
5. Lubsandorzhiyeva P.B., Azhunova T.A., Tsybanov K.Ts. Antioxidant activity of anti-inflammatory plant drug-mixture *in vitro* // Sibirskij Meditsinskij Zurnal (Irkutsk). – 2006. – Vol. 64. №6. – P.87-89. (in Russian)
6. Lubsandorzhiyeva P.B., Azhunova T.A., Tsybanov K.Ts. Plant remedy Phytocol // Byulleten' VSNTs SO RAMN. – 2011. – Vol. 77. №1. Pt. 2. – P.148-151. (in Russian)

7. Lubsandorzhiyeva P.B., Azhunova T.A., Tsybanov K.Ts. Preparation of dry extract of 4-component collection and content of biologically active substances // Khimiya rastitel'nogo syr'ya. – 2008. – №1. – P.107-110. (in Russian)

8. Majboroda A.A., Kalyagin A.N., Zobnin Yu.V., Scherbatikh A.V. Modern approaches to preparation of original article for scientific journal of the medical and biologic orientation in a view of the concept «Evidence-Based Medicine» // Sibirskij Meditsinskij Zurnal (Irkutsk). – 2008. – Vol. 76. №1. – P.5-8. (in Russian)

9. Microscopic equipment: manual / Ed. D.S. Sarkisov, Ju.L. Perova. – Moscow, 1996. – 544 p. (in Russian)

10. Razuvaeva Ya.G., Nikolaev S.M., Buraeva L.B., et al. Phytocorrection of Gastrointestinal Tract Structural Changes Caused by the Use of 6-Mercaptopurine // Antibiotiki i khimioterapiya. – 2009. – №9-10. – P.30-32. (in Russian)

11. Tyurenkov I.N. Medicinal intestinal lesions // Novye lekarstva i novosti farmakoterapii. – 2002. – №1. – P.21-26. (in Russian)

12. Chzhud-shi. Kanon tibetskoy meditsiny. – Moscow, 2001. – 780 p. (in Russian)

13. Shevyakov M.A. Antibiotic-associated diarrhea and intestinal candidiasis: treatment options and prevention // Antibiotiki i khimioterapiya. – 2004. – Vol. 49. №10. – P.26-29. (in Russian)

## Информация об авторах:

Николаев Сергей Матвеевич – д.м.н., профессор; Разуваева Янина Геннадьевна – старший научный сотрудник, д.б.н., 670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6, ИОЭБ СО РАН, ОБАВ, тел. (3012) 433463, e-mail: tatur75@mail.ru;  
Убева Ираида Поликарповна – д.м.н., профессор; Верлан Надежда Вадимовна – д.м.н., профессор;  
Дымшеева Лариса Доржиевна – к.м.н., доцент; Цыбанова Ким Цыбанович – аспирант.

## Information About the Authors:

Nikolaev Sergey Matveevich – MD, PhD, DSc, professor, 670047, Ulan-Ude, Sakhiyanova str. 6, tel. (3012) 433463, fax (3012) 433034, E-mail: tatur75@mail.ru; Razuvaeva Yanina Gennadyevna – Doctor of biological science, scientific researcher; Ubeeva Iraida Polikarpovna – Doctor of medical science, professor; Verlan Nadezhda Vadimovna – Doctor of medical science, professor; Dymsheeva Larisa Dorzhievna – Ph.D., associate professor; Tsybanova Kim Tsybanovich – graduate student.

## СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© ДВОРНИЧЕНКО В.В., ГАЛЧЕНКО Л.И., МОСКВИНА Н.А., ШИНДЯКИН Е.В. – 2015  
УДК: 616.33-006.6+615.849.1

### ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЛУЧЕВЫХ РЕАКЦИЙ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК ПОЛОСТИ РТА У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

Виктория Владимировна Дворниченко<sup>1,2,3</sup>, Людмила Иннокентьевна Галченко<sup>1,2</sup>,  
Надежда Альбертовна Москвина<sup>1,3</sup>, Евгений Вячеславович Шиндякин<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Иркутский областной онкологический диспансер, гл. врач – д.м.н., проф. В.В. Дворниченко; <sup>2</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра онкологии и лучевой терапии, зав. – д.м.н., проф. В.В. Дворниченко; <sup>3</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра онкологии, зав. – д.м.н., проф. В.В. Дворниченко)

**Резюме.** Рассматриваются возможности и перспективы снижения лучевых реакций слизистых оболочек полости рта у больных злокачественными опухолями при лучевой терапии. Определены результаты эффективности предлучевой подготовки 62 больных и использование при гамма-терапии сопроводительного лечения в виде местного применения гидрогелевого материала «Колетекс-гель-ДНК-Л» и внутрисполостной магнитоинфракрасной лазерной терапии. Больные распределены на 2 группы: 1 (n=30) – с опухолями без воспалительных изменений слизистой; 2 (n=32) – с опухолями и воспалительными процессами слизистой полости рта. Проведен сравнительный анализ частоты и степени выраженности развития лучевых реакций между этими двумя группами и контрольной из 40 больных, которым проводилась лучевая терапия без сопроводительного лечения на фоне стандартных профилактических мероприятий. Лучевая реакция слизистых оболочек у 1 и 2 групп развивалась на 5-6 дней позже по сравнению с контрольной группой. При суммарной дозе 68-70 грей эпителииты 3 степени были у 21,6% больных первой группы, 33% – второй. В контрольной группе они составляли 72,1%. Поздние лучевые осложнения наблюдались у 7,9% и 15,8% соответственно. В контрольной группе они составили 29,1%. В лучевом лечении опухолей имеется перспективное направление, к числу которых можно отнести совершенствование методик планирования облучения, использование сопроводительного лечения с применением средств фармако-, физиотерапевтического воздействия.

**Ключевые слова:** злокачественные новообразования полости рта, лучевая терапия, сопроводительное лечение, лучевые реакции слизистых оболочек.

### PREVENTION AND TREATMENT OF RADIATION REACTIONS OF THE ORAL MUCOSA IN PATIENTS WITH MALIGNANT TUMORS

V.V. Dvornichenko<sup>1,2,3</sup>, L.I. Galchenko<sup>1,2</sup>, N.A. Moskvina<sup>1,3</sup>, E.V. Shindyakin<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>Irkutsk Oncological Regional Dispansary; <sup>2</sup>Irkutsk State Medical University;  
<sup>3</sup>Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia)

**Summary.** The possibilities and prospects for reducing radiation reactions of the mucous membranes of the oral cavity in cancer patients in radiation therapy are considered. The results of the efficiency of pre-radiation preparation in 62 patients in the use of gamma-therapy treatment in the form of a cover topical hydrogel material “Kolteks-gel-DNA-L” and intracavitary magnetoinfrared laser therapy have been defined. Patients were divided into 2 groups: group 1 (n=30) with tumors without inflammatory changes in the mucous; 2 (n=32) with tumors and inflammatory processes in the oral cavity. There has been conducted a comparative analysis of the frequency and severity of radiation reactions between the two groups and the control of the 40 patients who received radiation therapy without accompanying treatment with standard preventive measures. Radiation response of the mucous membranes in groups 1 and 2 was developed 5-6 days later as compared with the control group. In the total dose of 68-70 Gy epitheliites of 3 degrees were 21,6% in the patients in the first group, 33% – in the second group. In the control group, they were 72,1%. Late radiation complications were observed in 7,9% and 15,8%, respectively. In the control group it was 29,1%. In radiation therapy of tumors there is a promising trend, which include the improvement of methods of treatment planning, the use of pharmacological and physiotherapeutic methods.

**Key words:** malignant neoplasms of the oral cavity, radiation therapy, supportive treatment, prevention of radiation-induced reactions.

Лучевая терапия занимает одно из ведущих мест при лечении онкологических больных [1]. Повышение эффективности лучевой терапии в онкологической практике связано не только с совершенствованием её технических средств, планирования и проведения лучевой терапии, но и с применением методов консервативного и органосохраняющего лечения. Лучевая терапия должна обеспечивать безрецидивную выживаемость при минимальном количестве осложнений, таких как развитие лучевых реакций и осложнений, сокращая сроки лечения и не препятствовать, при определённых показаниях, выполнению органосберегающего хирургического лечения. Органосохраняющее лечение даёт возможность достигать качественного функционального, косметического результата и определённого социально-экономического эффекта. Показание к лучевой терапии больных со злокачественными опухолями расширяются за счёт увеличения её возможностей при сочетании с другими способами лечения. Проблемы повышения качества лечения и жизни больных становятся актуальными. Несмотря на успехи в лучевой

терапии, ожидаемого эффекта снижения частоты лучевых осложнений не наблюдается.

При лучевой терапии опухолей полости рта в процессе облучения неизбежно наступает лучевая реакция слизистых оболочек полости. Степень выраженности реакции на облучение зависит от метода лучевой терапии, мощности дозы, разовой и суммарной поглощённых доз, биологических особенностей организма, состояния полости рта, наличия инфекции в ней.

Развитие местных лучевых повреждений представляется в виде следующей патогенетической схемы. На начальных этапах происходит повреждение капиллярного звена кровеносной системы, проявляющееся сначала функциональными (стаз, спазм), затем морфологическими изменениями. Это приводит к повышению давления в капиллярах и нарушению микроциркуляции. Часть крови, минуя капилляры, переходит из артериального колена в венозное, и в тканях нарастают явления гипоксии, и, как следствие, происходит усиление склеротических процессов, нарастание гипоксии.

Таким образом образуется порочный круг. Все эти изменения приводят к радиорезистентности облучаемых тканей.

Реакция на облучение слизистых оболочек полых органов проходит несколько фаз: гиперемия, отечность, ороговение эпителия, десквамация эпителия, очаговый пленчатый радиоэпителиит с появлением отдельных эрозий, сливной пленчатый радиоэпителиит. Особенности лучевых реакций слизистых оболочек связаны с видом эпителия. Радиочувствительность зависит от гистологического строения, которое различно в полости рта. Сроки начала и окончания лучевых реакций разные, зависят не только от гистологического строения, но и от исходного состояния слизистых оболочек, выраженности воспаления, наличия кариозных зубов, пародонтита. Лучевая реакция достигает максимума к концу лучевого лечения и захватывает обширные участки.

Лучевые реакции слизистых оболочек болезненны. При облучении полости рта болезнен приём пищи, изменяются вкусовые ощущения. Учитывая возникающие нарушения микроциркуляции слизистых оболочек при лучевой терапии, очень нежелательно присоединение к этим нарушениям инфекции. Местные лучевые повреждения у онкологических больных приводят к снижению качества жизни, требуют длительного лечения и иногда прерывания курса лучевой терапии. Поэтому всё большее внимание уделяется на профилактику и лечение местных лучевых реакций и повреждений [2,3,4].

Показания к лучевой терапии больных со злокачественными опухолями расширяются за счёт увеличения её возможности при сочетании с другими способами лечения. Необходимо создавать условия для максимального повреждения опухоли при минимальном повреждении окружающих её нормальных тканей. Для уменьшения выраженности местных лучевых реакций играет роль индивидуальное планирование лучевой терапии, а также применение средств фармако- и физиотерапевтического воздействия. Имеется ещё много нерешённых задач по усовершенствованию способов избирательного воздействия на радиочувствительность опухолевых и нормальных тканей [5]. Остаётся актуальным вопрос о доставке препаратов к очагу поражения и к нормальным тканям для защиты от лучевого поражения. При местных лучевых реакциях нарушается микроциркуляция в повреждённых тканях, и доступ лекарственных препаратов ограничивается, что и приводит к малому терапевтическому эффекту. Коллективом авторов [2] была разработана инновационная технология получения гидрогелевых материалов «Колегель». Эти гидрогелевые материалы обеспечивают проведение лекарств и биологически активных веществ к области опухоли и окружающим её нормальным тканям. Применявшие гидрогелевый материал «Колетекс-гель-ДНК-Л», по литературным данным [4,5], указывают на перспективность его использования. Гидрогелевый материал влияет на процесс восстановления поражённых тканей и защиту от лучевого воздействия здоровых тканей. Он способствует регенерации тканей. Насыщен микроэлементами, обладает радиопротекторным эффектом. Снижает чувствительность нормальных тканей к повреждающему действию лучевой терапии, снимает спазм периферических сосудов, способствуя снятию болевого синдрома.

Получило научное направление в России и использование лазера в профилактике и лечении лучевых осложнений [6]. Представленные материалы по клиническому применению лазерного излучения и вихревого магнитного поля доказывают, что лечебный эффект при их одновременном воздействии значительно выше, чем при раздельном их применении.

Из приведённого краткого обзора ясно, что, несомненно, остаются актуальной проблемой профилактические и лечебные мероприятия по предупреждению лучевых осложнений при лучевой терапии.

Цель работы: определение эффективности проведения предлучевой подготовки больных со злокачественными опухолями полости рта и ведения больных в лучевой период с сопровождением местного применения гидрогелевого материала «Колетекс-гель-ДНК-Л» и магнитного излучения для профилактики лучевых реакций слизистой оболочки полости рта.

#### Материалы и методы

Больные (62 человека в возрасте от 40 до 72 лет) со злока-

чественными опухолями полости рта (языка, слизистой полости рта, щёк, твёрдого и мягкого нёба, альвеолярного отростка верхней и нижней челюсти). Лучевая терапия проводилась в областном онкологическом диспансере г. Иркутска.

В предлучевой период всем больным проводилась санация полости рта, которая включала следующее: отменялась раздражающая пища, спиртные напитки, курение. Корни зубов и зубы, леченные по поводу пульпита и периодонтита, включаемые в зону лучевого воздействия подлежали удалению. После удаления костные края лунок должны быть сглажены. Зубы, расположенные в области опухоли, подлежали удалению в процессе облучения после суммарной очаговой дозы (СОД) равной 10 греям (Гр). За пределами зон облучения санация отделов зубочелюстного аппарата проводилась по обычным показаниям. Лучевую терапию начинали через 7-10 дней после удаления зубов.

Больные, получавшие сопроводительное лечение при лучевой терапии, были распределены на 2 группы: в 1 (n=30) группе не отмечалось воспалительных изменений слизистой. В предлучевой период им проводилась только профилактическая санация без применения гидрогелевого материала и физиопроцедур; во 2 (n=32) группе в предлучевом периоде имелся воспалительный процесс слизистой. В этой группе, кроме традиционной подготовки, проводилось лечебное гидрогелевым материалом на основе альгината натрия с деринатом (дезоксирибонуклеата натрия) и лидокаином «Колетекс-гель-ДНК-Л».

В предлучевой период для расчета плана облучения больного использовалась трехмерная планирующая система «Амфора». С ее помощью осуществляется объемное планирование облучения в процессе лучевой терапии, поиск оптимальных условий облучения. Анализ плана облучения осуществляется с помощью гистограмм доза-объем. Они позволяют суммировать информацию, содержащуюся в трёхмерных дозовых распределениях, являясь хорошим средством для количественной оценки плана облучения.

Всем больным проводилась дистанционная гамма-терапия в режиме классического фракционирования разовой дозы (РОД) = 2 Гр пять раз в неделю. При радикальном лечении СОД составила 66-70 Гр, при предоперационном СОД=44-46 Гр, при послеоперационном СОД= 50-64 Гр.

С самого начала лучевой терапии больным обеих групп назначалось сопроводительное лечение, в котором использовали «Колетекс-гель-ДНК-Л» до 3-х раз в день после лучевого лечения и предварительной санирующей подготовки полости рта и ротоглотки дезинфицирующими растворами. Больному в полость рта помещали 5 мл гидрогелевого материала на 30-40 мин., периодически распределяя гель языком по слизистым оболочкам. Эта процедура применялась на протяжении всего периода облучения и в течение 1 недели по её завершению. Применялось и внутрисполостное облучение на аппарате магнитоинфракрасной лазерной терапии «РИКТА 04/4» за 30 минут до начала лечения. Регулируя на аппарате параметры частот лазерных импульсов, возможно контролировать глубину проникновения в ткани.

Проведен сравнительный анализ частоты и степени выраженности развития лучевых реакций и осложнений между этими двумя группами и контрольной группой из 40 больных, которым проводилось лучевое лечение на фоне стандартных профилактических мероприятий без сопроводительного лечения.

#### Результаты и обсуждение

В 1 и 2 группах больных лучевая реакция на гамма-терапию слизистых оболочек развивалась при СОД=38,6-39,4 Гр, позже на 5-6 дней по сравнению с контрольной группой. При СОД=44-46 Гр радиоэпителииты слизистых оболочек были 1-2 степени. При СОД=68-70 Гр радиоэпителииты возросли до 3 степени и составили по частоте у 21,6% больных первой группы, у второй группы – 33%. В контрольной группе они выявлены в 72,1% случаев. Отмечено, что лучевая терапия проведена всем больным первой группы без перерыва. У второй группы перерыв в лучевом лечении составлял 16%. В контрольной группе у 64,2% больных был вынужденный перерыв в лучевом лечении. Лучевые реакции слизистых стихали в течение 1 месяца у больных первой группы и в течение 1-1,5 месяцев у больных второй группы.

Поздние лучевые осложнения наблюдали у 7,9% больных первой группы и у 15,8% во второй. В контрольной группе они составляли 29,1%.

Из результатов анализа можно сделать выводы:

– Сопроводительное лечение способствует наступлению более позднего развития лучевых реакций со стороны слизистых оболочек полости рта, снижению степени их выраженности.

– У онкологических больных с воспалительными процессами слизистой полости рта имеется тенденция к более высоким показателям выраженности лучевых реакций в поздний лучевой период и отдалённое время после окончания лучевого лечения, по сравнению с данными первой группы больных, не имеющих исходных воспалительных изменений слизистой.

– В лучевом лечении опухолей имеются перспективные направления, к числу которых можно отнести совершен-

ствование методики планирования лучевого лечения больного, применение средств фармако-, физиотерапевтического воздействия, использование сопроводительного лечения при лучевой терапии, позволяющих свести к минимуму лучевые повреждения.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 16.05.2015 г.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Галченко Л.И., Москвина Н.А. Ведение больных при лучевой терапии // Альманах сестринского дела. – 2014. – Т. 7. №1. – С.23-29.
2. Клиническая рентгенодиагностика (руководство). – Т. 5: Лучевая терапия опухолей и неопухолевых заболеваний / Под ред. Г.А. Зедгенидзе / АМН СССР. – М.: Медицина, 1985.
3. Направленная доставка лекарственных препаратов при лечении онкологических больных / Под ред. А.В. Бойко; Л.И. Кориновой; Н.Д. Олтаржевской. – М.: МК, 2013. – 200 с.
4. Грушина Т.И. Реабилитация в онкологии: Физиотерапия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 240 с.
5. Дворниченко В.В., Галченко Л.И., Москвина Н.А. и др. Подготовка больных к лучевому лечению злокачественных новообразований полости рта // Теория и практика современной стоматологии: сб. материалов VI науч.-практ. Конф., Иркутск, 14 дек. 2013г. – Иркутск: НЦ РВХ СО РАМН, 2014. – С.11-17.
6. Иванкова В.С., Дёмкина Э.А. Проблемы резистентности опухолей в радиационной онкологии (клинические и радиобиологические аспекты). – Киев: Здоровья, 2012. – 192 с.
7. Кизжаев Е.В., Муфазалов Ф.Ф., Бахмутский Н.Г. Лазерное и магнитное сопровождение лучевой терапии. – М., 2003. – 250 с.

#### Информация об авторах

Дворниченко Виктория Владимировна – заведующий кафедрами, д.м.н., профессор, 664035 г.Иркутск, ул. Фрунзе, 32, тел./факс (3952) 214-200; Галченко Людмила Иннокентьевна – к.м.н., ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии, врач-радиолог; Москвина Надежда Альбертовна – к.ф.-м.н., ассистент кафедры онкологии, заведующая радиотерапевтическим отделением; Шиндякин Евгений Вячеславович – медицинский физик радиотерапевтического отделения.

#### Information About the Authors:

Dvornichenko Viktoria V. – MD, PhD, DSc, Professor, Chief Physician, Head of the Department of Oncology and Radiotherapy, 664035, Irkutsk, Frunze, 32, tel. (3952) 214291, e-mail: vv.dvornichenko@gmail.com; Galchenko Liudmila I. – MD, PhD, assistant of the Department of Oncology and Radiotherapy, radiologist of radiology department; Moskvina Nadezhda A. – PhD, assistant of the Department of Oncology, head of radiology department; Shindyakin Evgenii V. – the medical physicist of radiology department.

#### REFERENCES

1. Galchenko L.I., Moskvina N.A. Management of patients with radiation therapy // Almanah sestriinskogo dela. – 2014. – Vol. 7. №1. – С.23-29. (in Russian)
2. Clinical Radiology (manual). – Vol. 5: Radiation therapy of tumors and non-neoplastic diseases / ed. G.A. Zedgenidze; AMN SSSR – Moscow: Medicine, 1985. (in Russian)
3. Targeted drug delivery in the treatment of onkological patients / Ed. A.V. Boyko; L.I. Korytova; N.D. Oltarzhevskoy. – Moscow: MC, 2013. – 200 p. (in Russian)
4. Grushina T.I. Rehabilitation in oncology: Fizioterapiya. – Moscow: GEOTAR- Media, 2006. – 240 p. (in Russian)
5. Dvornichenko V.V., Galchenko L.I., Moskvina N.A., et al. Preparing patients for radiation treatment of malignant tumors of the oral cavity // Theory and practice of modern dentistry: collection of materials VI scientific-practical. Conf., Irkutsk, December 14. 2013. – Irkutsk: NTSRVH SB RAMS, 2014. – P.11-17. (in Russian)
6. Ivankov V.S., Demina E.A. Problems of resistance of tumors in radiation oncology (clinical and radiobiological aspects). – Kiev: Health 2012. – 192 p. (in Russian)
7. Kizhaev E.V., Mufazalov F.F., Bahmutskiy H.T. The laser beam and the magnetic support therapy. – Moscow, 2003. – 250 p. (in Russian)

# ЛЕКЦИИ

© ДОЛГИХ Д.В., ШИРОКОРАД В.И., ДОЛГИХ В.Т. – 2015  
УДК: 616.62-006.6-089-053.9

## ДИАГНОСТИКА РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Долгих Дмитрий Владимирович<sup>1</sup>, Широкоград Валерий Иванович<sup>1</sup>, Долгих Владимир Терентьевич<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>Московская городская клиническая онкологическая больница № 62, гл. врач – д.м.н., проф. А.Н. Махсон; <sup>2</sup>Омский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков)

**Резюме.** Проведен анализ современных данных, касающихся диагностики рака мочевого пузыря. Описаны преимущества и недостатки различных инструментальных и лабораторных методов верификации различных вариантов поверхностного, неинвазивно-мышечного и мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря.

**Ключевые слова:** рак мочевого пузыря, методы диагностики.

## DIAGNOSIS OF BLADDER CANCER

D.V. Dolgikh<sup>1</sup>, V.I. Shirokorad<sup>1</sup>, V.T. Dolgikh<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>Moscow Municipal Clinical Oncological Hospital № 62, Russia; <sup>2</sup>Omsk State Medical University, Russia)

**Summary.** The analysis of the current data on the diagnosis of bladder cancer has been carried out. The advantages and disadvantages of the various instrumental and laboratory methods of verification of different variants of superficial, non-invasive-muscle and muscle-invasive bladder cancer have been described.

**Key words:** bladder cancer, methods of diagnosis.

В структуре онкологической заболеваемости России значительную долю занимает рак мочевого пузыря (РМП), в связи с этим проблема ранней диагностики этого тяжелого заболевания представляется чрезвычайно актуальной задачей [31]. Для России характерно позднее выявление РМП, что значительно затрудняет лечение больных и ухудшает прогноз. Выживаемость больных РМП напрямую зависит от глубины инвазии и наличия метастазов, т.е. стадии заболевания [49]. Для опухолей мочевого пузыря характерны множественность зачатков и частое рецидивирование. В 90-95% случаев опухоли мочевого пузыря морфологически являются переходно-клеточной карциномой; оставшиеся проценты приходятся на плоскоклеточный рак и аденокарциному [31].

В настоящее время диагностика РМП является комплексной. Задача диагностики состоит не только в установлении факта наличия новообразования, но и оценке местной распространенности процесса и отдаленных метастазов. Диагностические методы различные: инструментальные, биохимические, цитологический, молекулярно-генетические и др.

Наиболее простым в исполнении и недорогим неинвазивным методом, доступным для многократного повторения, является цитологическое исследование мочи. Этот метод отличается высокой специфичностью, однако его чувствительность не всегда удовлетворяет исследователей [37].

Наибольшую чувствительность и специфичность в стадировании рака мочевого пузыря имеют три маркера – *UBC*, *TPS* и *VEGF*. Нарастание уровня *UBC* в моче характеризует начальные стадии рака мочевого пузыря и возможный неинвазивный рецидив опухоли при органосохраняющем лечении. У больных с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря повышенный уровень *VEGF* может служить дополнительным критерием не только рецидива заболевания, но и его прогрессии. Одновременный подъем содержания *UBC* в моче и *TPS*, *VEGF* в сыворотке крови связан с прогрессией опухолевого роста и характеризует начальный этап инвазии рака мочевого пузыря в мышечный слой. Высокий уровень *VEGF* характерен для выхода опухоли за пределы органа, а также с высокой активностью опухолевого роста и низкой степенью ее дифференцировки, что является плохим прогностическим фактором. Сывороточные опухолевые маркеры *TPS* и *VEGF* также могут быть использованы в диагностике рецидива онкологического заболевания после радикальной цистэктомии, так как мочевые маркеры в таких случаях неприменимы [17].

В ряде работ, посвященных обобщению результатов крупных исследований по экспериментальному и клиническому применению биологических маркеров рака мочевого

пузыря, показан уровень экспрессии онкогенов, генов опухолевой супрессии, факторов роста: *FGF*, *FGFR*, *VEGF* [32,55]. Маркеры РМП подразделяют на используемые в первичной диагностике, а также для прогноза рецидива, прогрессии и метастазирования [52]. Исследование маркеров в моче имеет наибольший клинический интерес, так как данный подход не инвазивен и позволяет получить достаточное количество материала [53]. В клинической практике наиболее широкое распространение получило определение следующих маркеров РМП: *UBC*, *BTA*, *NMP-22*, *CYFRA21-1*, *SCC*, *ImmunoCyt*. Чувствительность *BTA*-теста при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря составляет 70%, а специфичность – 90% и повышается с увеличением стадии заболевания [44].

*UBC* – антиген рака мочевого пузыря. Это растворимый фрагмент цитокератинов 8 и 18 (промежуточных микрофиламентов эпителиальных клеток). При активной пролиферации и злокачественной трансформации клеток повышается экспрессия цитокератинов, и его содержание в сыворотке крови превышает 32 мкг/л [45]. Чувствительность метода для первичных пациентов 60-78%, а специфичность – 95%. Возможно использование данного маркера для мониторинга в послеоперационном периоде, так как при наличии рецидива, в том числе при наличии рецидива на доклинической стадии, в 70% случаев регистрируют повышение уровня *UBC*. Объектом исследования является средняя порция утренней мочи. Забор пробы целесообразно проводить до лечения и не ранее 10 суток после инвазивных процедур [21].

По мнению Е.А. Усынина и соавт. [26], *UBC*-тест может быть использован для диагностики первичного рака мочевого пузыря, при мониторинге за больными для выявления поверхностных и инвазивных рецидивов после проведенного органосохранного лечения. *UBC*-тест можно рассматривать в качестве дополнительного диагностического маркера, позволяющего предполагать наличие инвазивного характера роста опухоли, а также для оценки эффективности неадьювантной химиотерапии.

*BTA* – это одноцепочечный белок, ассоциированный с фактором N комплемента человека (*h CFHRg*), обладающий свойствами ростового фактора [54]. Его дискриминационный уровень – 14 Ед/мл. При мышечно-неинвазивном РМП чувствительность этого теста составляет 70%, а специфичность – 90% и повышается с увеличением стадии заболевания [44]. Объектом исследования служит средняя порция утренней мочи.

*NMP-22* – белок ядерного матрикса. Чувствительность диагностики РМП с использованием белка ядерного матрикса *NMP-22* составляет не более 70%, а дискриминационный уровень – 10 Ед/мл. Материалом для исследования является

утренняя порция мочи. Этот маркер не получил широкого распространения вследствие недостаточной диагностической ценности. Однако его диагностическая роль может оказаться более значимой при использовании в палитре маркеров рака мочевого пузыря. На результаты исследования влияют инвазивные процедуры, проведенные на мочевых путях, поэтому забор материала следует проводить до выполнения эндоскопических исследований. К преимуществам данного теста относят его высокую отрицательную прогностическую ценность.

*CYFRA21-1* – растворимый фрагмент цитокератина 19. Объектом исследования является сыворотка крови, дискриминационный уровень составляет 2,8 нг/л. Чувствительность при выявлении уротелиального рака составляет 41%, при плоскоклеточном раке она достигает 54% [46].

*SCC* – антиген плоскоклеточных раков. Это гликопротеин семейства ингибиторов сывороточных протеаз (химотрипсина, катепсинов S, K, L, клеточной химазы). Дискриминационный уровень – 1,5 нг/мл, объект исследования – сыворотка крови. Учитывая, что плоскоклеточный рак – редкая гистологическая форма рака мочевого пузыря, то не представляется в полной мере оценивать диагностическую ценность данного маркера [33].

*IMMUNOCYT* – этот тест основан на выявлении реакции иммунофлюоресценции с тремя моноклональными антителами. Тест обладает высокой чувствительностью в отношении высоко дифференцированных опухолей и мало подвержен влиянию сопутствующих воспалительных изменений мочевого тракта. В качестве материала используется выпущенная естественным образом моча. Чувствительность составляет 50-95%, а специфичность – 60-85% [48].

*FISH, UROVISION*. Относительно широкое распространение получила методика детекции хромосомных перестроек с помощью флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). Основу данного метода составляет реакция гибридизации между специфическим ДНК-зондом и комплементарным участком ДНК цитогенетического образца. Материалом для исследования служит утренняя порция мочи. Наиболее известным тестом этой группы является «*UruVision*», при котором проводят гибридизацию с центромерными участками хромосом 3, 7, 17, 9p21. Чувствительность и специфичность метода составляют 70-100% и 66-93% соответственно. Этот тест имеет меньшую диагностическую ценность при высокодифференцированных опухолях. Данный метод подходит для использования при диагностике рецидива опухоли на субклиническом этапе [43].

*FDP*-тест основан на определении уровня распада фибрина в моче с помощью реакции непрямой гемагглютинации или латекс-агглютинации. Как известно, процесс ангиогенеза в опухолях сопровождается увеличением проницаемости сосудов для белков плазмы и повышением содержания продуктов деградации фибриногена и фибрина в моче. Чувствительность составляет 79%, специфичность – 86% [50].

Увеличение в сыворотке крови фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*) до операции и в послеоперационном периоде у больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря свидетельствует об агрессивности и злокачественности и высоким метастатическом потенциале опухолевой ткани [22].

Такие ферменты протеолиза, как матриксная металлопротеиназа-2 (*ММП-2*) и матриксная металлопротеиназа-9 (*ММП-9* и *ММП-9*) мочи, являются эффективными высоко чувствительными показателями наличия рака мочевого пузыря, их концентрация зависит от глубины инвазии и степени дифференцировки опухоли и указывает на прогноз течения заболевания [27]. Для диагностики и неинвазивного определения глубины инвазии и степени дифференцировки рака мочевого пузыря целесообразно методом цитометрии определять концентрацию *ММП-2* и *ММП-9* в моче, что позволит неинвазивным способом определить стадию рака и проводить контроль после проведенного лечения за возможным рецидивированием опухоли [27].

Внедрение молекулярно-цитогенетических методов в урологическую практику будет способствовать ранней диагностике рака мочевого пузыря, окажет существенную помощь при мониторинге заболевания, значительно повысит эффективность выявления его рецидивов, особенно у лиц пожилого возраста. Использование молекулярно-

цитогенетических маркеров позволит расширить общепринятую систему клинико-морфологических маркеров прогноза течения поверхностного рака мочевого пузыря [19].

Для первичной диагностики новообразований мочевого пузыря оптимальным является ультразвуковое исследование (УЗИ). Методика УЗИ при разной степени наполнения мочевого пузыря на функциональной основе позволяет диагностировать инвазивный компонент рака мочевого пузыря. Диагностические возможности стандартного УЗИ и мультиспиральной компьютерной томографии в оценке регионарной распространенности рака мочевого пузыря I и II стадии сопоставимы. Оптимальным методом диагностики III стадии и дифференциации ее от стадии заболевания, а также для разграничения *T2a* и *T2b* степени является мультиспиральная спиральная компьютерная томография [30].

УЗИ как наиболее распространенный и доступный метод широко используется при первичном исследовании мочевого тракта, а нередко и при стадировании процесса. Вместе с тем многие авторы указывают на ограниченные возможности УЗИ в выявлении опухолей небольшого размера (менее 1 см), зависимость диагностической эффективности от локализации опухоли, необходимость дополнять трансабдоминальное исследование трансректальным или трансвагинальным [28,51]. В целом УЗИ характеризуется ограниченными возможностями в визуализации мышечной инвазии и состояния лимфатических узлов, малоэффективно в вопросе разграничения стадий  $T_1$ - $T_3$  рака мочевого пузыря [28]. И, тем не менее, его широкое применение для диагностики патологии мочевого пузыря обусловлено доступностью, неинвазивностью и достаточно высокой информативностью. Поскольку этот метод использует неионизирующую энергию, то он может быть использован в различные возрастные периоды жизни пациента, с неоднократным повторением исследования при динамическом контроле течения патологического процесса и контролем эффективности лечения [11].

По мнению ряда авторов, важным этапом как в уточнении степени распространенности рака мочевого пузыря, так и при динамическом наблюдении является УЗИ [15]. При раке мочевого пузыря УЗИ позволяет визуализировать опухоль, если ее размер превышает 4 мм (при трансуретральном исследовании видны опухоли более 2 мм), определить форму роста опухоли (экзофитная, эндофитная или смешанная) и глубину ее инвазии в стенку (степень инвазии влияет как на прогноз заболевания, так и на тактику лечения) [15]. Сложности возникают при диагностике начальной инвазии опухоли в мышечный слой. Определить глубину инвазии в такой ситуации помогает оценка сосудов в основании опухоли, видимых при цветовом доплеровском картировании и энергетической доплерографии. При метастазах в стенку мочевого пузыря опухолей другой первичной локализации предположить правильный диагноз позволяет учет данных анамнеза. Кроме того, ультразвуковое исследование позволяет определить, исходит ли выявленная в мочевом пузыре опухоль из стенки пузыря или является частью опухоли, исходящей из другого органа и врастающей в стенку пузыря. Чаще всего при диагностике опухолей мочевого пузыря наиболее эффективны ТРУЗИ и ТВУЗИ. Трехмерная реконструкция изображения не повышает эффективность диагностики, однако позволяет более наглядно представить выявленные изменения и дает возможность пересмотра сохраняемого блока информации [15].

С появлением магнитно-резонансной томографии (МРТ) возможности диагностики рака мочевого пузыря заметно возросли. Диагностические возможности МРТ при раке мочевого пузыря с признаками инвазии выше, чем при УЗИ, хотя применение МРТ для диагностики поверхностного РМП мало эффективно [9].

Ключевым моментом в ранней диагностике рака мочевого пузыря является эндоскопическое исследование органа (цистоскопия) с проведением трансуретральной биопсии мочевого пузыря. На сегодняшний день данное исследование является самой болевой точкой существующих программ ранней диагностики. Нехватка специалистов-урологов в регионах и отсутствие необходимого оборудования является самой частой причиной неудовлетворительных результатов ранней морфологической верификации заболевания мочевого пузыря [7].

Цистоскопия (в особенности фиброцистоскопия) и



трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря являются основными методами диагностики и лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Использование электровапоризации, биполярной электрорезекции и лазерной резекции (абляция), а также их комбинация со стандартной ТУР мочевого пузыря позволяет увеличить возможности эндоскопических методов лечения в отношении полного и более абластичного удаления опухоли, но не оказывает решающего влияния на частоту развития рецидивов. Применение фотодинамической и узкоспектральной цистоскопии, а также рамановской спектроскопии и оптической когерентной томографии способствует повышению диагностической ценности эндоскопических методов [12,56].

По мнению В.Х. Хейфец [29], применение флуоресцентной цистоскопии позволяет улучшить качество диагностики неопластических изменений слизистой оболочки мочевого пузыря. Чувствительность флуоресцентной цистоскопии значительно превышает чувствительность стандартной цистоскопии и слепой (рандомной) биопсии слизистой оболочки мочевого пузыря. Установлено, что проведение ТУР под фотодинамическим контролем повышает радикальность эндоскопической операции и позволяет уменьшить количество рецидивов рака мочевого пузыря за счет уменьшения количества резидуальных опухолей.

О.С. Стрельцовым и соавт. [24] разработаны критерии, позволяющие точно определить характер изменений кросс-поляризационной оптической когерентной томографии в прямой и ортогональной поляризации при дисплазии уротелия и раке *in situ* в плоских подозрительных зонах мочевого пузыря. Благодаря возможности проведения оценки состояния коллагена кросс-поляризационная оптическая когерентная томография может стать верифицирующим методом диагностики в мочевом пузыре неэкзофитных подозрительных зон, которые не подлежат идентификации при помощи традиционной оптической когерентной томографии и цистоскопии. Это позволяет в значительной степени снизить число не прицельно выполненных биопсий [56]. Поэтому постоянно ведется поиск других методов лабораторной диагностики, обладающих более высокой чувствительностью, чем цитологическое исследование мочи, и не уступающих ему по специфичности.

Одним из таких активно разрабатываемых методов является флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH) – разновидность цитогенетического исследования, позволяющая выявить специфические генетические нарушения [14], характерные при раке мочевого пузыря: гиперплоидию 3, 7, 17-й пар хромосом и делецию локуса *9p21* [38,42].

Л.А. Державец [5] выявлена взаимосвязь уровней *UBC*, *sICAM*, *TPS*, *p185* в биологических жидкостях с выживаемостью пациентов, страдающих раком мочевого пузыря. Содержание *UBC* в моче и *sICAM* в сыворотке крови влияет на общую, скорректированную, безрецидивную выживаемость пациентов при раке мочевого пузыря как с единичными опухолевыми очагами, так и с множественными опухолевыми очагами. Уровень *p185* в крови значимо влияет на все виды рассчитанной выживаемости пациентов, страдающих немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря.

Для ранней дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований целесообразно использовать *Ki67*, *p63*, *p53*, которые показали высокую степень корреляции с клинической стадией заболевания. Для установления прогноза заболевания, который обусловлен глубиной инвазии и степенью дифференцировки клеток, рационально использование маркеров *p53* и рецептора эпидермального фактора роста – *EGFR*. Нерационально использование цитокератинового профиля ни для ранней диагностики, ни для прогнозирования заболевания, так как специфичности реагирования данных маркеров ни с нормальными клетками, ни с опухолевыми не установлено. Не может для данных целей использоваться и маркер апоптоза *bcl-2*, так как исследования показывают, что в клетках уротелия он дает крайне низкую экспрессию [13].

Маркер пролиферативной активности *Ki-67* может быть использован в качестве вспомогательного маркера при выборе объема оперативного лечения (органосохраняющая операция или цистэктомия). Независимо от способа лечения в 81,2% случаев *Ki-67* может предсказать неблагоприятный исход заболевания в течение 24 месяцев [16].

Как известно, оценить биологическую агрессивность первичной опухоли можно, используя показатели ее пролиферативной активности, активности апоптоза, факторы ангиогенеза, состояние ряда регуляторных рецепторов и систем. Для этого проводится исследование ряда белков: регуляторов клеточного цикла, генов-супрессоров опухолей и их продуктов, белков, регулирующих запрограммированную клеточную гибель, многочисленные факторы роста и их рецепторы, многие другие регуляторные системы клетки [2]. Авторы установили, что уровень онкомаркеров класса цитокератинов *UBC*, *TPA*, *TPS* повышается при РМП, и они могут быть использованы в ранней диагностике РМП совместно с цистоскопией. В комплексе *UBC*, *TPA*, *TPS* позволяют уточнить стадию РМП и степень дифференцировки клеток.

При раке мочевого пузыря в сыворотке крови возрастает уровень *ФНО-α* и *ИЛ-12*. Повышенное содержание данных цитокинов свидетельствует об активации провоспалительного сдвига иммунной системы. При прогрессировании рака мочевого пузыря происходит сдвиг соотношения *ФНО-α/ИЛ-12* в пользу проангиогенного *ФНО-α*. Кроме того, рост и прогрессирование РМП сопровождается выраженным увеличением содержания в сыворотке крови факторов роста и ангиогенеза: *ФРЭС* (фактор роста эндотелия сосудов), *ТФР-α* (трансформирующий фактор роста), *ФРФ* (фактор роста фибробластов), *ИФР-1* (инсулиноподобный фактор роста), по сравнению с нормой и неонкологическими заболеваниями. Факторы ангиогенеза и роста могут быть использованы для ранней диагностики РМП и верификации стадии и злокачественности опухолевого роста [2].

Р.Л. Казаров и соавт. [8] рекомендуют раннюю повторную цистоскопию и биопсию с применением флуоресцентного контроля у пациентов пожилого и старческого возраста с раком мочевого пузыря в стадиях *Tis* и *Ta-T1* в случае, если имеются сомнения в адекватности первоначального оперативного лечения, а также пациентам с высоким риском возникновения раннего рецидивирования и прогрессирования рака мочевого пузыря. Ранняя повторная цистоскопия и биопсия с применением флуоресцентной цистоскопии позволяет своевременно выявлять и удалять резидуальные опухоли и рецидивы поверхностного рака мочевого пузыря после первичного оперативного лечения, а также позволяет установить истинную стадию заболевания, что определяет дальнейшую тактику лечения.

Клиническое определение стадии заболевания позволяет дифференцировать поверхностную и инвазивную форму опухоли, однако не дает возможности выявить внутрипузырное распространение процесса, при котором выше, чем при местно-локализованной форме роста, уровень рецидивов и ниже – выживаемость [49]. По этой причине в диагностике новообразований мочевого пузыря особое значение приобретают различные методы лучевой диагностики, такие как ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Применение комплекса методов лучевой диагностики обеспечивает наиболее полную информацию о структуре и анатомической форме роста опухоли, глубине инвазии стенки мочевого пузыря, наличии региональных и/или отдаленных метастазов [4].

По-прежнему «золотым стандартом» в верификации предопухолевых и опухолевых процессов различной локализации остается патоморфологическое исследование, позволяющее наиболее точно классифицировать опухоль и оценить степень ее распространения [10]. В клинической практике основным и самым надежным методом диагностики рака мочевого пузыря по-прежнему остается цистоскопия с получением цитологического или гистологического материала. Однако цистоскопия не позволяет оценить глубину инвазии опухоли в стенку мочевого пузыря. Глубина инвазии – один из существенных факторов для выбора тактики хирургического лечения: при поражении мышечного слоя стенки (категория  $T_2$ ) невыполнима трансуретральная резекция. При инвазии околопузырной клетчатки и распространении опухоли на соседние органы ( $T_3$ - $T_4$ ) повышается риск поражения регионарных лимфатических узлов: он составляет 30% при стадии  $T_2$  и достигает 65% при стадии  $T_4$ .

В последние годы в онкоурологическую практику внедряются и совершенствуются различные методы лучевой диагностики. Одним из направлений в улучшении диагностики

злокачественных опухолей мочевого пузыря является комбинирование различных методов исследования. Установлено, что трансректальная сонография при ретроградном трансуретральной наполнении мочевого пузыря под динамическим ультразвуковым контролем при постепенном расправлении стенок мочевого пузыря позволяет не только индивидуализировать скорость и объем вводимого раствора фурацилина, что сокращает время наполнения мочевого пузыря, но и получить более точные и информативные диагностические данные о состоянии стенок мочевого пузыря, характере патологического процесса, оценить степень инвазии при раке с использованием серошкального режима и доплерографии, а также снизить количество диагностических ошибок [11].

Современным стандартом диагностики поверхностных опухолей мочевого пузыря остается цистоскопия с биопсией и гистологическим исследованием препарата. Стратификация риска развития рецидива и прогрессирования основывается на таких характеристиках опухоли, как уровень дифференцировки раковых клеток, наличие инвазии мелких сосудов, морфологическая форма роста, размер опухоли и ее мультифокальный рост [34]. И, тем не менее, они имеют ряд недостатков [1]: цистоскопическая картина не всегда позволяет визуализировать опухоль, особенно в случаях наличия карциномы *in situ*; в биопсийном материале часто отсутствует мышечный слой, что не позволяет правильно интерпретировать глубину инвазии опухоли; в биопсийный материал может не быть включен участок опухоли с наибольшей глубиной инвазии; оценка степени дифференцировки субъективна и осложнена малым объемом материала; процедура требует значительных финансовых затрат и тяжело переносится больными. Эти недостатки могут увеличивать частоту ошибок в диагностике поверхностных форм РМП до 40% [39].

Предпринимаются попытки визуализировать опухолевые изменения слизистой оболочки мочевого пузыря с определением границ поражения с помощью комплекса фотодинамических и патоморфологических методов. Чувствительность флуоресцентной цистоскопии с использованием в качестве люминофора 5-аминолевулиновой кислоты при внешне нормальной слизистой оболочке при поверхностном раке мочевого пузыря оценивают в пределах 83% [35]. По мнению И.С. Кунина и соавт. [10], флуоресцентная цистоскопия является достаточно надежным методом для картирования слизистой оболочки мочевого пузыря, особенно в случаях мультифокального опухолевого роста. При комбинированном лечении больных раком мочевого пузыря целесообразно вместе с трансуретральной резекцией использовать фотодинамическую терапию, позволяющую констатировать отсутствие в течение года у 88,9% пациентов рецидивов опухолевого процесса [23].

В канцерогенезе РМП, как и многих других злокачественных опухолей, важнейшую роль играют количественные и структурные аномалии хромосом генома опухолевых клеток, которые могут быть использованы в качестве диагностических и прогностических критериев развития заболевания. В последнее десятилетие установлено, что таковыми чаще всего оказываются хромосомы 1, 3, 7, 8, 9, 11, 17, 18, 20 [40]. Однако, наиболее часто при РМП встречаются

количественные изменения (анеуплоидии) хромосом 3, 7, 17 и генетические нарушения в локусе *9p21* [36]. Анализ этих генетических нарушений стал возможен благодаря разработке молекулярно-генетического метода анализа хромосомных нарушений с использованием флуоресцентной *in situ* гибридизации (*FISH*) клеток. Применение *FISH*-метода значительно повышает эффективность ранней диагностики РМП, позволяющий выявлять опухолевые клетки еще до того, как наличие опухоли можно будет определить с помощью традиционно используемых в клинике цистоскопии и цитологии [20,36]. Установлено, что чувствительность цитологических исследований не превышает 50%, в то время как чувствительность *FISH*-метода составляет 85% [25,41,47].

Уродинамические методы исследования позволяют объективно и значимо оценить функциональное состояние нижних мочевых путей после органосохраняющих операций у больных раком мочевого пузыря и могут быть рекомендованы к применению в качестве критерия эффективности оперативного вмешательства и для определения сроков реабилитации в послеоперационном периоде в комплексе с другими методами [6].

Диагностика поверхностных папиллярных опухолей мочевого пузыря остается серьезной проблемой и имеет два аспекта: классификационный и морфологический [3]. В настоящее время равноправно используется 2 классификации поверхностных опухолей мочевого пузыря (ВОЗ 1973 г. и ВОЗ 2004 г.), в основу которых положены разные принципы. Клиницисты и патологоанатомы должны знать критерии обеих классификаций и понимать их различия, преимущества и недостатки. Адекватное стадирование немышечно-инвазивных опухолей невозможно без знания нормального строения мочевого пузыря и особенностей работы с материалом трансуретральной резекции.

Как показали исследования В.В. Пугачева и соавт. [18], для папиллярного уротелиального рака низкой степени злокачественности характерны низкая пролиферативная активность ( $Ki-67 < 50\%$ ), отсутствие экспрессии *p53* и *C-erbB-2*, наличие окрашивания *CK20* поверхностных зонтичных клеток. Наличие экспрессии *C-erbB-2* в папиллярном уротелиальном раке высокой степени злокачественности свидетельствует о большой вероятности наличия инвазии.

В настоящее время в ведущих онкоурологических учреждениях России и ближнего и дальнего зарубежья продолжают исследования по разработке новых и усовершенствованию имеющихся методов инструментальной, молекулярно-генетической, лабораторной диагностики рака мочевого пузыря.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Авторы самостоятельно участвовали в написании рукописи и не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 24.05.2015 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аль-Шукри, Ткачук В.Н., Волков Н.М., Дубина М.В. Прогностические молекулярно-генетические маркеры рака мочевого пузыря (обзор литературы) // Онкоурология. – 2009. – №2. – С.78-84.
2. Глыбочко П.В., Понукалин А.Н., Шахназян Н.К. и др. Значение маркеров опухолевого роста и ангиогенеза в диагностике рака мочевого пузыря // Онкоурология. – 2009. – №2. – С.56-60.
3. Горбань Н.А., Пугачев В.В., Карякин О.Б. Классификационные и морфологические аспекты диагностики немышечно-инвазивных папиллярных опухолей мочевого пузыря // Онкоурология. – 2014. – №2. – С.12-15.
4. Григорьев Е.Г., Фролова И.Г., Усынин Е.А. и др. Рак мочевого пузыря: возможности лучевых методов диагностики (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – №3. – С.75-81.
5. Державец Л.А. Лабораторные показатели и выживаемость пациентов, страдающих раком мочевого пузыря // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – №4. – С.12-16.
6. Енгальцев Ф.Ш., Галкина Н.В. Уродинамические методы исследования в оценке результатов органосохраняющего лечения рака мочевого пузыря // Онкопатология. – 2012. – №3. – С.51-54.
7. Зырянов А.В., Кудряков А.Ю., Гайсин Т.А. и др. Вопросы организации ранней диагностики рака мочевого пузыря в отдельных регионах УРФО // Академический журнал Западной Сибири. – 2015. – Т. 11. №1. – С.24-26.
8. Казаров Р.Л., Казаров Л.Р., Каган О.Ф. и др. Оптимизация оперативного лечения в пожилом и старческом возрасте больных поверхностным раком мочевого пузыря // Успехи геронтологии. – 2009. – Т. 22. №4. – С.695-699.
9. Козлова А.А. Возможность ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии в диагностике рака мочевого пузыря // Бюллетень медицинских Интернет-

конференций. – 2014. – Т. 4. №11. – С.1210.

10. Кунин И.С., Наров Ю.Э., Айдагулова С.В. и др. Флуоресцентный анализ в диагностике опухолевого поражения мочевого пузыря // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – №4. – С.

11. Максимова Н.А., Агаркова Е.И. Возможности ультразвукового исследования мочевого пузыря у онкоурологических больных // Медицинская наука и образование Урала. – 2011. – №4. – С.140-142.

12. Мартов А.Г., Ергаков Д.В., Андронов А.С. Рецидивирование мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря: возможные эндоскопические пути решения проблемы // Онкоурология. – 2010. – №1. – С.6-13.

13. Маслякова Г.Н., Понукалин А.Н., Цмокалюк Е.Н. и др. Роль иммуногистохимических маркеров в диагностике рака мочевого пузыря // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – №4. – С.608-611.

14. Матвеев В.Б., Карселадзе А.И., Казарян А.П. и др. Возможность применения метода флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) в диагностике рака мочевого пузыря и его рецидивов // Онкоурология. – 2011. – №4. – С.90-95.

15. Митина Л.А., Казакевич В.И. Комплексное ультразвуковое исследование новообразований мочевого пузыря // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2006. – №1. – С.17-27.

16. Понукалин А.Н., Маслякова Г.Н., Цмокалюк Е.Н. Оценка эффективности различных иммуногистохимических маркеров в стадировании и прогнозе мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. – №1. – С.124-128.

17. Попков В.М., Понукалин А.Н., Захарова Н.Б. Оценка спектра мочевых и сывороточных биомаркеров при определении стадии рака мочевого пузыря // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – №4. – С.735-740.

18. Пугачев В.В., Горбань Н.А., Сафиуллин К.Н., Карякин О.Б. Иммуногистохимическое исследование в оценке степени злокачественности немышечно-инвазивного папиллярного уротелиального рака мочевого пузыря // Онкоурология. – 2014. – №3. – С.49-53.

19. Пушкин А.С., Рыжак Г.А. Ранняя диагностика рецидива рака мочевого пузыря методом флуоресценции *in situ* гибридизации в первые 24 месяца после трансуретральной резекции мочевого пузыря у лиц пожилого и старческого возраста // Успехи геронтологии. – 2012. – Т. 25. №4. – С.745-748.

20. Севаньяев А.В., Лушников Е.Ф., Карякин О.Б. и др. Клиническое применение FISH-метода в ранней диагностике поверхностного рака мочевого пузыря // Онкоурология. – 2008. – №4. – С.61-65.

21. Сергеева Н.С. Новые опухолевые маркеры в онкоурологии // Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний. – Обнинск, 2003. – С.144-145.

22. Скрипцова С.А. Факторы роста эндотелия сосудов сыворотки и плазмы крови как показатель «включения» и «выключения» ангиогенеза в диагностике инвазивных форм рака мочевого пузыря // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2015. – Т. 5. №5. – С.417.

23. Слесаревская М.Н., Соколов А.В. Опыт применения фотодинамической терапии в комбинированном лечении поверхностного рака мочевого пузыря // Урологические ведомости. – 2012. – №4. – С.12-15.

24. Стрельцов О.С., Гладкова Н.Д., Киселева Е.Б. и др. Неинвазивная диагностика рака мочевого пузыря методом кросс-поляризационной оптической когерентной томографии: клинические результаты // Онкоурология. – 2010. – №3. – С.25-32.

25. Строганова А.М., Хачатурян А.В. Возможности применения флуоресцентной *in situ* гибридизации в диагностике рака мочевого пузыря // Архив патологии. – 2006. – №5. – С.43-46.

26. Усынин Е.А., Слонимская Е.М., Стуканов С.Л. UBC-тест в качестве уронологического маркера рака мочевого пузыря // Тюменский медицинский журнал. – 2015. – №1. – С.55-59.

27. Ткачук В.Н., Аль-Шукри А.С., Данильченко Д.И. Значение определения матрикс-металлопротеиназ в моче у больных раком мочевого пузыря // Урологические ведомости. – 2011. – №1. – С.30-32.

28. Харченко В.П., Котляров П.М., Сергеев Н.А. Лучевая диагностика рака мочевого пузыря // Медицинская визуализация. – 2005. – №2. – С.112-118.

29. Хейфиц В.Ф. Новые методы выявления рака мочевого пузыря в ранней стадии заболевания у больных разного возраста // Успехи геронтологии. – 2004. – Вып.14. – С.75-78.

30. Худяшев С.А., Каприн А.Д. Возможности применения методов лучевой диагностики в стадировании и определении тактики лечения рака мочевого пузыря // Онкоурология. – 2010. – №1. – С.14-18.

31. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). – М., 2012. – 260 с.

32. Barbieri C.E., Lotan Y., Lee R.K., et al. Tissue-based molecular markers for bladder cancer // Minerva Urol. Nefrol. – 2010. – Vol. 62. №3. – P.241-258.

33. Celis J.E., Wolf H., Ostergaard M. Bladder squamous cell carcinoma biomarkers derived from proteomics // Electrophoresis. – 2000. – Vol. 21. №11. – P.2115-2121.

34. Craig Hall M., Chang S., Dalbagni G., et al. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 Update // J. Urol. – 2007. – Vol. 178. – P.2314-2330.

35. Grossman H.B. Improving the management of bladder cancer with fluorescence cystoscopy // J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol. – 2007. – Vol. 26. №2. – P.143-147.

36. Halling K.C. Vysis UroVysion for the detection of urothelial carcinoma // Expert. Rev. Mol. Diagn. – 2003. – Vol. 3. №4. – P.507-519.

37. Halling K.C., Kipp B.R. Fluorescence in situ hybridization in diagnostic cytology // Hum. Pathol. – 2007. – Vol. 38. – P.1137-1144.

38. Halling K.C., Kipp B.R. Adv bladder cancer detection using FISH // Anat. Pathol. – 2008. – Vol. 15. – P.279-286.

39. Huguet J., Crego M., Sabat S., et al. Cystectomy in patients with high risk superficial bladder tumors who fail intravesical BCG therapy: pre-cystectomy prostate involvement as a prognostic factor // Eur. Urol. – 2005. – Vol. 48. №1. – P.53-59.

40. Ishiwata S., Takahashi S., Homma Y., et al. Noninvasive detection and prediction of bladder cancer by fluorescence in situ hybridization analysis of exfoliated urothelial cells in voided urine // Urology. – 2001. – Vol. 57. №4. – P.811-815.

41. Junker K., T. Fritsch, Hartman A., et al. Multicolor fluorescence in situ hybridization (M-FISH) on cells from urine for the detection of bladder cancer // Cytogenet. Genome Res. – 2006. – Vol. 114. – P.279-283.

42. Kipp B.R., Tanasescu M., Else T.A., et al. Quantitative fluorescence in situ hybridization and its ability to predict bladder cancer recurrence and progression to muscle-invasive bladder cancer // J. Mol. Diagn. – 2009. – Vol. 11. №2. – P.148-154.

43. Laudadio J., Keane T.E., Reeves H.M., et al. Fluorescence in situ hybridization for detecting transitional cell carcinoma: implications for clinical practice // BJU Int. – 2005. – Vol. 96. №9. – P.1280-1285.

44. Leyh H., Hall R., Mazeman E., et al. Comparison of the Bard BTA test with voided urine and bladder wash cytology in the diagnosis and management of cancer of the bladder // Urology. – 1997. – Vol. 50. №1. – P.49-53.

45. Li T., Chen Z., Lin C. Value of urinary cytokeratins 8 and 18 as a diagnostic marker for transitional cell carcinoma // Chin J. Urol. – 2003. – Vol. 24. – P.12.

46. Mady E.A. Cytoceratins as serum markers in egyptian bladder cancer. A comparison of CYFRA 21-1, TPA and TPS // Int. J. Biol. Markers. – 2001. – Vol. 16. №2. – P.130-135.

47. Moonen P.M., Merkh G.F., Peelen P., et al. UroVysion compared with cytology and quantitative cytology in the surveillance of non-muscle-invasive bladder cancer // Eur. Urol. – 2007. – Vol. 51. – P.1275-1280.

48. Mowatt G., Zhu S., Kilonzo M., et al. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of photodynamic diagnosis and urine biomarkers (FISH, ImmuneCyt, NMP22) and cytology for the detection and follow-up of bladder cancer // Health. Technol. Asses. – 2010. – Vol. 14. №4. – P.13-31.

49. Murphy W.M., Grignon D.J., Perlman E.J. Tumors of the kidney, bladder, and related urinary structures. – Washington, DC: American Registry of Pathology, 2004. – 394 p.

50. Oeda T., Manabe D. The usefulness of urinary FDP in the diagnosis of bladder cancer: comparison with NMP22, BTA and cytology // Nihon. Hinyokika Gakkai. Zasshi. – 2001. – Vol. 92. №1. – P.1-5.

51. Ozden E., Turgut A.T., Turkolmez K., et al. Effect of bladder carcinoma location on detection rates by ultrasonography and

computed tomography // Urology. – 2007. – Vol. 69. – P.889-892.

52. Protzel C., Yakenberg O.W. Molecular markers in the diagnostics and therapy of urothelial cancer // Urology. – 2010. – Vol. 49. №11. – P.1415-1424.

53. Ross P.H., Jakubowski N. Methods for the discovery of low-abundance biomarkers for injury bladder cancer in biological fluids // Bioanalysis. – 2010. – Vol. 2. №2. – P.295-309.

54. Todenhofer T., Yntnlotter J., Ritter R., et al. Point-of-care testing for bladder cancer – the UBC Rapid test on the concille 100 reader platform provides quantitative result // Eur. Urol. Suppl. – 2013. – Vol. 12. Issue 1. – P.365-370.

55. Youssef R.F., Shariat S.F., Kapur P., et al. Expression of cell cycle-related molecular markers in patients treated with radical cystectomy for squamous cell carcinoma of the bladder // Hum. Pathol. – 2011. – Vol. 42. №3. – P.347-355.

56. Zagaynova E.V., Gladkova N.D., Streltsova O.S., et al. Optical coherence tomography in urology. In: Optical coherence tomography. – Berlin, 2008. – P.1241-1268.

57. Zhu Y., Jiang X., Zhang J., et al. Safety and efficacy of holmium laser resection for primary non-muscle-invasive bladder cancer versus transurethral electroresection: single-center experience // Urology. – 2008. – Vol. 72. №3. – P.608-612.

## REFERENCES

1. Al-Chukri A.S., Tkashuk B.N., Volkov N.M., et al. Prognostic molecular markers of bladder cancer (literature review) // Onkourologiya. – 2009. – №2. – P.78-84. (in Russian)

2. Glybochko P.V., Ponukalin A.N., Shakhnazyan N.K., et al. The significance of tumor growth markers and angiogenesis in the diagnosis of urinary bladder cancer // Onkourologiya. – 2009. – №2. – P.56-60. (in Russian)

3. Gorban N.A., Pugachev V.V., Karyakin O.B. Diagnosis of non-muscle-invasive papillary bladder tumors: classificational and morphological aspects // Onkourologiya. – 2014. – №2. – P.12-15. (in Russian)

4. Grigoryev E.G., Frolova I.G., Usynin E.A., et al. Bladder cancer: role of diagnostic imaging techniques (literature review) // Sibirsky onkologicheskyy zhurnal. – 2013. – №3. – P.75-81. (in Russian)

5. Derzhavets L.A. Laboratory indices and survival of urinary bladder cancer patients // Sibirsky onkologicheskyy zhurnal. – 2013. – №4. – P.12-16. (in Russian)

6. Engalishiev F.Sh., Galkina N.V. Urodynamic methods in the assessment of results organ saving treatment of bladder cancer // Oncopathologiya. – 2012. – Vol. 22. №4. – P.695-699. (in Russian)

7. Ziryayev A.V., Kudryakov, Gaisin T.A., et al. The organization of early diagnosis of bladder cancer in some regions of the URALS Federal district // Akademicheskyy zhurnal Zapadnoy Sibiry. – 2015. – Vol. 22. №1. – P.24-26. (in Russian)

8. Kazarov R.L., Kazarov L.R., Kagan O.F., et al. Optimization of operative treatment of patients of elderly and senile age with surface bladder cancer // Uspekhi gerontology. – 2009. – Vol. 22. №4. – P.695-699. (in Russian)

9. Kozlova A.A. The capabilities of ultrasound study and magnetic resonance imaging in the diagnosis of bladder cancer // Bulletin meditsinskoy internet konferentsii. – 2014. – Vol. 4. №11. – P.1210. (in Russian)

10. Kunin I.S., Narov Y.E., Aigadulova S.V., et al. Fluorescence analysis at the urinary bladder cancer diagnostics // Meditsina i obrazovanie v Sibiri. – 2012. – №4. – P.17-22. (in Russian)

11. Maximova N.A., Argarkova E.I. Possibilities of ultrasonographic study of bladder in oncurologic patients // Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala. – 2011. – №4. – P.140-142. (in Russian)

12. Martov A.G., Ergakov D.V., Andronov A.S. Recurrent non-muscle invasive bladder cancer: possible endoscopic modes to solve the problem // Onkourologiya. – 2010. – №1. – P.6-13. (in Russian)

13. Maslyakova G.N., Ponuclin A.N., Tsmokalyuk E.N., et al. Significance of immunohistochemical markers in diagnostics of urinary bladder cancer // Saratovskyy nauchno-meditsinsky zhurnal. – 2009. – Vol. 5. №4. – P.608-611. (in Russian)

14. Matveev V.B., Karseladze F.I., Kazaryan A.P., et al. Possibilities of using the fluorescence *in situ* hybridization technique in the diagnosis of bladder cancer and its recurrences // Onkourologiya. – 2011. – №4. – P.90-95. (in Russian)

15. Mitina L.A., Kazakevich V.I. Complex ultrasound investigation of the urinary bladder neoplasms // Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika. – 2006. – №1. – P.17-27. (in Russian)

16. Ponukalin A.N., Maslyakova G.N., Tsmokalyuk E.N., et al. Efficacy evaluation of various immunohistochemical markers in stage definition and prognosis of muscle invasive urinary bladder cancer // Saratovskyy nauchno-meditsinsky zhurnal. – 2014. – Vol. 10. №1. – P.124-128. (in Russian)

17. Popkov V.M., Ponukalin A.N., Zakharova N.V. Assessment of range of uric and serum biomarkers in determination of bladder cancer severity // Saratovskyy nauchno-meditsinsky zhurnal. –

2013. – Vol. 9. №4. – P.735-740. (in Russian)

18. Pugachev V.V., Gorban N.A., Safiullin K.N., et al. Immunohistochemical study in the grading of non-muscle-invasive papillary urothelial carcinoma of the bladder // Onkourologiya. – 2014. – №3. – P.49-53. (in Russian)

19. Pushkin A.S., Ryzhak C.A. Early diagnostics of relapse of a bladder cancer with fluorescence *in situ* hybridization method in the first 24 months after a transurethral resection of a bladder in old and elderly persons // Uspekhi gerontology. – 2012. – Vol. 25. №4. – P.745-748. (in Russian)

20. Sevankaev A.V., Lushnikov E.F., Karyakin O.B., et al. Clinical application of FISH method in the early diagnostics of superficial bladder cancer // Onkourologiya. – 2008. – №4. – P.61-65. (in Russian)

21. Sergeeva N.S. New tumor markers in urology // Current issues of treatment of oncurological diseases. – Obninsk, 2003. – P.144-145.

22. Skriptseva S.A. Growth factor vascular endothelial (VEGF) serum and blood plasmas an indicator of "on" and "off" of angiogenesis in the diagnosis of invasive forms of bladder cancer // Bulletin meditsinskoy internet konferentsii. – 2015. – Vol. 5. №5. – P.417. (in Russian)

23. Slesarevskaya M.N., Sokolov A.V. Experience of application of photodynamic therapy in the combined treatment of superficial bladder cancer // Urologicheskie vedomosti. – 2012. – №4. – P.12-15. (in Russian)

24. Streltsova O.S., Gladkova N.D., Kiseleva E.V., et al. Noninvasive diagnosis of urinary bladder cancer by cross-polarization optical coherence tomography: clinical results // Onkourologiya. – 2010. – №3. – P.25-32. (in Russian)

25. Strogonova A.M., Khachatryan A.V. The application possibilities of fluorescent hybridization in the diagnosis of bladder cancer // Arkhiv patologii. – 2006. – №5. – P.43-46. (in Russian)

26. Usynin E.A., Slonimskaya E.M., Stukanov S.L. UBC-test use in the capacity of urinary marker of bladder cancer // Tyumenskiy meditsinskiy zhurnal. – 2015. – Vol. 17. №1. – P.55-59. (in Russian)

27. Tkachuk V.N., Al-Shukri A.S., Danilchenko D.I. An importance of matrix-metalloprotease determination in urine of patients with bladder cancer // Urologicheskie vedomosti. – 2011. – №1. – P.30-32. (in Russian)

28. Kharchenko V.P., Kotlayrov P.M., Sergeev N.A. Radiology of the bladder // Meditsinskay vizualizatsiya. – 2005. – №2. – P.112-118. (in Russian)

29. Kheifets V.Kh. New methods of urinary bladder cancer detection at the early stage of the disease in patients of various ages // Uspekhi gerontology. – 2004. – Vol. 14. – P.75-78. (in Russian)

30. Khudyashev S.A., Kaprin A.D. Possibilities of using radiodiagnostic method in the staging of urinary bladder cancer and in the determination of its treatment policy // Onkourologiya. – 2010. – №1. – P.14-18. (in Russian)

31. Chissov V.I., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2010 (morbidity and mortality). – Moscow, 2012. – 260 p. (in Russian)

32. Barbieri C.E., Lotan Y., Lee R.K., et al. Tissue-based molecular markers for bladder cancer // Minerva Urol. Nefrol. – 2010. – Vol. 62. №3. – P.241-258.

33. Celis J.E., Wolf H., Ostergaard M. Bladder squamous cell carcinoma biomarkers derived from proteomics // Electrophoresis. – 2000. – Vol. 21. №11. – P.2115-2121.

34. Craig Hall M., Chang S., Dalbagni G., et al. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 Update // J. Urol. – 2007. – Vol. 178. – P.2314-2330.

35. Grossman H.B. Improving the management of bladder

cancer with fluorescence cystoscopy // J. Environ. Pathol. Toxicol. Onkol. – 2007. – Vol. 26. №2. – P.143-147.

36. *Halling K.C.* Vysis UroVysion for the detection of urothelial carcinoma // *Expert. Rev. Mol. Diagn.* – 2003. – Vol. 3. №4. – P.507-519.

37. *Halling K.C., Kipp B.R.* Fluorescence in situ hybridization in diagnostic cytology // *Hum. Pathol.* – 2007. – Vol. 38. – P.1137-1144.

38. *Halling K.C., Kipp B.R.* Adv bladder cancer detection using FISH // *Anat. Pathol.* – 2008. – Vol. 15. – P.279-286.

39. *Huguet J., Crego M., Sabat S., et al.* Cystectomy in patients with high risk superficial bladder tumors who fail intravesical BCG therapy: pre-cystectomy prostate involvement as a prognostic factor // *Eur. Urol.* – 2005. – Vol. 48. №1. – P.53-59.

40. *Ishiwata S., Takahashi S., Homma Y., et al.* Noninvasive detection and prediction of bladder cancer by fluorescence in situ hybridization analysis of exfoliated urothelial cells in voided urine // *Urology.* – 2001. – Vol. 57. №4. – P.811-815.

41. *Junker K., T. Fritsch, Hartman A., et al.* Multicolor fluorescence in situ hybridization (M-FISH) on cells from urine for the detection of bladder cancer // *Cytogenet. Genome Res.* 2006. – Vol. 114. – P.279-283.

42. *Kipp B.R., Tanasescu M., Else T.A., et al.* Quantitative fluorescence in situ hybridization and its ability to predict bladder cancer recurrence and progression to muscle-invasive bladder cancer // *J. Mol. Diagn.* – 2009. – Vol. 11. №2. – P.148-154.

43. *Laudadio J., Keane T.E., Reeves H.M., et al.* Fluorescence in situ hybridization for detecting transitional cell carcinoma: implications for clinical practice // *BJU Int.* – 2005. – Vol. 96. №9. – P.1280-1285.

44. *Leyh H., Hall R., Mazeman E., et al.* Comparison of the Bard BTA test with voided urine and bladder wash cytology in the diagnosis and management of cancer of the bladder // *Urology.* – 1997. – Vol. 50. №1. – P.49-53.

45. *Li T., Chen Z., Lin C.* Value of urinary cytokeratins 8 and 18 as a diagnostic marker for transitional cell carcinoma // *Chin J. Urol.* – 2003. – Vol. 24. – P.12.

46. *Mady E.A.* Cytoceratins as serum markers in egyptian bladder cancer. A comparison of CYFRA 21-1, TPA and TPS // *Int. J. Biol. Markers.* – 2001. – Vol. 16. №2. – P.130-135.

47. *Moonen P.M., Merkh G.F., Peelen P., et al.* UroVysion compared with cytology and quantitative cytology in the surveillance of non-muscle-invasive bladder cancer // *Eur. Urol.* – 2007. – Vol. 51. – P.1275-1280.

48. *Mowatt G., Zhu S., Kilonzo M., et al.* Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of photodynamic diagnosis and urine biomarkers (FISH, ImmuneCyt, NMP22) and cytology for the detection and follow-up of bladder cancer // *Health. Technol. Asses.* – 2010. – Vol. 14. №4. – P.13-31.

49. *Murphy W.M., Grignon D.J., Perlman E.J.* Tumors of the kidney, bladder, and related urinary structures. – Washington, DC: American Registry of Pathology, 2004. – 394 p.

50. *Oeda T., Manabe D.* The usefulness of urinary FDP in the diagnosis of bladder cancer: comparison with NMP22, BTA and cytology // *Nihon. Hinyokika Gakkai. Zasshi.* – 2001. – Vol. 92. №1. – P.1-5.

51. *Ozden E., Turgut A.T., Turkolmez K., et al.* Effect of bladder carcinoma location on detection rates by ultrasonography and computed tomography // *Urology.* – 2007. – Vol. 69. – P.889-892.

52. *Protzel C., Yakenberg O.W.* Molecular markers in the diagnostics and therapy of urothelial cancer // *Urology.* – 2010. – Vol. 49. №11. – P.1415-1424.

53. *Ross P.H., Jakubowski N.* Methods for the discovery of low-abundance biomarkers for injury bladder cancer in biological fluids // *Bioanalysis.* – 2010. – Vol. 2. №2. – P.295-309.

54. *Todenhofer T., Yntnlotter J., Ritter R., et al.* Point-of-care testing for bladder cancer – the UBC Rapid test on the concille 100 reader platform provides quantitative result // *Eur. Urol. Suppl.* – 2013. – Vol. 12. Issue 1. – P.365-370.

55. *Youssef R.F., Shariat S.F., Kapur P., et al.* Expression of cell cycle-related molecular markers in patients treated with radical cystectomy for squamous cell carcinoma of the bladder // *Hum. Pathol.* – 2011. – Vol. 42. №3. – P.347-355.

56. *Zagaynova E.V., Gladkova N.D., Streltsova O.S., et al.* Optical coherence tomography in urology. In: *Optical coherence tomography.* – Berlin, 2008. – P.1241-1268.

57. *Zhu Y., Jiang X., Zhang J., et al.* Safety and efficacy of holmium laser resection for primary non-muscle-invasive bladder cancer versus transurethral electroresection: single-center experience // *Urology.* – 2008. – Vol. 72. №3. – P.608-612.

#### Информация об авторах:

Долгих Дмитрий Владимирович – к.м.н., врач отделения онкоурологии Московской городской клинической онкологической больницы № 62; Широкопад Валерий Иванович – д.м.н., зав. отделением онкоурологии Московской городской клинической онкологической больницы № 62; Долгих Владимир Терентьевич – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии Омского государственного медицинского университета, тел. 8(3812) 23-03-78, e-mail: prof\_dolgih@mail.ru.

#### Information About of the Authors:

Dolgikh Dmitry V. – MD, PhD, doctor oncology the Moscow municipal clinical oncological hospital № 62; Shirocorad Valery I. – MD, PhD, DSc, department of oncology the Moscow municipal clinical oncological hospital № 62; Dolgikh Vladimir T. – MD, PhD, DSc, Professor, Honoured Scientist in Russia, Head of the Department of the Pathophysiology with a Course of Clinical Pathophysiology, Omsk State Medical University. 8 (3812) 23-03-78, e-mail: prof\_dolgih@mail.ru.

## ЮБИЛЕИ

УДК: 616 (092)

**ЖИГАЕВ ГЕННАДИЙ ФЕДОРОВИЧ  
(К 75-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)**

**ŽIGAJEV GENNADY FEDOROVICH  
(THE 75-TH ANNIVERSARY)**



Исполнилось 75 лет со дня рождения крупного хирурга, замечательного педагога и прекрасного человека, заслуженного врача Республики Бурятия, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Геннадия Федоровича Жигаева.

Сын шахтера из деревни Колобовщина Бодайбинского района Иркутской области, он с раннего детства познал крестьянский труд: с шестилетнего возраста – коногон, с десятилетнего – пахарь, ходил за плугом. Учился в начальной деревенской школе, среднюю оканчивал в Бодайбо, жил в интернате. После целый год работал на Мамаканской ГЭС электрослесарем. Служил в армии.

В 1962 году успешно сдал экзамены в медицинский институт, который закончил в 1968 году. В 1978 году защитил кандидатскую диссертацию «Повторные операции при пилородуоденальных и дуоденальных язвах после ушивания», в 1980 году был избран на должность ассистента кафедры факультетской хирургии. В 1992 году защитил докторскую диссертацию «Актуальные вопросы патогенеза, клиники и диагностики дуоденального стаза». В 1993 году ему присвоено звание профессор.

Научные исследования профессора Г.Ф. Жигаева охватывают важные хирургические проблемы. В первую очередь следует отметить его серьёзный вклад в освоение и внедрение в клиническую практику методов

диагностики и лечения «трудных» гастроэнтерологических больных. Большое место в его трудах занимают вопросы общей хирургии (хирургическая инфекция и сахарный диабет, хронический остеомиелит, трофические язвы и др.), язвенная и желчнокаменная болезни. Особенно следует подчеркнуть научно-практическое значение работ, посвященных диагностике и хирургическому лечению ранних форм постгастрорезекционных осложнений, изолированных моторно-эвакуаторных нарушений двенадцатиперстной кишки, их эндоскопическому диагнозу с гистологическим исследованием биоптатов.

Широкий диапазон научных исследований Г.Ф. Жигаева органично связан с преподавательской работой на хирургических кафедрах ИГМУ и БГУ в течение последних 35 лет.

Г.Ф. Жигаев прекрасный клиницист, polyvalentный хирург, высококвалифицированный педагог, отдающий свои силы, опыт и знания студентам и аспирантам. Его лекции всегда ярки, интересны, хорошо иллюстрированы, богаты жизненными примерами, эмоциональны.

Г.Ф. Жигаев автор более 300 работ, в том числе 7 монографий, практических руководств по хирургическим болезням, «Атласа грудной хирургии», соавтор монографий и ответственный редактор многих научных изданий.

В крупном лечебном учреждении Республиканской клинической больницы им. Н.А. Семашко он подготовил большую группу высококвалифицированных специалистов и ученых. Г.Ф. Жигаев способствует развитию гастрохирургии, становлению лечения ишемической болезни сердца, создал систему профилактики тромбэктомий после полостных операций, многие годы воспитывая у сотрудников высокие врачебные качества, подчеркивая важность тщательной хирургической техники, академического подхода к лечебной работе. Ряд практических врачей под его руководством защитили кандидатские и докторские диссертации.

Всего под его непосредственным началом выполнены 3 докторские и 17 кандидатских диссертаций.

Самое главное в этом человеке – его душевные качества: доброта и отзывчивость, принципиальность и справедливость, любовь к людям и желание им помочь, он отличный товарищ и друг. Много людей обращаются к нему за советом и помощью. Вот почему все – коллеги, студенты, больные очень хотят, чтобы Геннадий Федорович Жигаев ещё много лет трудился, приносил неоценимую пользу людям. К этим пожеланиям присоединяется редакционная коллегия «Сибирского медицинского журнала (Иркутск)»

*Профессор, д.м.н. Л.А. Усов, к.м.н. Е.В. Кривигина*

УЧРЕДИТЕЛИ:

Иркутский государственный медицинский университет  
Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого  
Бурятский государственный университет  
Монгольский государственный медицинский университет

## СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ (ИРКУТСК)

Научно-практический журнал, центральное международное издание,  
восемь номеров в год, издается с 1994 года.

Возможно размещение рекламного материала.  
Тарифы на одноразовое размещение формата А4:

черно-белая:	1 стр. — 8000 руб.
	1/2 стр. — 4000 руб.
	1/4 стр. — 2500 руб.
цветная:	1 стр. — 10000 руб.
	1/2 стр. — 5000 руб.
	1/4 стр. — 3000 руб.

---

Компьютерная верстка: **Н.И. Долгих**  
Ответственный за выпуск: д.м.н., **проф. А.Н. Калягин.**

Подписано в печать 25.06.2015  
Тираж 1000 экз. Заказ \_\_\_\_\_. Цена договорная.

Журнал зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати,  
телерадиовещанию и средств массовых коммуникаций, рег. ПИ № 77-15668 от 22 июля 2003 г.  
Адрес редакции: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.

Отпечатано по заказу Иркутского государственного медицинского университета  
в ООО «Издательство Оттиск», 664025, Иркутск, ул. 5 Армии, 26. Телефон: 34-32-34.

Ключевое название: *Sibirskij medicinskij zurnal (Irkutsk)*  
Сокращенное название *Sib. med. z. (Irkutsk)*  
EAN13:9771815757380

**Подписной индекс  
10309 в каталоге «Пресса России»**