

ВЛИЯНИЕ ИЗОЛИРОВАННОГО И СОЧЕТАННОГО ВОЗДЕЙСТВИЙ МЕКСИДОЛА И ГИПОКСИИ НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА У КРЫС

Светлана Валерьевна МОСКАЛЕНКО¹, Игорь Ильич ШАХМАТОВ^{1,2},
Наталья Александровна ЛЫЧЕВА^{1,2}, Владимир Юрьевич НИКОЛАЕВ^{1,2},
Александр Александрович БЛАЖКО¹

¹ Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России
656038, Барнаул, просп. Ленина, 40

² НИИ физиологии и фундаментальной медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4

Цель исследования – проанализировать адаптационные реакции системы гемостаза к гипоксии у крыс после тренировочных циклов приема мексидола и воздействия гипоксии. **Материал и методы.** В работе использовались 60 самцов крыс линии Вистар. Тренировочные циклы: 30-кратный ежедневный «подъем» в барокамере (7000 м, 1 ч); 30-кратное введение животным мексидола (50 мг/кг массы тела); сочетанное воздействие режимов. По завершении тренировочных режимов все группы лабораторных животных подвергались тестовому экспериментальному воздействию – однократный «подъем» в барокамере (8000 м, 1 ч) для оценки адаптации системы гемостаза к каждому из тренировочных режимов. **Результаты и их обсуждение.** После завершения 30-дневного цикла гипоксии отмечалось восстановление параметров коагуляционного звена к исходному уровню контрольных крыс, после курсового приема мексидола – угнетение показателей сосудисто-тромбоцитарного звена. Комбинированное предшествующее воздействие сопровождалось полным восстановлением всех показателей системы гемостаза у крыс.

Ключевые слова: гемостаз, гипоксия, мексидол.

Гипоксия является одним из чрезвычайно распространенных патологических процессов. Она может иметь самостоятельную этиологию, но может выступать и в качестве сопутствующего фактора при заболеваниях, связанных с нарушением функций систем организма, усугубляя их течение [4]. Кроме того, широкая распространенность патологических состояний, включающих гипоксический компонент, определяет исключительную важность и социальную значимость проблемы защиты организма от кислородной недостаточности [6, 7].

Адаптация к гипоксии является процессом, в котором принимают участие в той или иной мере все органы и системы организма, что обеспечивается включением компенсаторно-приспособительных реакций [8]. Гипоксические тренировки вызывают в организме человека и животных сложную интегральную реакцию, определенная роль в которой принадлежит системе гемостаза.

Установлено, что в ответ на острую гипоксию происходят фазные изменения в системе гемостаза. Первичной реакцией системы коагуляционного гемостаза является гиперкоагуляция. Однако более продолжительное пребывание на высоте приводит к гипокоагуляции по типу фазы потребления [9].

Перспективным путем решения проблемы повышения устойчивости к гипоксии является применение лекарственных средств, действие которых направлено на стабилизацию клеточной мембраны, а также на коррекцию работы мембрано-связанных ферментов, ионных каналов и рецепторных комплексов клеток [5]. Большинство исследователей отмечают, что целесообразность применения фармакологических препаратов возрастает в случаях необходимости срочной мобилизации адаптивных возможностей человека к острому дефициту кислорода [4]. Актуальность проблемы порождает повышенный интерес спе-

Москаленко С.В. – студентка лечебного факультета, e-mail: sunrisemsv@gmail.com

Шахматов И.И. – д.м.н., доцент, старший научный сотрудник, e-mail: iish59@yandex.ru

Лычева Н.А. – к.б.н., младший научный сотрудник, e-mail: natalia.lycheva@yandex.ru

Николаев В.Ю. – к.м.н., младший научный сотрудник, e-mail: nvu11@mail.ru

Блажко А.А. – преподаватель кафедры нормальной физиологии, e-mail: blazhko_1990@mail.ru

циалистов, выраженный в поиске ответа на данный вопрос. Несмотря на это, многие стороны этой проблемы до сих пор остаются дискуссионными.

Целью данной работы является изучение адаптационных реакций системы гемостаза у крыс на изолированное и сочетанное воздействие гипоксической гипоксии и мексидола в хроническом эксперименте.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования выполнены на 60 половозрелых самцах крыс линии Wistar массой $238,0 \pm \pm 37,0$ г, разделенных на три контрольные и три опытные группы (по 10 животных в каждой): 1-я опытная группа – 30-кратное ежедневное воздействие гипоксической гипоксии в течение 1 ч на высоте 7000 м, 1-я контрольная группа – 30-кратное воздействие нормоксии в течение 1 ч в барокамере; 2-я опытная группа – 30-кратное ежедневное введение мексидола (50 мг/кг массы тела), 2-я контрольная группа – 30-кратное введение 0,9%-го раствора NaCl; 3-я опытная группа – 30-кратное воздействие гипоксической гипоксии на высоте 7000 м в течение 1 ч и введение мексидола (50 мг/кг массы тела), 3-я контрольная группа – 30-кратное воздействие нормоксии в течение 1 ч в барокамере с введением 0,9%-го раствора NaCl. По завершении тренировочных режимов все опытные и контрольные группы подвергались тестовому экспериментальному воздействию – однократной гипоксической гипоксии тяжелой интенсивности в течение 1 ч, соответствующей подъему на высоту 8000 м.

До начала проведения эксперимента на протяжении недельной адаптации к условиям вивария все крысы находились в стандартных условиях содержания. Использование крыс в экспериментах осуществляли в соответствии с Европейской конвенцией по охране позвоночных животных, используемых в эксперименте, и Директивами – 86/609/ЕЕС. Обезболивание и умерщвление животных проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Гипоксическая гипоксия моделировалась при помощи барокамеры приточно-вытяжного типа. Создаваемое в барокамере разрежение воздуха в режиме тренировки соответствовало подъему на высоту 7000 м над уровнем моря (41,105 кПа; 308,3 мм рт. ст., гипоксия сильной интенсивности), а экспериментальное тестовое воздействие осуществлялось в течение 1 ч на высоте 8000 м (35,651 кПа; 267,4 мм рт. ст., гипоксия тяжелой интенсивности) [2].

Основанием для выбора гипоксии в качестве модели экспериментального воздействия послужило то, что данная биологическая модель относится к категории хорошо управляемых состояний. В таких условиях можно выявить взаимосвязь между кислородной недостаточностью и изменением гематологической картины крови у крыс [1]. Градация режимов гипоксического воздействия была основана на литературных данных: моделирование на высоте 4000 и 5000 м – гипоксия низкой и средней интенсивности, на высоте 6000 и 7000 м – гипоксия умеренно сильной и сильной интенсивности, на высоте 8000 м – гипоксия тяжелой интенсивности [2]. Тренировочный режим был подобран экспериментальным путем; после предварительного экспериментального исследования, в котором крысы подвергались 30-кратному воздействию гипоксической гипоксии на высоте 7000 м в течение 1 ч, выявлены активация сосудисто-тромбоцитарного и разнонаправленные изменения показателей коагуляционного звена системы гемостаза, однако признаков тромбоцитической готовности не зафиксировано.

Для коррекции гипоксических нарушений помимо тренировочного режима гипоксической гипоксии «сильной» интенсивности использовали фармакологическое средство – мексидол («Фармасофт», Москва), который вводили экспериментальным животным однократно внутривенно в дозе 50 мг/кг массы тела ежедневно в течение 30 дней. Дозы препаратов для крыс рассчитывали на основе среднетерапевтических норм для человека методом экстраполяции данных с применением констант биологической активности [3].

Кровь для исследования у животных хронического эксперимента забиралась под эфирным наркозом после окончания однократного экспериментального воздействия гипоксической гипоксии по завершении 30-дневных предварительных тренировочных циклов. Группы контрольных животных подвергались аналогичному воздействию, что и опытные, но в условиях нормоксии и нормобарии. Кровь для исследования забирали из печеночного синуса в объеме 5 мл. Все пробы крови стабилизировали 3,8%-м раствором цитрата натрия в соотношении 9:1.

Комплекс методик, позволяющий оценить состояние системы гемостаза, включал исследование агрегационной способности тромбоцитов, коагуляционного звена гемостаза, а также антикоагулянтной и фибринолитической активности крови. В качестве реагентов для оценки системы гемостаза были выбраны диагностические наборы фирмы «Технология-Стандарт» (Россия) с ис-

пользованием коагулометра «Минилаб» (Россия), «Trombostat-2» (Германия). Подсчет количества тромбоцитов периферической крови проводился при помощи гематологического анализатора Drew3 – PAC (Великобритания). Определение агрегационной активности тромбоцитов при помощи агрегометра «Биола» (Россия). Определение уровня антитромбина III проводилось при помощи спектрофотометра СФ-46 (Россия).

Все цифровые данные, полученные в ходе исследования, подвергались статистической обработке, и представлены в виде Ме [25–75 %], где Ме – медиана в выборочной совокупности, [25–75 %] – 25-й и 75-й процентиля. Достоверность различий оценивали при помощи непараметрического *U*-критерия Манна–Уитни. Различия считали достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из представленных в таблице данных видно, что после многократного изолированного воздействия гипоксической гипоксии в плазме крови регистрировалась «картина» активации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, характеризующаяся ростом количества тромбоцитов на 12 % ($p < 0,001$), а также агрегации тромбоцитов с индуктором АДФ на 47 % ($p < 0,001$). При этом коагуляционное звено характеризовалось восстановлением большинства параметров к исходному уровню, а именно гипокоагуляцией по внутреннему и внешнему путям свертывания, что подтверждалось удлинением активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) на 9 % ($p < 0,01$) и протромбинового времени (ПВ) на 10 % ($p < 0,05$), гипокоагуляцией на конечном этапе свертывания – увеличение времени полимеризации растворимых фибрин-мономерных комплексов (ВПФМ) на 43 % ($p < 0,001$), повышение концентрации фибриногена на 25 % ($p < 0,01$), снижение уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) на 56 % ($p < 0,01$). Антикоагулянтная активность плазмы возрастала на 34 % ($p < 0,001$), а фибринолитическая активность, оцениваемая по спонтанному лизису эуглобулинов, – на 19 % ($p < 0,05$).

Экспериментальные данные позволяют предположить, что применение тренировочного режима гипоксической гипоксии в течение 30 дней способствует повышению резистентности организма к дефициту кислорода, что, в частности, со стороны системы гемостаза проявляется снижением риска развития тромбообразования.

Анализ данных, зарегистрированных в ходе исследования системы гемостаза после много-

кратного изолированного применения мексидола, выявил угнетение показателей сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза, что проявлялось снижением количества тромбоцитов на 7 % ($p < 0,001$) по сравнению с группой контрольных животных. Статистически значимых различий в опытной и контрольной группах по агрегационной активности тромбоцитов зафиксировано не было. В коагуляционном звене выявлены разнонаправленные изменения показателей системы гемостаза. На фоне гиперкоагуляции по внутреннему пути (укорочение АПТВ на 9 %, $p < 0,01$) отмечалась гипокоагуляция по внешнему пути и на конечном этапе свертывания крови (удлинение ПВ на 11 % ($p < 0,001$), тромбинового времени (ТВ) на 25 % ($p < 0,001$), ВПФМ на 24 % ($p < 0,001$)). Кроме того, в плазме крови регистрировалось снижение уровня РФМК на 25 % ($p < 0,01$), а также содержания фибриногена на 33 % ($p < 0,001$) по сравнению с группой контрольных животных. Кроме того, у экспериментальных животных зафиксировано снижение содержания антитромбина III и антитромбинового резерва плазмы на 11 % ($p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно), а также повышение фибринолитической активности крови на 40 % ($p < 0,001$).

Состояние системы гемостаза, зарегистрированное после окончания 30-дневного цикла приема мексидола и однократного воздействия гипоксической гипоксии тяжелой интенсивности, характеризуется угнетением показателей сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза при сохраняющейся гиперкоагуляции по внутреннему пути свертывания, наличием повышенного уровня РФМК, компенсирующегося более высокой фибринолитической активностью плазмы крови.

Анализ данных, полученных в ходе экспериментов по воздействию на коагуляционную активность сочетанного многократного воздействия гипоксической гипоксии и мексидола, показал наличие у лабораторных животных лишь гипокоагуляции на конечном этапе свертывания, что подтверждалось удлинением ТВ на 21 % ($p < 0,001$). Стоит также отметить, что по результатам экспериментального воздействия происходило увеличение антитромбинового резерва плазмы на 17 % ($p < 0,01$). Остальные исследуемые показатели системы гемостаза оставались на уровне контрольных величин. Таким образом, предварительное тридцатидневное сочетанное воздействие мексидола и гипоксии приводит к развитию устойчивой долговременной адаптации, сопровождающейся полноценным восстановлением параметров системы гемостаза до уровня контрольных групп животных.

Таблица

Показатели системы гемостаза плазмы крови крыс после изолированного и сочетанного воздействий гипоксической гипоксии и мексидола

Показатель	Ежедневное предварительное 30-кратное тренировочное воздействие + гипоксия (8000 м, 1 ч) на 31-й день					
	Гипоксия (7000 м, 1 ч)			Мексидол		
	Опыт (n = 10)	Контроль (n = 10)	Опыт (n = 10)	Контроль (n = 10)	Опыт (n = 10)	Контроль (n = 10)
Содержание тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	540,0 [532,0–554,0]***	484,0 [420,5–515,8]	471,0 [456,9–489,0]***	504,0 [494,0–516,5]	517,5 [513,5–524,5]	498,5 [496,3–506,0]
Индукционная АДФ-агрегация тромбоцитов, макс. значение	36,5 [31,3–38,9]***	29,9 [26,9–30,2]	20,1 [19,4–24,3]	23,9 [22,0–27,6]	18,4 [17,9–23,1]	23,1 [21,0–25,8]
АПТВ, с	17,4 [16,7–18,3]**	15,9 [15,6–16,7]	14,8 [14,2–15,6]**	16,2 [16,0–16,7]	16,7 [16,5–17,7]	15,7 [15,1–15,9]
Протромбиновое время, с	32,0 [30,5–36,8]*	29,0 [28,3–29,4]	31,2 [30,1–33,0]***	28,0 [27,6–28,9]	29,2 [28,0–30,6]	29,9 [29,3–30,6]
Тромбиновое время, с	41,8 [39,3–46,4]	36,7 [35,2–39,4]	40,8 [38,2–41,4]***	32,7 [30,5–33,7]	35,7 [35,0–37,6]***	29,6 [28,6–32,6]
ВПФМ, с	71,6 [67,7–74,9]***	50,1 [49,2–51,3]	71,6 [65,0–76,5]***	57,8 [54,4–60,5]	51,6 [50,5–53,4]	57,5 [54,0–58,8]
Содержание фибриногена, г/л	2,0 [1,8–2,3]**	1,6 [1,5–1,6]	1,4 [1,2–1,5]***	2,1 [2,0–2,2]	2,3 [2,1–2,3]	2,8 [2,7–2,8]
Содержание РФМК, мг/100 мл	3,0 [3,0–3,6]***	6,8 [6,5–7,0]	3,0 [3,0–3,0]**	4,0 [3,4–4,5]	4,0 [3,0–4,0]	4,0 [3,5–4,0]
Содержание Антитромбина III, %	117,5 [113,8–124,3]***	88,0 [85,6–91,3]	89,0 [88,0–91,0]**	100,0 [96,0–102,5]	99,0 [95,0–101,5]	102,0 [99,0–104,5]
Антитромбиновый резерв плазмы, %	104,5 [94,3–107,5]	87,1 [84,8–94,2]	94,8 [93,4–97,9]***	106,7 [101,4–112,8]	134,5 [130,9–144,5]**	115,5 [113,7–123,6]
Спонтанный эритроцитарный фибринолиз, мин	585,0 [570,0–660,0]*	600,0 [600,0–630,0]	360,0 [345,0–375,0]***	600,0 [597,5–607,5]	590,0 [540,0–630,0]	600,0 [595,0–660,0]

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от соответствующих показателей группы контроля: * – при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$; *** – при $p < 0,001$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

После завершения 30-кратного ежедневного цикла изолированных воздействий гипоксии сильной интенсивности в ответ на однократное воздействие гипоксической гипоксии тяжелой интенсивности отмечается восстановление параметров коагуляционного звена системы гемостаза к исходному уровню показателей у крыс. 30-дневный курсовой прием мексидола в дозе 50 мг/кг массы тела в ответ на однократное воздействие гипоксической гипоксии тяжелой интенсивности приводит к нормализации показателей сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза. Предварительное комбинированное 30-кратное ежедневное воздействие гипоксической гипоксии сильной интенсивности и курсового приема мексидола сопровождается, в ответ на однократное воздействие гипоксической гипоксии тяжелой интенсивности, восстановлением показателей гемостазиологического профиля до уровня, зарегистрированного у крыс контрольной группы. Это подтверждается отсутствием активации системы тромбоцитарного, коагуляционного гемостаза и признаков тромбоинемии, а также характерным увеличением антитромбинового резерва плазмы крови в группе опытных животных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Значение индивидуальной устойчивости к гипоксии для коррекции последствий черепно-мозговой травмы // Рос. физиол. журн. 2003. 89. (8). 919–925.
2. Мамадалиева Н.И., Саатов Т.С., Хайбуллина З.Р., Умеров О.И. Влияние фармакоррекции на активность ферментов защиты от активных форм кислорода в сердце при адаптации к гипоксии различной интенсивности и длительности // Вестн. НГПУ. 2014. (1). 222–231.
3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Ред. Р.У. Хабриев. М.: Медицина, 2005. 832 с.
4. Стратуенко Е.Н., Петухова Н.Ф. Поиск средств фармакологической коррекции гипоксических состояний // Вестн. БГУ. 2012. 4. (2). 232–234.
5. Шахматов И.И., Киселев В.И., Вдовин В.М. Состояние системы гемостаза при различных видах гипоксического воздействия // Бюл. СО РАМН. 2010. (2). 131–137.
6. Edmunds N.J., Marshall J. A role for adenosine A1 receptors in the regulation of hindlimb oxygen consumption during graded systemic hypoxia in the rat // J. Physiol. Proc. 2000. (5). 15–16.
7. Holliss B.A. Physiological and performance adaptations to altitude and hypoxic training: thesis or dissertation... PhD in Sport and Health Sciences. Exeter, 2014. 231 p.
8. Row B.W. Intermittent hypoxia and cognitive function: Implications from chronic animal models // Adv. Exp. Med. Biol. 2007. 618. 51–67.
9. Schobersberger W., Hoffmann G., Gunga H. Interaktionen von Hypoxie und Hamostase – Hypoxie als prothrombotischer Faktor in der Hohe? // Wien. Med. Wochenschr. 2009. 155. (7–8). 157–162. [In German].

ISOLATED AND COMBINED EFFECTS OF MEXIDOL AND HYPOXIA ON HEMOSTASIS IN RATS

Svetlana Valeryevna MOSKALENKO¹, Igor Il'ich SHAKHMATOV^{1,2},
Natalia Aleksandrovna LYCHEVA^{1,2}, Vladimir Yuryevich NIKOLAEV^{1,2},
Alexandr Aleksandrovich BLAZHKO¹

¹ *Altai State Medical University of Minzdrav of Russia*
656038, Barnaul, Lenin av., 40

² *Institute of Physiology and Fundamental Medicine*
630117, Novosibirsk, Timakov str., 4

Objective: To analyze the adaptation of the hemostatic system response to hypoxia in rats after training cycles of mexidol administration and hypoxia exposure. Material and Methods: We used male rats (60 animals) of Wistar line. Training cycles consist of 30-fold daily «rise» in the pressure chamber (7,000 m – 1 h), 30x mexidol administration to animals (50 mg/kg), combined effect modes. Upon completion of the training mode, all groups of laboratory animals were exposed to experimental test – a single «step-up» in the pressure chamber (8,000 m – 1 h) to assess the haemostatic system adaption to each of the training modes. Results and discussion. The recovery of coagulation parameters link to the original level has been revealed in the control rats after the 30-day cycle of hypoxia, the depression of indicators of vascular platelet link has been detected after the course of mexidol administration. The combined previous exploration was accompanied by the complete recovery of all parameters of haemostatic system in rats.

Key words: hemostasis, hypoxia, mexidol.

Moskalenko S.V. – student, e-mail: sunrisemsv@gmail.com

Shakhmatov I.I. – doctor of medical sciences, associate professor, senior researcher, e-mail: iish59@yandex.ru

Lycheva N.A. – candidate of biological sciences, junior researcher, e-mail: natalia.lycheva@yandex.ru

Nikolaev V.Yu. – candidate of medical sciences, junior researcher, e-mail: nvull@mail.ru

Blazhko A.A. – lecturer of the chair for normal physiology, e-mail: blazhko_1990@mail.ru

ОСОБЕННОСТИ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА, АДРЕНОРЕАКТИВНОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ И СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В КРОВИ НА ФОНЕ СТИМУЛЯЦИИ ЦЕНТРАЛЬНЫХ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ СИСТЕМ

Евгения Владимировна КУРЬЯНОВА, Андрей Валерьевич ТРЯСУЧЕВ,
Виктор Олегович СТУПИН, Давид Львович ТЕПЛЫЙ

*Астраханский государственный университет
414000, г. Астрахань, пл. Шаумяна, 1*

Изучали показатели variability сердечного ритма (ВСР), β -адренореактивность эритроцитов (β -АРЭ), уровень продуктов перекисного окисления липидов, каталазную активность крови и их изменения при остром стрессе у самцов нелинейных крыс на фоне активации нейромедиаторных систем, которую вызывали введением соответствующих препаратов: норадренергической системы (НАС) – мапротилина (10 мг/кг), серотонинергической системы (СРС) – 5-гидрокситриптофана (50 мг/кг) и флуоксетина (3 мг/кг), дофаминергической системы (ДФС) – леводопы и амантадина (по 20 мг/кг). Во всех сериях со стимуляцией нейромедиаторных систем (особенно СРС) у крыс в покое зарегистрированы в разной степени рост частоты сердечного ритма (ЧСР), индекса напряжения (ИН), снижение мощности волн спектра ВСР, прирост β -АРЭ, а также уменьшение фонового уровня продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-РП) в плазме. Реакция на острый стресс наиболее близка к контрольной у крыс со стимуляцией НАС, но проявляется в более резком повышении ЧСР, ИН, снижении мощности волн ВСР, уменьшении β -АРЭ при малых сдвигах в свободнорадикальном балансе крови. У крыс со стимуляцией СРС и ДФС реакция на стресс отличается от контрольной и заключается в снижении ЧСР и ИН. На фоне активации СРС высокой ригидности ритма сердца соответствуют высокая β -АРЭ и рост уровня ТБК-РП в плазме крови, а при стимуляции ДФС высокой variability ритма сердца соответствует снижение β -АРЭ и каталазной активности плазмы. Таким образом, стимуляция нейромедиаторных систем существенно модифицирует ВСР, β -АРЭ и свободнорадикальный баланс крови в покое и их стресс-индуцированные изменения, причем прослеживается как некоторое сходство, так и выраженная специфичность эффектов активации каждой из нейромедиаторных систем.

Ключевые слова: variability сердечного ритма, адренореактивность эритроцитов, норадренергическая система, серотонинергическая система, дофаминергическая система, свободнорадикальный баланс, острый стресс.

Исследование механизмов стресса остается актуальным в значительной мере из-за их тесной связи с функциями мозга и основных систем жизнеобеспечения организма. Известно, что в развитии стресс-реакции задействованы в первую очередь нейроэндокринные центры и норадренергические структуры мозга, симпатoadrenalовая система [12]. Но при стрессе происходит активация и других нейромедиаторных систем (серотонинергической, дофаминергической) [5, 12]. Кроме того, стресс может развиваться на фоне сформировавшегося дисбаланса медиато-

ров при повышенной или сниженной активности той или иной нейромедиаторной системы. Часто в качестве критериев развития стресс-реакции рассматривают изменения сердечного ритма, интенсивности свободнорадикальных процессов [5, 8, 9, 12]. Однако данных об особенностях их стресс-индуцированных изменений при активации различных нейромедиаторных систем крайне мало [9], хотя есть сведения, что она может приводить к изменению частоты сердечного ритма (ЧСР), параметров variability сердечного ритма (ВСР), показателей системы крови [3, 4, 19].

Курьянова Е.В. – д.б.н., доцент, проф. кафедры физиологии, морфологии, генетики и биомедицины,
e-mail: lyzevk@rambler.ru

Трясучев А.В. – аспирант кафедры физиологии, морфологии, генетики и биомедицины,
e-mail: trundval@mail.ru

Ступин В.О. – аспирант кафедры физиологии, морфологии, генетики и биомедицины,
e-mail: neverforgettoday@bk.ru

Теплый Д.Л. – д.б.н., проф., зав. кафедрой физиологии, морфологии, генетики и биомедицины,
e-mail: physiology-agu@mail.ru

При анализе стресс-индуцированных изменений функций очень важно выяснить, сопряжены ли они с повышенной активностью регуляторного аппарата либо имеет место изменение адренорецепции на клеточном уровне. Для этого можно применить метод оценки β -адренореактивности эритроцитов (β -АРЭ) [14]. Экспериментальных работ, в которых состояние организма с дисбалансом нейромедиаторных систем в покое и при остром стрессе оценивалось бы по изменениям ВСР и β -АРЭ, в литературе практически нет, но потребность в них имеется [19]. В связи с этим целью нашей работы стал анализ показателей ВСР, свободнорадикального баланса крови, β -АРЭ и их изменений при остром стрессе на фоне стимуляции основных нейромедиаторных систем мозга у нелинейных крыс.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования выполнены на самцах ($n = 116$) нелинейных крыс в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 № 755) и Европейской конвенцией по защите экспериментальных животных. Животные содержались в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и корму. Эксперименты проведены в осенне-зимний период.

Повышение активности нейромедиаторных систем создавали введением препаратов, влияющих на синтез и обратный захват соответствующих медиаторов, с учетом данных литературы [6]. Для стимуляции норадренергической системы (группа СНАС, $n = 36$) применяли мапротилин (10 мг/кг массы тела (м. т.)) [16], для серотонинергической системы (группа ССРС, $n = 24$) – комбинацию 5-гидрокситриптофана (50 мг/кг м. т.) и флуоксетина (3 мг/кг м. т.) [17, 19, 22], для дофаминергической системы (группа СДФС, $n = 24$) – сочетание 3,4-дигидрокси-L-фенилаланина (леводопы) и амантадина (по 20 мг/кг м. т.) [15, 18]. Все препараты производства «Sigma» (Германия) вводили внутривенно четырехкратно. Контрольные животные ($n = 32$) получали инъекции физиологического раствора в дозе 1 мл/кг м. т.

Часть животных каждой группы подвергалась острому эмоциональному стрессу по методике [8, 9], сочетающей одночасовую иммобилизацию крыс в пеналах из плексигласа с электрокожным раздражением хвоста по стохастической схеме пороговыми значениями переменного тока (4–6 В, 50 Гц) пятикратно с длительностью каждой стимуляции 5 с.

ЭКГ регистрировали на аппаратно-программном комплексе «Варикард» («Рамена», Россия) у бодрствующих крыс, без фиксации, за исключением ситуации стресса, когда регистрация велась у животных, находящихся в пеналах. Для отведения сигнала использовали миниатюрные электроды-зажимы при местном обезболивании лидокаином [8, 9]. Анализ ВСР выполняли на фрагментах из 350 R-R-интервалов в программе «ИСКИМ6» («Рамена», Россия). Рассчитывали ЧСР, индекс напряжения (ИН) [2]: $ИН = (АМо / 2 \times \Delta X \times Мо) \times (50/7,8) \times 1000$, где АМо – количество кардиоинтервалов, соответствующих модальному классу, выраженное в процентах от общего объема выборки; ΔX – разница между максимальным и минимальным значениями в динамическом ряду R-R-интервалов, преобразованных в NN-интервалы кардиоинтервалограммы; Мо – наиболее часто встречающееся значение кардиоинтервала в анализируемой кардиоинтервалограмме. Спектральный анализ ВСР выполняли в высокочастотном (HF; 0,9–3,0 Гц), низкочастотном (LF; 0,32–0,9 Гц) и сверхнизкочастотном (VLF; 0,17–0,32 Гц) диапазонах с определением абсолютной мощности волн ($мс^2$) и расчетом индекса централизации (IC): $IC = (LF + VLF)/HF$ [8, 9]. ВСР исследовали в состоянии спокойного бодрствования (до и после завершения введения препаратов), на 15-й и 60-й минутах острого стресса.

β -АРЭ определяли по методике [14] в исходном состоянии, после завершения введения препаратов, а также после процедуры стрессирования. Кровь для анализа забирали из хвостовой вены с помощью капиллярной микропипетки, в качестве антикоагулянта использовали гепарин [11].

У части животных каждой группы из показателей свободнорадикального баланса определяли уровень продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-РП, нмоль/л), по [13], каталазную активность плазмы крови (мккат/л) и эритроцитов (мккат/мл эритроцитарной массы) – по методике [7]. Кровь забирали при декапитации животных под нембуталовым наркозом (40 мг/кг м. т.) через 1–1,5 ч после последнего введения препаратов в состоянии спокойного бодрствования и через 30 мин после завершения острого стресса.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m), и представляли в виде $M \pm m$. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным табл. 1, средние значения показателей ВСР крыс контрольной и опытных групп до введения препаратов существенно не различались и соответствовали ранее полученным данным [9]. Введение физиологического раствора мало повлияло на исследуемые показатели животных. Стимуляция НАС привела к повышению средней ЧСР на 8,2 % ($p < 0,05$), а также вызвала тренд к росту ИН при снижении мощности LF-волн. Наряду с небольшим усилением напряженности ритма сердца наблюдалось увеличение β -АРЭ на 22,8 % ($p < 0,001$) (см. табл. 1). В серии с активацией СРС рост ЧСР оказался более значительным – до 15,5 % ($p < 0,001$) от исходного уровня. Значения ИН в покое увеличились почти в 10 раз ($p < 0,001$) и находились в пределах 220–270 отн. ед. Это определялось падением мощности волн во всех спектральных диапазонах: HF – в 9 раз, LF – в 15,6 раза и VLF – в 19 раз ($p < 0,01$, $p < 0,001$). В спектре стали преобладать HF-волны (более 60 % от суммарной мощности), поэтому IC снизился почти в 3 раза ($p < 0,001$). При столь значительном росте напряженности сердечного ритма β -АРЭ увеличилась на 26,2 % ($p < 0,001$) и по абсолютным значениям оказалась самой высокой среди всех опытных групп (см. табл. 1). Стимуляция ДФС также вызвала тахикардию с ростом ЧСР в сред-

нем на 14,5 % ($p < 0,001$) и повышение ИН в 2,6 раза ($p < 0,01$) (см. табл. 1). Увеличение ИН было вызвано снижением мощности HF- и LF-волн в 2 и 1,7 раза ($p < 0,01$) соответственно. Наряду с повышением ригидности ритма сердца средняя β -АРЭ также увеличилась, но только на 15,7 % ($p < 0,01$).

Таким образом, во всех сериях с моделированием повышенной активности нейромедиаторных систем мозга у крыс в покое в той или иной мере были выражены рост ЧСР, ИН, снижение мощности волн спектра ВСР и прирост β -АРЭ по сравнению как с исходным состоянием, так и с контролем. Самые высокие величины ЧСР, ИН и β -АРЭ зарегистрированы на фоне стимуляции СРС, при активации НАС в большей мере изменялась β -АРЭ, а на фоне стимуляции ДФС был сильнее выражен рост ЧСР и изменения параметров ВСР.

Кроме того, обнаружено, что у крыс с моделированием повышенной активности нейромедиаторных систем мозга уровень ТБК-РП в плазме крови в 2–3 раза меньше ($p < 0,001$), чем у контрольных животных (табл. 2), причем самые низкие величины характерны для крыс со стимуляцией СРС. Каталазная активность плазмы у крыс большинства групп соответствовала ранее полученным данным [8], но была увеличена в серии со стимуляцией ДФС (почти в 2 раза, $p < 0,001$). Каталазная активность эритроцитов превышала контрольные значения на фоне активации СРС

Таблица 1

Показатели ВСР и β -АРЭ нелинейных крыс при стимуляции центральных нейромедиаторных систем

Показатель	Состояние	Контроль ($n = 32$)	Стимуляция НАС ($n = 36$)	Стимуляция СРС ($n = 24$)	Стимуляция ДФС ($n = 24$)
ЧСР, уд./мин	До введения	344,0 $\pm$ 8,3	320,9 $\pm$ 8,6	336,9 $\pm$ 8,4	329,0 $\pm$ 6,5
	После введения	328,9 $\pm$ 7,7	347,3 $\pm$ 8,3*	389,3 $\pm$ 12,0***, ^^	376,8 $\pm$ 9,1***, ^^
ИН, отн. ед.	До введения	27,5 $\pm$ 3,3	36,5 $\pm$ 3,5	26,4 $\pm$ 3,7	21,9 $\pm$ 2,3
	После введения	30,9 $\pm$ 4,7	46,8 $\pm$ 5,4	242,4 $\pm$ 28,6***, ^^	56,5 $\pm$ 10,6**
HF, мс ²	До введения	8,2 $\pm$ 1,6	7,9 $\pm$ 0,9	8,9 $\pm$ 0,8	10,6 $\pm$ 0,9
	После введения	8,9 $\pm$ 1,9	7,5 $\pm$ 1,2	1,0 $\pm$ 0,2***, ^^	5,4 $\pm$ 0,6***
LF, мс ²	До введения	6,9 $\pm$ 0,7	4,1 $\pm$ 0,5	7,8 $\pm$ 0,8	7,1 $\pm$ 0,7
	После введения	5,3 $\pm$ 1,1	3,3 $\pm$ 0,5	0,5 $\pm$ 0,1***, ^^	4,3 $\pm$ 0,7**
VLF, мс ²	До введения	6,6 $\pm$ 0,7	3,7 $\pm$ 0,5	5,7 $\pm$ 0,7	4,8 $\pm$ 0,6
	После введения	5,5 $\pm$ 1,0	4,4 $\pm$ 0,8	0,3 $\pm$ 0,1***, ^^	4,0 $\pm$ 0,7
IC, отн. ед.	До введения	2,4 $\pm$ 0,3	1,2 $\pm$ 0,1	2,0 $\pm$ 0,2	1,4 $\pm$ 0,2
	После введения	1,4 $\pm$ 0,2	1,4 $\pm$ 0,2	0,7 $\pm$ 0,1***, ^^	1,7 $\pm$ 0,2
β -АРЭ, отн. ед.	До введения	37,9 $\pm$ 2,5	48,2 $\pm$ 1,5	49,2 $\pm$ 1,2	47,0 $\pm$ 1,3
	После введения	42,2 $\pm$ 2,3	59,2 $\pm$ 1,3***, ^^	62,1 $\pm$ 1,4***, ^^	54,4 $\pm$ 1,8***, ^^

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3 обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей до введения препарата (* – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$) и группы контроля (^ – при $p < 0,05$, ^^ – при $p < 0,01$, ^^ – при $p < 0,001$).

Таблица 2

Показатели свободнорадикального баланса крови крыс со стимуляцией центральных нейромедиаторных систем в покое и при остром стрессе

Показатель	Группа	Спокойное бодрствование	Острый стресс
Содержание ТБК-РП в плазме, нмоль/л	Контроль	1,4 ± 0,3	1,9 ± 0,3
	СНАС	0,6 ± 0,1 ^^^	0,6 ± 0,1 ^
	ССРС	0,4 ± 0,1 ^^^	0,7 ± 0,1 ++, ^
	СДФС	0,5 ± 0,1 ^^^	0,6 ± 0,1
Каталазная активность плазмы, мккат/л	Контроль	51,7 ± 4,0	144,5 ± 27,7 ++
	СНАС	49,7 ± 6,3	47,8 ± 4,8 ^
	ССРС	60,6 ± 10,0	50,4 ± 6,0
	СДФС	101,7 ± 6,9 ^^^	59,2 ± 9,0 ++
Каталазная активность эритроцитов, мккат/мл эритроцитарной массы	Контроль	240,0 ± 8,0	281,9 ± 7,4 ++
	СНАС	249,0 ± 8,6	307,8 ± 2,1 +++
	ССРС	335,1 ± 1,0 ^^^	311,6 ± 3,0 +++
	СДФС	308,3 ± 4,3 ^^^	313,5 ± 1,3

Примечание. Здесь и в табл. 3 в группах «Контроль» – по 16 особей, в опытных группах – по 6 особей в каждом состоянии; обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей в состоянии спокойного бодрствования (+ – при $p < 0,05$, ++ – при $p < 0,01$, +++ – при $p < 0,001$).

и ДФС (на 28 и 40 % соответственно, $p < 0,001$). Иными словами, при активации нейромедиаторных систем происходили изменения не только ВСР и β -АРЭ, но и показателей свободнорадикального баланса крови в виде значительного уменьшения фонового уровня ТБК-РП в плазме крови. При активации СРС и ДФС зафиксирован самый низкий уровень ТБК-РП в плазме и высокие значения каталазной активности эритроцитов и плазмы крови, в то время как на фоне стимуляции НАС каталазная активность крови была близка к контрольной.

Острый стресс вызвал у крыс контрольной группы повышение ЧСР на 25–19 % ($p < 0,001$) (табл. 3). ИН проявил тенденцию к росту (почти на треть) только на 15-й минуте стресса, практически нормализовавшись к 60-й минуте. Данная динамика определялась тем, что на 15-й минуте стресса в той или иной мере снизилась мощность волн всех спектральных диапазонов, особенно VLF (в 2,6 раза, $p < 0,01$), но к 60-й минуте мощность HF- и VLF-волн достигла дострессовых значений, а LF-волн – выросла почти на 50 %, что согласуется с ранее полученными данными [8] и свидетельствует о фазном изменении параметров ВСР в ходе острого стресса. При характерном стресс-индуцированном росте ЧСР и ИН у крыс по завершении стрессирования обнаружено уменьшение β -АРЭ на 22 % ($p < 0,05$), что говорит о снижении способности β -адреноблокатора повышать стойкость мембран эритроцитов в условиях стресса, когда реализуются эффекты КА, с учетом данных [14].

У крыс со стимуляцией НАС стрессорный прирост ЧСР составил 25–33,5 % ($p < 0,001$), ИН – 2,4–2,1 раза ($p < 0,01$), пик тахикардии и повышения ИН также пришелся на 15-ю минуту стресса. Однако, в отличие от контроля, ЧСР в ходе всего стрессирования превышала 400 уд./мин, ИН – 100 отн. ед., т. е. высокая напряженность регуляторных механизмов при стрессе была достаточно стойкой. Ригидность ритма сердца проявилась в снижении мощности HF-волн в 2,5–2 раза ($p < 0,1$), а также в тренде к уменьшению мощности медленных волн в начале стресса. При высокой ригидности ритма сердца β -АРЭ, как и у крыс контрольной группы, снизилась по сравнению со значениями при спокойном бодрствовании на 14 % ($p < 0,05$).

В серии со стимуляцией СРС у крыс, имевших в состоянии спокойного бодрствования высокую ЧСР и напряженный ритм сердца, в ситуации острого стресса ЧСР снизилась на 6–10 %, ИН – на 19–38 % ($p < 0,2$). То есть напряженность ритма сердца при стрессе несколько ослабела, но ИН оставался значительно выше 100 отн. ед., мощности всех волн спектра – очень низкими (около 1 мс² и ниже). Тем не менее в пределах таких низких величин прослеживался тренд к некоторому повышению мощности LF-волн (от 0,5 до 0,8 мс²) и VLF-волн (от 0,3 до 0,5 мс²), что привело к увеличению IC ($p < 0,05$). При этом у крыс со стимуляцией СРС после стресса обнаружена тенденция к повышению β -АРЭ на 10 %, а значения показателя были самыми высокими среди всех обследованных групп.

Таблица 3

Изменения параметров ВСР и β -АРЭ крыс со стимуляцией центральных нейромедиаторных систем в условиях острого стресса

Показатель	Группа	Спокойное бодрствование	15-я минута стресса	60-я минута стресса
ЧСР, уд./мин	Контроль	328,9 ± 7,7	412,3 ± 13,9 ⁺⁺⁺	392,0 ± 7,7 ⁺⁺⁺
	СНАС	345,2 ± 7,4	441,0 ± 13,6 ⁺⁺⁺	431,5 ± 18,7 ⁺⁺⁺
	ССРС	380,5 ± 21,9 ^{^^^}	357,5 ± 20,5	343,8 ± 29,2
	СДФС	380,6 ± 13,5 ^{^^^}	348,3 ± 25,0	356,5 ± 14,9
ИН, отн. ед.	Контроль	30,9 ± 4,7	42,2 ± 5,2	30,9 ± 3,6
	СНАС	49,7 ± 7,9	119,3 ± 35,4 ⁺⁺⁺ , ^{^^}	104,5 ± 35,8 ⁺⁺ , ^{^^}
	ССРС	236,5 ± 37,8 ^{^^^}	191,0 ± 49,4 ^{^^}	147,1 ± 63,3 ^{^^}
	СДФС	70,5 ± 18,9	28,9 ± 10,7	15,4 ± 5,3 ⁺ , [^]
HF, мс ²	Контроль	8,9 ± 1,9	6,3 ± 0,9	8,1 ± 1,5
	СНАС	10,5 ± 3,5	4,0 ± 1,5	5,5 ± 2,9
	ССРС	1,1 ± 0,2 ^{^^^}	1,1 ± 0,2 ^{^^^}	1,3 ± 0,4 ^{^^^}
	СДФС	4,5 ± 1,0	19,2 ± 7,7 [^]	13,3 ± 2,5 ⁺⁺ , [^]
LF, мс ²	Контроль	5,3 ± 1,1	3,8 ± 0,6	7,7 ± 1,4
	СНАС	3,2 ± 0,9	1,2 ± 0,3	2,5 ± 1,0
	ССРС	0,5 ± 0,2 ^{^^}	0,7 ± 0,2 ^{^^}	0,8 ± 0,3 ^{^^}
	СДФС	3,6 ± 1,0	20,7 ± 9,3 ⁺⁺ , ^{^^}	12,9 ± 3,0 ⁺
VLF, мс ²	Контроль	5,5 ± 1,0	2,1 ± 0,4 ⁺⁺	5,8 ± 1,3
	СНАС	4,1 ± 1,2	1,5 ± 0,4	3,7 ± 1,9
	ССРС	0,3 ± 0,1 ^{^^^}	0,5 ± 0,2 [^]	0,5 ± 0,2 ^{^^}
	СДФС	3,3 ± 1,2	11,2 ± 4,5 ⁺⁺ , ^{^^^}	7,9 ± 2,1 ⁺⁺
IC, отн. ед.	Контроль	1,4 ± 0,2	1,3 ± 0,2	1,9 ± 0,3
	СНАС	1,6 ± 0,5	1,0 ± 0,3	1,5 ± 0,3
	ССРС	0,7 ± 0,1 ^{^^}	1,0 ± 0,2	1,1 ± 0,4 ⁺
	СДФС	1,4 ± 0,2	1,5 ± 0,3	1,5 ± 0,3
β -АРЭ, отн. ед.	Контроль	42,2 ± 2,2	–	32,9 ± 4,0 ⁺
	СНАС	60,0 ± 2,2 ^{^^^}	–	51,5 ± 4,1 ⁺ , ^{^^}
	ССРС	61,1 ± 2,6 ^{^^^}	–	67,3 ± 3,7 ^{^^^}
	СДФС	58,7 ± 1,3 ^{^^^}	–	46,4 ± 2,9 ⁺⁺⁺ , [^]

В условиях повышенной активности ДФС ЧСР в покое была высокой, при стрессе, как и в предыдущей серии, произошло ее снижение на 8,5–6,3 % ($p < 0,2$). ИН также уменьшился, но весьма значительно – в 2,8–5,4 раза ($p < 0,05$), и на 60-й минуте были зарегистрированы самые низкие его величины (от 10 до 20 отн. ед.) из всех серий эксперимента. Причина в том, что у крыс со стимуляцией ДФС при стрессе быстро и значительно нарастала вариабельность кардиоинтервалов во всех спектральных диапазонах, особенно в LF (в 5,8–3,4 раза, $p < 0,01$) и VLF (в 3,6–2,4 раза, $p < 0,05$). Несмотря на такие особенности стресс-индуцированных изменений ЧСР и ВСР, у крыс этой серии после завершения стрессирования так же, как и у животных контрольной группы, зафиксировано снижение β -АРЭ на 21 % от уровня в покое ($p < 0,001$).

Таким образом, по направленности изменений реакция на стресс у крыс со стимуляцией НАС была близка к контрольной. У животных обеих групп наблюдался рост ЧСР, ИН, снижение мощности волн ВСР и β -АРЭ, хотя сильнее изменения ВСР проявлялись у крыс с активацией НАС и у них же были выше стрессорные значения ЧСР, ИН и β -АРЭ. У крыс со стимуляцией СРС и ДФС реакция на стресс существенно отличалась от описанной выше, так как ЧСР и ИН при стрессе уменьшились, но на фоне активации СРС мощность волн ВСР оставалась очень низкой, а β -АРЭ – высокой, в то время как на фоне стимуляции ДФС мощность волн ВСР резко нарастала, а β -АРЭ снизилась и стала наиболее близкой к контрольным цифрам.

При определении показателей свободнорадикального баланса крови в условиях стресса

(см. табл. 2) установлено, что у крыс контрольной группы имел место тренд к повышению уровня ТБК-РП в плазме на треть, рост каталазной активности эритроцитов (на 17 %, $p < 0,01$) и плазмы (в 2,8 раза, $p < 0,01$). У крыс со стимуляцией НАС содержание ТБК-РП и каталазная активность в плазме оставались довольно низкими, но увеличилась каталазная активность эритроцитов (на 23 %, $p < 0,001$). На фоне стимуляции СРС повысилась концентрация ТБК-РП в плазме крови (на 75 %, $p < 0,01$) при уменьшении каталазной активности эритроцитов (на 7 %, $p < 0,01$), а у крыс с активацией ДФС снизилась только каталазная активность плазмы (почти вдвое, $p < 0,01$). Иными словами, при остром стрессе у крыс со стимуляцией нейромедиаторных систем изменения параметров свободнорадикального баланса крови были выражены меньше, так как уровень ТБК-РП в плазме был в 2–3 раза, а каталазная активность плазмы – в 2–2,5 раза ниже, чем у контрольных животных.

Итак, фармакологические средства, примененные нами для моделирования повышенной активности основных нейромедиаторных систем мозга, оказали весьма выраженные эффекты, что можно было видеть в изменении как поведения животных (неопубликованные данные), так и висцеральных функций. Как следовало ожидать, ориентируясь на данные об эффектах норадреналина, серотонина, дофамина [3, 5, 6], стимуляция НАС, СРС и ДФС у крыс в состоянии спокойного бодрствования привела к росту ЧСР и напряженности ритма сердца. Межгрупповые различия можно представить так:

по ЧСР: $ССРС \geq СДФС \geq СНАС > \text{Контроль}$;

по ИН: $ССРС >>> СНАС = СДФС > \text{Контроль}$;

по мощности HF-волн: $\text{Контроль} > СНАС > ДФС >>> ССРС$.

То есть самые высокие величины ЧСР зарегистрированы при стимуляции СРС и ДФС, а самый напряженный ритм сердца с минимальной мощностью волн спектра ВРС – при активации СРС, что согласуется с данными других авторов [19, 20]. Полагаем, что при всех примененных экспериментальных моделях возрастала интенсивность обмена нейромедиаторов в ЦНС [6] и на периферии [4, 5, 19]. Это могло отразиться на ВРС через повышение активности надсегментарных и спинальных нервных центров, влияющих на работу сердца и тонус сосудов, через изменение взаимодействия нервных и гуморальных механизмов регуляции.

Введение в число определяемых показателей β -АРЭ позволило обнаружить его существенный рост при стимуляции нейромедиаторных систем

относительно исходного состояния и контроля: $ССРС \geq СНАС \geq СДФС >> \text{Контроль}$. То есть стимуляция каждой из нейромедиаторных систем привела к повышению способности мембран эритроцитов связывать β -адреноблокатор, что проявилось в росте устойчивости эритроцитов к осмотическому гемолизу, вероятно, через β -адренорецептор-опосредованные сигнальные каскады, приводящие к фосфорилированию мембранных белков эритроцитов [10, 14]. Поэтому рост ЧСР и ригидности ритма сердца в сочетании с увеличением β -АРЭ может расцениваться как свидетельство повышения адренореактивности организма экспериментальных животных, увеличения чувствительности адренорецепторов, локализованных в периферических тканях, с учетом данных [14].

При наличии однонаправленности прослеживалась также специфичность в изменениях ЧСР, ВРС и β -АРЭ при стимуляции каждой из нейромедиаторных систем. Наиболее высокие значения ЧСР, ИН и β -АРЭ зарегистрированы при стимуляции СРС, что может быть связано со способностью средних и высоких доз серотонина стимулировать выделение катехоламинов (КА) [5]. При активации НАС в большей мере изменялась β -АРЭ, нежели ЧСР и показатели ВРС, а на фоне стимуляции ДФС были сильнее выражены увеличение ЧСР и изменения параметров ВРС, нежели прирост β -АРЭ. Возможно, при повышении обмена норадреналина скорость процессов, приводящих к перестройке рецепции КА на мембранном уровне, выше, чем при интенсификации обмена дофамина, но это предположение требует экспериментальной проверки.

При моделировании повышенной активности нейромедиаторных систем наряду с ростом адренореактивности организма отмечено 2–3-кратное снижение фонового уровня продуктов перекисидации липидов в плазме крови, а при стимуляции СРС и ДФС – усиление антиоксидантной защиты крови в виде повышения ее каталазной активности. В целом изменения такого характера могут расцениваться как адаптация к повышенному уровню адренергических влияний в организме, как показано при исследовании свободнорадикальных процессов в условиях активации симпатoadреналовой системы при стрессе [1, 12]. Но возможна и специфичность эффектов, например, при активации СРС, так как есть данные о снижении интенсивности процессов перекисного окисления липидов под влиянием умеренных доз серотонина [5].

Анализируя реакцию на стресс животных экспериментальных групп, следует отметить, что ранее на той же модели показаны наиболее

характерные стресс-индуцированные изменения, которыми были рост ЧСР, ИН и каталазной активности плазмы крови [8, 9]. В настоящей работе изучена динамика β -АРЭ и установлено преимущественное снижение этого показателя при стрессе.

Стресс, как известно, представляет собой гиперadrenergическое состояние, при котором КА поступают в кровь в высоких концентрациях и оказывают эффекты через имеющиеся на мембранах клеток адренорецепторы. При этом происходит десенситизация части адренорецепторов [6], снижается их способность связывать β -адреноблокатор [14], соответственно, эффект β -адреноблокатора в виде повышения осмотической стойкости мембраны не может проявиться в полной мере, как в покое. В этой связи, с учетом полученных экспериментальных данных, можно рассматривать снижение β -АРЭ при стрессе как один из критериев усиления адренергических влияний через гуморальный канал регуляции.

В условиях стимуляции нейромедиаторных систем реакция на стресс отличалась от реакции контрольных животных не только по степени отклонения показателей ВСР, β -АРЭ и свободно-радикального баланса крови от исходных значений, но в ряде случаев – по направленности этих сдвигов:

по ЧСР: СНАС (+33–25 %) > Контроль (+25–19 %) > ССРС (–6–10 %) = СДФС (–8–6 %);

по ИН: СНАС (+2,4–2 раза) > Контроль (+37 %) > ССРС (–38 %) > СДФС (–4–4,5 раза);

по мощности HF-волн: СДФС (+4–3 раза) >>> СНАС (–2,5–2 раза) >> Контроль (–30 %) > ССРС (+3–5 %);

по β -АРЭ: СДФС (–12,3 отн.ед.) > Контроль (–9,3 отн. ед.) > СНАС (–8,5 отн. ед.) > ССРС (+6,2 отн.ед.);

по ТБК-РП плазмы: ССРС (+75 %) > Контроль (+30 %) > СДФС (+20 %) > СНАС (0 %);

по каталазной активности плазмы: Контроль (+2,8 раза) > СДФС (–42 %) > ССРС (–17 %) > СНАС (0 %).

Из приведенных соотношений видно, что сходство в реакции на стресс по параметрам ВСР и β -АРЭ прослеживалось у крыс контрольной группы и у крыс со стимуляцией НАС. Но животные контрольной группы реагировали меньшим ростом ригидности ритма сердца и большими сдвигами в свободно-радикальном балансе крови, а крысы со стимуляцией НАС, напротив, демонстрировали большую тахикардию, напряженность ритма сердца и умеренное повышение только каталазной активности эритроцитов. При этом в обоих случаях имело место умеренное

снижение β -АРЭ, хотя ее фактические величины оставались достаточно высокими у крыс со стимуляцией НАС.

При стимуляции СРС и ДФС изменения ЧСР, показателей ВСР, свободно-радикального баланса и в некоторой мере β -АРЭ оказались противоположно направленными вышеописанным. У животных этих групп стресс-реакция проявилась в снижении не только ЧСР, ИН, но и каталазной активности крови. В условиях активации СРС высокой ригидности ритма сердца соответствовали высокая β -АРЭ и некоторый прирост уровня ТБК-РП в плазме крови, а при стимуляции ДФС низкой ригидности (высокой вариабельности) ритма сердца соответствовало снижение β -АРЭ и каталазной активности плазмы без существенных изменений в уровне ТБК-РП.

Особенности стресс-реактивных изменений ВСР, β -АРЭ на фоне стимуляции НАС в целом согласуются с ролью этой системы в организме [3, 12], свидетельствуют о повышенной реактивности периферических тканей к КА, вероятно, за счет высокой плотности адренорецепторов в мембранах клеток [14]. Связывание КА и реализация внутриклеточных сигнальных каскадов снижает риск аутоокисления КА, что могло стать одной из причин низкого уровня продуктов ПОЛ в плазме крови у животных этой опытной серии. Такую реакцию на стресс можно определить как *гиперреактивность прессорного типа*.

В случае со стимуляцией СРС реакция на стресс изменена и ослаблена, и может определяться как *ареактивность*. Известно, что активация серотонинергической системы снижает болевую чувствительность [3], а серотонин в мозге может выступать как тормозной медиатор [5]. Вместе с тем ограничением для развития изменений при стрессе в этой серии опытов могло стать высокое напряжение регуляторных механизмов, сформировавшееся при моделировании повышенной активности СРС, что отмечали и другие авторы [19]. С учетом данных работы [5] и собственных наблюдений полагаем, что на фоне стимуляции СРС могло развиваться истощение КА, поэтому при стрессе их выброс в кровь оказался невелик, соответственно, β -адренорецепторы эритроцитов проявили высокую способность связывать β -адреноблокатор, что вызвало рост β -АРЭ.

Резкое нарастание вариабельности СР при стрессе у крыс со стимуляцией ДФС согласуется с данными о повышении тонуса блуждающего нерва при введении леводопы [20, 21]. Чрезмерная выраженность такого эффекта именно в состоянии стресса могла быть спровоцирована выбросом КА, поскольку адреналин также мо-

жет увеличивать тонус вагуса. Подтверждением выброса в кровь большого количества КА является значительное снижение при стрессе β -АРЭ у крыс этой серии опытов. Следовательно, у крыс со стимуляцией ДФС стресс-реакция одновременно мобилизует и адренергические, и холинергические механизмы регуляции. Такой вариант реакции может трактоваться как *гиперреактивность депрессорного типа*.

Таким образом, можно прийти к следующим заключениям.

1. При активации нейромедиаторных систем мозга в состоянии спокойного бодрствования в той или иной мере повышается ЧСР, напряженность ритма сердца и β -АРЭ, что свидетельствует об усилении адренергических влияний и изменении адренорецепции, при этом снижается фоновый уровень продуктов перекисидации липидов и усиливается антиоксидантная защита крови, особенно в условиях стимуляции серотонинергической и дофаминергической систем.

2. Стимуляция нейромедиаторных систем существенно модифицирует реакцию на стресс по параметрам ВСР, β -АРЭ и свободнорадикального баланса крови. Реакция на стресс у крыс со стимуляцией НАС характеризуется высокими значениями ЧСР, ИН и β -АРЭ и может расцениваться как *гиперреактивность прессорного типа*. У крыс со стимуляцией СРС и ДФС ЧСР и ИН при стрессе уменьшаются. При этом на фоне активации СРС изменения выражены довольно слабо, мощность волн ВСР остается очень низкой, а β -АРЭ – высокой, что определено как *ареактивность* к стрессу. При стимуляции ДФС мощность волн ВСР резко нарастает, а ИН и β -АРЭ значительно снижаются, свидетельствуя о *гиперреактивности депрессорного типа*. Во всех сериях со стимуляцией нейромедиаторных систем стрессорные изменения параметров свободнорадикального баланса крови выражены слабо.

3. Особенности изменений ВСР, β -АРЭ и показателей свободнорадикального баланса крови в покое и при стрессе в соответствующих сериях эксперимента опыта свидетельствуют о специфичности изменений не только на уровне центральных механизмов регуляции сердечного ритма, но также мембранной рецепции и проведения адренергического сигнала на клеточном уровне при активации каждой из нейромедиаторных систем.

4. Определение β -АРЭ наряду с параметрами ВСР и свободнорадикального баланса крови в ходе эксперимента позволяет, по нашему мнению, давать более адекватную оценку изменениям регуляторных механизмов, выдвигать новые предположения, делать более обоснованные вы-

воды. Включение β -АРЭ в число определяемых показателей при оценке реакции на стресс может позволить с определенной долей вероятности судить о степени рецепции КА эритроцитами.

БЛАГОДАРНОСТИ

Часть работы выполнена при поддержке РФФИ (грант 14-04-00912).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айрапетянц М.Г., Гуляева Н.В. Роль свободнорадикального окисления липидов в механизмах адаптации // Вестн. АМН СССР. 1988. (11). 49–55.
2. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: методические рекомендации // Вестн. аритмологии. 2001. (24). 1–23.
3. Белова Е.И. Основы нейрофармакологии. М.: Аспект Пресс, 2006. 176 с.
4. Дыгай А.М., Скурихин Е.Г. Моноаминергическая регуляция кроветворения при экстремальных воздействиях // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2011. (2). 132–139.
5. Зилов В.Г., Хадарцев А.А., Морозов В.Н. и др. Влияние разнородного введения медиаторов на механизмы адаптации // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2014. (12). 665–668.
6. Катцунг Б.Г. Базисная и клиническая фармакология: пер. с англ. Т. 1. СПб.: Бином, 2007. 648 с.
7. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. и др. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. 1988. (1). 16–18.
8. Курьянова Е.В. Основные типы стресс-индуцированных изменений вариабельности сердечного ритма и интенсивности свободнорадикальных процессов у нелинейных крыс в условиях острого напряжения // Бюл. СО РАМН. 2011. (5). 47–55.
9. Курьянова Е.В., Теплый Д.Л. Влияние центральных нейромедиаторных процессов на вариабельность сердечного ритма нелинейных крыс в покое и в условиях острого стресса: к вопросу о природе очень медленноволновой компоненты спектра // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2010. (1). 14–17.
10. Курята А.В., Соя Е.В. Уровень активности β -адренорецепторов, состояние функции эндотелия и мембран эритроцитов у больных старших возрастных групп с сердечной недостаточностью и их изменением под влиянием лечения // Укр. кардиол. журн. 2004. (3). 60–65.
11. Ноздрачев А.Д. Большой практикум по физиологии человека и животных: учеб. пособие для студ. вузов. В 2 т. М.: Академия, 2007. 608 с.

12. Пиенникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии // Актуальные пробл. патофизиологии. М.: Медицина, 2001. 220–353.
13. Стальная М.Д., Гаришвили Т.Т. Метод определения малонового альдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современ. методы в биохимии. М.: Медицина, 1977. 66–68.
14. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М.: Медицина, 2003. 160 с.
15. Танаева К.К. Экспериментальное моделирование нарушений материнского поведения и поиск путей их коррекции: автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 2013.
16. Banafshe H.R., Hajhashemi V., Minaiyan M. *et al.* Antinociceptive effects of maprotiline in a rat model of peripheral neuropathic pain: possible involvement of opioid system // Iran J. Basic Med. Sci. 2015. 18. (8). 752–757.
17. Baumann M.H., Williams Z., Zolkowska D. *et al.* Serotonin (5-HT) precursor loading with 5-hydroxy-L-tryptophan (5-HTP) reduces locomotor activation produced by (+)-amphetamine in the rRat // Drug. Alcohol. Depend. 2011. 114. (2-3). 147–152.
18. Chattopadhyaya I., Gupta S., Mohammed A. *et al.* Neuroprotective effect of *Spirulina fusiform* and amantadine in the 6-OHDA induced Parkinsonism in rats // BMC Complement. Altern. Med. 2015. (15). 1–11.
19. Henze M., Tiniakov R., Samarel A. *et al.* Chronic fluoxetine reduces autonomic control of cardiac rhythms in rats with congestive heart failure // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2013. 304. (3). H444–H454.
20. Kubo T., Yue J.L., Goshima Y. *et al.* Evidence for L-dopa systems responsible for cardiovascular control in the nucleus tractus solitarius of the rat // Neurosci. Lett. 1992. 140. (2). 153–156.
21. Sriranjini S.J., Ganesan M., Datta K. *et al.* Effect of a single dose of standard levodopa on cardiac autonomic function in Parkinson's disease // Neurol. India. 2011. 59. (5). 659–663.
22. Tronci E., Lisci C., Stancampiano R. 5-Hydroxy-tryptophan for the treatment of L-DOPA-induced dyskinesia in the rat Parkinson's disease model // Neurobiol. Dis. 2013. 60. 108–114.

THE FEATURES OF STRESS-INDUCED CHANGES OF THE HEART RHYTHM, ERYTHROCYTES ADRENOREACTIVITY AND FREE RADICALS PROCESSES IN BLOOD ON THE BACKGROUND OF STIMULATION OF CENTRAL NEUROTRANSMITTER SYSTEMS

Evgeniya Vladimirovna KURYANOVA, Andrey Valerievich TRYASUCHEV, Victor Olegovich STUPIN, David Lvovich TEPLY

*Astrakhan State University
414000, Astrakhan, Schaumyan sq., 1*

In the work there were studied the indexes of the heart rhythm variability (HRV) and erythrocytes β -adrenoreactivity (β -EAR), the level of lipid peroxidation products, the blood catalase activity of non-linear male rats along with their changes in reaction to acute stress while background of the neurotransmitter systems activation through injecting of the preparations: noradrenergic system (NAS) – maprotiline (10 mg/kg), serotonergic system (SRS) – 5 hydroxytryptophan (50 mg/kg) and fluoxetine (3 mg/kg), dopaminergic system (DFS) – L-dopa and amantadine (20 mg/kg). The increase of HRF, stress index (SI), the power fall in HRV waves spectrum, the growth of β -EAR as well as reducing the background of TBA-reactive substances level in plasma of intact rats have been revealed in varying degrees in all series with stimulation of neurotransmitter systems (in particular SRS). The reaction to the acute stress is close to the control in rats with stimulation NAS, but showing a sharp increase of HRF, SI, decrease of HRV waves power and the β -EAR under small shifts in blood free radical balance. The reaction to the stress at rats with the stimulated SRS and DFS is different from the control and causes the decrease in HRF and SI. High rigidity of heart rate corresponds to high β -EAR and increasing level of TBA-reactive substances in plasma at the activation of SRS, and high heart rhythm variability corresponds to both decreases in β -EAR and blood catalase activity at the activation of DFS. Thus, the stimulation of neurotransmitter systems significantly modifies the HRV, β -EAR and blood free radical balance at rest and stress-induced changes, and is noticed as some similarities and marked specificity of the each neurotransmitter effects systems activation.

Key words: heart rhythm variability, erythrocytes adrenoreactivity, noradrenergic system, serotonergic system, dopaminergic system, free radical balance, acute stress.

Kuryanova E.V. – doctor of biological sciences, professor of the chair for physiology, morphology, genetic and biomedicine, e-mail: fyzevk@rambler.ru

Tryasuchev A.V. – postgraduate student of the chair for physiology, morphology, genetic and biomedicine, e-mail: tryndval@mail.ru

Stupin V.O. – postgraduate student of the chair for physiology, morphology, genetic and biomedicine, e-mail: neverforgettoday@bk.ru

Tepley D.L. – doctor of biological sciences, professor, head of the chair for physiology, morphology, genetic and biomedicine, e-mail: physiology-agu@mail.ru

РЕДОКС-ЗАВИСИМЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДИЗРЕГУЛЯЦИИ АПОПТОЗА ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ПРИ ГИПОКСИИ

Дмитрий Сергеевич ОРЛОВ¹, Наталья Владимировна РЯЗАНЦЕВА^{2,3},
Елена Алексеевна СТЕПОВАЯ¹, Ольга Леонидовна НОСАРЕВА¹,
Евгения Викторовна ШАХРИСТОВА¹, Владимир Владимирович ИВАНОВ¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России
634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Сибирский федеральный университет
660041, г. Красноярск, просп. Свободный, 79/10

³ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Минздрава России
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Согласно современным представлениям, формирование гипоксии при опухолевой прогрессии сопровождается наработкой активных форм кислорода, выступающих в роли модуляторов апоптоза, и развитием окислительного стресса. Большое значение в поддержании редокс-статуса клеток имеет система глутатиона, участвующая в регуляции внутриклеточной сигнализации, в том числе посредством глутатионилирования белков ионотранспортирующих систем. Цель исследования – показать роль изменений редокс-статуса опухолевых клеток линии Р19 в дизрегуляции апоптоза при гипоксии. **Материал и методы.** Материалом для исследования служили культивированные в условиях нормоксии и гипоксии опухолевые клетки линии Р19 (тератокарцинома мыши). Методом проточной цитометрии проводили комплексную оценку апоптоза, определяли внутриклеточную генерацию активных форм кислорода и содержание ионов кальция. Определение значений параметров системы глутатиона выполняли методом спектрофотометрии. **Результаты и их обсуждение.** В условиях гипоксии в опухолевых клетках линии Р19 происходит повышение продукции активных форм кислорода и снижение концентрации восстановленного глутатиона на фоне увеличения белково-связанной фракции трипептида, сопровождающиеся формированием состояния окислительного стресса и возрастанием внутриклеточной концентрации ионов кальция. Такие изменения приводили к повышению количества клеток, вступивших в апоптоз по митохондриальному пути.

Ключевые слова: апоптоз, глутатион, гипоксия, окислительный стресс, опухолевый рост.

Развитие целого ряда патологических состояний, в том числе и опухолевой прогрессии, связано с формированием гипоксии, приводящей к повышению продукции активных форм кислорода (АФК) и изменению редокс-статуса клеток [3]. Пристальное внимание исследователей к изучению клеточных механизмов адаптации к гипок-

сии обусловлено обнаружением закономерности между формированием гипоксии и прогнозом заболевания для пациента. Считается, что поскольку гипоксия индуцирует апоптоз, то клетки, которые в итоге приобрели способность определенным образом препятствовать его реализации, получают селективные преимущества и дополни-

Орлов Д.С. – интерн кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, e-mail: DOC_esperanzo@mail.ru

Рязанцева Н.В. – д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник лаборатории биoluminesцентных биотехнологий, проф. кафедры биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, e-mail: nv_ryazan@mail.ru

Степová Е.А. – д.м.н., проф., проф. кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, e-mail: tuir@mail.ru

Носарева О.Л. – к.м.н., доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, e-mail: olnosareva@yandex.ru

Шахристова Е.В. – к.м.н., доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, руководитель НОЦ молекулярной медицины, e-mail: shaxristova@yandex.ru

Иванов В.В. – к.б.н., доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, зав. лабораторией биологических моделей, e-mail: ivanovvv1953@gmail.com

тельную устойчивость к терапевтическому воздействию [6].

Ранее показано, что АФК участвуют в регуляции функций ионотранспортирующих систем, при этом одним из основных механизмов является окисление сульфгидрильных групп в молекулах белков-транспортеров. Воздействие на ионотранспортирующие комплексы приводит к изменению работы внутриклеточных сигнальных систем, в том числе с участием ионов кальция. Дизрегуляция кальциевого гомеостаза, в свою очередь, может приводить к запуску программированной гибели клеток. Изменения внутриклеточных процессов, вызываемые АФК, вносят существенный вклад в дизрегуляцию апоптоза и обуславливают важность понимания редокс-зависимых механизмов жизнедеятельности клеток.

Целью исследования было выявление роли изменения редокс-статуса опухолевых клеток линии P19 в дизрегуляции апоптоза при гипоксии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В качестве материала для исследования использовали опухолевые клетки линии P19 (тератокарцинома мыши), полученные из Российской коллекции клеточных культур Института цитологии РАН (Россия, г. Санкт-Петербург). Культивирование клеток осуществляли в полной питательной среде α -МЕМ («БиолоТ», Россия), содержащей 10 % инактивированной эмбриональной телячьей сыворотки («БиолоТ», Россия), L-глутамин (0,3 мг/мл) («БиолоТ», Россия) и гентамицин (100 мкг/мл) («Микроген», Россия) в CO_2 -инкубаторе («Sanyo», Япония) при 37 °C в атмосфере 5 % CO_2 . Количество жизнеспособных клеток определяли с помощью 0,5%-го раствора трипанового синего («Serva», США). Для постановки эксперимента использовались культуры, содержащие не более 5 % погибших клеток. Моделирование гипоксии проводили с помощью газовой смеси (5 % O_2 , 5 % CO_2 , 90 % N_2) в камере «Hypoxia Incubator Chamber» («STEMCELL», Канада).

В культуре опухолевых клеток линии P19 оценивали внутриклеточную концентрацию АФК и ионов кальция, экспрессию CD95 и CD120, а также количество клеток со сниженным митохондриальным потенциалом ($\Delta\Psi$) и вступивших в апоптоз методом проточной цитометрии с использованием прибора FACSCanto II («Becton Dickinson», США). Для детекции апоптоза использовали набор Annexin V-FITC («eBioscience», США). Подсчитывали число FITC-положительных клеток (FITC+/PI- и FITC+/PI+), результаты представляли в виде соотношения числа аннек-

синположительных клеток к их общему количеству (%) [13]. Для анализа митохондриального мембранного потенциала использовали набор Flow Cytometry Mitochondrial Membrane Potential Detection Kit («BD Biosciences», США). В основе метода лежит зависимость флуоресценции JC-1 (5,5',6,6'-тетрахлоро-1,1',3,3'-тетраэтилбензимидазолкарбоцианин йодид) от его концентрации, которая, в свою очередь, определяется величиной $\Delta\Psi$. В клетках с деполяризованной митохондриальной мембраной (ранний признак апоптоза) JC-1 не формирует агрегаты внутри данных органелл, а находится в цитоплазме в виде мономеров. В результате наблюдается снижение красного спектрального свечения, регистрируемого на FL-2 канале прибора [12].

Количество клеток, презентующих на своей поверхности рецепторы смерти CD95 и CD120, определяли с помощью наборов моноклональных антител к соответствующим антигенам («R&D Systems», США). Результаты выражали в условных единицах [4]. Генерацию АФК определяли с помощью флуоресцентного красителя 2,7-дихлорфлуоресцеин-3,6-диацетата («Sigma-Aldrich», США) [7]. Концентрацию ионов кальция в цитоплазме опухолевых клеток линии P19 оценивали с помощью метода, основанного на определении интенсивности флуоресценции связывающего их липофильного зонда Fluo 3 AM («Sigma-Aldrich», США) [8]. Параметры флуоресценции зонда Fluo 3 AM оценивали при длине волны 526 нм, результаты также выражали в условных единицах (уровень свечения Fluo 3 AM на клетку).

Величину отношения восстановленной формы глутатиона (GSH) к окисленной (GSSG), а также концентрации разных фракций трипептида определяли методом, предложенным М.Е. Anderson, в модификации I. Rahman и соавт. [11]. Активность глутатионредуктазы (КФ 1.6.4.2) измеряли кинетическим методом по NADPH-зависимому восстановлению GSSG; образующийся в ходе реакции GSH взаимодействует с 5,5'-дитио-бис(2-нитробензойной) кислотой с образованием тио-2-нитробензойной кислоты, водный раствор которой имеет максимум поглощения при длине волны 412 нм [14]. Активность глутатионпероксидазы (КФ 1.11.1.9) определяли по способности катализировать реакцию взаимодействия GSH с гидропероксидом *трет*-бутила [2]. Активность изучаемых ферментов выражали в мкмоль/(мин $\times$ мг) белка. Содержание общего белка в клеточных лизатах определяли с помощью метода, основанного на взаимодействии красителя Кумасси голубого G-250 с остатками лизина и аргинина [5]. Концентрацию

белка в клетках рассчитывали по калибровочной кривой.

При выполнении статистической обработки полученных данных проверку нормальности закона распределения количественных показателей проводили с использованием критерия Шапиро–Уилка. Достоверность различий оценивали с помощью непараметрических критериев Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни. Данные представляли в виде медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей (Q_1 – Q_3). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки взаимосвязи между показателями рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Важными участниками сигнальных каскадов, регулирующих жизнедеятельность клетки при гипоксии, являются АФК. В результате культивирования опухолевых клеток линии P19 в условиях гипоксии выявлено повышение продукции АФК в 1,85 раза ($p < 0,05$) по сравнению с клетками, культивированными в условиях нормоксии (таблица).

Благодаря высокой реакционной способности АФК являются сильными прооксидантами. Система глутатиона представляет собой важный редокс-буфер, а GSH выполняет антиоксидант-

ную функцию в защите клеток от окислительного стресса. Нами показано снижение концентрации общего глутатиона и его восстановленной формы в опухолевых клетках линии P19 при моделировании гипоксии *in vitro* относительно значений при нормоксии в 1,23 и 1,27 раза соответственно ($p < 0,05$). На дисбаланс в системе глутатиона указывало и изменение активности ферментов антиоксидантной защиты. Так, установлено снижение активности глутатионпероксидазы в 1,33 раза ($p < 0,05$) относительно активности данного фермента при нормоксии, в то время как активность глутатионредуктазы увеличивалась в 1,70 раза ($p < 0,05$) по сравнению с интактной культурой.

Считается, что соотношение концентраций восстановленных и окисленных тиоловых групп в клетке во многом определяет ее редокс-статус. На формирование окислительного стресса в опухолевых клетках линии P19 при гипоксии указывало достоверно значимое снижение (в 1,81 раза) величины соотношения GSH/GSSG ($p < 0,05$) по сравнению с клетками, культивированными в условиях нормоксии. Вызванное гипоксией изменение редокс-состояния опухолевых клеток приводило к увеличению в них содержания белково-связанного глутатиона в 3,47 раза ($p < 0,05$) относительно его концентрации при нормоксии. Глутатионилирование тиоловых групп, находящихся в составе молекул белков, является при-

Таблица

Количество клеток со сниженным митохондриальным потенциалом, аннексинположительных клеток, уровень экспрессии CD95 и CD120, внутриклеточная концентрация АФК и ионов кальция, показатели системы глутатиона в опухолевых клетках линии P19 при культивировании в условиях нормоксии и гипоксии, Me (Q_1 – Q_3)

Показатель	Нормоксия	Гипоксия
Количество аннексинположительных клеток, %	2,65 (2,20–3,40)	10,75 (4,50–10,90) *
Экспрессия CD120, у. е.	0,8 (0,7–0,9)	1,4 (1,3–1,5)
Экспрессия CD95, у. е.	0,9 (0,7–0,9)	1,0 (0,9–1,1)
Количество клеток со сниженным митохондриальным потенциалом, %	3,4 (3,2–3,5)	10,4 (10,4–10,6) *
Продукция АФК, у. е.	10,33 (10,23–10,42)	19,07 (18,96–19,29) *
Внутриклеточная концентрация ионов кальция, у. е.	7,84 (7,78–7,88)	10,24 (10,10–10,36) *
GSH/GSSG	18,44 (13,15–20,29)	10,19 (9,88–11,35) *
Содержание общего глутатиона, нмоль/мг белка	5,97 (5,80–6,31)	4,86 (4,74–5,03) *
Содержание окисленного глутатиона, нмоль/мг белка	0,31 (0,30–0,41)	0,43 (0,39–0,45)
Содержание восстановленного глутатиона, нмоль/мг белка	5,66 (5,55–5,91)	4,47 (4,40–4,58) *
Содержание белково-связанного глутатиона, нмоль/мг белка	0,60 (0,58–0,74)	2,08 (1,95–2,19) *
Активность глутатионпероксидазы, мкмоль/(мин × мг белка)	1,34 (1,25–1,40)	1,01 (0,95–1,03) *
Активность глутатионредуктазы, мкмоль/(мин × мг белка)	3,57 (3,33–3,90)	6,08 (5,62–10,20) *

Примечание. * – отличие от величины соответствующего показателя клеток, культивированных в условиях нормоксии, статистически значимо при $p < 0,05$.

мером обратимой окислительной модификации последних, защищающей их от необратимого окисления. К тому же для целого ряда внутриклеточных белков, включая ионотранспортирующие комплексы, показано изменение активности в результате глутатионилирования.

Нарабатываемые АФК включаются в регуляцию процессов, определяющих судьбу клетки, посредством целого ряда молекулярных механизмов. В настоящее время известно, что их мишенями могут выступать ионотранспортирующие системы клетки. Особый интерес представляют системы, поддерживающие внутриклеточный гомеостаз ионов кальция, ввиду его важной роли в реализации запрограммированной гибели клеток [9]. В условиях сформированного окислительного стресса при гипоксии в опухолевых клетках линии Р19 белковые молекулы, в том числе ионотранспортирующие комплексы, являются мишенью для атаки свободными радикалами, что влечет за собой изменение пространственной конформации и функциональной активности протеинов. Гиперпродукция АФК может приводить к повышению концентрации ионов кальция в цитоплазме клеток за счет ухудшения работы систем, обеспечивающих в норме низкий уровень данного иона. Таким образом, увеличение внутриклеточной концентрации ионов кальция ($[Ca^{2+}]_i$) можно рассматривать как характерный признак патологических процессов, ассоциированных, с одной стороны, с окислительным стрессом, а с другой – с апоптозом.

В исследованиях, проведенных на клетках опухолевой линии Р19, прослеживается взаимосвязь между повышением внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и вступлением клеток в апоптоз при моделировании гипоксии *in vitro*. Так, показано, что возрастание $[Ca^{2+}]_i$ в 1,31 раза ($p < 0,05$) сопровождалось увеличением количества аннексинположительных клеток в культуре в 4,06 раза ($p < 0,05$). Известно, что основным способом поддержания уровня ионов Ca^{2+} в цитоплазме является транспорт последнего из клетки против градиента концентрации. В настоящее время считается доказанной первостепенная роль в данном процессе Ca^{2+} -АТФазы, расположенной на плазмалемме (plasma membrane Ca^{2+} -ATPase, РМСА). Несмотря на существование большого разнообразия механизмов, принимающих участие во внутриклеточной регуляции и поддержании гомеостаза ионов кальция, вклад Ca^{2+} -АТФазы большинством исследователей признается решающим, по крайней мере, в поддержании постоянно низких значений $[Ca^{2+}]_i$ в долгосрочной перспективе [10]. Принимая во внимание результаты данных исследований и учитывая условия

проведения наших экспериментов, можно предположить, что изменение внутриклеточной концентрации ионов кальция при формировании окислительного стресса в условиях гипоксии во многом обусловлено нарушением работы ионотранспортирующих систем, и в особенности РМСА, в клетках опухолевой линии Р19.

Среди возможных механизмов запуска запрограммированной гибели опухолевых клеток линии Р19 при гипоксии первостепенная роль принадлежит процессам, определяющим развитие апоптоза по так называемому митохондриальному пути. Об этом свидетельствует увеличение в условиях гипоксии количества клеток со сниженным митохондриальным потенциалом в 3,06 раза ($p < 0,05$) по сравнению с нормоксией и отсутствие изменений в экспрессии рецепторов клеточной гибели ($p > 0,05$). Увеличение проницаемости мембраны митохондрий способствует выходу ионов кальция из данного внутриклеточного депо в цитоплазму, что и было обнаружено нами с помощью флуоресцентного зонда Fluo 3 AM.

В опухолевых клетках линии Р19 выявлена статистически значимая сильная положительная корреляция между количеством аннексинположительных клеток и концентрацией белково-связанного глутатиона ($r = 0,853$; $p < 0,01$), а также между количеством аннексинположительных клеток и внутриклеточной концентрацией ионов кальция ($r = 0,772$; $p < 0,01$). Следует отметить и статистически значимую отрицательную взаимосвязь между количеством аннексинположительных клеток и величиной отношения GSH/GSSG ($r = -0,688$; $p < 0,01$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Культивирование клеток опухолевой линии Р19 в условиях гипоксии сопровождается повышенной продукцией АФК, изменением редокс-статуса клетки и развитием окислительного стресса. При этом на фоне нарушения редокс-баланса прослеживается прямая зависимость между дизрегуляцией кальциевого гомеостаза, глутатионилированием белков, деполяризацией внутренней митохондриальной мембраны и запуском запрограммированной гибели опухолевых клеток.

Таким образом, полученные данные позволяют рассматривать редокс-регуляцию внутриклеточной концентрации ионов кальция посредством изменения работы ионотранспортирующих систем как молекулярную мишень модуляции апоптоза при формировании гипоксии в условиях опухолевой прогрессии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999. 459 с.
2. Медицинские лабораторные технологии: В 2 т. / Ред. А.И. Карпищенко. СПб.: Интермедика, 1998. 2. 656 с.
3. Adimora N.J., Jones D.P., Kemp M.L. A model of redox kinetics implicates the thiol proteome in cellular hydrogen peroxide responses // *Antioxid. Redox Signal.* 2010. 13. (6). 731–743.
4. Aggarwal B.B. Signalling pathways of the TNF superfamily: a doubleedged sword // *Nat. Rev. Immunol.* 2003. (3). 745–756.
5. Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding // *Anal. Biochem.* 1976. 7. (1). 248–254.
6. Brahimi-Horn M.C., Chiche J., Pouyssegur J. Hypoxia and cancer // *J. Mol. Med.* 2007. 85. (12). 1301–1307.
7. Gomes A., Fernandes E., Lima J.L.F.C. Fluorescence probes used for detection of reactive oxygen species // *J. Biochem. Biophys. Methods.* 2005. 65. 45–80.
8. Merritt J. E., Carthy Mc S.A., Davies M.P. et al. Use of fluo-3 to measure cytosolic Ca^{2+} in platelets and neutrophils. Loading cells with the dye, calibration of traces, measurements in the presence of plasma, and buffering of cytosolic Ca^{2+} // *J. Biochem.* 1990. 269. (2). 513–519.
9. Orrenius S., Zhivotovsky B., Nicotera P. Regulation of cell death: the calcium-apoptosis link // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2003. 4. 552–565.
10. Pedersen P.L. Transport ATPases into the year 2008: A brief overview related to types, structures, functions and roles in health and disease // *J. Bioenerg. Biomembr.* 2007. 39. 349–355.
11. Rahman I., Kode A., Biswas S.K. Assay for quantitative determination of glutathione and glutathione disulfide levels using enzymatic recycling method // *Nat. Protoc.* 2006. 1. (6). 3159–3165.
12. Reers M., Smiley S.T., Mottola-Hartshorn C. et al. Mitochondrial membrane potential monitored by JC-1 dye // *Methods Enzymol.* 1995. 260. 406–417.
13. Van Engeland M., Nieland L.J.W., Ramaekers F.C. et al. Annexin V-affinity assay: a review on an apoptosis detection system based on phosphatidylserine exposure // *Cytometry.* 1998. 31. 1–9.
14. Worthington D.J., Rosemeyer M.A. Glutathione reductase from human erythrocytes. Catalytic properties and aggregation // *Eur. J. Biochem.* 1976. 67. 231–238.

REDOX-DEPENDENT MECHANISMS OF APOPTOSIS DYSREGULATION IN TUMOR CELLS UNDER HYPOXIA

Dmitriy Sergeevich ORLOV¹, Natal'ya Vladimirovna RYAZANTSEVA^{2,3},
Elena Alekseevna STEPOVAYA¹, Ol'ga Leonidovna NOSAREVA¹,
Evgeniya Viktorovna SHAKHRISTOVA¹, Vladimir Vladimirovich IVANOV¹

¹ Siberian State Medical University
634050, Tomsk, Moscow tract, 2

² Siberian Federal University
660041, Krasnoyarsk, Svobodny av., 79/10

³ Krasnoyarsk State Medical University n. a. Professor V.F. Voino-Yasenetsky
660022, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyak str., 1

According to modern views formation of hypoxia during tumor progression is accompanied by generation of reactive oxygen species, which act as modulators of apoptosis, and formation of oxidative stress. Glutathione system plays an important role in the maintenance of cellular redox status by means of glutathionylation of ion transporting protein followed by regulation of intracellular signaling. The research aim was to show the role of changes in the redox status of P19 tumor cells in dysregulation of apoptosis during hypoxia. **Material and methods.** P19 EC cells (mouse embryonal carcinoma) cultured under normoxic and hypoxic conditions served the research material. Assessment of apoptosis, intracellular concentration of reactive oxygen species and calcium ions was performed by flow cytometry. The glutathione system parameters were determined by spectrophotometric assay. **Results and discussion.** It is shown that under conditions of hypoxia in P19 tumor cells increased production of active oxygen species, mixed disulfides between protein and glutathione and decreased concentration of reduced glutathione, accompanied by formation of oxidative stress and growth of intracellular calcium ion concentration. These changes have augmented the number of cells which undergo apoptosis by mitochondrial pathway.

Key words: apoptosis, glutathione, hypoxia, oxidative stress, tumor growth.

Orlov D.S. – postgraduate student of the chair for biochemistry and molecular biology with the course of clinical laboratory diagnostics, e-mail: DOC_esperanzo@mail.ru

Ryazantseva N.V. – doctor of medical sciences, leading researcher of laboratory of bioluminescent biotechnology, professor of the chair for biological chemistry with courses of medical, pharmaceutical and toxicological chemistry, e-mail: nv_ryazan@mail.ru

Stepovaya E.A. – doctor of medical sciences, professor of the chair for biochemistry and molecular biology with the course of clinical laboratory diagnostics, e-mail: muir@mail.ru

Nosareva O.L. – candidate of medical sciences, associate professor of the chair for biochemistry and molecular biology with the course of clinical laboratory diagnostics, e-mail: olnosareva@yandex.ru

Shakhristova E.V. – candidate of medical sciences, associate professor of the chair for biochemistry and molecular biology with the course of clinical laboratory diagnostics, head of the laboratory of molecular medicine, e-mail: shaxristova@yandex.ru

Ivanov V.V. – candidate of biological sciences, associate professor of the chair for biochemistry and molecular biology with the course of clinical laboratory diagnostics, head of the laboratory for biological models, e-mail: ivanovvv1953@gmail.com

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ГИДАТИДОЗНОГО ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ

**Нурбек Бекташович КАСЫЕВ, Мыктыбек Сатыбалдиевич АЙТНАЗАРОВ,
Анара Нурбековна НУРБЕКОВА**

*Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева
720051, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92*

В работе представлены результаты радикальных оперативных вмешательств, выполненных у 281 больных с гидатидозным эхинококкозом печени. Диагноз гидатидозного эхинококкоза печени установлен на основании общеклинических, серологических, рентгенологических методов обследования, но главным образом – по результатам ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии, интраоперационного УЗИ, интраоперационной ревизии и морфологической верификации заболевания. Точность УЗИ при распознавании гидатидозного эхинококкоза печени составила 91,2 %, компьютерной томографии – 97,5 %. Радикальные перицистэктомии выполнены у 146 пациентов, резекции печени – у 96, идеальная эхинококкэктомия – у 39. Специфические осложнения после резекции печени развились в 4,5 % случаев, летальность – в 1,1 %. Осложнения после радикальных перицистэктомии выявлены у 1,5 % пациентов, летальности не отмечено, а после идеальной эхинококкэктомии осложнений и летальности не наблюдали.

Ключевые слова: гидатидозный эхинококкоз, радикальные операции, резекция печени, перицистэктомия, идеальная эхинококкэктомия.

Проблемы ранней диагностики и хирургической тактики при гидатидозном эхинококкозе печени продолжают находиться в центре внимания хирургов в связи с тем, что частота послеоперационных осложнений, рецидивов заболевания и неудовлетворительных результатов хирургического лечения не имеют тенденции к снижению. Несмотря на разработку и совершенствование способов ликвидации остаточной полости, ее нагноение после открытой эхинококкэктомии наблюдают у 70–80 % больных, после закрытой эхинококкэктомии – у 20–34 % [1]. Рецидивы заболевания после операции закрытой эхинококкэктомии достигают 20 % [5, 10], а показатель летальности при осложненных формах гидатидозного эхинококкоза составляет 6,0–21 % [7, 8].

В последние годы дискутируется вопрос о целесообразности применения радикальных оперативных вмешательств при осложненном варианте эхинококкоза печени [2, 3, 6, 9, 11]. Учитывая высокий риск рецидива заболевания печени, сторонники радикальных операций рекомендовали чаще выполнять при гидатидозном эхинококкозе перицистэктомию, нежели традиционную эхинококкэктомию (закрытая эхинококкэктомия с уши-

ванием остаточной полости, покрытой фиброзной капсулой). Вместе с тем при гидатидозном эхинококкозе печени остаются спорными и неразработанными оптимальный метод радикальных операций, техника их проведения, способ обработки паразитарной кисты, критерии показаний и противопоказаний к выполнению различных вариантов оперативных вмешательств.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В Городской клинической больнице № 1 (г. Бишкек) за период 1996–2010 гг. по поводу гидатидозного эхинококкоза печени выполнены радикальные вмешательства 281 больному (167 мужчинам и 114 женщинам). Возраст больных варьировал от 16 до 76 лет (табл. 1). Диагноз гидатидозного эхинококкоза печени устанавливали на основании общеклинических, серологических, рентгенологических методов обследования, но главным образом – по результатам ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ), интраоперационного УЗИ (ИОУЗИ), ИО ревизии и морфологической верификации.

*Касыев Н.Б. – к.м.н., и.о. доцента кафедры хирургии общей практики с курсом комбустиологии,
e-mail: kasyev@inbox.ru*

Айтназаров М.С. – к.м.н.

Нурбекова А.Н. – студентка 6-го курса

Таблица 1

Распределение больных по полу и возрасту

Пол	Возраст, лет						Всего	
	10–20	21–30	31–40	41–50	51–60	> 60	n	%
Женский	24	34	30	15	4	7	114	40,57
Мужской	29	40	32	29	19	18	167	59,43
Всего	53	74	62	44	23	25	281	100

Клинические проявления при гидатидозном эхинококкозе зависели от стадии заболевания, локализации и размеров паразитарной кисты, а также от наличия осложнений. Заболевание у 63 человек протекало бессимптомно, кисты у этих пациентов обнаружены случайно при УЗИ и КТ и были связаны с ранней стадией заболевания, наличием небольших кист и их интрапаренхиматозной или поддиафрагмальной локализацией. Болевой синдром различной интенсивности отмечен у 181 человека, гепатомегалия – у 119, пальпируемая «опухоль» – у 65. Диагностические трудности возникали при множественных и осложненных паразитарных кистах печени, которые давали полиморфную клиническую картину, в зависимости от характера и давности осложнения.

Эозинофилия обнаружена у 109 пациентов с гидатидозным эхинококкозом печени. Реакции латекс-агглютинации и непрямой гемагглютинации были положительными у 147 больных, что позволяло с уверенностью проводить дифференциальную диагностику с непаразитарными кистами печени. Диагностические возможности обзорной рентгенографии брюшной полости и области проекции печени оказались ограниченными, позволив выявить лишь косвенные признаки гидатидозного эхинококкоза (высокое стояние купола диафрагмы, деформацию и ограничение ее движений) и у ряда больных установить обызвествленный эхинококкоз.

Инструментальное обследование при гидатидозном эхинококкозе обычно начинали с УЗИ, которое использовали как скрининговый метод у всех больных с очаговыми заболеваниями печени. Эхинококковая киста в отличие от непаразитарной имела четко выраженные, плотные, сравнительно толстые стенки, определяемые по всему ее периметру, и неоднородную внутреннюю структуру. Точность УЗИ при распознавании гидатидозного эхинококкоза печени составила 91,2 %. Неправильная интерпретация УЗИ-картины эхинококковой кисты отмечена у девяти больных, у которых она была принята за непаразитарную кисту (7 случаев), альвеококкоз (2) и поликистоз печени (1).

КТ была использована у 98 больных с гидатидозным эхинококкозом, метод считали показанным при множественных и больших паразитарных кистах (для определения органной принадлежности кисты, особенно для дифференциальной диагностики кист поджелудочной железы), а также когда результаты УЗИ носили предположительный характер или не соответствовали клинической картине заболевания. Точность КТ при гидатидозном эхинококкозе печени составила 97,5 %

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характер и объем радикальных оперативных вмешательств при гидатидозном эхинококкозе определяли с учетом размеров, локализации, количества паразитарных кист, а также стадии развития заболевания и общего состояния больных (табл. 2).

Перицистэктомия (удаление эхинококковой кисты вместе с фиброзной капсулой) произвели у 51,9 % больных с гидатидозным эхинококкозом печени. Ряд исследователей считают, что даже после полного удаления паразитарной кисты сколексы остаются в фиброзной капсуле, иногда в паренхиме печени, этим объясняются причины рецидивов заболевания [4, 8, 12]. Данное обстоятельство является одним из обоснований для удаления эхинококковых кист вместе с фиброзной капсулой и резекции печени.

Таблица 2

Характер и объем оперативных вмешательств при эхинококкозе

Характер и объем оперативных вмешательств	Число больных	
	n	%
Перицистэктомия:	146	51,9
субтотальная	97	66,4
тотальная	49	33,6
Резекция печени	96	34,2
Идеальная эхинококкэктомия	39	13,9
Всего	281	100,0

Таблица 3

Объем резекции печени при гидатидозном эхинококкозе печени

Объем резекции печени	Число больных	
	n	%
Анатомические резекции печени	57	59,4
Правосторонняя гемигепатэктомия	31	32,3
Левосторонняя гемигепатэктомия	13	13,6
Трисегментэктомия	8	8,3
Бисегментэктомия	5	5,2
Сегментэктомия	0	0
Атипичные резекции печени	39	40,6
Правосторонняя гемигепатэктомия	19	19,8
Левосторонняя гемигепатэктомия	10	10,4
Трисегментэктомия	6	6,2
Бисегментэктомия	2	2,1
Сегментэктомия	2	2,1
Всего	96	100

К радикальным операциям при гидатидозном эхинококкозе печени относится выполнение идеальной эхинококкэктомии без вскрытия хитиновой оболочки, которая была произведена у 39 больных. Идеальная эхинококкэктомия показана при небольших размерах кист (не более 10 см в диаметре), при их краевых и поверхностных локализациях в левой классической доле печени независимо от размеров. Она рискованна и противопоказана при напряженных, больших и гигантских кистах и при их интрапаренхиматозной локализации. После идеальной эхинококкэктомии фиброзную капсулу полностью или субтотально иссекали, а раневую поверхность печени закрывали путем гепатизации или оментогепатопексии.

Наиболее радикальным методом хирургического лечения при гидатидозном эхинококкозе является резекция печени, сущность которой заключается в полном удалении паразитарной кисты с перикистозными тканями. Тем самым предотвращаются рецидивы заболевания и развитие послеоперационных осложнений: нагноение остаточной полости, формирование наружного желчного свища, абсцессов. Однако до последних лет резекция печени и перикистэктомия при гидатидозном эхинококкозе считались технически сложными оперативными вмешательствами, сопровождающимися высокой частотой послеоперационных осложнений и летальностью [7]. С клиническим внедрением новых технологий, разработкой техники операций на печени и накоплением клинического опыта стали расширяться показания к выполнению резекций печени при гидатидозном эхинококкозе. Среди больных, перенесших радикальные оперативные вмешательства, резекции печени выполнены у 96 пациентов, показатель резектабельности при данной нозологической патологии составил 34,7 %. Характер и объем резекций печени, выполненных у больных с гидатидозным эхинококкозом, представлены в табл. 3.

При выборе способа и объема резекции печени основывались на данных дооперационного исследования, интраоперационной ревизии и ИОУЗИ, которые позволяли точно определять локализацию, число и размеры кист, выяснить взаимоотношения их с портальными и кавальными воротами, объективно судить о состоянии стенок кисты и стадии развития паразита, оценить объем непораженных отделов печеночной паренхимы, выявлять паразитарное поражение других органов брюшной полости. При гидатидозном эхинококкозе в связи с обширным поражением доли и половины печени и тотальной атрофией окружающих кисту участков паренхимы чаще выполняли гемигепатэктомию, анатомическим

способом. При ранних стадиях заболевания и при поражении 1–3 сегментов печени производили небольшие по объему резекции.

Резекции печени при гидатидозном эхинококкозе могут выполняться в пределах здоровых тканей и вместе с цельной кистой, а также с предварительным удалением содержимого паразитарной кисты и антипаразитарной обработки остаточной полости. При небольших кистах, при их краевой и поверхностной локализации у 29 пациентов производили резекции печени в пределах здоровых тканей и без вскрытия герминантной оболочки с предварительным наложением П-образных гемостатических или механических швов. Данный способ является радикальным и идеальным методом хирургического лечения гидатидозного эхинококкоза, однако подобная резекция печени не всегда выполнима. При напряженных, больших и интрапаренхиматозных гидатидных кистах у 31 пациента резекции печени выполняли после предварительного пункционного удаления эхинококковой жидкости, антипаразитарной обработки остаточной полости (1%-м раствором формалина), удаления хитиновой оболочки и дочерних пузырей. С целью предупреждения интраоперационной диссеминации зародышевых элементов с последующим имплантационным ростом и повышения радикальности резекций печени нами усовершенствована техника данной операции: после пункционного удаления эхинококковой жидкости и антипаразитарной обработки остаточной полости текущим паром, не удаляя хитиновую оболочку и дочерние пузыри, вокруг троакара накладывали кистетный шов, с помощью которого паразитарную кисту герметично ушива-

ли и производили резекцию печени в закрытых условиях. Предложенный способ апаразитарной резекции печени использовали у 19 пациентов с хорошими ближайшими и отдаленными результатами.

Использование ИОУЗИ у 52 пациентов давало возможность визуализировать невидимые и непальпируемые паразитарные кисты (у четырех), а также позволяло проводить контроль за внутри- и внепеченочными сосудами и желчными протоками при выполнении резекций печени. Разделение паренхимы печени при анатомических и атипичных резекциях производили методом дигитоклазии, а в последние годы – с помощью ультразвукового хирургического аспиратора и высокочастотной электрокоагуляции.

Показания к резекции печени у 21 пациента ставили, когда эхинококковая киста или множество кист целиком поражали анатомическую область (половину, долю и сегмент) печени, у 17 – при их интрапаренхиматозной или центральной локализации, у 16 – при краевом расположении, у 10 – при обызвествлении фиброзной капсулы.

При множественных поражениях обеих долей печени предпочтения отдавали перицистэктомии (у 22 пациентов), только у лиц более молодого возраста и при хорошем общем состоянии производили двойные резекции печени (у пяти). У шести больных произвели симультантные резекции печени и трансдуоденальную папиллосфинктеропластику в связи с прорывом эхинококковых кист в желчевыводящие пути, а у 5 человек резекции печени сочетались с закрытой эхинококкэктомией одной или обеих долей органа.

После резекций печени специфические осложнения развились у четырех больных (4,5 %): небольшое скопление крови и желчи в зоне культи печени, которые были успешно дренированы под контролем УЗИ. Следует подчеркнуть, что несмотря на большой процент обширных резекций печени, не было ни одного случая острой печеночной недостаточности в послеоперационном периоде. Это, по-видимому, объясняется постепенным и медленным ростом эхинококковой кисты в размерах и, соответственно, постепенной адаптацией компенсаторных возможностей функционального резерва печени. Послеоперационная летальность резекции печени составила 1,1 %, умер один больной от тромбоза легочной артерии. После перицистэктомии осложнения отмечены у двух пациентов (1,5 %): у одного человека возникло желчеистечение, которое самостоятельно прекратилось, и у одного – поддиафрагмальный абсцесс, летальности не было. После идеальной эхинококкэктомии осложнений и летальности не наблюдали.

Таким образом, наши клинические наблюдения и данные литературы показали, что радикальные оперативные вмешательства при гидатидозном эхинококкозе печени отличаются благоприятными ближайшими и отдаленными результатами.

ВЫВОДЫ

Для диагностики эхинококкоза печени важную роль имеют УЗИ и КТ, для верификации необходима серологическая реакция (реакции латекс-агглютинации и непрямой гемагглютинации, иммуноверментный анализ).

При гидатидозном эхинококкозе печени выбор оптимального метода и объема радикального хирургического вмешательства следует осуществлять в зависимости от размеров, количества и локализации кист, стадии заболевания, а также числа предшествующих операций, общего состояния больного и его возраста.

Показаниями к выполнению идеальной эхинококкэктомии и тотальной перицистэктомии являются небольшие размеры эхинококковых кист, краевое и поверхностное их расположение. Субтотальная перицистэктомия показана при больших и гигантских кистах, расположенных в поверхностных и доступных сегментах печени.

Резекция печени показана при одиночном тотальном поражении эхинококковой кистой или множественных кистах, занимающих анатомическую область печени (половины, доли, сегмента), центральной и краевой их локализации, обызвествлении фиброзной капсулы.

Использование современных технологий (ультразвукового хирургического аспиратора, высокочастотной электрокоагуляции, механического шва, ИОУЗИ и нового способа антипаразитарной термической обработки остаточной полости текучим паром) позволило значительно повысить радикальность и эффективность оперативных вмешательств у больных с гидатидозным эхинококкозом печени и тем самым снизить процент интра- и послеоперационных осложнений и показатель летальности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алиев М.А., Сейсембаев М.А., Алиев Р.М., Джаробеков А.Д. Опыт резекций печени при очаговых поражениях // *Анналы хирург. гепатол.* 1996. 1. (Прил.). 189–190.
2. Альперович Б.И., Мерзликин Н.Б., Ярошкина Т.Н. Хирургическое вмешательства при эхинококкозе и пути профилактики рецидивов // *Анналы хирург. гепатол.* 2005. 10. (2). 123–125.

3. Вафин А.З. Общие принципы апаразитарности и антипаразитарности хирургии эхинококкоза // *Анналы хирург. гепатол.* 2005. 10. (2) 105.
4. Вечерко В.Н., Конопля П.П. Особенности диагностики и лечения очаговых поражений печени с использованием компьютерной томографии // *Вестн. хирургии.* 1995. (3). 42–44.
5. Вишневский В.А. Совершенствование методов хирургического лечения очаговых поражений печени: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1990.
6. Журавлев В.А. Большие и предельно большие резекции печени. Саратов: Изд-во Саратовского университета, 1986. 216 с.
7. Константинов Б.А., Готье С.В. Хирургическая классификация очаговых поражений печени // *Хирургия.* 1997. (2). 18–20.
8. Помелов В.С., Каримов Ш.И., Нишанов Х.Т. Осложнения после эхинококкэктомии печени и возможности их профилактики // *Хирургия.* 1992. (1). 83–88.
9. Alferi S.G., Carriero C., Pacelli F. et al. Radical surgery for liver hydatid disease // *HBP Surgery.* 1998. 9. (Suppl. 2). 2.
10. Androulakis G.A. Surgical management of complicated hydatid cysts in the liver // *Eur. Surg. Res.* 1988. 18. (3-4). 145–150.
11. Belli L., Favero E., Mami A., Romani F. Resection versus pericystectomy in the treatment of hydatidosis of the liver // *Am. J. Surg.* 1983. 145. (2). 610–614.
12. Rovati V., Nervetti G., Faleschini E., Colturni F. Hydatid disease of the liver cystopericystectomy // *HBP Surgery.* 1996. 9. (Suppl. 2). 195.

MODERN APPROACHES TO TREATMENT OF LIVER HYDATID ECHINOCOCCOSIS

Nurbek Bektashovich KASYEV, Myktybek Satybaldiyevich AYTNAZAROV, Anara Nurbekovna NURBEKOVA

*Kyrgyz State Medical Academy n.a. I.K. Akhunbaev
720051, Kyrgyzstan, Bishkek, Akhunbaev str., 92*

This work presents the results of the radical surgical intervention, which was executed on 281 patients with the hiatus echinus liver. The diagnose of the hiatus echinus liver was established on the basis of general clinical serological, roentgen methods of investigations, but mainly by the results of the ultrasound examination (USE), computer tomography, interperational USE, interoperation revision and morphological verification of the disease. The USE precision at the liver hiatus echinus definition was 91.2 %, computer tomography – 97. 5 %. The radical pericyst-ectomy operations were carried out in 146 patients, resection of the liver in 96, ideal echinococcusectomia – in 39. The specific complications after liver resection were revealed in 4.5 % of cases, and the mortality was 1.1 %. The complications after radical pericyst-ectomy were reveal in 1.5 % of cases, and without mortality. The complications and mortality were not observed after the ideal echinococcusectomia.

Key words: hiatus echinus, radical surgery, the liver resection, pericyst- ectomia, ideal echinococcusectomia.

*Kasyev N.B. – candidate of medical sciences, associate professor; e-mail: kasyev@inbox.ru
Aytynazarov M.S. – candidate of medical sciences
Nurbekova A.N. – student*

ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИЙ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ НА ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГНОЙНОГО СРЕДНЕГО ОТИТА

Елена Викторовна БАЙКЕ, Юрий Антонович ВИТКОВСКИЙ

Читинская государственная медицинская академия Минздрава России
672090, г. Чита, ул. Горького, 39а

Представлены результаты встречаемости сочетаний полиморфизмов генов про- и противовоспалительных интерлейкинов IL-1 β (C3953T, T511C, T31C), IL-6 (C174G), IL-10 (G1082A, C592A, C819T) и TNF- α (G308A) у 299 больных хроническим гнойным средним отитом и 183 здоровых резидентов Забайкальского края. Зарегистрированы высокие значения IL-1 β ($19,4 \pm 0,23$ пг/мл) ($p < 0,05$) и низкое содержание IL-10 ($12,5 \pm 0,12$ пг/мл) ($p < 0,05$) при носительстве высокопродуцирующих вариантов генов провоспалительных цитокинов и низкопродуцирующих аллелей противовоспалительных цитокинов у лиц с кариозно-деструктивным течением хронического гнойного среднего отита. В исследовании не получено достоверного подтверждения усугубляющего влияния на течение хронического отита полиморфизма генов IL-6 и TNF- α .

Ключевые слова: интерлейкины, генетический полиморфизм, хронический гнойный средний отит, варианты генов, Забайкальский край.

Хронический гнойный средний отит (ХГСО) является одним из распространенных заболеваний в отоларингологической практике и занимает второе место в структуре ЛОР-патологии, при этом в мире на долю заболеваний уха приходится 31,5 %, хронический гнойный средний отит занимает около 27 % [3]. Социальная значимость этого заболевания заключается не только в формировании прогрессирующей тугоухости, значительно снижающей качество жизни пациента, но и в развитии опасных для жизни больного внутричерепных осложнений, больничная летальность при которых сохраняется до настоящего времени на высоком уровне – 27,6–30 % [7].

Реализация воспалительной реакции стандартна и протекает типично при многих известных нам заболеваниях. Однако из практики известно, что патологический ответ у разных людей может протекать различно и по интенсивности своего проявления и по продолжительности, несмотря на кажущуюся одинаковость воздействия внешнесредовых факторов (климатические условия, питание и образ жизни пациентов). Особенности течения заболевания определяют индивидуальные реакции организма, обусловленные на 20–40 % генетической предрасположенностью к нему. Присутствие в геноме определенных сочетаний вариантов указанных генов может оказы-

вать существенное влияние на соотношение экспрессии и продукции соответствующих белков и являться одной из главных причин дисрегуляции воспалительного ответа [10]. В свою очередь уровень синтезируемых цитокинов определяет характер патологического процесса в очаге поражения и своевременность, адекватность ответной реакции организма. Поэтому поиск генетических маркеров, контролирующих ключевые звенья патогенеза болезней среднего уха, несомненно, является одной из актуальных и перспективных задач медицинской генетики.

Цель работы – определить уровень цитокинов в сыворотке крови больных хроническим гнойным средним отитом в зависимости от комбинации полиморфизмов генов IL-1 β (C3953T, T511C, T31C), IL-6 (C174G), IL-10 (G1082A, C592A, C819T), TNF- α (G308A) и изучить влияние сочетаний полиморфизмов генов на течение хронического среднего отита.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 299 больных ХГСО, находящихся на лечении в ЛОР-отделении Краевой клинической больницы г. Читы. В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской де-

Байке Е.В. – к.м.н., ассистент кафедры офтальмологии с курсом оториноларингологии, e-mail:elenabayke@yandex.ru

Витковский Ю.А. – д.м.н., проф., зав. кафедрой нормальной физиологии, e-mail: yuvitkovsky@rambler.ru

кларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, 2000-поправки) и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказами Минздравсоцразвития РФ от 19.06.2003 № 266.

Пациенты распределялись по характеру течения заболевания на две группы. Первую составили 146 пациентов, страдающих туботимпанальной формой ХГСО (мезотимпанит) с мукозным течением в среднем ухе. Вторая группа представлена 153 больными эптитимпаноантральной формой хронического отита (эпитимпанит), клинические проявления которых обусловлены кариозно-деструктивными процессами в ухе. В качестве контрольной (3-й) группы было рассмотрено 183 человека, никогда не страдавших патологией среднего уха. Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Всем больным были выполнены стандартные общеклинические исследования. Молекулярно-генетическому анализу подвергали геномную ДНК человека, выделенную из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» (ООО НТП «Литех», г. Москва) с последующей амплификацией (ДТ-916, Махугене, Германия) и детекцией продуктов либо в режиме реального времени, либо гель-электрофорезом с окраской геля 1%-м этидия бромидом в проходящем ультрафиолетовом свете. Результаты анализа позволяли дать три типа заключений: нормальная гомозигота, гетерозигота, мутантная гомозигота.

Для определения концентрации интерлейкинов использовали наборы реагентов ООО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Измерение уровня цитокинов проводили методом твердофазного ИФА в день поступления и на 10-е сутки после лечения. Консервативная терапия включала туалет уха, местную антибактериальную терапию, антигистаминные средства и физиолечение. Хирургическое вмешательство на среднем ухе выполняли под контролем операционного микроскопа, под общей анестезией, с применением как заушного подхода, так и эндаурального с разрезами по Неегманн типа А и В. В ходе оперативного вмешательства оценивали степень распространения холестеатомы, состояние звукопроводящей цепи и слизистой оболочки барабанной полости, что определяло тактику и объем оперативного вмешательства.

Распределение однонуклеотидных полиморфизмов генов цитокинов в исследованных группах соответствовало распределению Харди–Вайнберга ($HWE > 0,05$). Для сравнения различий частот генотипов и аллелей полиморфизма генов использован критерий χ^2 с поправкой

Йетса, значения уровня $p < 0,05$ рассматривались как статистически значимые [2, 14]. Для оценки комбинаций изучаемых полиморфных вариантов генов с риском развития хронического гнойного среднего отита рассчитывали отношение шансов (OR) с доверительным интервалом 95 % (95 % CI), OR = 1 трактовали как отсутствие ассоциаций, OR > 1 – как положительную ассоциацию (повышенный риск развития патологии), OR < 1 – как отрицательную ассоциацию генотипа с ХГСО (пониженный риск развития патологии). Для сравнения частот при нормальном распределении признака применялся критерий Стьюдента, связь между различными признаками в исследуемой выборке определялась с помощью корреляционного анализа величиной коэффициента корреляции Пирсона (r) [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате молекулярно-генетического исследования обнаружены все искомые мутации в гомо- и гетерозиготном состоянии (табл. 1). При сравнении частоты встречаемости в клинических и контрольной группах носительства комбинаций полиморфизмов изучаемых генов зарегистрированы достоверные отличия (табл. 2). Относительная вероятность выявления комбинации генотипов у больных ХГСО в сравнении с лицами контрольной группы возрастала в 2,26–2,6 раза (табл. 3).

Нарушение баланса в продукции белков семейства IL-1 β , IL-6, IL-10, а также других медиаторов воспаления может влиять на характер протекания воспалительных, инфекционных, аутоиммунных и онкологических заболеваний и является одним из пусковых моментов для генерации патологических изменений при ряде патологий. Например, у лиц, гомо- или гетерозиготных по высокопродуцирующему аллелю IL-1 β (+3953) синтезируется соответственно в 4 и 2 раза большее количество этого цитокина, чем у лиц, гомозиготных по немутантному варианту гена IL-1 β [16]. В нашем исследовании у лиц, страдающих мезотимпанитом и эптитимпанитом, выявлено достоверное присутствие генотипа C/C гена IL-1 β +3953 (51,3 и 52,3 % соответственно). Обнаружено, что для больных с туботимпанальной формой ХГСО характерно носительство гомозиготного и гетерозиготного генотипов генов IL-1 β (51/TT, 31/TC) ($p < 0,05$). Среди пациентов с эптитимпаноантральной формой гетерозиготный вариант гена IL-1 β (T51/TC) регистрировался чаще относительно контрольной группы ($p = 0,0001$). Носительство мутантного варианта гена IL-1 β (31/CC) у больных со «злокачествен-

Таблица 1

Частота встречаемости полиморфизма генов про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с ХГСО, %

Генотип/ аллель	Контроль, <i>n</i> = 183	Мезотиппа- нит, <i>n</i> = 146	Эпитиппа- нит, <i>n</i> = 153	χ^2			OR (95 % CI)		
				К-М	К-Э	М-Э	К-М	К-Э	М-Э
Полиморфизм IL-1 β (C3953T)									
C/C	46 (25,1 %)	75 (51,3 %)	80 (52,3 %)	22,926*	25,064*	0,002	3,146 (1,975–5,012)	3,264 (2,059–5,174)	0,951 (0,603–1,498)
C/T	103(56,2 %)	63 (43,1 %)	65 (42,5 %)	5,091*	5,808*	0,000	0,590 (0,380–0,914)	0,574 (0,372–0,885)	1,028 (0,65–1,625)
T/T	34 (18,7 %)	8 (5,6 %)	8 (5,2 %)	11,365*	12,386*	0,026	0,254 (0,114–0,518)	0,242 (0,108–0,54)	1,051 (0,384–2,877)
C	195 (53 %)	207 (72,9 %)	216 (73,5 %)	20,460*	20,299*	0,000	2,136 (1,542–2,957)	2,105 (1,528–2,899)	0,986 (0,693–1,402)
T	171 (47 %)	85 (27,1 %)	90 (26,5 %)	20,460*	20,299*	0,000	0,468 (0,338–0,648)	0,475 (0,345–0,655)	1,015 (0,713–1,943)
Полиморфизм IL-1 β (T511C)									
T/T	42 (23 %)	53 (36,3 %)	30 (19,6 %)	6,413*	0,372	9,566*	1,913 (1,181–3,099)	0,819 (0,483–1,387)	0,428 (0,254–0,722)
T/C	66 (36 %)	53 (36,3 %)	121 (79,1 %)	0,005	60,755*	54,465*	1,01 (0,643–1,589)	6,703 (4,095–10,972)	6,635 (3,963–11,109)
C/C	75 (41 %)	40 (27,4 %)	2 (1,3 %)	6,009*	72,031*	39,986*	0,543 (0,34–0,868)	0,019 (0,005–0,079)	0,035 (0,008–0,148)
T	150 (41 %)	159 (54,4 %)	181 (59,1 %)	11,294*	21,285*	1,160	1,722 (1,262–2,348)	2,085 (1,531–2,839)	1,211 (0,876–1,675)
C	216 (59 %)	133 (45,6 %)	125 (40,9 %)	11,294*	21,285*	1,160	0,581 (0,426–0,792)	0,48 (0,352–0,653)	0,826 (0,597–1,142)
Полиморфизм IL-1 β (T31C)									
T/T	90 (49,2 %)	48 (32,9 %)	17 (11,1 %)	8,208*	53,903*	19,543*	0,506 (0,322–0,794)	0,129 (0,072–0,231)	0,255 (0,139–0,47)
T/C	66 (36 %)	81 (55,5 %)	48 (31,4 %)	11,610*	0,623	16,730*	2,209 (1,416–3,445)	0,810 (0,514–1,278)	0,367 (0,229–0,588)
C/C	27 (14,8 %)	17 (11,6 %)	88 (57,5 %)	0,436	65,802*	66,998*	0,761 (0,397–1,459)	7,822 (4,654–13,148)	10,273 (5,645–18,696)
T	246 (67 %)	177 (60,6 %)	82 (26,8 %)	2,798	107,342*	30,617*	0,751 (0,545–1,034)	0,179 (0,128–0,249)	0,238 (0,168–0,336)
C	120 (33 %)	115 (39,4 %)	224 (73,2 %)	2,798	107,342*	30,617*	1,332 (0,967–1,835)	5,6 (4,009–7,821)	4,204 (2,977–5,937)
Полиморфизм IL-6 (C174G)									
C/C	24 (13,1 %)	20 (13,7 %)	27 (17,6 %)	0,000	1,001	0,606	1,052 (0,556–1,990)	1,42 (0,781–2,580)	1,35 (0,720–2,532)
C/G	84 (45,9 %)	66 (45,2 %)	79 (51,6 %)	0,000	0,879	0,992	0,972 (0,628–1,505)	1,258 (0,818–1,935)	1,294 (0,821–2,039)
G/G	75 (41 %)	60 (41,1 %)	47 (30,8 %)	0,009	3,366	3,064	1,005 (0,646–1,563)	0,638 (0,406–1,004)	0,591 (0,366–0,955)
C	132 (36 %)	106 (36,3 %)	133 (43,5 %)	0,000	3,516	2,903	1,010 (0,734–1,391)	1,363 (0,999–1,86)	1,349 (0,971–1,874)
G	234 (64 %)	186 (63,7 %)	173 (56,5 %)	0,000	3,516	2,903	0,990 (0,719–1,363)	0,734 (0,538–1,001)	0,741 (0,534–1,03)
Полиморфизм IL-10 (G1082A)									
G/G	87 (47,5 %)	34 (23,3 %)	25 (16,4 %)	19,515*	35,115*	1,859	0,335 (0,207–0,542)	0,216 (0,128–0,362)	0,643 (0,362–1,144)
G/A	69 (37,7 %)	97 (66,4 %)	38 (24,8 %)	25,684*	5,779*	50,545*	3,271 (2,074–5,157)	0,546 (0,34–0,876)	0,167 (0,101–0,276)
A/A	27 (14,8 %)	15 (10,3 %)	90 (58,8 %)	1,089	69,378*	75,169*	0,662 (0,338–1,296)	8,254 (4,906–13,886)	12,476 (6,686–23,280)

G	243 (66 %)	165 (56,5 %)	88 (28,8 %)	6,326*	92,945*	46,006*	0,658 (0,479–0,903)	0,204 (0,147–0,284)	0,311 (0,221–0,436)
A	123 (34 %)	127 (43,5 %)	218 (71,2 %)	6,326*	92,945*	46,006*	1,521 (1,107–2,088)	4,894 (3,522–6,802)	3,219 (2,294–4,517)
Полиморфизм IL-10 (C819T)									
C/C	87 (47,5 %)	45 (30,8 %)	65 (42,5 %)	8,766*	0,668	2,374	0,492 (0,312–0,775)	0,834 (0,541–1,287)	1,52 (0,948–2,436)
C/T	78 (42,6 %)	80 (54,7 %)	49 (32,0 %)	4,345*	3,542	14,874*	1,632 (1,053–2,529)	0,634 (0,405–0,993)	0,389 (0,243–0,622)
T/T	18 (9,9 %)	21 (14,5 %)	39 (25,5 %)	1,201	13,406*	5,074*	1,54 (0,787–3,013)	3,136 (1,708–5,756)	2,036 (1,131–3,667)
C	252 (68 %)	170 (58,2 %)	179 (58,5 %)	7,528*	7,327*	0,000	0,63 (0,457–0,869)	0,638 (0,464–0,876)	1,011 (0,731–1,4)
T	114 (32 %)	122 (41,8 %)	127 (41,5 %)	7,528*	7,327*	0,000	1,586 (1,151–2,187)	1,568 (1,142–2,154)	0,989 (0,714–1,369)
Полиморфизм TNF-α (G308A)									
G/G	123 (67,2 %)	115 (78,8 %)	120 (78,4 %)	4,856*	4,694*	0,005	1,810 (1,045–2,991)	1,774 (1,083–2,906)	0,980 (0,564–1,704)
G/A	57 (31,1 %)	30 (20,5 %)	33 (21,6 %)	4,162*	3,426	0,006	0,572 (0,344–0,951)	0,608 (0,370–0,999)	1,063 (0,610–1,855)
A/A	3 (1,7 %)	1 (0,7 %)	0	0,078	1,223	0,001	0,414 (0,043–4,02)	0,000	0,000
G	303 (83 %)	260 (89 %)	273 (89,2 %)	4,644*	5,112*	0,004	1,689 (1,070–2,667)	1,72 (1,095–2,703)	1,018 (0,608–1,704)
A	63 (17 %)	32 (11 %)	33 (10,8 %)	4,644*	5,112*	0,004	0,592 (0,375–0,934)	0,581 (0,370–0,913)	0,982 (0,587–1,644)

Примечание. К–М – сравнение между контрольной группой и группой с мезотимпанитом, К–Э – сравнение между контрольной группой и группой с эпитимпанитом, М–Э – сравнение между клиническими группами; * – различия статистически значимы ($p < 0,05$).

ным» течением заболевания среднего уха встречалось в 3,5 раза чаще по сравнению со здоровыми лицами ($p = 0,0004$). По данным литературы известно, что у носителей генетически обусловленного перевеса в сторону продукции IL-1 β воспалительный процесс протекает более остро [10]. Подтверждением этому является зарегистрированный нами высокий уровень цитокина в сыворотке крови у лиц с кариозно-деструктивными процессами в среднем ухе и частыми обострениями хронического гнойного среднего отита в год (табл. 4). Приведенные данные свидетельствуют о том, что функциональный полиморфизм генов семейства IL-1 β приводит к изменениям продукции эндогенных цитокинов и играет важнейшую роль в предрасположенности к развитию ХГСО и в иммунопатогенезе этого гнойно-воспалительного процесса.

IL-6 относят к интегральным медиаторам, выделяющимся во время реакции острой фазы на повреждение и инфекцию. Однако в нашем исследовании зарегистрировано длительное и чрезмерное повышение уровня циркулирующего IL-6 у пациентов с хроническим отитом, коррелирующее с кариозно-деструктивным процессом, протекающем в среднем ухе ($r = 0,487–0,527$; $p < 0,05$). При этом частота встречаемости «доброкачественного» и «злокачественного» течения воспалительного процесса в среднем ухе у пациентов, несущих различные генотипы и аллели IL-6 и TNF- α , была одинаковой.

Носительство полиморфных вариантов гена IL-10 достоверно различалось в наблюдаемых группах, поэтому влияние их на течение патологического процесса в среднем ухе весьма вероятно. По данным литературы известно, что полиморфизм гена IL-10 в позиции -1082A, -819T ассоциирован с низкой продукцией этих интерлейкинов, что может приводить к относительному повышению продукции таких провоспалительных цитокинов, как IL-1 β , IL-6, TNF- α [6]. Кроме того, одним из эффектов IL-10 является подавление регенерации и репарации тканей, что может наряду с массивным проникновением микроорганизмов приводить к более длительным срокам разрешения инфильтрации тканей среднего уха. В работе некоторых авторов отмечено, что у пациентов с генотипом GG чаще наблюдалось затяжное течение пневмонии, а у носителей генотипов GA и AA она протекала с менее выраженными клиническими и лабораторными сдвигами [11]. В нашей работе частота носительства низкопродуцирующего варианта гена -1082 была зарегистрирована в 71,2 % наблюдений и ассоциировалась с «провоспалительным» генотипом, что фенотипически проявлялось формированием

Таблица 2

Перечень комбинаций полиморфизмов генов, достоверно регистрируемых у больных хроническим гнойным средним отитом и здоровых лиц

Группа	Количество наблюдений, <i>n</i>	Комбинации полиморфизмов генов
Контроль, <i>n</i> = 183	11	IL-1β 511T/T, IL-10 1082G/A, IL-10 819C/C, IL-1β 31T/T, IL-1β 3953T/T, IL-6 174G/G, TNF-α 308G/A
	8	IL-1β 511T/C, IL-10 1082G/G, IL-10 819C/T, IL-1β 31T/T, IL-1β 3953T/T, IL-6 174C/G, TNF-α 308G/A
	13	IL-1β 511T/C, IL-10 1082G/A, IL-10 819C/T, IL-1β 31T/T, IL-1β 3953T/T, IL-6 174C/G, TNF-α 308G/A
Мезотимпанит, <i>n</i> = 146	13	IL-1β 511T/T, IL-10 1082G/A, IL-10 819C/T, IL-1β 31T/C, IL-1β 3953C/T, IL-6 174C/G, TNF-α 308G/A
	9	IL-1β 511T/T, IL-10 1082G/A, IL-10 819C/C, IL-1β 31T/T, IL-1β 3953C/C, IL-6 174C/G, TNF-α 308G/G
	7	IL-1β 511T/T, IL-10 1082G/A, IL-10 819T/T, IL-1β 31T/C, IL-1β 3953C/T, IL-6 174C/G, TNF-α 308G/A
Эпитимпанит, <i>n</i> = 153	8	IL-1β 511T/T, IL-10 1082A/A, IL-10 819C/C, IL-1β 31T/C, IL-1β 3953C/C, IL-6 174C/G, TNF-α 308G/A
	12	IL-1β 511T/T, IL-10 1082A/A, IL-10 819T/C, IL-1β 31C/C, IL-1β 3953C/C, IL-6 174C/C, TNF-α 308G/G
	39	IL-1β 511T/C, IL-10 1082A/A, IL-10 819T/C, IL-1β 31C/C, IL-1β 3953C/C, IL-6 174C/G, TNF-α 308G/G
	10	IL-1β 511T/C, IL-10 1082A/A, IL-10 819T/T, IL-1β 31T/C, IL-1β 3953C/C, IL-6 174C/G, TNF-α 308G/G

Таблица 3

Частота комбинаций полиморфизма генов про- и противовоспалительных интерлейкинов у больных хроническим гнойным средним отитом и здоровых

Комбинация полиморфизмов генов	Количество наблюдений		OR (95 % CI)
	ХГСО, <i>n</i>	Контроль, <i>n</i>	
IL-1β 511T/T, IL-10 1082G/A, IL-10 819C/T, IL-1β 31T/C, IL-1β 3953C/T, IL-6 174C/G, TNF-α 308G/A	13	2	9,05 (2,008–40,790)
IL-1β 511T/T, IL-10 1082G/A, IL-10 819C/C, IL-1β 31T/T, IL-1β 3953C/C, IL-6 174C/G, TNF-α 308G/G	9	2	6,078 (1,292–28,592)
IL-1β 511T/T, IL-10 1082G/A, IL-10 819T/T, IL-1β 31T/C, IL-1β 3953C/T, IL-6 174C/G, TNF-α 308G/A	7	1	9,316 (1,133–76,620)
IL-1β 511T/T, IL-10 1082A/A, IL-10 819C/C, IL-1β 31T/C, IL-1β 3953C/C, IL-6 174C/G, TNF-α 308G/A	8	1	9,838 (1,217–79,555)
IL-1β 511T/T, IL-10 1082A/A, IL-10 819T/C, IL-1β 31C/C, IL-1β 3953C/C, IL-6 174C/C, TNF-α 308G/G	12	1	15,167 (1,979–118,015)
IL-1β 511T/C, IL-10 1082A/A, IL-10 819T/C, IL-1β 31C/C, IL-1β 3953C/C, IL-6 174C/G, TNF-α 308G/G	39	1	60,667 (8,223–447,602)
IL-1β 511T/C, IL-10 1082A/A, IL-10 819T/T, IL-1β 31T/C, IL-1β 3953C/C, IL-6 174C/G, TNF-α 308G/G	10	1	12,466 (1,577–98,509)

больших кариозных полостей в среднем ухе, сопровождающихся обильным ростом грануляционной ткани. Для большинства больных с доброкачественным течением хронического процесса в среднем ухе было характерно присутствие гетерозиготных генотипов гена IL-10 *G1082A* и гена IL-10 *C819T*. С одной стороны, носительство низкопродуцирующего варианта гена IL-10 *G1082A* и гена IL-10 *C819T* ассоциировано с меньшей се-

крецией противовоспалительного цитокина, следовательно, слабой ответной реакцией защитной системы организма на воспаление. С другой стороны, по нашим исследованиям, низкий уровень IL-10 способствует проявлению патологического процесса с элементами деструкции костной ткани, нарушением естественной смены фаз альтерации и пролиферации при формировании воспалительного ответа.

Таблица 4

Уровень интерлейкинов в сыворотке крови больных хроническим гнойным средним отитом (пг/мл)
в разные сроки лечения в зависимости от комбинаций полиморфизма генов

Гены (n)	IL-1β		IL-6		TNF-α		IL-10	
	1 сут	20,3 ± 0,21	1 сут	8,4 ± 0,49	1 сут	6,4 ± 0,45	1 сут	10,2 ± 0,16
IL-1β 511T/T, IL-10 1082A/A, IL-10 819C/C, IL-1β 31T/C, IL-1β 3953C/C, IL-6 174C/G, TNF-α 308G/A (n = 8)	10 сут	17,9 ± 0,18	10 сут	5,8 ± 0,36	10 сут	4,8 ± 0,39	10 сут	6,1 ± 0,09
IL-1β 511T/T, IL-10 1082A/A, IL-10 819T/C, IL-1β 31C/C, IL-1β 3953C/C, IL-6 174C/C, TNF-α 308G/G (n = 12)	1 сут	18,6 ± 0,29	1 сут	8,2 ± 0,41	1 сут	6,8 ± 0,28	1 сут	14,2 ± 0,13
	10 сут	15,5 ± 0,13	10 сут	5,2 ± 0,29	10 сут	5,3 ± 0,3	10 сут	9,5 ± 0,08
IL-1β 511T/C, IL-10 1082A/A, IL-10 819T/C, IL-1β 31C/C, IL-1β 3953C/C, IL-6 174C/G, TNF-α 308G/G (n = 39)	1 сут	19,2 ± 0,3	1 сут	7,6 ± 0,3	1 сут	7,1 ± 0,26	1 сут	13,2 ± 0,15
	10 сут	14,9 ± 0,17	10 сут	4,9 ± 0,27	10 сут	5,6 ± 0,18	10 сут	8,2 ± 0,11
IL-1β 511T/C, IL-10 1082A/A, IL-10 819T/T, IL-1β 31T/C, IL-1β 3953C/C, IL-6 174C/G, TNF-α 308G/G (n = 10)	1 сут	21,9 ± 0,3	1 сут	8,7 ± 0,31	1 сут	6,5 ± 0,39	1 сут	9,3 ± 0,1
	10 сут	18,3 ± 0,21	10 сут	5,3 ± 0,22	10 сут	4,6 ± 0,32	10 сут	7,2 ± 0,12
Среднее значение содержания интерлейкинов у пациентов с эпителимпанитом	1 сут	19,4 ± 0,23*	1 сут	8,0 ± 0,32*	1 сут	6,7 ± 0,31*	1 сут	12,5 ± 0,12*
	10 сут	16,1 ± 0,15**	10 сут	3,0 ± 0,31	10 сут	5,2 ± 0,28*	10 сут	7,9 ± 0,1*
IL-1β 511T/T, IL-10 1082G/A, IL-10 819C/C, IL-1β 31T/T, IL-1β 3953C/C, IL-6 174C/G, TNF-α 308G/G (n = 9)	1 сут	11,3 ± 0,16	1 сут	4,6 ± 0,23	1 сут	4,5 ± 0,19	1 сут	25,3 ± 0,12
	10 сут	6,9 ± 0,11	10 сут	2,9 ± 0,15	10 сут	2,0 ± 0,17	10 сут	22,4 ± 0,17
IL-1β 511T/T, IL-10 1082G/A, IL-10 819T/T, IL-1β 31T/C, IL-1β 3953C/T, IL-6 174C/G, TNF-α 308G/A (n = 7)	1 сут	12,6 ± 0,18	1 сут	4,2 ± 0,19	1 сут	3,9 ± 0,16	1 сут	31,2 ± 0,15
	10 сут	7,5 ± 0,12	10 сут	2,8 ± 0,13	10 сут	1,8 ± 0,12	10 сут	24,6 ± 0,18
IL-1β 511T/T, IL-10 1082G/A, IL-10 819C/T, IL-1β 31T/C, IL-1β 3953C/T, IL-6 174C/G, TNF-α 308G/A (n = 13)	1 сут	12,9 ± 0,2	1 сут	4,4 ± 0,3	1 сут	4,1 ± 0,14	1 сут	35,8 ± 0,14
	10 сут	7,1 ± 0,1	10 сут	2,3 ± 0,18	10 сут	2,2 ± 0,15	10 сут	28,2 ± 0,16
Среднее значение содержания интерлейкинов у пациентов с мезотимпанитом	1 сут	12,3 ± 0,17	1 сут	3,0 ± 0,22	1 сут	4,1 ± 0,17	1 сут	30,7 ± 0,13
	10 сут	7,1 ± 0,17	10 сут	2,6 ± 0,15	10 сут	2,0 ± 0,13	10 сут	25,1 ± 0,14
Контроль		0,0		0,3 ± 0,13		0,6 ± 0,24		1,1 ± 0,04

Примечание. * – отличие от величины соответствующего показателя пациентов с мезотимпанитом статистически значимо при $p < 0,05$.

Таблица 5

Частота встречаемости (%) сочетаний полиморфизма генов у больных ХГСО
в зависимости от длительности заболевания

Ассоциация полиморфизмов генов	От 2 до 5 лет (n = 71)	До 10 лет (n = 136)	Более 11 лет (n = 92)
IL-1β 511T/T, IL-10 1082A/A, IL-10 819C/C, IL-1β 31T/C, IL-1β 3953C/C, IL-6 174C/G, TNF-α 308G/A	2,82	0,73	3,3
IL-1β 511T/T, IL-10 1082A/A, IL-10 819T/C, IL-1β 3C/C, IL-1β 3953C/C, IL-6 174C/C, TNF-α 308G/G	–	3,7	5,15
IL-1β 511T/C, IL-10 1082A/A, IL-10 819T/C, IL-1β 31C/C, IL-1β 3953C/C, IL-6 174C/G, TNF-α 308G/G	–	22,8	8,7
IL-1β 511T/C, IL-10 1082A/A, IL-10 819T/T, IL-1β 31T/C, IL-1β 3953C/C, IL-6 174C/G, TNF-α 308G/G	0,9	3,63	4,6
IL-1 β 511T/T, IL-10 1082G/A, IL-10 819C/C, IL-1 β 31T/T, IL-1 β 3953C/C, IL-6 174C/G, TNF- α 308G/G	1,41	4,41	2,2
IL-1 β 511T/T, IL-10 1082G/A, IL-10 819T/T, IL-1 β 31T/C, IL-1 β 3953C/T, IL-6 174C/G, TNF- α 308G/A	4,22	2,94	–
IL-1 β 511T/T, IL-10 1082G/A, IL-10 819C/T, IL-1 β 31T/C, IL-1 β 3953C/T, IL-6 174C/G, TNF- α 308G/A	–	0,73	–

Примечание. Жирным шрифтом выделены сочетания полиморфизма генов, обнаруженные у лиц с эпителимпаноантральной формой ХГСО.

При экспрессии гомозиготного и гетерозиготного генотипов по мутантному полиморфному аллелю 308 A/A и 308 G/A гена TNF- α синтезируется белок, отличающийся высокой индуцибельностью. Неадекватно высокая продукция цитокина может способствовать привлечению избытка эффекторных клеток, обуславливающих более затяжное и длительное течение заболевания [13]. Например, у больных пневмонией, носителей этих аллелей, чаще наблюдалось тяжелое течение, сопровождающееся повышением скорости оседания эритроцитов и содержания С-реактивного белка, обусловленных биологическими эффектами кодируемого цитокина [11]. По данным других авторов, лица, имеющие такие мутации, примерно в 2,5 раза чаще заболевают бронхиальной астмой, нефропатией [9]. Также высказано предположение, что гомозиготный и гетерозиготный генотипы по мутантному аллелю могут играть одну из ведущих патогенетических ролей в этиологии хронического гиперпластического синусита с полипами в полости носа, так как белок является ведущим цитокином в иммунитете слизистой оболочки [3,12]. Диаметрально противоположные выводы делают другие авторы. Так, гомозиготный генотип G/G -308 TNF- α является маркером повышенного риска развития псориаза – OR 2,9 [95 % CI 1,299–6,0354] и хронического периодонтита [4,5]. В нашем исследовании у больных с эпителимпаноантральной и туботимпанальной формами ХГСО ассоциативной взаимосвязи генотипов с предрасположенностью и течением заболевания подтверждено не было,

поскольку эта частота была сопоставима с частотой встречаемости изучаемых генотипов в группе здоровых людей.

Подверженность к развитию заболеваний обусловлена аддитивным действием множества генных локусов и внешних факторов (иммунный статус, возраст, диета, окружающая среда). В зависимости от ансамбля высоко- или низко-продуцирующих вариантов генов цитокинов, участвующих в реализации воспаления, характер воспалительного ответа может значительно различаться между индивидуумами [10]. Ранее исследовалась ассоциация между тремя полиморфизмами генов (TNF α -308, IL-1 β +3953, IL-6 -174) провоспалительных цитокинов и восприимчивости к отиту у детей и обнаружено, что полиморфизм TNF α -308 и IL-6-174 (но не IL-1 β +3953) существенно связан с предрасположенностью к воспалению среднего уха [13, 15]. В нашем исследовании существенная роль в определении тяжести течения хронического среднего отита отводится аллельной ассоциации генов IL-1 β (C3953T, T511C, T31C) и IL-10 (G1082A, C819T). По результатам работы выявлено, что в основе прямых корреляционных связей между содержанием IL-6 и TNF- α и тяжестью патологического процесса в среднем ухе ($r = 0,423$ – $0,486$ и $r = 0,398$ – $0,465$ соответственно; $p < 0,05$) лежит не полиморфизм исследуемых генов, а возможная инициация активности макрофагов при максимальном их скоплении в очаге поражения и близлежащих тканях с высокой продукцией провоспалительных цитокинов.

В ходе молекулярно-генетического анализа нами также отмечено раннее начало развития патологического процесса у больных, страдающих эпителимпаноантральной формой ХГСО при носительстве определенных комбинаций полиморфизма генов исследуемых цитокинов (табл. 5). Отягощающим фактором при этом явилось наличие в анамнезе патологии носа, глотки в виде частых риносинуситов, аденоидитов, ангин и т. д., повышающих риск развития среднего отита в раннем возрасте, отсутствие своевременного диспансерного наблюдения и лечения, определенных социальных и природных условий [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, вероятно, имеет место прямое влияние функционального полиморфизма генов цитокинов на продукцию медиаторов воспаления, определяющих характер патологического процесса при реализации иммунного ответа. В таком случае функциональный полиморфизм генов цитокинов может рассматриваться как важное звено в определении степени нарушений цитокиновой регуляции.

ВЫВОДЫ

1. Преобладание высокопродуцирующих генотипов провоспалительных интерлейкинов и низкопродуцирующих аллелей противовоспалительных цитокинов при ХГСО указывает на возможное их участие в этиопатогенезе заболевания, в виде нарушения своевременной смены фаз воспалительного ответа в связи с неадекватным синтезом медиаторов воспаления.

2. Для лиц с кариозно-деструктивным процессом в среднем ухе характерен выраженный дисбаланс цитокинов в сыворотке крови, проявляющийся высоким содержанием провоспалительных интерлейкинов на фоне низкого уровня противовоспалительных цитокинов.

3. В исследовании не получено достоверного подтверждения усугубляющего влияния на течение ХГСО полиморфизма генов IL-6 и TNF- α .

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Байке Е.В., Лебединская В.А. Значение социально-экономических факторов при хроническом гнойном среднем отите и его осложнений // Забайк. мед. вестн. 2016. (1). 53–58.
2. Вейр Б. Анализ генетических данных: Дис-кретные генетические признаки: пер. с англ. М.: Мир, 1995. 400 с.

3. Гуломов З.С., Симбирцев А.С., Янов Ю.К. и др. Роль цитокинов при лечении острых и хронических заболеваний верхних дыхательных путей // Рос. оториноларингол. 2008. (6). 200–205.

4. Доржиева Н.Э., Витковский Ю.А., Судакова Л.Р. Полиморфизм гена IL-10 (C819T) у больных с воспалительными заболеваниями пародонта в Забайкальском крае // Забайк. мед. вестн. 2011. (1). 44–47.

5. Киселева Е.А., Элбакидзе А.З., Николаева О.Ю. Фенотипическая роль полиморфизма генов цитокинов при хронических воспалительных и неопластических стоматологических заболеваниях // Цитокины и воспаление. 2011. (4). 52–55.

6. Коненков В.И., Прокофьев В.Ф., Шевченко А.В. Прогностическая значимость полиморфизма генов-регуляторов лимфангиогенеза в оценке состояния здоровья человека // Бюл. СО РАМН. 2013. 33. (6). 51–59.

7. Миронов А.А. Хронический гнойный средний отит // Вестн. оториноларингол. 2011. (5). 72–76.

8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М.: Медиасфера, 2002. 312 с.

9. Рыдловская А.В., Симбирцев А.С. Функциональный полиморфизм гена TNF- α и патология // Цитокины и воспаление. 2005. (3). 4–10.

10. Симбирцев А.С., Громова А.Ю., Рыдловская А.В. Роль полиморфизма генов цитокинов в регуляции воспаления и иммунитета // Мед. акад. журн. 2006. (1). 144–149.

11. Савалкин В.И., Поморгайло Е.Г., Сабитова О.Н. и др. Роль полиморфизма генов фактора некроза опухолей- α G-308A, интерлейкина-1 β C511T и интерлейкина-10 G-1082A в развитии затяжного течения внебольничной пневмонии // Бюл. сиб. мед. 2013. (6). 54–61.

12. Терскова Н.В., Вахрушев С.Г., Шнайдер Н.А. Аддитивный вклад однонуклеотидных замен гена фактора некроза опухолей- α в предрасположенность к хроническому аденоидиту // Рос. оториноларингол. 2011. (6). 142–153.

13. Тихомирова И.А. Хронические заболевания ЛОР-органов в формировании профиля патологии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2009.

14. Шевченко А.В., Голованова О.В., Коненков В.И. Особенности полиморфизма промоторных регионов генов цитокинов IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 и TNF- α европеоидного населения Западной Сибири // Иммунология. 2010. (4). 176–181.

15. Patel J.A. Association of proinflammatory cytokine gene promoter polymorphisms with susceptibility to otitis media // Pediatrics. 2006. 118. (6). 2273–2279.

16. Pociot F., Molvig J., Wogensen L. et al. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 beta (IL-1 beta) gene correlates with IL-1 beta secretion *in vitro* // Eur. J. Clin. Invest. 1992. (22). 396–402.

INFLUENCE OF COMBINATIONS OF PRO-INFLAMMATORY AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINE GENE POLYMORPHISMS ON THE COURSE OF CHRONIC PURULENT OTITIS MEDIA

Elena Viktorovna BAYKE, Yury Antonovich VITKOVSKIY

*Chita State Medical Academy of Minzdrav of Russia
672090, Chita, Gorky str., 39a*

The results of occurrence of polymorphism of genotypes inflammatory and anti-inflammatory cytokines IL-1 β (C3953T, T511C, T31C), IL-6 (C174G), IL-10 (G1082A, C592A, C819T), and TNF- α (G308A) in 299 patients with chronic purulent otitis media and 183 healthy individuals of Transbaikalian region are presented. The high values of IL-1 β (19.4 ± 0.23 pg/ml) ($p < 0.05$) and low numbers of IL-10 (12.5 ± 0.12 pg/ml) ($p < 0.05$) in carriers of gene high-producing inflammatory cytokines and of allele slow-producing anti-inflammatory cytokines in individuals with caries-destructive course of chronic purulent otitis media have been revealed. The reliable confirmation of IL-6 and TNF- α gene polymorphism aggravating effect on the course of chronic otitis have been received in the study.

Key words: interleukins, genetic polymorphism, chronic purulent otitis media, gene variants, Transbaikalian region.

*Bayke E.V. – candidate of medical sciences, assistant professor of chair for otolaryngology,
e-mail: elenabayke@yandex.ru*

*Vitkovskiy Yu.A. – doctor of medical sciences, professor; head of chair of normal physiology,
e-mail: yuvitkovsky@rambler.ru*

РОЛЬ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА В ФОРМИРОВАНИИ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ ОСНОВНЫХ ФОРМ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ПОСЛЕКОНТАКТНОМ ПЕРИОДЕ

Елена Леонидовна ПОТЕРЯЕВА^{1,2}, Елена Леонидовна СМИРНОВА^{1,2},
Владимир Николаевич МАКСИМОВ^{1,3}, Ксения Николаевна КОЛЕСНИК^{1,3},
Наталья Германовна НИКИФОРОВА^{1,2}, Сергей Александрович ПЕСКОВ¹

¹ Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

² Новосибирский НИИ гигиены Роспотребнадзора
630108, г. Новосибирск, ул. Пархоменко, 7

³ НИИ терапии и профилактической медицины
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Представлен анализ генно-молекулярных и биохимических маркеров раннего развития и неблагоприятного течения вибрационной болезни и пневмокониоза в послеконтактном периоде. Приведены результаты изучения частот генотипов и аллелей полиморфизма rs11562975 гена *TRPM8*, rs1801133 (C677T) гена *MTHFR*, I/D полиморфизма (rs28365031) гена *ADRA2B* и VNTR (4b/4a) полиморфизма в 4-м интроне гена *NOS3* у больных с ранними и поздними сроками развития вибрационной болезни. Проведен анализ частоты встречаемости генотипов и аллелей I/D полиморфизма гена *CCR5*, 4a/b полиморфизма гена *NOS3*, VNTR полиморфизма гена *IL1RN*, I/D полиморфизма *CASP8* и мутаций GLU342LYS (rs28929474) и GLU264VAL (rs17580) в гене *SERPINA1* у больных с разными сроками формирования пневмокониоза. Выявлены индивидуальные критерии раннего формирования и прогрессирования пневмокониоза в послеконтактном периоде.

Ключевые слова: профессиональные заболевания, вибрационная болезнь, пневмокониоз, полиморфизм генов, генно-молекулярные маркеры.

Одним из важных направлений медицины труда является изучение механизмов влияния на человека факторов окружающей и производственной среды и закономерностей формирования и течения профессиональных заболеваний как индикаторной патологии [1, 4, 5, 7, 9]. В настоящее время считается доказанным, что риск развития профессиональных заболеваний определяется не только интенсивностью воздействующих производственных факторов, но и индивидуальными особенностями организма работающих, которые обусловлены наследственностью, типом конституции, полом, возрастом [3, 6, 8, 10].

Концепция индивидуального риска нашла отражение в работах по изучению клинико-патогенетических особенностей формирования и течения профессиональных заболеваний, в том числе у лиц с различной устойчивостью к воздействию производственных факторов. Особенности метаболического и генетического статуса могут определять характер течения профессиональных заболеваний и эффективность восстановительного лечения в послеконтактном периоде [2, 11]. Вместе с тем до настоящего времени остаются мало изученными клинико-биохимические и молекулярно-генетические аспекты основных форм

Потеряева Е.Л. – д.м.н., проф., зав. кафедрой неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ, руководитель отдела медицины труда, e-mail: sovetmedin@yandex.ru

Смирнова Е.Л. – к.м.н., доцент кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией, старший научный сотрудник, e-mail: kafprofpat@mail.ru

Максимов В.Н. – д.м.н., проф. кафедры медицинской генетики и биологии, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, e-mail: medic11@mail.ru

Колесник К.Н. – младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, e-mail: ksenya-kolesnik@mail.ru

Никифорова Н.Г. – д.б.н., проф., зав. кафедрой гигиены и экологии, старший научный сотрудник, mail: sovetmedin@yandex.ru

Песков С.А. – д.м.н., проф. кафедры гигиены и экологии, e-mail: sovetmedin@yandex.ru

профессиональных заболеваний, определяющие характер их течения в послеконтактном периоде и эффективность лечебно-реабилитационных мероприятий.

Цель исследования – изучить полиморфизм некоторых генов-кандидатов у больных вибрационной болезнью (ВБ) и пневмокониозом в зависимости от сроков их формирования для прогностической оценки течения заболеваний в послеконтактном периоде.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 498 мужчин, из них 81 – больные ВБ в послеконтактном периоде, 217 – больные пневмокониозом, 200 – группа контроля. Контрольная группа (подобранная по полу и возрасту) была сформирована на основе популяционной выборки 45–69-летних жителей Октябрьского и Кировского районов г. Новосибирска (9400 человек), собранной НИИ терапии и профилактической медицины в ходе работы по международному проекту HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe).

Средний возраст больных с ВБ составил $59,6 \pm 7,5$ года, средний стаж работы в контакте с вибрацией – $16,8 \pm 3,7$ года. Средний возраст больных пневмокониозом равнялся $57,3 \pm 2,2$ года, средний стаж работы в контакте с промышленным аэрозолем – $23,8 \pm 7,27$ года. В зависимости от сроков развития заболевания все обследованные пациенты были разделены на две группы: заболевшие в ранние сроки (до 15 лет работы в условиях воздействия производственного фактора – «неустойчивые») и заболевшие в поздние сроки (более 15 лет работы в условиях воздействия производственного фактора – «устойчивые»). Лица с пневмокониозом были также разделены на две группы в зависимости от прогрессирования или стабильного течения заболевания в послеконтактном периоде. Для верификации диагноза ВБ и пневмокониоза использованы общеклинические, функциональные, инструментальные, лабораторные методы исследований.

Выделение ДНК из венозной крови проводилось методом фенол-хлороформной экстракции. В анализ были взяты следующие генетические маркеры: rs11562975 гена *TRPM8*, rs1801133 (C677T) гена *MTHFR*, I/D полиморфизм (rs28365031) гена *ADRA2B* и VNTR (4b/4a) полиморфизм в 4-м интроне гена *NOS3*, I/D полиморфизм гена *CCR5*, полиморфизм 4a/b гена *NOS3*, VNTR полиморфизм гена *IL1RN*, I/D полиморфизм гена *CASP8* и мутации Z и S в гене *SERPINA1*. Генотипирование выполнялось в лаборатории молекулярно-генетических исследова-

ний терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины по опубликованным методикам.

Состояние окислительного метаболизма нейтрофилов оценивали с помощью НСТ-теста, определяя процент активных клеток и индекс активации нейтрофилов (ИАН) в спонтанном (с-НСТ) и индуцированном зимозаном (и-НСТ) НСТ-тесте. ИАН рассчитывали по формуле: $ИАН = (0 \times H0 + 1 \times H1 + 2 \times H2 + 3 \times H3) / 100$, где $H0, H1, H2, H3$ (%) – количество нейтрофилов с активностью 0, 1, 2 и 3 балла соответственно.

Статистический анализ проводился с использованием пакета программ SPSS 11.5. Первым этапом определяли частоты генотипов и аллелей изучаемых однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) в группах, потом оценивали соответствие частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга в контрольной группе (по критерию χ^2).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Выбор молекулярно-генетических маркеров для прогностической оценки формирования и особенностей течения ВБ обусловлен патогенезом заболевания. Доказано, что в патогенезе ВБ важную роль играют сосудистые нарушения, связанные с прямым повреждающим действием вибрации на сосуды, их микротравматизацией, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с формированием нейрогуморальных, нейрогормональных и рефлекторных нарушений, которые приводят к микроциркуляторным, метаболическим и гипоксическим расстройствам. В адаптации человека к температуре внешней среды важная роль принадлежит терморцепторам, являющимся первичным звеном термочувствительности.

При сравнении группы больных ВБ с контролем по частотам генотипов и аллелей полиморфизма rs11562975 гена *TRPM8* достоверных различий не получено (табл. 1). Хотя имеется тенденция к накоплению носителей генотипа GC в группе с ВБ. На следующем этапе анализа мы разделили группу с ВБ на «устойчивых» и «неустойчивых» лиц. Оказалось, что генотип GC встречается значительно чаще у лиц с ранними сроками развития заболевания, чем у «устойчивых» (40,9 и 16,9 % соответственно, $p = 0,038$). Отношение шансов обнаружить носителя генотипа GC в группе подверженных лиц в 3,4 раза выше, чем в группе «устойчивых», 95-процентный доверительный интервал (95%-й ДИ) 1,1–10,1. Данные представлены в табл. 2.

При сравнении величин ряда показателей у носителей разных генотипов полиморфизма rs11562975 гена *TRPM8* обнаружены достовер-

Таблица 1

Частоты генотипов и аллелей полиморфизма *rs11562975* гена *TRPM8* в контрольной группе и в группе с ВБ

Генотип	Контроль		ВБ	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
GG	168	84,0	62	76,5
GC	31	15,5	19	23,5
CC	1	0,5		
Достоверность различий, <i>p</i>	0,241			
Аллель	%		%	
G	91,8		88,3	
C	8,2		11,7	
Двусторонний тест Фишера	0,201			
Отношение шансов	1,5			
95%-й ДИ	0,8–2,7			

Таблица 2

Частоты генотипов и аллелей полиморфизма *rs11562975* гена *TRPM8* в группе с ВБ

Генотип	Вибрационная болезнь			
	Устойчивые		Неустойчивые	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
GG	49	83,1	13	59,1
GC	10	16,9	9	40,9
Двусторонний тест Фишера	0,038			
Отношение шансов	3,4			
95%-й ДИ	1,1–10,1			
Аллель	%		%	
G	91,5		79,5	
C	8,5		20,5	
Двусторонний тест Фишера	0,05			
Отношение шансов	2,8			
95%-й ДИ	1,04–7,4			

ные различия в тесте Манна–Уитни по и-НСТ ($p = 0,041$) и ИАН и-НСТ ($p = 0,038$), табл. 3. Полученные данные свидетельствуют о более интенсивной активации окислительного метаболизма нейтрофилов у обладателей генотипа GC, что приводит к развитию патологического процесса в микроциркуляторном русле при вибрационном воздействии.

По частотам генотипов и аллелей полиморфизма *rs1801133* (C677T) гена *MTHFR* группы контроля и больных ВБ достоверно не различались, так же как и группы «устойчивых» и «неустойчивых» больных. Носители разных генотипов полиморфизма C677T гена *MTHFR* статистически значимо различались по величине

с-НСТ-теста ($p = 0,043$, тест Крускала–Уоллиса), см. табл. 3. У обладателей генотипа C677C отмечается наибольший процент активных нейтрофилов в спонтанном НСТ-тесте, что свидетельствует об избыточном образовании активных форм кислорода и окислительном стрессе. Таким образом, генотип C677C полиморфизма C677T гена *MTHFR* можно считать неблагоприятным генетическим маркером риска развития и течения ВБ в послеконтактном периоде.

Достоверных различий по частотам аллелей и генотипов I/D полиморфизма (*rs28365031*) гена *ADRA2B* и VNTR (4b/4a) полиморфизма в 4-м интроне гена *NOS3* между сравниваемыми группами не получено.

Таблица 3

Показатели окислительного метаболизма нейтрофилов у носителей разных генотипов полиморфизма *rs11562975* гена *TRPM8* и C677T полиморфизма гена *MTHFR*

Показатель	Генотип	<i>n</i>	$M \pm \sigma$	95%-й ДИ
Полиморфизм <i>rs11562975</i> гена <i>TRPM8</i>				
и-НСТ-тест, %	GG	20	$21,40 \pm 5,70$	18,73–24,07
	GC	6	$33,00 \pm 11,71$	20,71–45,29
и-НСТ-тест, ИАН	GG	17	$0,3335 \pm 0,0731$	0,2959–0,3711
	GC	6	$0,5167 \pm 0,1963$	0,3106–0,7227
C677T полиморфизм гена <i>MTHFR</i>				
с-НСТ-тест, %	C677C	16	$18,19 \pm 12,54$	11,50–24,87
	C677T	11	$9,00 \pm 6,32$	4,75–13,25
	T677T	4	$17,50 \pm 7,77$	5,14–29,86

Примечание. *M* – среднее арифметическое, σ – стандартное отклонение.

У больных пневмокониозом в послеконтактном периоде изучены частоты генотипов и аллелей I/D полиморфизма гена *CCR5*. Проведено сравнение группы больных пневмокониозом с контрольной группой для установления ассоциации того или иного аллеля генотипа с заболеванием. Для выявления устойчивости к действию промышленного аэрозоля частоты генотипов I/D полиморфизма гена *CCR5* изучали в группах больных с ранними и поздними сроками развития пневмокониоза, а также в группах с прогрессированием и стабильным течением заболевания в послеконтактном периоде.

Установлено, что частоты генотипов I/D полиморфизма гена *CCR5* в контрольной группе находятся в равновесия Харди–Вайнберга ($\chi^2 = 1,73$). По частотам генотипов и аллелей I/D полиморфизма гена *CCR5* не различались ни группы больных пневмокониозом и контрольная, ни группы «устойчивых» и «неустойчивых» к действию промышленного аэрозоля. При сравнении величин показателей окислительного метаболизма нейтрофилов у носителей разных генотипов I/D полиморфизма гена *CCR5* достоверные различия в тесте Крускала–Уоллиса не обнаружены. При разделении группы больных пневмокониозом по признаку прогрессирования заболевания достоверных различий по частотам генотипов и аллелей I/D полиморфизма гена *CCR5* не получено.

Оксид азота (NO), эндотелиальный фактор релаксации, синтезируется эндотелиальной NO-синтазой, которая кодируется геном *NOS3* (7q36). Активация синтеза NO происходит под влиянием экзогенных (химические вещества, инфекция, аллергены) и некоторых эндогенных факторов. Радикальные свойства NO обеспечивают его способность реагировать с различными соединениями и свободными радикалами, также он участвует в регуляции тонуса бронхиального дерева. Частоты генотипов 4a/b полиморфизма гена *NOS3* в контрольной группе находятся в равновесия Харди–Вайнберга ($\chi^2 = 0,31$). При сравнении группы больных пневмокониозом с контролем по частотам генотипов и аллелей полиморфизма 4a/b гена *NOS3* достоверных различий не получено, так же как и при разделении группы больных пневмокониозом на «устойчивых» и «неустойчивых» (по срокам развития заболевания). Достоверные различия получены между группами больных с прогрессированием и стабильным течением пневмокониоза в послеконтактном периоде. Так, оказалось, что гетерозиготы 4a/4b в группе больных с прогрессированием пневмокониоза встречаются в 2 раза реже, чем среди больных со стабильным течением заболевания (соответственно

Таблица 4

Частоты генотипов и аллелей VNTR полиморфизма гена *IL1RN* в контрольной группе и в группе больных пневмокониозом

Генотип	Контроль		Пневмокониоз	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
410/410	108	54	32	52,5
410/240	68	34	22	36,1
410/325	4	2	1	1,6
240/240	20	10	5	8,2
240/325	0	0	1	1,6
Достоверность различий, <i>p</i>	0,470			
Аллель	%		%	
410	71,2		71,3	
325	0,8		1,6	
240	28,0		27,1	
Достоверность различий, <i>p</i>	0,306			

в 23,5 и 50 % случаев, $p = 0,040$). Отношение шансов для гетерозигот оказаться в группе с прогрессированием пневмокониоза составляет 0,32 (95 %-й ДИ 0,11–0,97).

Ген антагониста рецептора интерлейкина-1 (*IL1RN*, OMIM 147679) находится на длинном плече 2-й хромосомы (2q13). Согласно данным базы HuGE Navigator, исследованы ассоциации этого гена с несколькими сотнями патологических фенотипов, в том числе с пневмокониозом [12]. Частоты генотипов в контрольной группе соответствуют равновесию Харди–Вайнберга ($\chi^2 = 2,17$). При сравнении группы больных пневмокониозом с контролем по частотам генотипов и аллелей VNTR полиморфизма гена *IL1RN* достоверных различий не получено (табл. 4). При сравнении групп больных пневмокониозом с ранними и поздними сроками развития заболевания по частотам генотипов и аллелей VNTR полиморфизма гена *IL1RN* оказалось, что гомозиготы 240/240 в группе «неустойчивых» больных встречаются значительно чаще, чем в группе «устойчивых» (соответственно 23,1 и 4,2 %, $p = 0,027$). При разделении группы больных пневмокониозом по признаку прогрессирования заболевания достоверных различий не получено, хотя имеется тенденция к накоплению носителей гомозиготного генотипа 240/240 в группе с прогрессированием пневмокониотического процесса в послеконтактном периоде (соответственно 11,8 и 3,7 %).

Каспаза-8 (CASP8) играет важную роль во всех физиологических процессах, связанных с апоптозом. Известно, что заболевания легких сопровождаются изменением апоптоза в клетках

Таблица 5

Частоты генотипов и аллелей I/D
полиморфизма гена *CASP8* в контрольной группе
и в группе больных пневмокониозом

Генотип	Контроль		Пневмокониоз	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
II	64	32,0	13	22,4
ID	100	50,0	25	43,1
DD	36	18,0	20	34,5
Достоверность различий, <i>p</i>	0,024			
Аллель	%		%	
I	57,0		44,0	
D	43,0		56,0	
Двусторонний тест Фишера	0,015			
Отношение шансов	1,7			
95%-й ДИ	1,1–2,6			
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Носители генотипов II и ID	164	82,0	38	65,5
Носители генотипа DD	36	18,0	20	34,5
Двусторонний тест Фишера	0,011			
Отношение шансов	2,4			
95%-й ДИ	1,3–4,6			

эпителия и эндотелия легочных альвеол. Частоты генотипов I/D полиморфизма (rs3834129) гена *CASP8* в контрольной группе находятся в равновесия Харди–Вайнберга ($\chi^2 = 1,73$). При сравнении групп больных пневмокониозом и контрольной по частотам генотипов и аллелей I/D полиморфизма гена *CASP8* получили достоверные различия (табл. 5). Отношение шансов обнаружить носителя генотипа DD в группе с пневмокониозом в 2,4 раза выше, чем в контроле, следовательно, генотип DD полиморфизма гена *CASP8* является генетическим фактором риска развития пневмокониоза у работников пылевых профессий. При сравнении группы «устойчивых» с группой «неустойчивых» к действию промышленного аэрозоля по частотам генотипов и аллелей I/D полиморфизма гена *CASP8* достоверных различий не получено; имеется тенденция к уменьшению частоты носительства генотипа II в группе больных пневмокониозом с ранними сроками развития заболевания по сравнению с группой больных с поздними сроками развития пневмокониоза (21,7 и 39,7 % соответственно). Различий по интенсивности окислительного метаболизма нейтрофилов у носителей разных генотипов I/D полиморфизма гена *CASP8* в тесте Крускалла–Уоллиса не обнаружено.

В контрольной группе частота гетерозиготного носительства мутаций GLU342LYS (rs28929474) и GLU264VAL (rs17580) в гене *SERPINA1* (по старой биохимической номенклатуре соответственно Z и S) составила 2 %. В группе с пневмокониозом носители этих мутаций не обнаружены, хотя испанские авторы при исследовании ассоциации этих мутаций с асбестозом показали значительное повышение частоты их носительства у больных людей по сравнению со здоровыми [13].

ВЫВОДЫ

1. Раннее развитие ВБ ассоциировано с генотипом GC полиморфизма rs11562975 гена *TRPM8*.
2. У обладателей генотипа GC полиморфизма rs11562975 гена *TRPM8* активация окислительного метаболизма нейтрофилов происходит более интенсивно (по показателям индуцированного НСТ-теста), что приводит к его повышению и является неблагоприятным прогностическим признаком течения ВБ в послеконтактном периоде.
3. Генотип C677C полиморфизма C677T гена *MTHFR* у больных ВБ ассоциирован с окислительным стрессом и является маркером неблагоприятного течения ВБ в послеконтактном периоде.
4. Ассоциации I/D полиморфизма гена *ADRA2B* и полиморфизма 4b/4a гена *NOS3* с ВБ не обнаружено.
5. Генетические маркеры (носительство генотипа 240/240 VNTR полиморфизма гена *IL1RN*, генотипа DD гена *CASP8*) являются прогностическими факторами индивидуального риска развития и прогрессирования пневмокониоза в послеконтактном периоде.
6. Носительство генотипа II гена *CASP8* и гетерозиготы 4a/4b гена *NOS3* ассоциированы с низким риском развития пневмокониоза у рабочих пылеопасных профессий и отсутствием прогрессирования этого заболевания в послеконтактном периоде.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бухтияров И.В., Матюхин В.В. Классификация стадий функционального состояния организма работающих – основа дифференциальной диагностики и профилактики // Мед. труда и пром. экол. 2015. (9). 36–37.
2. Быковская Т.Ю., Пиктушанская Т.Е. Организационно-правовые вопросы медицинской реабилитации больных профессиональными заболеваниями пылевой этиологии // Мед. труда и пром. экол. 2011. (8). 1–5.

3. Долгих О.В., Старкова К.Г., Кривцов А.В. и др. Вариабильность иммунорегуляторных и генетических маркеров в условиях комбинированного воздействия факторов производственной среды // Гигиена и санитария. 2016. (1). 45–48.
4. Измеров Н.Ф., Бухтияров И.В., Прокопенко Л.В. и др. Реализация глобального плана действий ВОЗ по охране здоровья работающих в Российской Федерации // Мед. труда и пром. экол. 2015. (9). 4–10.
5. Кузьмина Л.П., Коляскина М.М., Лазаравили Н.А. и др. Полиморфизм гена глутатион-S-трансферазы у больных профессиональными заболеваниями бронхолегочной системы // Региональные аспекты инновационных технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных профессиональными и производственно обусловленными заболеваниями верхних дыхательных путей и легких. Великий Новгород, 2013. 130–135.
6. Пиктушанская И.Н., Пиктушанская Т.Е., Радионова Г.К. Профессиональная заболеваемость как критерий оценки апостериорного профессионального риска // Матер. VII Всерос. конгр. «Профессия и здоровье». М., 2008. 303–306.
7. Пиктушанская Т.Е., Быковская Т.Ю. Условия труда и их влияние на здоровье работающего населения Ростовской области // Мед. труда и пром. экол. 2011. (3). 23–27.
8. Шмидт Э.В. Морфоконституциональные особенности и биологический возраст рабочих виброопасных профессий с различной устойчивостью к воздействию вибрации: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2000.
9. Шпагина Л.Н., Захаренков В.В. Профессиональная патология у рабочих промышленных предприятий // Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра СО РАМН. 2010. (4). 158–160.
10. Шур П.З., Зайцева В.Г., Костарев В.Г. и др. Сочетанное влияние производственных и социальных факторов риска на здоровье работающих на предприятиях по производству изделий методом порошковой металлургии // Мед. труда и пром. экол. 2012. (12). 8–11.
11. Яковлева Е.П., Пиктушанская Т.Е., Быковская Т.Ю. Индивидуальная медицинская реабилитация больных профессиональными заболеваниями пылевой этиологии // Мед. труда и пром. экол. 2011. (3). 41–44.
12. <http://www.cdc.gov/genomics/hugenet/hugenavigator.htm>
13. Lafuente M.J., Casterad X., Laso N. et al. Pi*S and Pi*Z alpha 1 antitrypsin polymorphism and the risk for asbestosis in occupational exposure to asbestos // Toxicol. Lett. 2002. 136. (1). 9–17.

THE ROLE OF INDIVIDUAL RISK FACTORS IN THE FORMATION OF PECULIARITIES OF THE MAIN FORMS OF OCCUPATIONAL DISEASES IN THE POST-EXPOSURE PERIOD

Elena Leonidovna POTERYAEVA^{1,2}, Elena Leonidovna SMIRNOVA^{1,2}, Vladimir Nikolaevich MAKSIMOV^{1,3}, Kseniya Nikolaevna KOLESNIK^{1,3}, Nataliya Germanovna NIKIFOROVA^{1,2}, Sergey Alexandrovich PESKOV¹

¹ *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

² *Novosibirsk Research Institute of Hygiene of Rospotrebnadzor
630108, Novosibirsk, Parhomenko str., 7*

³ *Institute of Therapy and Preventive Medicine
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

The analysis of genetic molecular and biochemical markers of early development and unfavorable course of vibration disease and pneumoconiosis in the post-exposure period has been presented. The results of study of frequencies of genotypes and alleles of the polymorphism rs11562975 *TRPM8* gene, rs1801133 (C677T) of the *MTHFR* gene, I/D polymorphism (rs28365031) *ADRA2B* gene and VNTR (4b/4a) polymorphism in the 4th intron of the gene *NOS3* in patients with early and late time-line of vibration disease development have been performed. The analysis of frequency of occurrence of genotypes and alleles I/D of *CCR5* gene polymorphism, 4a/b polymorphism of *NOS3* gene, VNTR polymorphism of *IL1RN* gene, I/D polymorphism *CASP8* and mutations GLU342LYS (rs28929474) and GLU264VAL (rs17580) in gene *SERPINA1* in patients with different timing of pneumoconiosis formation has been carried out. The individual criteria for pneumoconiosis early forming and progression in the post-exposure period have been determined.

Key words: occupational disease, vibration disease, pneumoconiosis, gene polymorphism, genetic molecular markers.

Poteryaeva E.L. – doctor of medical sciences, professor, head of the chair of emergency therapy with endocrinology and occupational pathology, head of department of occupational medicine, e-mail: sovetmedin@yandex.ru
Smirnova E.L. – candidate of medical sciences, associate professor of the chair for urgent therapy with endocrinology and occupational pathology, senior researcher, e-mail: kafprofpat@mail.ru
Maksimov V.N. – doctor of medical sciences, professor of medical genetics and biology, head of laboratory of molecular genetic studies of therapeutic diseases, e-mail: medic11@mail.ru
Kolesnik, K.N. – junior researcher of laboratory of molecular genetic studies of therapeutic diseases, e-mail: ksenya-kolesnik@mail.ru
Nikiforova N.G. – doctor of biological sciences, professor, head of department of hygiene and ecology, senior researcher, e-mail: sovetmedin@yandex.ru
Peskov S.A. – doctor of medical sciences, professor of department of hygiene and ecology, e-mail: sovetmedin@yandex.ru

ВОЗРАСТНЫЕ И ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

**Андрей Дмитриевич КУИМОВ, Александр Борисович КРИВОШЕЕВ,
Константин Васильевич ПОПОВ, Наталья Геннадьевна ЛОЖКИНА,
Полина Анатольевна БОГОРЯНОВА, Мария Александровна КОНДРАТОВА,
Софья Константиновна ГУБАНОВА**

*Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52*

Цель исследования – оценка особенностей клинического течения и метаболических нарушений у мужчин и женщин с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) различного возраста. **Материал и методы.** Обследовано 113 больных, из них 63 мужчины и 50 женщин. У всех пациентов НАЖБП была верифицирована впервые. В сравнительном плане изучали клинические проявления НАЖБП. Исследовали состояние показателей липидного и углеводного обмена, инсулинорезистентность. **Результаты.** Дислипидемия при НАЖБП характеризуется повышением уровня триглицеридов более 1,7 ммоль/л и гипоальфахолестеринемией, при которой уровень холестерина липопротеидов высокой плотности менее 1,0 ммоль/л у мужчин и менее 1,2 ммоль/л у женщин, что является диагностическим критерием для НАЖБП. Эти нарушения оказались более заметными у мужчин, что свидетельствовало о более тяжелых у них расстройствах липидного обмена. Концентрация иммунореактивного инсулина, по нашим данным, была достоверно больше у мужчин, что свидетельствовало о выраженности у них гиперинсулинемии. Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR также был значительно выше. Более высокие гипертриглицеридемия и инсулинорезистентность позволяют предположить, что сочетание этих нарушений и их большая выраженность способствуют формированию стеатоза печени у мужчин значительно раньше. Данные нарушения доминировали преимущественно у лиц среднего возраста. **Заключение.** НАЖБП у обследованных нами пациентов преимущественно формируется в среднем возрасте. Этому способствует возникновение более значимых нарушений в углеводном и липидном обменах. Основные патофизиологические факторы, способствующие формированию НАЖБП, а именно ИР и дислипидемия, оказались более значимыми у мужчин. Вероятно, этим может быть обусловлено более раннее развитие стеатоза печени у мужчин и их более молодой возраст в сравнении с женщинами.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, возраст больных, мужчины, женщины, дислипидемия, инсулинорезистентность.

Геронтологические проблемы выдвигаются в последнее время на одно из ведущих мест в отечественном здравоохранении. Многие медицинские аспекты являются общими для пациентов старших возрастных групп и всего населения. Вместе с тем ряд из них отражают специфические особенности, характерные только для лиц пожилого и старческого возраста. В этом отношении неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) не является исключением [4].

НАЖБП в настоящее время рассматривается как междисциплинарная проблема, объединяющая интересы специалистов различного профиля, и привлекает внимание не только гастроэнтерологов, гепатологов, но и кардиологов и эндокринологов, поскольку значительно чаще выявляется у пациентов с ожирением и нарушениями углеводного, а также липидного обмена. Заболевание обнаруживается у половины пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа и дислипидемией, а

Куимов А.Д. – д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ, e-mail: terapia@mail.ru

Кривошеев А.Б. – д.м.н., проф. кафедры факультетской терапии, e-mail: krivosheev-ab@narod.ru

Попов К.В. – проф. кафедры факультетской терапии, e-mail: kpopov54@mail.ru

Ложкина Н.Г. – доцент кафедры факультетской терапии, e-mail: terapia@mail.ru

Богорянова П.А. – ассистент кафедры факультетской терапии, e-mail: terapia@mail.ru

Кондратова М.А. – аспирант кафедры факультетской терапии, e-mail: terapia@mail.ru

Губанова С.К. – клинический интерн кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией, e-mail: sofocka-mofocka@mail.ru

при наличии у них ожирения – практически в 90 % случаев [16]. Ведущей гипотезой патогенеза НАЖБП считают формирование инсулинорезистентности (ИР), расстройства липидного и углеводного обменов [3, 5, 22, 27]. Поэтому не случайно при НАЖБП обнаруживаются разнообразные метаболические расстройства, в частности, показана заметная роль нарушений липидного и углеводного обменов с формированием инсулинорезистентности (ИР) [20, 23, 25].

Известно, что заболевание не имеет этнических, географических, популяционных особенностей и может встречаться в любом возрасте [9, 12]. НАЖБП развивается преимущественно в возрасте старше 45 лет и чаще у женщин [7, 8, 26]. Вместе с тем в последнее время стала отмечаться обратная тенденция. По данным J. Browning и соавт. [17] и M. Lazo и соавт. [21], в США среди урбанизированного населения НАЖБП наблюдается в 2–3 раза чаще у мужчин, что связано с большей распространенностью у них ожирения и СД 2 типа [14, 28]. Аналогичные данные констатировали и G. Bedogni с соавт. [15] – авторы регистрировали НАЖБП у 53 % мужчин в общей популяции обследованных, а Vernon G. и соавт. [29] при анализе эпидемиологических исследований отмечают, что принадлежность к мужскому полу является фактором риска НАЖБП. Проблемы, касающиеся гендерных особенностей НАЖБП, а также возраста манифестации заболевания, обсуждаются в единичных работах [18, 19, 24], в связи с чем целью нашей работы являлась оценка особенностей клинического течения и метаболических нарушений у мужчин и женщин разного возраста с НАЖБП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования – одномоментное сравнительное исследование в параллельных группах. В разработку данного сообщения включены результаты обследования 113 больных (50 женщин и 63 мужчины) с НАЖБП. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ. Диагноз НАЖБП устанавливался согласно критериям клинических рекомендаций по диагностике и лечению НАЖБП Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации [8]. Больные были разделены на две группы. В 1-ю группу включено 29 пожилых лиц в возрасте от 60 до 77 лет, в том числе 15 женщин (средний возраст $64,9 \pm 1,1$ года) и 14 мужчин (средний возраст $64,8 \pm 1,3$ года). 2-ю группу (группа сравнения) составили 84 пациента среднего возраста от 45 до

59 лет, в том числе 35 женщин (средний возраст $53,5 \pm 0,6$ года) и 49 мужчин (средний возраст $52,9 \pm 0,6$ года). Дифференцированно у пациентов 1-й и 2-й групп в сравнительном плане изучали клинические проявления НАЖБП, анализировали факторы риска, которые могли способствовать ее возникновению. Состояние углеводного обмена у всех пациентов оценивали в динамике исследования по уровню глюкозы капиллярной крови натощак с помощью моноглюкозоанализатора «Biosen 5030» (Германия). Стандартный тест толерантности к глюкозе (СТТГ) проводили по общепринятой методике. Полученные данные оценивали с учетом рекомендаций Комитета экспертов ВОЗ по классификации СД 1999 г. [1] и диагностическим критериям СД в модификации 2015 г. [2].

С помощью тест-системы «Immulite» (США) определяли содержание иммунореактивного инсулина (ИРИ) в сыворотке крови. Диагностику ИР проводили по критериям, предложенным Европейской группой по изучению ИР (EGIR). Рассчитывали индекс Homeostasis Model Assessment (НОМА-IR, метод оценки чувствительности к инсулину и его секреции) по формуле: $(I_0 \times G_0) / 22,5$, где I_0 – базальное содержание ИРИ в крови (мкМЕ/мл), G_0 – базальное содержание глюкозы (мг/дл). Наличие ИР диагностируется при получении значений выше 2,27 [8]. Целенаправленно у всех больных определяли липидный спектр, для чего измеряли содержание в сыворотке крови следующих липидов: общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП); холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). Дополнительно рассчитывали содержание холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) по формуле: $ТГ/5$ и индекс атерогенности (ИА) по формуле: $(ОХС - ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП$. Дополнительно у 82 больных с уровнем ТГ более 2,3 ммоль/л рассчитывали уровень ХС, не связанного с ЛПВП ($ХС \text{ не-ЛПВП} = ОХС - ХС ЛПВП$), целевое значение данного показателя соответствовало суммарному значению $ХС ЛПНП + 0,8$ ммоль/л. Для оценки полученных результатов использовали критерии национальных рекомендаций «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (V пересмотр 2012)», согласно которым повышенным уровнем для популяции предложено считать содержание $ОХС > 5,5$ ммоль/л, $ТГ > 1,7$ ммоль/л, $ХС ЛПНП > 3,5$ ммоль/л, $ХС ЛПВП > 1,0$ ммоль/л для мужчин и $> 1,2$ ммоль/л для женщин, $ХС \text{ не-ЛПВП} \geq 4,3$ ммоль/л, индекс атерогенности $< 1,7$.

В исследование не включали больных с лекарственными поражениями печени, циррозом печени любой этиологии, с клиническими и биохимическими признаками хронического алкогольного поражения печени, хронической алкогольной интоксикацией, гепатотропной вирусной инфекцией, тяжелой сердечной недостаточностью, интоксикациями цветными металлами (ртуть, свинец, кадмий и др. в анамнезе), генетически-индуцированными заболеваниями (болезнь Коновалова–Вильсона, наследственный гемохроматоз, дефицит α_1 -антитрипсина и др.). Наличие или отсутствие симптомов хронической алкогольной интоксикации определяли с помощью модифицированного теста «Сетка LEGO», опросник CAGE (Congress on Alcohol and Health, 1994), анкеты ПАС (постинтоксикационный алкогольный синдром) – тест для выявления скрытой алкогольной зависимости. Дополнительно у больных определяли биохимические маркеры, позволяющие регистрировать хроническое злоупотребление алкоголем: содержание гаммаглutamилтранспептидазы (норма до 50 г/л), углеводно-дефицитного трансферрина (норма от 2,0 до 3,6 г/л), соотношение АсАТ/АлАТ – коэффициент Де Ритиса (норма менее 1,2).

Результаты лабораторных исследований обрабатывали методом вариационной статистики с расчетом среднего арифметического значения (M), среднего квадратического отклонения (δ), ошибки среднего (m), t -критерия Стьюдента для независимых выборок. Различия между средними

величинами изучаемых биохимических и клинических признаков в абсолютном или процентном исчислении считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все больные поступали в клинику на лечение и контрольное обследование. У всех пациентов НАЖБП была диагностирована впервые в ходе комплексного обследования в условиях стационара, где им проводился курс лечения по поводу декомпенсации различных заболеваний внутренних органов. До верификации НАЖБП 36 больных от 2 до 12 лет (в среднем $3,6 \pm 0,4$ года) наблюдались по поводу ишемической болезни сердца (ИБС): стенокардия напряжения II–III функционального класса, впервые возникшая стенокардия, аритмический вариант, постинфарктный кардиосклероз. По поводу артериальной гипертензии (АГ) 72 пациента состояли на диспансерном учете у терапевта в течение 3–16 лет (в среднем $4,7 \pm 0,4$ года). У 16 больных АГ I–II стадии диагностировали впервые, а у 32 она сочеталась с различными вариантами ИБС. Вместе с тем в реестре заболеваний сердечно-сосудистой системы обращали на себя внимание следующие моменты (табл. 1): 1) изолированно ИБС регистрировалась с одинаковой частотой в обеих группах, но несколько чаще у мужчин; 2) изолированно АГ преимущественно обнаруживалась у больных 2-й группы, причем в 7 раз чаще у мужчин и в 2,5 раза чаще у женщин; 3) сочетание ИБС и АГ

Таблица 1

Заболевания внутренних органов у обследованных больных с НАЖБП

Нозологическая форма	1-я группа						2-я группа					
	В целом по группе (n = 29)		Мужчины (n = 14)		Женщины (n = 15)		В целом по группе (n = 84)		Мужчины (n = 49)		Женщины (n = 35)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Ишемическая болезнь сердца	1	3,4	1	7,1	–	–	3	3,6	2	4,1	1	2,8
Артериальная гипертензия	6	20,7	1	7,1	5	33,3	50	59,5	24	48,9	26	74,3
Ишемическая болезнь сердца в сочетании с артериальной гипертензией	15	51,7	8	57,1	7	46,7	17	20,2	13	26,5	4	11,4
Хроническая обструктивная болезнь легких	5	17,2	2	14,3	3	20,0	14	16,7	10	20,4	4	11,4
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	7	24,1	3	21,4	4	26,7	24	28,6	10	20,4	14	8,6
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	3	10,3	2	14,3	1	6,7	10	11,9	7	14,3	3	8,6
Нарушение толерантности к глюкозе	6	20,7	3	21,4	3	20,0	19	22,6	9	18,4	10	28,6
Сахарный диабет тип 2	9	31,0	7	50,0	2	13,3	43	51,2	27	55,1	16	45,7

в 2,5 раза чаще регистрировалось у больных 1-й группы, причем как у мужчин, так и у женщин.

У обследованных пациентов были зарегистрированы и другие патологические состояния (см. табл. 1). Хроническая обструктивная болезнь легких наблюдалась у больных 1-й и 2-й групп с одинаковой частотой. Напротив, патология органов пищеварения (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки) преимущественно выявлялась у пациентов 2-й группы, причем гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных пожилого возраста (1-я группа) в половине случаев ассоциировалась с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, напротив, у пациентов 2-й группы исключался пищевод Баррета. Расстройства углеводного обмена чаще обнаруживались у больных 2-й группы, особенно нарушение толерантности к глюкозе (в 3 раза чаще). СД 2 типа преимущественно наблюдался у больных 2-й группы, причем в 3 раза чаще у женщин. У всех больных 1-й и 2-й групп имели место избыточная масса тела (индекс Кетле $29,6 \pm 1,5$ и $32,4 \pm 1,0$ кг/м² соответственно) и абдоминальный тип ожирения (окружность талии $108,4 \pm 4,3$ и $109,1 \pm 3,3$ см). Достоверных различий не обнаружено ($p > 0,5$). Величины данных антропометрических показателей оказались несколько выше у пациентов 2-й группы, причем как у мужчин, так и у женщин: индекс Кетле – 1-я группа, мужчины – $29,4 \pm 1,6$ кг/м², женщины – $29,9 \pm 1,6$ кг/м²; 2-я группа – $31,4 \pm 0,7$ кг/м² и $33,4 \pm 1,3$ кг/м² соответственно. Округлость талии мужчин 1-й группы составила $107,4 \pm 4,2$ см, женщин – $107,3 \pm 4,5$ см, 2-й группы – $110,8 \pm 2,0$ и $109,3 \pm 4,5$ см соответственно. Достоверных различий также не обнаружено ($p > 0,5$). Однако с учетом критериев International Diabetes Federation, утвержденных в 2005 г. [6] и рекомендованных для верификации метаболического синдрома, округлость талии превышала целевой уровень у женщин 1-й группы на 34,6 %, 2-й группы – на 36,6 %, тогда как у мужчин – только на 14,2 и 17,9 % соответственно. Индекс Кетле также заметно превышал целевой уровень в 1-й группе у женщин на 19,6 %, у мужчин – на 17,6 %, но более значимые отклонения зарегистрированы у пациентов 2-й группы соответственно на 33,6 и 25,6 %.

Концентрация ИРИ в сыворотке крови была определена у 15 больных 1-й группы и у 34 пациентов 2-й группы. Данный показатель варьировал в широких пределах: от 7,8 до 42,7 мкЕД/мл, но у большинства больных (38 человек) заметно превышал верхнюю границу контрольного значения (15,3 мкЕД/мл). Гиперинсулинемия у

больных 1-й и 2-й групп была больше нормативного значения, однако достоверного превышения не наблюдалось (соответственно $14,55 \pm 1,56$ и $15,68 \pm 1,40$ мкЕД/мл; норма $12,10 \pm 1,40$ мкЕД/мл; $p > 0,5$). Вместе с тем гиперинсулинемия оказалась более значимой только у мужчин как в 1-й, так и во 2-й группе (соответственно $17,07 \pm 1,05$ и $17,22 \pm 1,58$ мкЕД/мл) и достоверно ($p < 0,02$) превышала контрольное значение. Напротив, у женщин содержание ИРИ в сыворотке крови оставалось в пределах нормы (соответственно $12,03 \pm 1,25$ и $13,68 \pm 1,17$ мкЕД/мл). Такие изменения в концентрации ИРИ позволяли констатировать гиперинсулинизм и формирование ИР у обследованных больных. Индекс НОМА-IR заметно превышал целевое значение (2,27) у всех обследованных. Несколько больше его величина была у пациентов 2-й группы (соответственно $4,19 \pm 0,34$ и $5,06 \pm 0,53$), но достоверных различий не зарегистрировано ($p > 0,5$). Идентичные различия по группам обследованных отмечены как у женщин ($4,09 \pm 0,53$ и $4,99 \pm 0,35$), так и у мужчин ($4,32 \pm 0,36$ и $5,12 \pm 0,24$).

При анализе показателей липидного спектра обнаружены следующие изменения (табл. 2). Уровни ОХС и ТГ заметно превышали контрольные значения у больных обеих групп. При этом гиперхолестеринемия была заметнее у женщин, тогда как гипертриглицеридемия доминировала у мужчин. Отмечалось также тенденция к более высокой концентрации в сыворотке крови ОХС (на 6,2 %) и ТГ (на 13,1 %) у больных 2-й группы, хотя различия не были статистически значимыми ($p > 0,5$). Зарегистрировано 1,5–2-кратное повышение содержания ХС ЛПОНП, что характерно для гипертриглицеридемии, причем в большей степени у мужчин 2-й группы. Концентрация ХС ЛПВП у больных обеих групп была ниже рекомендованного уровня и в большей степени у мужчин. Напротив, содержание ХС ЛПНП у всех пациентов сохранялось на уровне целевых значений. Индекс атерогенности существенно (в 2,5–3 раза) превышал допустимое контрольное значение у всех обследованных, но более значимо у мужчин.

Результаты проведенных нами клинических исследований дают основания выделить ряд закономерностей в течении НАЖБП у лиц пожилого возраста. Во-первых, для исследований сравнительного плана одним из обязательных условий их проведения, согласно рекомендациям доказательной медицины, является подтверждение сходства сравниваемых групп больных по клинико-статистическим признакам. Вместе с тем различия, которые выявляются при статистических данных на данном уровне, позволяют констати-

Таблица 2

Показатели липидного обмена у обследованных больных с НАЖБП ($M \pm m$)

Содержание липидов	1-я группа			2-я группа		
	В целом по группе ($n = 29$)	Мужчины ($n = 14$)	Женщины ($n = 15$)	В целом по группе ($n = 84$)	Мужчины ($n = 49$)	Женщины ($n = 35$)
Общий холестерин, ммоль/л	$5,92 \pm 0,19$	$5,55 \pm 0,27$	$6,26 \pm 0,25^*$	$6,31 \pm 0,16$	$6,15 \pm 0,19$	$6,53 \pm 0,29$
Триглицериды, ммоль/л	$2,78 \pm 0,18$	$2,91 \pm 0,25$	$2,63 \pm 0,16$	$3,20 \pm 0,24$	$3,03 \pm 0,17$	$2,73 \pm 0,21$
Холестерин липопротеидов очень низкой плотности, ммоль/л	$0,55 \pm 0,04$	$0,52 \pm 0,05$	$0,58 \pm 0,06$	$0,63 \pm 0,04$	$0,64 \pm 0,05$	$0,57 \pm 0,07$
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	$0,93 \pm 0,06$	$0,78 \pm 0,07$	$1,09 \pm 0,08^*$	$0,95 \pm 0,04$	$0,92 \pm 0,05$	$1,03 \pm 0,06$
Холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности, ммоль/л	$5,13 \pm 0,21$	$5,43 \pm 0,24$	$4,84 \pm 0,37$	$5,28 \pm 0,15$	$5,15 \pm 0,19$	$5,41 \pm 0,26$
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	$3,70 \pm 0,23$	$3,62 \pm 0,24$	$3,80 \pm 0,41$	$3,69 \pm 0,12$	$3,69 \pm 0,16$	$3,75 \pm 0,19$
Индекс атерогенности	$4,71 \pm 0,38$	$5,37 \pm 0,57$	$3,92 \pm 0,37^*$	$5,06 \pm 0,34$	$5,43 \pm 0,45$	$4,45 \pm 0,51$

Примечание. * – отличие от величины соответствующего показателя мужчин статистически значимо при $p < 0,05$.

ровать конкретные особенности для групп обследованных. Распределение больных по возрасту в обеих группах, в том числе как у женщин, так и мужчин, оказалось различным и достоверно значимым ($p < 0,001$). При этом необходимо отметить, что НАЖБП у всех пациентов была диагностирована впервые. Не отмечено в сравниваемых группах существенных различий по степени выраженности избыточной массы тела и абдоминального ожирения. Эти показатели были заметно выше целевых значений у всех пациентов в обеих группах. Вместе с тем данные отклонения от установленной нормы имели следующие особенности: индекс Кетле (показатель избыточной массы тела) был в 1,5–2 раза больше у пациентов 2-й группы; окружность талии (абдоминальное ожирение) также была несколько больше у пациентов 2-й группы, но ее уровень превышал целевое значение в 2 раза только у женщин обеих групп.

У всех пациентов зарегистрирована патология внутренних органов. Однако если изолированно ИБС регистрировалась с одинаковой частотой в обеих группах, то АГ изолированно обнаруживалась и только впервые диагностировалась в основном у пациентов 2-й группы. Коморбидная сердечно-сосудистая патология в 2,5 раза чаще наблюдалась преимущественно у больных 1-й группы. Напротив, патология органов пищеварения преимущественно выявлялась у пациентов 2-й группы, что сочетается с данными других авторов [11]. Необходимо отметить, что гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пациентов

1-й группы в половине случаев ассоциировалась с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, а у больных 2-й группы отмечено сочетание с пищеводом Баррета, что соответствует данным других авторов [10].

Во-вторых, при оценке состояния углеводного обмена выявлены следующие изменения: расстройства в обмене характеризовались нарушением СТТГ и верификацией СД 2 типа преимущественно у пациентов 2-й группы; уровень ИРИ, а также ИР (НОМА-IR) не имели существенных различий, но заметно превышали контрольные значения.

В-третьих, при анализе показателей липидного обмена более заметные нарушения обнаружены у больных 2-й группы. Расстройства липидного обмена при НАЖБП являются одним из кардинальных признаков заболевания [13]. По нашим данным, дислипидемия при НАЖБП характеризуется повышением уровня ТГ более 1,7 ммоль/л и гипоальфахолестеринемией, при которой уровень ХС ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,2$ ммоль/л у женщин, что является диагностическим критерием для НАЖБП [8]. Эти нарушения оказались более заметными у мужчин, что свидетельствовало о более тяжелых у них расстройствах липидного обмена.

ИР является ведущим патогенетическим фактором в формировании НАЖБП, а ее расчетный показатель индекс ИР – НОМА-IR позволяет оценить чувствительность к инсулину. Чем выше его значение, тем ниже к нему чувствительность и больше ИР [8]. Концентрация ИРИ, по нашим

данным, была достоверно выше у мужчин, что свидетельствовало о выраженности у них гиперинсулинемии. Индекс ИР НОМА-IR также был значительно больше. Более высокие гипертриглицеридемия и ИР позволяют предположить, что сочетание этих нарушений и их большая выраженность способствуют формированию стеатоза печени у мужчин значительно раньше.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, подводя итоги, следует отметить, что НАЖБП у обследованных нами пациентов преимущественно формируется в среднем возрасте. Этому способствует возникновение более значимых нарушений в углеводном и липидном обмене. Основные патофизиологические факторы, способствующие формированию НАЖБП, а именно ИР и дислипидемия, оказались более значимыми у мужчин. Вероятно, этим может быть обусловлено более раннее развитие стеатоза печени у мужчин и их более молодой возраст в сравнении с женщинами. Наши наблюдения и исследования подтверждают тезис G. Vernon и соавт. [29], что мужской пол является фактором риска НАЖБП и это заболевание должно чаще диагностироваться у мужчин. Вместе с тем концепция формирования НАЖБП на данный момент не может быть окончательно обоснована и требует дальнейших исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Новая классификация, критерии диагностики и компенсации сахарного диабета // Терапевт. арх. 2000. (10). 5–10.
2. Дедов И.И., Шестакова М.И. Алгоритм специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. М., 2015. 105 с.
3. Демидова Т.Ю. Ожирение и инсулинорезистентность // Трудный пациент. 2006. (7). 25–28.
4. Денисова Т.П., Тюльтева Л.А. Гериатрическая гастроэнтерология. М., 2011. 336 с.
5. Драпкина О.М., Гацולהва Д.С., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома // Рос. мед. вести. 2010. (2). 72–78.
6. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Демичева О.Ю., Порывкина О.Н. Метаболический синдром: терапевтические возможности и перспективы // Consilium medicum. 2005. (9). 725–733.
7. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома. М., 2011. 96 с.
8. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. (2). 1–20.
9. Недогода С.В., Санина Т.Н., Почепцов Д.А. Неалкогольная жировая болезнь печени // Вестн. Волгоградского гос. мед. ун-та. 2009. (3). 3–11.
10. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Жук Е.А., Скалинская М.А. Пищевод Баррета – современное состояние проблемы // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007. (4). 11–19.
11. Радченко В.Г., Селиверстов П.В. Особенности течения билиарного сладжа на фоне неалкогольной жировой болезни печени // Эксперим. клин. гастроэнтерология. 2015. (11). 4–9.
12. Цуканов В.В., Тонких Ю.Л., Каспаров Э.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь у взрослого городского населения России (распространенность и факторы риска) // Врач. 2010. (9). 2–6.
13. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease // N. Engl. J. Med. 2002. (16). 1221–1231.
14. Cope M.B., Allison D.B. Obesity: person and population // Obesity. 2006. (Suppl. 4). 156–159.
15. Bedogni G., Miglioli L., Masutti F., Tiribelli C. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study // Hepatology. 2005. (1). 44–52.
16. Belentani S., Scaglioni F., Marino M. et al. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease // Dig. Dis. 2010. (28). 155–161.
17. Browning J.D., Szczepaniak L.S., Dobbins R. et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: Impact of ethnicity // Hepatology. 2004. (6). 1387–1395.
18. Frith J., Day C.P., Henderson E. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in older people // Gerontology. 2009. (6). 607–613.
19. Hashimoto E., Tokushige K. Prevalence, gender, ethnic, and prognosis of NASH // J. Gastroenterol. 2011. (1). 63–69.
20. Kimura Y., Hyogo H., Ishitobi T. Postprandial insulin secretion pattern is associated with histological severity in nonalcoholic fatty liver disease patients without prior know diabetes mellitus // J. Gastroenterol. Hepatol. 2011. (4). 517–522.
21. Lazo M., Clark J.M. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: A global perspective // Semin. Liver Dis. 2008. (28). 339–350.
22. Leclercq I.A., Da Silva Morais A., Schroyen B. et al. Insulin resistance in hepatocytes and sinusoidal liver cells: mechanisms and consequences // J. Hepatol. 2007. (1). 142–156.
23. Manchanayake J., Chitturi S., Nolan C. Postprandial hyperinsulinemia is universal in non-diabetic patients with nonalcoholic fatty liver disease // J. Gastroenterol. Hepatol. 2011. (4). 510–516.

24. McLeay S.C., Morrish G.A., Ponnuswamy T.K. *et al.* Noninvasive Quantification of Hepatic Steatosis: Relationship Between Obesity Status and Liver Fat Content // *Open Obesity J.* 2014. (1). 16–24.
25. Rhee E.J., Lee W.Y., Cho Y.K., Kim B.I., Sung K.C. Hyperinsulinemia and the development of nonalcoholic Fatty liver disease in nondiabetic adults // *Am. J. Med.* 2011. (1). 69–76.
26. Targer G., Day P.D., Bonora E.N. Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *Engl. J. Med.* 2010. (363). 1341–1350.
27. Tilg H., Hotamisligil C.S. Nonalcoholic fatty liver disease; Cytokine-adipokine interplay and regulation of insulin resistance // *Gastroenterology.* 2006. (3). 934–945.
28. Younossi Z.M., Gramlich T., Matteoni C.A. *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2004. (3). 262–265.
29. Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011. (2). 274–285.

AGE AND GENDER FEATURES OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Andrey Dmitrievich KUIMOV, Aleksandr Borisovich KRIVOSHEEV,
Konstantin Vasilevich POPOV, Nataliya Gennadevna LOZHKINA,
Polina Anatolievna BOGORYANOVA, Mariya Aleksandrovna KONDRATOVA,
Sofiya Konstantinovna GUBANOVA

*Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091 Novosibirsk, Krasny av., 52*

The purpose of the study. Evaluation of clinical course and metabolic disorders in men and women with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) of different ages. **Materials and methods.** 113 patients (63 men and 50 women) have been examined. NAFLD has been verified in all patients for the first time. The clinical manifestations of NAFLD have been studied in comparative terms. The state of lipid and carbohydrate metabolism, insulin resistance have been investigated. **Results.** Dyslipidemia at NAFLD is characterized by the increase in triglyceride levels over 1.7 mmol/l and hypoalphalesterolemia whereby the level of HDL-C in men is less 1.0 mmol/l and is less 1.2 mmol/l in women. So that is the diagnostic criterion for NAFLD. These abnormalities were more pronounced in men, indicating to more severe lipid metabolism disorders in men. The immunoreactive insulin concentration was significantly higher in men, indicating to the men hyperinsulinemia severity. Insulin resistance index HOMA-IR was also significantly higher. Higher hypertriglyceridemia and insulin resistance suggest that the combination of these disorders and their greater severity contribute to the formation of liver steatosis in men well before. These disorders dominated mostly in young people. **Conclusion.** NAFLD in examined patients is mainly formed in middle age. This is facilitated by the emergence of significant disturbances in carbohydrate and lipid metabolism. The main pathophysiological factors contributing to the formation of NAFLD, namely, IR and dyslipidemia were more significant in men. Probably this may be due to earlier development of hepatic steatosis in men and younger age compared to women.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, the age of patients, men, women, dyslipidemia, insulin resistance.

Kuimov A.D. – doctor of medical sciences, professor, head of the department of faculty therapy, honored physician of RF, honored scientist of RF, e-mail: terapia@mail.ru
Krivosheev A.B. – doctor of medical sciences, professor of the department of faculty therapy, e-mail: krivosheev-ab@narod.ru
Krivosheev A.B. – doctor of medical sciences, professor of the department of faculty therapy, e-mail: krivosheev-ab@narod.ru

Popov K.V. – professor of the department of faculty therapy, e-mail: kpopov54@mail.ru

Lozhkina N.G. – associate professor of faculty therapy, e-mail: terapia@mail.ru

Bogoryanova P.A. – assistant professor of faculty therapy, e-mail: terapia@mail.ru

Kondratova M.A. – student of faculty therapy, e-mail: terapia@mail.ru

Gubanova S.K. – clinical intern of the department of emergency treatment with endocrinology and pathology, e-mail: sofocka-mofocka@mail.ru

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

Любовь Анатольевна ШПАГИНА

*Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52*

Патология респираторного тракта – одна из наиболее распространенных в профпатологической клинике. В обзоре представлены последние научные и практические достижения в области патологии бронхолегочной системы в медицине труда и наиболее перспективные направления исследований в этой области. Даны результаты работы, проводимой в Новосибирском государственном медицинском университете и научно-исследовательских институтах Сибирского отделения Академии медицинских наук. Молекулярно-генетические и протеомные исследования – фундаментальная основа для совершенствования профилактики, диагностики и лечения профессиональных заболеваний органов дыхания. Фенотипирование профессиональных бронхообструктивных заболеваний – бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких, позволяет индивидуализировать терапевтическую стратегию и улучшить результаты лечения. Целесообразно исследование фенотипов профессиональных заболеваний легких в связи с действующим фактором риска.

Ключевые слова: пульмонология, актуальные направления научных исследований, медицина труда.

Профессиональные заболевания респираторной системы представляют значительную проблему как медицины труда, так и клиники внутренних болезней, что обусловлено их высокой распространенностью и социальной значимостью. Болезни легких составляют более 1/5 всех профзаболеваний. В основном это патология, вызванная действием промышленных аэрозолей (20,59 %), а также веществ раздражающего и преимущественно сенсибилизирующего действия (58 %) [3]. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) составляет около 20 % от всей ХОБЛ [17]. От 5 до 20 % новых случаев бронхиальной астмы связаны с экспозицией аллергена на рабочем месте, ежегодный инцидент профессиональной бронхиальной астмы – 50 на 1 млн работающих [25]. В структуре интерстициальных болезней легких профессиональный гиперчувствительный пневмонит (экзогенный аллергический альвеолит) занимает 0,3–14 %, пневмокониоз – 1,5–13 % [3, 11]. Злокачественные новообразования бронхов и легкого в 2011 г. составили 64 % профессиональных новообразований [3]. Социальная значимость дополнительно определяется потерей больным трудоспособности в профессии и негативным влиянием на трудовые ресурсы в целом. Таким образом, совершенствование профилактики, диагностики и лечения профзаболеваний респираторной системы является актуальной проблемой современной медицины, в решение которой вносят свой вклад научные школы Сибири.

В настоящей статье представлено современное состояние проблемы профессиональных заболеваний респираторной системы на основе результатов исследований клиничко-молекулярных и генетических особенностей профессиональной респираторной патологии, проводимых на кафедре госпитальной терапии и медицинской реабилитации Новосибирского государственного медицинского университета совместно с НИИ терапии и профилактической медицины, и обзора литературы.

Развитие современной профессиональной пульмонологии невозможно без привлечения генетических исследований и протеомного анализа. Как и вся современная медицина в целом, медицина труда развивается в направлении индивидуализации лечения и ведения больного. Два основных методологических подхода, используемых для достижения заявленной цели, – это персонализированная медицина, которая использует молекулярно-генетические данные пациента для выбора наиболее эффективной терапевтической стратегии и оценки риска заболевания, и выявление фенотипов (т. е. уникальных проявлений болезни на уровне клинических симптомов и биомаркеров, связанных с прогнозом и ответом

на терапию) и эндотипов (патогенетических подгрупп) [10].

В течение последних нескольких десятилетий во всем мире наблюдается патоморфоз профессиональных заболеваний органов дыхания и изменение их нозологической структуры за счет снижения частоты тяжелых форм пневмокониозов с одновременным ростом удельного веса профессиональных бронхообструктивных заболеваний – ХОБЛ и бронхиальной астмы [8].

К настоящему времени окончательно решен вопрос о признании профессионального генеза ХОБЛ. С 2002 г. это заболевание включено в Список профессиональных заболеваний, рекомендованный для стран-членов Международной организации труда [5], в 2012 г. ХОБЛ включена в Национальный перечень профессиональных заболеваний Российской Федерации [4]. Профессиональная ХОБЛ может быть определена как заболевание, характеризующееся частично необратимым ограничением воздушного потока, феноменом «воздушных ловушек» и формированием эмфиземы, которые, как правило, имеют неуклонно прогрессирующий характер и вызваны аномальной воспалительной реакцией легочной ткани на раздражение патогенными частицами и газами производственной среды [8]. В этом определении подчеркнута основа ХОБЛ – хроническое воспаление в легочной ткани в ответ на действие патогенных частиц и газов, содержащихся в воздухе промышленной зоны, приводящее к развитию частично обратимой обструкции на уровне бронхиол и деструкции легочной паренхимы, результатом которой является эмфизема.

Основной задачей фенотипирования хронических заболеваний, в том числе ХОБЛ и бронхиальной астмы, можно считать достижение максимальной пользы от лечения для пациента, у которого к этой терапии больше показаний (есть маркеры ответа на терапию), и защита от нежелательных лекарственных явлений больного, у которого к этому методу лечения меньше показаний (нет маркеров ответа на терапию) при той же нозологической форме [10]. В практике общей пульмонологии наиболее актуальны и хорошо изучены следующие фенотипы ХОБЛ: эозинофильная/нейтрофильная [32, 36], с частыми/редкими обострениями [38], фенотип астма-ХОБЛ [28]. В случае эозинофильного типа воспаления или фенотипа астма-ХОБЛ ожидается медленное прогрессирование, реже бронхолегочная инфекция и хороший ответ на терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) [28, 32, 36], при нейтрофильной ХОБЛ ИГКС малоэффективны и их применение ассоциировано с высоким риском пневмонии [28]. При фенотипе

с частыми обострениями ожидается быстрое прогрессирование болезни, высокий риск последующих обострений, ответ на терапию противовоспалительными препаратами группы ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (рофлумиласт) [14, 38]. Исходя из этих данных сформулированы рекомендации по дифференцированному лечению ХОБЛ: при эозинофильной ХОБЛ и фенотипе астма-ХОБЛ показаны ИГКС, при нейтрофильной – добавить к лечению рофлумиласт, все фенотипы нуждаются в терапии длительнодействующими бронхолитиками [18, 28, 32, 36, 38]. Однако в какой мере эти данные можно экстраполировать на профессиональную ХОБЛ, неизвестно, и этот вопрос требует изучения, так как исследования проводились на общей популяции больных ХОБЛ.

Результаты ряда исследований говорят о том, что вид экзогенного фактора риска влияет на фенотипические характеристики болезни [30, 34], следовательно, профессиональная ХОБЛ – отдельный фенотип и, так как профессиональных факторов риска достаточно много, – гетерогенный фенотип. Так, наличие одновременно профессионального фактора и курения увеличивает тяжесть болезни в целом [30], экспозиция дыма и газа ассоциирована с бронхитом, а неорганической пыли – с большей тяжестью симптомов [30], биорезистентная пыль ассоциирована только с ХОБЛ, тогда как ХОБЛ, вызванная кварцевой или асбестовой пылью, всегда сопровождается значительными фиброзными изменениями легких [13]. При действии пестицидов поражаются преимущественно мелкие дыхательные пути [20]. Определение фенотипов профессиональной ХОБЛ и разработка их биомаркерной диагностики и дифференцированной терапевтической стратегии являются одной из задач современной медицины труда, активно решаемой в настоящее время. Знание «экологических» фенотипов ХОБЛ позволит индивидуализировать терапию и прогнозировать характер течения болезни уже на самых ранних ее стадиях.

Эта проблема является одним из основных направлений научной деятельности кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации Новосибирского государственного медицинского университета. Нам удалось выявить уникальные фенотипические характеристики профессиональной ХОБЛ в связи с действующим фактором риска. Фибробронхоскопия с последующим цитологическим исследованием позволила обнаружить при ХОБЛ от действия токсического фактора выраженную атрофию с минимальным количеством клеток, среди которых преобладали дегенерированный эпителий и скопления альвео-

лярных макрофагов, у части больных – эозинофилии. При действии пыли выраженность атрофии была меньше, в бронхоцитограмме дополнительно выявляли нейтрофилы, при действии табачного дыма в бронхоцитограмме преобладали нейтрофилы или эозинофилы, атрофия слизистой оболочки нехарактерна. Соответственно, в клинической картине при профессиональной ХОБЛ преобладали одышка и сухой, иногда приступообразный кашель. Также наблюдали следующие особенности профессиональной ХОБЛ: малосимптомные обострения при значительных пневмосклеротических и эмфизематозных изменениях в легких, медленное прогрессирование болезни, но низкое качество жизни. Для действия умеренно фиброгенной неорганической пыли была характерна начальная реакция на промаэрозоль в виде синдрома раздражения верхних дыхательных путей.

При обследовании 180 больных профессиональной ХОБЛ, сотрудников промышленных предприятий г. Новосибирска, работающих в контакте с различными промышленными поллютантами, определены различия цитокинового спектра в зависимости от действующего фактора риска. Установлено существенное повышение содержания IL-1 β у больных ХОБЛ, контактировавших с химическим фактором, у больных ХОБЛ, рабочих «пылевых» производств, у больных ХОБЛ табакокурения; концентрация TNF- α была выше у больных профессиональной ХОБЛ обеих групп по отношению к больным группы ХОБЛ табакокурения и пациентам группы контроля. Выявленные особенности цитокинового профиля и цитологические особенности позволили сделать вывод об особом, макрофагальном типе воспаления при действии токсического и пылевого промаэростоля [9].

Профессиональная бронхиальная астма – также гетерогенное заболевание. Помимо хорошо известных фенотипов аллергической/ирритантной (включая синдром реактивной дисфункции дыхательных путей) профессиональной бронхиальной астмы [25], также возможно выделение на основании паттерна воспаления эозинофильного/нейтрофильного фенотипа. Нейтрофильная бронхиальная астма ассоциирована с неблагоприятным прогнозом, тяжелыми симптомами, тяжелым нарушением функции легких, недостаточным ответом на терапию глюкокортикостероидами [19]. В последние годы появились работы, показывающие возможность фенотипирования профессиональной бронхиальной астмы в зависимости от действующего фактора риска с использованием протеомного анализа. Методом кластерного анализа выделено четыре группы

больных, которые характеризовались выраженностью изменений биохимических показателей (содержание С-реактивного белка, орозомукоида, гаптоглобина, иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов, α 1-, α 2-фракций белков сыворотки крови), клиническим течением и спецификой действующего фактора (неорганический фактор, органический фактор, металлы-аллергены и смешанный фактор) [1].

Исследования фенотипов профессиональных бронхообструктивных заболеваний продолжают, из наиболее актуальных задач можно выделить выявление и подробное описание новых фенотипов, определение чувствительных и одновременно удобных для практического применения биомаркеров фенотипов, разработку рекомендаций по дифференцированной терапии.

Персонализированный подход в перспективе может предложить наиболее оптимальные варианты решения основных задач медицины труда: рискометрии, профилактики, ранней диагностики и лечения профессиональной патологии. Генетические факторы риска известны для многих профессиональных заболеваний. Так, у больных хроническим бронхитом распространенность патологических вариантов гена матриксной металлопротеиназы-1 (ММП-1) (гетерозиготного G1-генотипа и гомозиготного G2-генотипов) значимо выше, чем у здоровых рабочих, экспонированных к тем же факторам [7]. Опубликованы данные о влиянии генов белков системы протеазы/антипротеазы на формирование определенного типа эмфиземы при профессиональной ХОБЛ: однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) rs2277698 TIMP 2 ассоциирован с развитием парасептального, ОНП rs3918242 MMP 9 – центрилобулярного типов [22].

Результаты наших исследований выявляют различные генетические факторы риска развития ХОБЛ при действии разных экзогенных факторов. Для экспозиции пыли установлена связь с заболеванием ОНП rs1800470 гена трансформирующего фактора роста-бета (TGF- β 1), генотипы AA и AG определены как протективные, и ОНП rs1828591 гена взаимодействующего белка семейства Hedgehog (HHP), аллель A ассоциирована с риском болезни; для экспозиции другого фактора риска – токсического промаэростоля (ароматические углеводороды) – ХОБЛ не ассоциирована с ОНП rs1800470 гена TGF- β 1, но ассоциирована с ОНП rs1828591 гена HHP, при этом протективным генотипом оказался AG, а генотипом риска – GG. Полученные результаты говорят о возможности разработки программ оценки индивидуального риска работы в определенных условиях [9].

У больных профессиональной бронхиальной астмой известно превышение частоты встречаемости по сравнению с популяцией полиморфных генов про- и противовоспалительных цитокинов (TNF- α G-308A, IL-17A G-197A, IL-4 C-589T, IL-10 G-1082A, IL-10 C-592A), генов системы «протеолиз–антипротеолиз» (MMP 12 A-82G), генов системы антиоксидантной защиты (MnSOD T-58C), генов системы биотрансформации ксенобиотиков (EPHX1 Tyr-113His) и ассоциация этих генов с фенотипическими особенностями при действии разных факторов риска [1].

Прогресс в лечении профессиональных бронхообструктивных заболеваний связан с появлением новых пролонгированных бронхолитиков (β 2-агонисты индакатерол [21], вилантерол [27], М-холиноблокаторы гликопирроний [16], аклидиний [12], комбинации индакатерол/гликопирроний [24], формотерол/аклидиний [35], олодатерол/тиотропий [37]), которые обеспечивают эффективный контроль симптомов в течение суток. Ультрамелкодисперсные формы ингаляционных препаратов, например беклометазон/формотерол, обеспечивают достаточный эффект при меньшей дозе, что особенно важно для ингаляционных глюкокортикостероидов [33]. Проходит клинические испытания комбинированный препарат для тройной терапии ХОБЛ и бронхиальной астмы – ультрамелкодисперсный беклометазон/формотерол/гликопирроний [26]. Особый интерес представляют возможности таргетной терапии воспалительных заболеваний. Так, при аллергической профессиональной бронхиальной астме показана эффективность моноклональных антител к иммуноглобулину Е (омализумаб) [23, 29]. При эозинофильной бронхиальной астме в общей популяции доказана эффективность моноклональных антител к интерлейкину-5 (меполизумаб) [31]. Эффективность новых лекарств изучена для общей популяции больных бронхиальной астмой и ХОБЛ. Учитывая, что профессиональные бронхообструктивные заболевания являются отдельным фенотипом, актуальной научной задачей является исследование эффективности новых лекарств у данной категории больных.

Из нерешенных задач в области лечения профессиональных заболеваний легких следует отметить также терапию пневмокониозов. В настоящее время из доказанных методов доступно только прекращение действия этиологического фактора. Этого достаточно при стабильном течении болезни после прекращения действия пыли. При фенотипе заболевания с прогрессированием в постконтактном периоде (от 13,3 до 34,5 % больных) [6], особенно при злокачественном быстропрогрессирующем варианте, так назы-

ваемом прогрессирующем массивном фиброзе (0,5 % больных), когда активность воспаления в паренхиме легкого персистирует, несмотря на прекращение действия пыли, приводя к прогрессированию дыхательной недостаточности вплоть до терминальной [15], актуален поиск новых подходов к лечению, которые бы позволили подавить активность воспаления и, следовательно, остановить прогресс легочного фиброза. Один из возможных способов решения задачи – оценка достижений смежных областей медицины. Пневмокониоз представляет собой вариант интерстициальной болезни легких (хронический диффузный пневмонит). В ревматологии и пульмонологии существуют доказанные методы патогенетического (противовоспалительного) лечения пневмонитов: циклофосфамид, мофетила микофенолат [2], разрабатываются новые возможности – ингибитор трансформирующего фактора роста-бета (TGF- β) пирфенидон [39]. Целесообразно изучение эффективности этих методов при пневмокониозах и, в зависимости от результатов, соответствующее изменение стандартов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные достижения и перспективы профессиональной пульмонологии связаны с внедрением методов персонализированной медицины, а также с совершенствованием фенотипирования заболеваний, в том числе в связи с воздействующим профессиональным фактором риска.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артемова Л.В., Кузьмина Л.П., Соркина Н.С. и др. Актуальные аспекты современных форм профессиональной бронхиальной астмы // Медицина труда и промышленная экология. 2014. (7). 19–24.
2. Ассоциация ревматологов России [Электронный ресурс]. Федеральные клинические рекомендации по ревматологии с дополнениями от 2016 г. URL: <http://www.rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii> (дата обращения 21.06.2016).
3. Пилишенко В.А., Глушкова Н.Ю., Куркин Д.П. О состоянии профессиональной заболеваемости в Российской Федерации в 2011 г. Информационный сборник аналитических материалов. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2012. 48 с.
4. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 27.04.2012 № 417н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний», зарегистрирован в Минюсте 15.05.2012, рег. № 24168.
5. Рекомендация МОТ № 194. О перечне профессиональных заболеваний, уведомлении о несчаст-

ных случаях на производстве и профессиональных заболеваниях и их регистрации. [Электронный ресурс]. URL: http://www.conventions.ru/view_base.php?id=625 (дата обращения: 21.06.2016).

6. Смирнова Е.Л., Потеряева Е.Л., Никифорова Н.Г. и др. Прогнозирование характера течения пневмокониозов в послеконтактном периоде на основании оценки факторов индивидуального риска // Профессия и здоровье: Матер. IX Всерос. конгр. и IV Всерос. съезда врачей-профпатологов. М., 2010. С. 474–476.

7. Фомина В.С., Кузьмина Л.П. Оценка содержания матриксных металлопротеиназ (ПРО-ММП-1, ММП-2,8) и их ингибитора (ТИМП-1) у больных профессиональными заболеваниями легких // Медицина труда и промышленная экология. 2010. (7). 29–33.

8. Чучалин А.Г., Шпагина Л.А., Васильева О.С. и др. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких // Профессиональные заболевания органов дыхания. Национальное руководство. М.: GEOTAR, 2015. 293–338.

9. Шпагина Л.А., Воевода М.И., Котова О.С. и др. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких с позиций молекулярно-генетических исследований // Бюл. физиологии и патологии дыхания. 2013. (49). 8–15.

10. Agusti A., Bel E., Thomas M. et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases // Eur. Respir. J. 2016. 47. 410–419.

11. Annesi-Maesano I., Lundbäck B., Viegi G. Respiratory Epidemiology. ERS. 2014. 273 p.

12. Beier J., Kirsten A.M., Mróz R. et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide compared with placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: results from a 6-week, randomized, controlled Phase IIIb study // COPD. 2013. 10. 511–522.

13. Brüske I., Thiering E., Heinrich J. et al. Biopersistent granular dust and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis // PLoS One. 2013. 8. e80977.

14. Calverley P.M., Rabe K.F., Goehring U.M. et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials // Lancet. 2009. 374. 685–694.

15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pneumoconiosis and advanced occupational lung disease among surface coal miners-16 states, 2010–2011 // MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. 2012. 61. 431–434.

16. Chapman K.R., Beeh K.M., Beier J. et al. A blinded evaluation of the efficacy and safety of glycopyrronium, a once-daily long-acting muscarinic antagonist, versus tiotropium, in patients with COPD: the GLOW5 study // BMC Pulm. Med. 2014. 14. 4.

17. Eisner M.D., Anthonisen N., Coultas D. et al. An official American Thoracic Society public policy

statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010. 182. 693–718

18. Global Initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised 2016). Available from URL: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>. 2016.

19. McGrath K.W., Icitovic N., Boushey H.A. et al. A large subgroup of mild-to-moderate asthma is persistently noneosinophilic // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2012. 185. 612–619.

20. De Jong K., Boezen H.M., Kromhout H. et al. Pesticides and other occupational exposures are associated with airway obstruction: the LifeLines cohort study // Occup. Environ. Med. 2014. 71. 88–96.

21. Kornmann O., Dahl R., Centanni S. et al. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison // Eur. Respir. J. 2011. 37. 273–279.

22. Kukkonen M.K., Tiili E., Vehmas T. et al. Association of genes of protease-antiprotease balance pathway to lung function and emphysema subtypes // BMC Pulm. Med. 2013. 13. 36.

23. Lavaud F., Bonniaud P., Dalphin J.C. et al. Usefulness of omalizumab in ten patients with severe occupational asthma // Allergy. 2013. 68. 813–815.

24. Mahler D.A., Decramer M., D'Urzo A. et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study // Eur. Respir. J. 2014. 43. 1599–1609.

25. Malo J.L., Tarlo S.M., Sastre J. et al. An official American Thoracic Society Workshop Report: presentations and discussion of the fifth Jack Pepys Workshop on Asthma in the Workplace. Comparisons between asthma in the workplace and non-work-related asthma // Ann. Am. Thorac. Soc. 2015. 12. S99–S110.

26. Mariotti F., Ciurlia G., Spaccapelo L. et al. A Two-Period Open-Label, Single-Dose Crossover Study in Healthy Volunteers to Evaluate the Drug-Drug Interaction Between Cimetidine and Inhaled Extrafine CHF 599 // Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2016 Available from URL: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs13318-016-0345-2>.

27. Martinez F.J., Boscia J., Feldman G. et al. Fluticasone furoate/vilanterol (100/25; 200/25 µg) improves lung function in COPD: a randomised trial // Respir. Med. 2013. 107. 550–559.

28. Miravittles M., Soler-Cataluna J.J., Calle M., Soriano J.B. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice // Eur. Respir. J. 2013. 41. 1252–1256.

29. Normansell R., Walker S., Milan S.J. et al. Omalizumab for asthma in adults and children // Cochrane Database Syst. Rev. 2014. (1). CD003559.

30. Paulin L.M., Diette G.B., Blanc P.D. et al. Occupational exposures are associated with worse

morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015. 191. 557–565.

31. Pavord I.D., Korn S., Howarth P. et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet.* 2012. 380. 651–659.

32. Pavord I.D., Lettis S., Locantore N. et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β -2 agonist efficacy in COPD // *Thorax.* 2016. 71. 118–125.

33. Postma D.S., Roche N., Colice G. et al. Comparing the effectiveness of small-particle versus large-particle inhaled corticosteroid in COPD // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014. 9. 1163–1186.

34. Rodríguez E., Ferrer J., Zock J.P. et al. Lifetime occupational exposure to dusts, gases and fumes is associated with bronchitis symptoms and higher diffusion capacity in COPD patients // *PLoS One.* 2014. 9. e88426.

35. Singh D., Jones P.W., Bateman E.D. et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol

fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study // *BMC Pulm. Med.* 2014. 14 178

36. Singh D., Kolsum U., Brightling C.E. et al. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics // *Eur. Respir. J.* 2014. 44. 1697–1700.

37. Singh D., Gaga M., Schmidt O. et al. Effects of tiotropium+olodaterol versus tiotropium or placebo by COPD disease severity and previous treatment history in the OTEMTO® studies // *Respir. Res.* 2016. 17. 73.

38. Suissa S., Dell'Aniello S., Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality // *Thorax.* 2012. 67. 957–963.

39. Taniguchi H., Ebina M., Kondoh Y. et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis // *Eur. Respir. J.* 2010. 4. 821–829.

ACTUAL PROBLEMS IN OCCUPATIONAL LUNG DISEASES

Lyubov Anatol'evna SHPAGINA

*Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

Respiratory diseases are most common among occupational pathology. This review provides the latest scientific and practical progress in the field of occupational lung diseases and the most actual research trends in this area. Studies conducted in Novosibirsk State Medical University and Research Institute of Internal and Preventive Medicine were presented. Molecular, genetic and proteomic studies are the fundamental for improving prophylaxis, diagnosis and treatment of these diseases. Asthma chronic obstructive pulmonary disease (COPD) phenotyping provides the possibility to individualize treatment and management of such patients and proposed to be investigated in relation to environmental factors.

Key words: pulmonology, actual research trends, occupational medicine.

Shpagina L.A. – doctor of medical sciences, professor, head of the department of internal medicine and medical rehabilitation, e-mail: mkb-2@yandex.ru

РЕГИСТР ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА В г. НОВОСИБИРСКЕ: ИТОГИ – 2016

**Марина Федоровна ОСИПЕНКО¹, Екатерина Юрьевна ВАЛУЙСКИХ²,
Ирина Олеговна СВЕТЛОВА¹, Юлия Александровна КУЛЫГИНА¹,
Мария Игоревна СКАЛИНСКАЯ¹, Елена Александровна БИКБУЛАТОВА¹,
Яков Аркадьевич КРАСНЕР¹**

¹ Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

² НИИ физиологии и фундаментальной медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) характеризуются хроническим, рецидивирующим, иммунно-опосредованным воспалением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В настоящее время нет единой системы наблюдения пациентов с ВЗК в России, однако имеются данные из разных регионов по распространенности патологии, в основном на основании создания регистров (реестров) в крупных городах. С 2003 г. в Новосибирске ведется реестр больных ВЗК. Данные, полученные из регистра пациентов с ВЗК Новосибирской области, позволяют оценить различные аспекты реальной клинической практики, включая особенности течения, время постановки диагноза, применяемые схемы терапии и методы лечения и др. Согласно данным регистра, за 10 лет выявлено увеличение числа лиц с дистальными формами язвенного колита, что, вероятно, отражает улучшение диагностики данной патологии. В целом уменьшилось количество больных болезнью Крона с непрерывно рецидивирующим вариантом течения, возможно, свидетельствуя об улучшении лечения. Увеличилось число лиц с болезнью Крона с поражением тонкой кишки, что, вероятно, отражает большую доступность методов диагностики поражения тонкой кишки. Проводимое молекулярно-генетическое тестирование, направленное на выявление аллельных вариантов полиморфных маркеров генов, обуславливающих повышенный риск развития болезни Крона и язвенного колита (фактора некроза опухолей- α (-G308A), рецепторов моноцитов CD14 (-C260T), цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного протеина 4-CTLA 4 (-A49G), позволило создать базу данных для разработки методов прогнозирования возникновения, течения ВЗК и оптимизации терапии ВЗК.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, регистр, полиморфизм, TNF- α , CD14, CTLA 4.

В современном мире система здравоохранения развивается по пути повышения эффективности и безопасности лечения, стандартизации предоставляемых услуг и систем оказания медицинской помощи. Ведение регистров (или реестров), включающих больных с различными нозологиями, может стать инструментом для оптимизации решения этих задач. Регистр (или реестр) пациентов – это организованная система,

применяемая с клинической, научной и организационной целью, которая является по своей сути проспективным наблюдательным когортным исследованием пациентов с определенной нозологией (нозологиями). С помощью регистров можно оценивать в реальной клинической практике в динамике демографические данные, особенности течения, эффективность различных схем и методов лечения, динамику состояния пациентов,

Осипенко М.Ф. – д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, ngma@bk.ru

Валуysких Е.Ю. – к.м.н., зав. терапевтическим отделением клиники

Светлова И.О. – к.м.н., доцент кафедры терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей

Кулыгина Ю.А. – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней

Скалинская М.И. – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней

Бикбулатова Е.А. – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней

Краснер Я.А. – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней

факторы риска развития заболевания и его вариантов течения, а также особенности течения и исходы патологии [8].

С 2003 г. в Новосибирске ведется реестр больных воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). Одним из первых регистр ВЗК был создан в 1964 г. национальным советом по вопросам здравоохранения и социального обеспечения Швеции. Он содержал персональные данные пациентов: идентификационный номер, дату рождения, данные о госпитализации и диагнозе, данные по хирургическим вмешательствам и амбулаторным посещениям. Аналогичные регистры для динамического наблюдения за ситуацией с ВЗК были созданы и в других странах: во Франции в 1988 г., в Канаде в провинции Монитоба в 1995 г. [12]. Позднее они появились во многих других странах и городах. Язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) – два основных варианта ВЗК, патогенез которых до настоящего времени до конца не изучен [10]. Этиологические факторы ВЗК многообразны и включают генетические особенности, нарушения микрофлоры кишечника, изменения врожденного и адаптивного иммунитета и воздействия окружающей среды [12, 20, 23]. Более 100 генов были определены как факторы развития ВЗК [2, 6, 23]. Исследуемые генетические ассоциации, наряду с серологическими маркерами, используются и будут использоваться для выделения клинических подгрупп заболеваний, предсказания активности и характера течения воспалительного процесса и, в конечном счете, для определения наилучших методов лечения. От того, как организм распознает патоген, во многом зависит его дальнейшие реакция и развитие синдрома системного воспалительного ответа, поэтому сегодня усилия ученых направлены на поиск средств модуляции тех или иных сигнальных путей. Перспективным является исследование генетического полиморфизма, определяющего особенности экспрессии регуляторных компонентов при ВЗК.

Практически во всех регионах отмечен рост заболеваемости ВЗК в последние годы. Так, частота ЯК по данным разных исследователей составляет от 21 до 268 случаев, а БК – от 9 до 199 случаев на 100 тыс. населения [7, 23]. Рост заболеваемости БК в последние 20 лет опережает рост ЯК, что можно объяснить не только истинным приростом заболеваемости, но и улучшением диагностики благодаря разработке более четких диагностических критериев [7, 20]. В Европейских странах отмечается самая высокая распространенность как ЯК, так и БК (505 и 322 случая на 100 тыс. населения соответственно). Однако и в странах с исходно низкой распространенностью

ВЗК (Азия, Африка) также наблюдается рост заболеваемости данной патологией [12]. По данным имеющихся регистров, распространенность ВЗК в европейской части России составляет 20,4 и 3,7 случая на 100 тыс. населения для ЯК и БК соответственно [4,7].

Социальная значимость ВЗК велика в настоящее время, что объясняется преимущественным поражением лиц трудоспособного возраста, развитием угрожающих жизни осложнений, необходимостью проведения длительной, часто пожизненной терапии и зачастую неблагоприятным медико-социальным прогнозом [1, 11, 20].

Целью данного исследования явился анализ регистра больных ВЗК в городе Новосибирске в динамике (2003–2016 гг.).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Регистр пациентов с ВЗК в Новосибирске был создан на базе Новосибирского государственного медицинского университета и НИИ физиологии и фундаментальной медицины в 2003 г. и представляет собой электронную базу данных. Регистр ВЗК – это динамическая обновляемая система, которая заполняется силами гастроэнтерологов, колопроктологов и эндоскопистов различными способами: по обращаемости пациентов, работе с архивными документами. Информация, которая отображается в регистре, включает в себя пол, возраст, длительность заболевания, первые симптомы, период от момента заболевания до постановки диагноза, форму заболевания, характер течения, протяженность процесса, тяжесть заболевания, данные о клинической, эндоскопической, лабораторной и гистологической активности в динамике, данные об осложнениях и операциях, назначаемую терапию, оценку факторов риска и исходов заболевания. Получаемую информацию в регистр вносят несколько специалистов-гастроэнтерологов при наличии информированного согласия пациента.

Наряду с клиническим обследованием пациентов с ВЗК, после подписания информированного согласия, сплошным методом у первых 120 больных проводился забор крови для молекулярно-генетического обследования, так как именно исследование генетического полиморфизма, определяющего особенности экспрессии регуляторных компонентов при ВЗК, является перспективным как в определении предрасположенности к ВЗК, так и для выделения клинических подгрупп заболеваний, предсказания активности и характера течения воспалительного процесса и, в конечном счете, для определения наилучших методов лечения. Исследование выполнено на базе

клиники НИИ физиологии и фундаментальной медицины, в выборке было 57 пациентов с БК и 63 человека – с ЯК, 45 % мужчин и 55 % женщин. Набор пациентов проведен сплошным методом, т. е. включены все пациенты с ВЗК, осмотренные в рамках работы Российской группы по изучению ВЗК в срок с 2003 по 2007 г. Популяционные данные получены в лаборатории медицинской генетики НИИ терапии и профилактической медицины в рамках крупномасштабного эпидемиологического исследования, выполненного в г. Новосибирске в ходе работы по международной кооперативной программе по изучению тенденций заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и определяющих их факторов (программа ВОЗ «MONICA»); популяционные данные были сопоставимы с пациентами ВЗК по полу.

Проведено тестирование аллельных вариантов полиморфных маркеров генов, участвующих в воспалительном каскаде патогенеза данных нозологических форм – гена фактора некроза опухолей- α $TNF-\alpha$ ($-G308A$), гена рецепторов моноцитов $CD14$ ($-C260T$) и гена цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного протеина 4 $CTLA4$ ($-A49G$), обуславливающих повышенный риск развития БК и ЯК. Кровь брали путем венопункции после 12-часового голодания. Полученные образцы замораживали и хранили при -20°C . ДНК из крови выделяли методом фенол-хлороформной экстракции. Анализ полиморфизма $-A49G$ ($rs231775$) в первом экзоне гена $CTLA4$ проводили с помощью ПЦР с последующим расщеплением продукта ПЦР эндонуклеазой рестрикции $PspEI$ («СибЭнзим», г. Новосибирск). Для амплификации нужного фрагмента ДНК длиной 153 пар нуклеотидов были использованы праймеры: прямой – $5'-AAGGC-TCAGC-TGAAC-CTGGT-3'$, обратный – $5'-CTGCT-GAAAC-AAATG-AAACC-C-3'$. Анализ на наличие однонуклеотидного полиморфизма SNP $-G308A$ ($rs1800629$) в промоторе гена $TNF-\alpha$ проводился с помощью ПЦР с последующей рестрикцией продукта эндонуклеазой рестрикции $BspI9I$ («СибЭнзим») (структура праймеров: прямого – $5'-AGGCA-ATAGG-TTTTG-AGGGC-CAT-3'$, обратного – $5'-TCCTC-CCTGC-TCCGA-TTCCG-3'$), при исследовании SNP $-C260T$ ($rs2569190$) в промоторе гена $CD14$ использовали ПЦР с последующей рестрикцией продукта эндонуклеазой рестрикции $HaeIII$ («СибЭнзим»), структура праймеров: $5'-TTGGT-GCCAA-CAGAT-GAGGT-TCAC-3'$ (прямой), $5'-TTCTT-TCCTA-CACAG-CGGCA-CCC-3'$ (обратный).

При статистической обработке данных относительный риск заболевания по конкретному аллелю или генотипу вычисляли как отношение шансов (ОШ). Для сравнения частот аллелей проводили попарное сравнение методом χ^2 и точным тестом Фишера. Вероятность справедливости нулевой гипотезы (p) принимали при 5%-м уровне значимости ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

К 2009 г. в регистр ВЗК Новосибирска было включено 680 больных ВЗК: 375 – с ЯК, 277 – с БК и 28 – с «неклассифицируемым» колитом. К 2016 г. численность регистра возросла практически в два раза и составила 1230 человек, из них с ЯК – 636, с БК – 512, «неклассифицируемым колитом» – 82 человека. «Неклассифицированный колит» – термин, которому лучше всего удовлетворяет меньшинство случаев, когда после изучения истории болезни, анализа эндоскопических проявлений, гистологического исследования множественных биопсий слизистой оболочки и адекватного рентгенологического исследования не может быть сделано точное различие между ЯК, БК или колитом, обусловленным другой причиной [19]. Пик диагностики ВЗК в Новосибирске пришелся на 2005–2010 гг.

Основные результаты анализа приведены в табл. 1. Отношение частоты ЯК к частоте БК уменьшилось с 1,35 в 2009 г. до 1,24 в 2016 г. В развитых странах оно приближается к 1, в то время как в азиатских странах доля ЯК превосходит БК в 2 раза и более [14, 20–22]. Анализ базы данных регистра ВЗК в Новосибирске в 2016 г. показал, что дебют и ЯК и БК приходится на лиц молодого возраста (от 20 до 40 лет). У большинства пациентов с ЯК (59 %) и БК (51,5 %) первые симптомы появились в молодом возрасте (от 10 до 39 лет), что соответствует данным литературы [6, 19]. Как и везде в мире, среди больных ЯК преобладают женщины – 367 человек (58 %). Мужчины составили 269 человек (42 %). Некоторое преобладание женщин среди больных ВЗК отмечалось в большей части исследований [20–22].

У большинства пациентов с ЯК (91 %) время от дебюта до верификации диагноза составило менее года, что сопоставимо с данными других реестров, и составляет в среднем $2,7 \pm 1,5$ года [1–3, 24]. У пациентов с БК в течение года диагноз устанавливается только в 47,1 % случаев, что связано с большей сложностью диагностики. По данным исследований в разных странах, время от первых проявлений БК до постановки диагноза составляет 5,4 года [2, 3]. Уменьшение этого интервала, составлявшего в конце XX в.

Таблица 1

Некоторые итоги регистра больных с ВЗК в г. Новосибирске

Показатель	ЯК		БК	
	2009 г.	2016 г.	2009 г.	2016 г.
Всего больных, <i>n</i>	375	636	277	512
Средний возраст дебюта, лет	33	34,5 ± 7,5	36	28,7 ± 4,3
Средний срок постановки диагноза, лет	2,7	10 ± 1,4 мес.	6,5	3,4 ± 1,8
Распространенность процесса	Тотальное и субтотальное – 47,5 %	Дистальное – 47 %	Вовлечение тонкой кишки – 34 %	Вовлечение тонкой кишки – 60 %
Непрерывно-рецидивирующее течение	28,5 %	20 %	39,2 %	30 %
Системные внекишечные проявления	0	23,8 %	0	25 %
Стероидозависимость	16 %	13,7 %	33 %	25 %
Стероидорезистентность	8 %	10 %	12 %	18,2 %
Осложненное течение	0	21,3 %	0	37,8 %

около 10 лет, вне сомнения, связано с улучшением осведомленности врачей первичного звена о симптоматике ВЗК, ростом доступности важного метода диагностики – колоноскопии – и появлением современных лабораторных методик, в частности анализа кала на кальпротектин [5].

Согласно данным других регистров, в частности китайского, ВЗК также чаще дебютируют в молодом возрасте, особенно во второй декаде (13–18 лет). Преобладают пациенты с ЯК. В разных районах Китая соотношение ЯК и БК колеблется от 1,8/1 до 12,6/1. Женский пол также превалирует над мужским. Наследственная отягощенность по ВЗК в азиатских странах ниже, чем в европейских, и соответственно колеблется от 0–3,4 до 10–25 % [14, 15].

По данным нашего регистра, среди больных ЯК к 2016 г. уменьшилось количество лиц с непрерывно рецидивирующим течением и возросло число пациентов с дистальными формами, что, вероятно, связано с улучшением диагностики. Осложненное течение ЯК наблюдалось у каждого пятого больного, что в ряде случаев потребовало оперативного лечения. Наиболее частым вариантом осложнения были анемии различного генеза (75,7 % случаев): железодефицитные, анемии воспаления или анемии вследствие мальабсорбции. В 79 % основной терапией ЯК были различные формы 5-аминосалицилатов и их сочетание. Для индукции ремиссии 27 % больным с ЯК понадобилось применять глюкокортикостероиды.

Анализ регистра Новосибирской области в отношении БК показал следующее. В регистре в 2009 г. состояло 277 больных БК, а к 2016 г. их количество увеличилось в 2 раза – 512 человек. Из них мужчин 204 (40 %), женщин 308 (60 %). В мире при БК доминируют лица с поражением толстой кишки (36–40 %), что практически пол-

ностью совпадает и с нашими данными – 40 % [9, 16, 20]. Среди больных с БК преобладает непрерывно рецидивирующая нестенозирующая (инфильтративная) форма (53,5 %) [20]. По сравнению с 2009 г. в целом уменьшилось количество больных с непрерывно рецидивирующим вариантом течения, с 39,2 до 30 %, что отражает, возможно, улучшение лечения. Сократилась доля лиц с локализацией процесса только в толстой кишке (с 66 до 61,6 %), что связано с улучшением диагностики поражения тонкой кишки в связи с появлением в городе магнитно-резонансной энтерографии.

Среди осложнений, общее количество которых составило 37,8 %, наиболее часто были диагностированы анемии различного генеза – 14,2 %. Доля лиц, которым потребовались для лечения только 5-аминосалицилаты, меньше, чем среди больных ЯК. Стероидозависимость и стероидорезистентность чаще встречаются у больных БК, чем у пациентов с ЯК (см. табл. 1). В динамике наблюдения отмечено снижение числа лиц с данным осложнением. Как и у больных язвенным колитом, за последние 7 лет наблюдается тенденция к уменьшению осложнений в связи с ростом использования иммуносупрессоров и биологической терапии. Примерно у каждого четвертого пациента с ВЗК имелись системные внекишечные проявления, среди которых преобладали различные варианты артропатий. Также наблюдались холестатические поражения печени, поражения кожи и слизистых оболочек, тромбофлебит. Частота внекишечных проявлений ВЗК по данным разных исследований колеблется от 20 до 44 % [18, 20].

Генетические факторы играют важную роль, поскольку риск развития БК и ЯК выше в семьях с наличием подобных заболеваний. На сегодняшний день более 160 аллелей генов оказались

Таблица 2

Частота генотипов A49G гена CTLA4 у больных ВЗК, жителей Новосибирска, в сравнении с популяцией

Генотип	Популяция (n = 126)		ВЗК (n = 106)			БК (n = 49)			ЯК (n = 57)		
	n	%	n	%	p	n	%	p	n	%	p
A/A	41	32,5	22	20,6	0,011	10	20,4	0,038	12	21,0	0,053
A/G	61	48,4	46	43,4	0,112	19	38,8	0,058	27	47,4	0,471
G/G	24	19,1	38	36,0	0,024	20	40,8	0,02	18	31,6	0,139
Носители генотипа A/A	41	32,5	22	20,6	0,011	10	20,4	0,037	12	21,0	0,053
Носители других генотипов	85	67,5	84	79,4	0,6	39	79,6	0,89	45	79,0	0,579
ОШ (95%-й ДИ)	0,54 (0,30–0,99)					0,53 (0,24–1,17)			0,55 (0,26–1,16)		

связаны с ВЗК [6, 11, 14, 17]. Однако ВЗК у родственников по данным нашего регистра зафиксированы только у 18 больных, что значительно ниже, чем в большинстве эпидемиологических исследований и анализов регистров различных регионов [13, 20].

Сравнительный анализ данных в группе больных с ВЗК и популяционными данными показал, что частота исследованных полиморфизмов генов TNF- α (-G308A), рецепторов моноцитов CD14 (-C260T), CTLA 4 (-A49G) у больных ВЗК в Новосибирске достоверно отличается от популяционной (табл. 2). Среди пациентов с БК генотип A/A и аллель A гена TNF- α встречается соответственно в 7,8 и 2,3 раза чаще, чем в популяции ($p = 0,000$ и $p = 0,004$ соответственно), что дает основания предположить вклад именно этого генотипа в развитие заболевания. При анализе полиморфизма -C260T гена рецепторов моноцитов CD14 в популяции Новосибирска в группе больных ЯК носители генотипа C/C встречаются в 2,2 раза чаще по сравнению с популяцией ($p = 0,000$, ОШ = 3,98, 95%-й доверительный интервал ДИ = 2,31–6,86). Возможно, этот полиморфизм вносит свой вклад в развитие ЯК у жителей Новосибирска. Увеличение частоты генотипа T/T выявлено только при БК ($p = 0,002$). Статистически значимые отличия в распределении генотипов A/A и G/G гена CTLA4 по сравнению с популяцией выявлены лишь при БК – генотип A/A встречается в 1,7 раза реже ($p = 0,038$), а генотип G/G – в 1,5 раза чаще ($p = 0,02$). В то же время аллель A встречается достоверно реже при обеих формах ВЗК, что дает основания предположить протективную роль именно этого аллеля в развитии заболевания. Однако частота генотипов изученных полиморфизмов данных генов не различается достоверно в группах больных ВЗК с разным течением, тяжестью, распространенностью, локализацией и формой заболевания, а также с наличием или отсутствием осложнений

и системных проявлений. Получены достоверные данные, что полиморфизм гена TNF- α (-G308A) ассоциирован с формированием стероидозависимости в процессе лечения ВЗК.

Таким образом, количество внесенных в регистр больных ВЗК возросло с 680 (2009 г.) до 1230 (2016 г.). Соотношение численности больных ЯК к БК при этом сместилось в сторону увеличения лиц с БК. Пик дебюта ВЗК приходится на молодой возраст. Регистр пациентов с ВЗК Новосибирской области позволяет оценить в реальной клинической практике как различные данные в процессе самого заболевания, так и изменение течения патологии со временем, проанализировать тенденции ведения больных с ВЗК в городе. Наличие исследованных полиморфных вариантов генов-регуляторов воспаления вносит вклад в понимание генетической предрасположенности к возникновению ЯК и БК и формированию клинических особенностей ВЗК.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2001. 527с.
2. Валуевских Е.Ю., Светлова И.О., Курилович С.А. и др. Клинико-генетические аспекты воспалительных заболеваний кишечника // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2008. 18. (6). 68–75.
3. Валуевских Е.Ю., Светлова И.О., Курилович С.А. и др. Полиморфизм генов регуляторов воспаления при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона // Бюл. СО РАМН. 2009. (2). 81–89.
4. Воробьев Г.И., Халиф И.Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. М.: Миклош, 2008. 400 с.
5. Ливзан М.А., Долгих Т.И., Лялюкова Е.А. Фекальный кальпротектин в комплексной диагностике заболеваний кишечника // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2013. (1). 83–86.

6. Ливзан М.А., Макейкина М.А. Неспецифический язвенный колит: генетика иммунного ответа // Клини. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2012. (1). 28–33.
7. Халиф И.Л. Воспалительные заболевания кишечника: современные возможности и нерешенные проблемы в лекарственной терапии // Consilium Medicum. 2015. (1). 33–34.
8. Ягудина Р.И., Литвиненко М.М., Сорокинов И.В. Регистры пациентов: структура, функции, возможности использования // Фармакоэкономика. 2011. (4). 3–7.
9. Cosnes J., Gower-Rousseau C., Seksik P., Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases // Gastroenterology. 2011. (140). 1785–1794.
10. Frolkis A., Dieleman L.A., Barkema H.W. et al. Environment and the inflammatory bowel diseases // Can. J. Gastroenterol. 2013. 27. (3). 18–24.
11. Gearry R.B. IBD and environment: Are there differences between east and west // Dig. Dis. 2016. 34. (1-2). 84–89.
12. Long M., Hutfless S., Kappelman M.D. et al. Challenges in designing a national surveillance program for inflammatory bowel disease in the United States // Inflamm. Bowel Dis. 2014. (20). 398–415.
13. Moller F.T., Andersen V., Wohlfahrt J., Jess T. Familial risk of inflammatory bowel disease: a population-cohort study 1977–2011 // Am. J. Gastroenterol. 2015. (110). 564–571.
14. Ng W.K., Wong S.H., Ng S.C. Changing epidemiological trends of inflammatory bowel disease in Asia // Intest. Res. 2016. 14. (2). 111–119.
15. Ng S.C., Zeng Z., Niewiadomski O. et al. Early course of inflammatory bowel disease in a population based inception cohort study from 8 countries in Asia and Australia // Gastroenterology. 2016. (150). 86–95. e3.
16. Parente J.M., Coy C.S., Campelo V. et al. Inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of Northeastern Brazil // World J. Gastroenterol. 2015. (21). 1197–1206.
17. Rocchi A., Benchimol E.I., Bernstein C.N. et al. Inflammatory bowel disease: A Canadian burden of illness review // Can. J. Gastroenterol. 2012. 26. (11). 811–817.
18. Rothfuss K.S., Stange E.F., Herrlinger K.R. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases // World J. Gastroenterol. 2006. 12. 4819–4831.
19. Satsangi J., Silverberg M.S., Vermeire S., Colombel J.F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus and implications // Gut. 2006. 55. 749–753.
20. Simian D., Fluxá D., Flores L. et al. Inflammatory bowel disease: A descriptive study of 716 local Chilean patients // World J. Gastroenterol. 2016. 22. (22). 5267–5275.
21. Victoria C.R., Sassak L.Y., Nunes H.R. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil // Arq. Gastroenterol. 2009. 46. 20–25.
22. Yepes I., Carmona R., Díaz F., Marín-Jiménez I. Prevalence and demographic characteristics of inflammatory bowel disease in Cartagena, Colombia // Rev. Col. Gastroenterol. 2010. (25). 106–109.
23. Ye Y., Pang Z., Chen W. et al. The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease // Int. J. Clin. Exp. Med. 2015. (8). 22529–22542.
24. Zaharie R., Tantau A., Zaharie F. et al. Diagnostic delay in Romanian patients with inflammatory bowel disease: Risk factors and impact on the disease course and need for surgery // J. Crohns Colitis. 2016. 10. (3). 306–314.

REGISTER OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES IN NOVOSIBIRSK – 2016

Marina Fedorovna OSIPENKO¹, **Ekaterina Yurievna VALUYSKIKH²**,
Irina Olegovna SVETLOVA¹, **Yuliya Aleksandrovna KULYGINA¹**,
Maria Igorevna SKALINSKAYA¹, **Elena Aleksandrovna BIKBULATOVA¹**,
Yakov Arkadievich KRASNER¹

¹ *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

² *Research Institute of Physiology and Fundamental Medicine
630117, Novosibirsk, Timakov str., 4*

Inflammatory bowel diseases (IBD) are chronic recurrent immune-mediated inflammation of the gastrointestinal tract. At this moment there is no unified system of monitoring patients with IBD in Russia, but some information from different regions about the prevalence of disease is available. Also, there are the registers in few big cities. The IBD registers have been conducting in Novosibirsk since 2003. The data from this register can give us the possibility to estimate the various real-time data of the disease, to analyze the effect of the treatment, to evaluate risk factors for the disease in real clinical practice. According to the register data the number of patients with recurrent and continuous forms among the patients with ulcerative colitis is decreased, the number of patients with distal forms is increased, which is probably due to the more skillful patients conduct. In general, a number of patients with Crohn's disease with continuously relapsing course decreased, reflecting, perhaps, improved treatment. Also the number of patients with affected small intestine increased. This fact is associated with greater availability of diagnostic methods of the small intestine. Conducted molecular-genetic testing aimed at the identification of allelic variants of polymorphic markers of genes: tumor necrosis factor α -TNF- α (-G308A), monocyte receptor CD14 (-C260T), cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 - CTLA 4 (-A49G) that lead to an increased risk of CD and UC, allowed to create database for the development of methods of forecasting occurrence, disease course and IBD therapy optimization.

Key words: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, register, polymorphisms of candidate genes, IBD TNF- α , CD14, CTLA 4.

Osipenko M.F. – doctor of medical sciences, professor, head of the chair of internal medicine propaedeutics,
e-mail: ngma@bk.ru

Valuyskikh E.Yu. – candidate of medical sciences, chief of the clinic gastroenterological department,
e-mail: valuyskich@mail.ru

Svetlova I.O. – candidate of medical sciences, assistant professor of the chair of internal medicine post-graduate education, e-mail: isvetlova@ngs.ru

Kulygina Yu.A. – assistant of the chair of internal medicine propaedeutics, e-mail: yu-blinova@mail.ru

Skalinskaya M.I. – candidate of medical sciences, assistant professor of the chair of internal medicine propaedeutics,
e-mail: mskalinskaya@yahoo.com

Bikbulatova E.A. – candidate of medical sciences, assistant professor of the chair of internal medicine propaedeutics
Krasner Ya.A. – assistant of the o chair of internal medicine propaedeutics

ПРИМЕНЕНИЕ СПИНАЛЬНОЙ НЕЙРОСТИМУЛЯЦИИ В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА, РЕФРАКТЕРНОЙ К МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ

Владимир Игоревич МУРТАЗИН^{1,2}, Алексей Леонидович КРИВОШАПКИН^{1,2},
Кирилл Юрьевич ОРЛОВ^{1,2}, Андрей Владимирович АШУРКОВ¹,
Александр Михайлович ЧЕРНЯВСКИЙ¹, Владимир Алексеевич ШАБАЛОВ¹

¹ Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр
им. академика Е.Н. Мешалкина Минздрава России
630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

² Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, Новосибирск, Красный просп., 52

Цель исследования – оценить эффективность применения малоинвазивной методики постоянной спинальной нейростимуляции у пациентов с хронической ишемией миокарда. **Материал и методы:** в рамках исследования было пролечено 14 пациентов. Проводилось двухэтапное лечение: тестовая нейростимуляция с последующей имплантацией системы постоянной нейростимуляции при положительном результате. **Результаты.** В течение годового катамнеза уровень болевого синдрома у пациентов снизился на 78,26 %, также отмечено улучшение качества жизни пациентов на 60,29 %. В динамике у 9 пациентов улучшился класс сердечной недостаточности (I и II), во всей группе улучшилась перфузия миокарда на 3,21 %. Таким образом, спинальная нейростимуляция позволяет не только снизить тяжесть болевого синдрома, улучшить функциональное состояние миокарда, но и повысить качество жизни пациентов с хронической ишемией миокарда.

Ключевые слова: спинальная нейростимуляция, хронический болевой синдром, рефрактерная стенокардия, функциональная нейрохирургия, ишемическая болезнь сердца.

Боль, являясь в первую очередь механизмом защиты организма, может сопровождать множество патологических состояний. Однако при хронизации такого состояния болевой синдром становится самостоятельным патологическим фактором, оказывающим негативное влияние на течение заболевания и качество жизни пациента. Одной из важных для современного здравоохранения патологий, сопровождаемых болевым синдромом, является одна из форм ИБС – рефрактерная стенокардия (refractory angina pectoris, RAP). Согласно официальному определению, предложенному в 2002 г. объединенной группой Европейского общества кардиологов по лечению рефрактерной стенокардии, RAP следует

рассматривать как хроническое состояние (длящееся более 3 месяцев), характеризующееся наличием стенокардии, причиной которой является недостаточность коронарного кровообращения (на фоне поражения коронарных артерий), сопровождающееся тяжелыми клиническими симптомами, которые не удается контролировать комбинированной медикаментозной терапией в максимально переносимых дозах при невозможности выполнить реваскуляризацию миокарда (чрескожная коронарная ангиопластика или коронарное шунтирование) [8].

У большого количества пациентов со стенокардией хирургическое вмешательство по разным причинам не выполняется, в то время как медика-

Муртазин В.И. – врач-нейрохирург, e-mail: neurovladimir@yandex.ru

Кривошапкин А.Л. – д.м.н., проф., зав. кафедрой нейрохирургии лечебного факультета, e-mail: alkr01@yandex.ru

Орлов К.Ю. – к.м.н., ассистент кафедры нейрохирургии лечебного факультета, руководитель центра ангионеврологии и нейрохирургии, e-mail: orlov72@mail.ru

Ашурков А.В. – врач-нейрохирург, e-mail: avashur@mail.ru

Чернявский А.М. – д.м.н., проф., руководитель центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, e-mail: amchern@mail.ru

Шабалов В.А. – д.м.н., проф., e-mail: dr.shabalov@mail.ru

ментозная терапия недостаточно эффективна: в частности, по разным причинам невозможно выполнить операцию реваскуляризации миокарда у 6–9 % больных с тяжелой стенокардией [5]. Исходя из определения RAP при оценке ее распространенности целесообразно ориентироваться на пациентов, которым была выполнена коронарная ангиография. Так, по данным большого исследования, проведенного в Швеции, около 9,6 % больных, направляемых на реваскуляризацию по поводу тяжелой стабильной стенокардии, отказывают во вмешательстве [8]. В других работах получены сходные данные: RAP диагностируют у 5–15 % больных стабильной стенокардией [7]. Таким образом, ИБС представляет собой актуальную медико-социальную проблему в связи с ее большой ролью в инвалидизации и смертности трудоспособного населения, а также финансовыми затратами, связанными с лечением и реабилитацией пациентов [1].

Решение проблемы тяжелого болевого синдрома при RAP является клинически важным, так как данные пациенты, несмотря на проводимую антиангинальную терапию, крайне ограничены в повседневной физической нагрузке, часто госпитализируются и имеют крайне низкий показатель качества жизни [4]. Проблема RAP, как правило, остается уделом кардиологов и кардиохирургов, несмотря на то, что она требует скоординированного участия таких специалистов, как реабилитологи и функциональные нейрохирурги. Исходя из этого, для лечения RAP требуются дополнительные методики, в число которых Американская коллегия кардиологов включает спинальную нейростимуляцию (spinal cord stimulation, SCS) [9]. По данным обновленных рекомендаций Американского кардиологического колледжа (AHA/American College of Cardiology) по лечению стабильной рефрактерной стенокардии, SCS отводят рекомендательный уровень В, основанный на уровне доказательности IIb [2]. Основываясь на имеющейся доказательной базе, на сегодняшний день спинальная нейростимуляция является методом первой линии лечения RAP согласно рекомендациям объединенной исследовательской группы по рефрактерной стенокардии Европейского кардиологического общества.

Согласно определению международного общества (International Neuromodulation Society, INS), спинальная нейростимуляция является инвазивным методом воздействия на структуры центральной нервной системы, заключающимся в имплантации системы устройств (эпидуральных электродов и постоянного генератора импульсов) с целью блокирования передачи болевой чувствительности и купирования болевого

синдрома в целом. Первое клиническое применение подобной модификации в терапии берет начало в 60-х годах XX в., когда впервые были применены спинальные электроды для лечения пациентов после операций на поясничном отделе. В лечении RAP спинальная нейростимуляция используется с 80-х годов XX в. Рандомизированные исследования по SCS показывают положительный эффект методики. Например, в исследовании European Angina Registry Link Study (EARL) были включены пациенты из 10 европейских центров. В результате имплантации систем нейростимуляции пациенты сообщали о значительном снижении приступов стенокардии (на величину от 30 до 70 %) и количества принимаемых нитратов (до 50 % в течение года). Также было отмечено значительное улучшение показателей толерантности к физической нагрузке (улучшение класса по CCS Angina Grading Scale) и качества жизни [3].

Все вышеизложенное показывает, что стимуляция спинного мозга – эффективная терапия для пациентов с упорной стенокардией, она контролируется пациентом и является полностью обратимой. Отмечен низкий процент осложнений, и данная терапия не маскирует острые ишемические кардиологические состояния.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Наше исследование методики постоянной спинальной нейростимуляции носило проспективный характер и проходило на базе центра ангионеврологии и нейрохирургии Сибирского Федерального биомедицинского исследовательского центра им. академика Е.Н. Мешалкина Минздрава России. Исследованы результаты лечения 14 пациентов (12 мужчин и 2 женщины) за трехлетний период: с октября 2012 по январь 2016 г. Средний возраст больных составил (на момент начала SCS) $60,57 \pm 8,62$ года (от 50 до 76 лет).

Основной момент эффективного применения SCS не только при RAP, но и при других тяжелых неврогенных болевых синдромах – это тщательный отбор пациентов. Они должны соответствовать критериям рефрактерной стенокардии, уже приведенным ранее, а именно: у пациентов должен сохраняться болевой синдром в грудной клетке на протяжении более 3 месяцев, связанный с ишемической болезнью сердца; у пациентов имеется поражение коронарных артерий; болевой синдром не удается контролировать комбинированной медикаментозной терапией в максимально переносимых дозах; проведение хирургической коррекции недостаточности коронарного кровообращения невозможно.

Перед поступлением все больные были осмотрены и консультированы кардиологом. У всех пациентов имел место постинфарктный кардиосклероз, давность инфаркта миокарда на момент поступления – от 3 до 15 лет, а также шунтирующая реконструктивная хирургия в анамнезе (либо аорто-, либо маммарно-коронарное шунтирование, либо их комбинация). Эндоваскулярное реконструктивное оперативное лечение выполнялось у 12 человек, в связи с окклюзиями дистального русла у двух пациентов стентирование не проводилось. Все пациенты на момент поступления получали стандартную антиангинальную терапию, включая нитраты короткого и пролонгированного действия, β -блокаторы и антагонисты кальциевых каналов. Частота приступов стенокардии составляла не менее 3 в сутки, в большинстве случаев они провоцировались незначительной физической нагрузкой (подъем на один лестничный пролет, ходьба более 100 м). По данным селективной коронарографии у всех пациентов не было технической возможности проведения ангиопластики.

С целью оценки ритма работы сердца и степени выраженности ишемического повреждения миокарда пациентам проводилась электрокардиография. Насосная способность сердца, ишемические поврежденные участки миокарда, а также любые сопутствующие морфологические и функциональные изменения сердца и его клапанного аппарата выявлялись по данным эхокардиографии. Благодаря перфузионной сцинтиграфии миокарда исследовалась общая тканевая перфузия сердечной мышцы, выявлялись зоны дефектов трофического насыщения и уточнялись границы поврежденного миокарда.

Болевой синдром, как основная жалоба пациентов, оценивался по визуально-аналоговой шкале (ВАШ, VAS). Для оценки толерантности пациентов к предъявляемой физической нагрузке использовался тест 6-минутной ходьбы. Качество жизни пациентов оценивалось по опроснику Seattle Angina Questionnaire (SAQ).

Методика спинальной нейростимуляции состоит из обязательных двух основных этапов: 1) тестовая нейростимуляция и 2) хроническая нейростимуляция с помощью имплантированной системы. Первый этап – имплантация тестового электрода в заднее эпидуральное пространство позвоночного канала над выбранным участком дорсальной поверхности спинного мозга. При рефрактерной стенокардии данным участком является уровень от C_7 до Th_3 , так как именно в этой зоне по задним столбам спинного мозга проводится афферентная импульсация от сердца. В асептических условиях пациентам под рентге-

нологическим динамическим контролем и предварительной местной анестезией кожи и подкожной клетчатки проводили чрескожную пункцию эпидурального пространства на уровне Th_3 – Th_6 иглой Tuohi № 17 и постепенно заводили электрод типа Octrode (8-контактные цилиндрические электроды, St. Jude Medical, США) парамедианно левее средней линии. Правильное расположение эпидурального электрода подтверждали тестовой интраоперационной нейростимуляцией. Парестезии, возникающие при этом, должны были полностью перекрывать типичную для конкретного пациента зону боли или неприятных, тягостных ощущений (на передней поверхности левой половины грудной клетки). Распространение парестезий на противоположную сторону или на ноги указывает на необходимость изменения положения электрода. При достижении оптимального результата нейростимуляции данная программа сохранялась на весь тестовый период.

Во время тестового периода (5–14 дней) с помощью наружного тестового стимулятора, подключенного к эпидуральному электроду, пациент и врач оценивали эффективность данного вида лечения. Снижение интенсивности болевого синдрома (субъективно по ощущениям пациента более чем на 60–80 %), урежение частоты и продолжительности стенокардитических приступов, повышение толерантности к ежедневной физической нагрузке, снижение расхода нитратов рассматривали как положительный результат тестового периода. По его завершении тестовый электрод полностью эксплантировали.

Указанный положительный эффект тестовой нейростимуляции при согласии пациента служил показанием для перехода ко второму этапу – хронической нейростимуляции с помощью полностью имплантированной системы. Оперативное вмешательство проводилось схожим с ранее описанным способом – под местной анестезией кожи и мягких тканей, под динамическим рентгенологическим контролем. Отличие состояло лишь в том, что имплантацию эпидурального электрода проводили через линейный разрез кожи, электрод фиксировали к апоневрозу, по подкожному туннелю проводили в специально сформированный подкожный карман и соединяли с подкожным генератором импульсов. Корректное положение электрода также подтверждалось интраоперационной диагностической нейростимуляцией (см. выше). Всем пациентам был имплантирован один цилиндрический электрод типа Octrode для постоянной спинальной нейростимуляции (St. Jude Medical) на уровень Th_1 – Th_2 . В качестве генератора постоянной импульсации использовался генератор Eon C (St. Jude Medical).

В дальнейшем проводили динамическое наблюдение пациентов с оценкой работы системы нейростимуляции, оценкой степени снижения болевого синдрома и физиологических показателей работы сердца в условиях хронической ишемии миокарда.

Непрерывные переменные представлены в виде среднего арифметического и ошибки среднего ($M \pm m$), номинальные данные – в виде относительных частот объектов исследования (n , %).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний уровень болевого синдрома, согласно ВАШ, у пациентов при поступлении составил $8,21 \pm 0,89$ баллов. Уровень качества жизни, согласно SAQ – $29,78 \pm 4,59$ %. При поступлении хроническая сердечная недостаточность у подавляющего числа пациентов (11 пациентов, 78,57 %) описывалась III функциональным классом по классификации сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA), у трех пациентов был II функциональный класс (21,43 %). Фракция выброса, по данным эхокардиографии, в большинстве случаев была удовлетворительной, от 50 до 60 % у четырех больных и свыше 60 % у семи человек (в среднем $57,64 \pm 8,87$ %). Однако в группе нейромодуляционной терапии были и пациенты со значительным снижением насосной функции сердца: у трех человек фракция выброса имела значение от 30 до 50 %. По данным сцинтиграфического исследования, у всех больных имелся дефект перфузии миокарда в покое и при стресс-индуцированном тесте (данные представлены в условных баллах, отражающих процент ишемизированной площади миокарда): на этапе покоя – $6,28 \pm 2,09$, при нагрузке – $13,36 \pm 4,16$.

По результатам проведенного лечения отмечено убедительное снижение болевого синдрома, улучшение качества жизни, а также показателей перфузии миокарда. В трехмесячный период отмечено снижение болей: среднее значение по ВАШ составило $2,42 \pm 1,4$ (регресс на 70,43 %). В течение 1 года после имплантации системы спинальной нейростимуляции болевой синдром уменьшился до $1,78 \pm 0,98$ балла (на 26,45 %). Изменилось распределение пациентов по функциональному классу хронической сердечной недостаточности: у пяти больных сохранился III класс (в группу также вошли лица с пограничным значением фракции выброса, среднее значение – 45,2 %), у девяти человек отмечено улучшение (в семи случаях – II класс, в двух – I класс). Также отмечено улучшение в оценке качества

жизни пациентов на 60,29 % ($75,00 \pm 5,51$ %), причем по шкале TS (оценка удовлетворенностью лечением) прирост составил 58,12 %, а по шкале PL (оценка ограничения физических нагрузок) – 64,65 %. По данным сцинтиграфического исследования миокарда при стресс-индуцированном тесте дефект перфузии составил $10,14 \pm 3,35$ усл. балла, что свидетельствует об улучшении микроциркуляции на 24 %.

Осложнений и летальных исходов в данном исследовании не зафиксировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

Рассматривая механизмы действия SCS в лечении RAP, стоит отметить, что на данный момент не существует единственного убедительного объяснения положительных эффектов нейростимуляции. В настоящее время рассматриваются несколько моделей. Первая – классическая теория «воротного контроля боли» [10]. Основные ее положения состоят в том, что импульсы, проходящие по тонким (болевым) периферическим волокнам C и A- δ , открывают «ворота» в нервную систему, чтобы достичь ее центральных отделов. При этом есть два обстоятельства, которые могут закрыть «ворота»: прохождение импульсов по толстым (тактильным) волокнам и нисходящие влияния антиноцептивной системы высших отделов нервной системы (таким образом, боль, возникающую в глубоких тканях, таких как мышцы и суставы, можно уменьшить контрраздражением, которое распространяется по толстым миелиновым волокнам и «перекрывает ворота» для проведения боли) или закрытие «ворот» изнутри в случае активации антиноцептивной системы (происходит включение интернейронов задних рогов спинного мозга и тем самым блокируется передача болевой импульсации). Еще одна модель влияния нейростимуляции заключается в модуляции работы автономной нервной системы – уменьшении симпатического тонуса, по аналогии с фармакологическим действием вазоактивных препаратов (β -адреноблокаторов, антагонистов кальциевых каналов, нитратов).

В мировой литературе уже неоднократно сообщалось, что спинальная нейростимуляция является, очевидно, менее затратной процедурой по сравнению с реваскуляризирующими методиками, а катамнез наблюдений не показывает изменения уровня смертности [6]. По данным накопленного в мире материала по применению SCS у больных с хронической ишемией миокарда установлено, что в катамнезе у пациентов наступает улучшение в миокардиальной микро-

циркуляции – тем самым уменьшается дисбаланс между поступлением и потреблением кислорода. Это подтверждают результаты нашего исследования: по данным перфузионной сцинтиграфии миокарда имеются признаки улучшения перфузии миокарда и снижения дезорганизации миокардиального кровотока. В настоящей статье рассматривается комплексный вопрос лечения хронического болевого синдрома при рефрактерной стенокардии. На данный момент имеются объективные доказательства эффективности спинальной нейростимуляции (снижение частоты приступов стенокардии) и улучшения качества жизни, наравне с улучшением функционального статуса [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря применению до- и послеоперационного комплексного физиологического мониторинга пациентов метод постоянной спинальной нейростимуляции показывает объективную оценку эффективности применения метода постоянной спинальной нейростимуляции при лечении пациентов с хроническим болевым синдромом при патологии коронарного русла. Современное лечение одной из важных для современного здравоохранения проблем – рефрактерной стенокардии – достаточно трудоемкая задача. При невозможности реконструктивного хирургического лечения поражения коронарных артерий пациенты с хроническим болевым синдромом получают только симптоматическую антиангинальную терапию, которая полностью не может предотвратить рецидивирующие стенокардитические боли. Применение малоинвазивной нейрохирургической технологии спинальной нейростимуляции повышает эффективность лечения пациентов с хроническим болевым синдромом коронарного генеза, что в свою очередь уменьшает затраты на их дальнейшее лечение, улучшает качество и продолжительность жизни, снижает процент и степень инвалидизации среди лиц трудоспособного возраста в данной нозологической категории.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Любченко И.С., Андреев Д.А., Долецкий А.А. и др. Рефрактерная стенокардия: особенности диагностики и подходы к медикаментозной и немедикаментозной терапии // Креатив. кардиология. 2011. (2). 46–60.
2. ACC/AHA. 2007 Chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group // J. Am. Coll. Cardiol. 2007. 50. 2264–2274.
3. Andrell P., Yu W., Gersbach P. et al. Long-term effects of spinal cord stimulation on angina symptoms and quality of life in patients with refractory angina pectoris – results from the European Angina Registry Link Study (EARL) // Heart. 2010. 96. 1132–1136.
4. Börjesson M., Andrell P., Mannheimer C. Spinal cord stimulation for long-term treatment of severe angina pectoris: what does the evidence say? // Future Cardiol. 2011. 7. (6). 825–833.
5. Brorsson B., Persson H., Landelius P., Werkö L. Smärtor i blöstat: Operation, ballongvidgning, medicinsk behandlig. Statens begrundning för utvärdering av medicinsk metodik. Stockholm, 1998. Report № 140.
6. Ekre O., Eliasson T., Norrsell H. et al. Electrical Stimulation versus Coronary Artery Bypass Surgery in Severe Angina Pectoris. Long-term effects of spinal cord stimulation and coronary artery bypass grafting on quality of life and survival in the ESBY study // Eur. Heart. J. 2002. 23. 1938–1945.
7. Hautvast R.W., DeJongste M.J., ter Horst F.J. et al. Angina pectoris refractory for conventional therapy – is neurostimulation a possible alternative treatment? // Clin. Cardiol. 1996. 19. 531–535.
8. Mannheimer C., Eliasson T., Augustinsson L.E. et al. Electrical stimulation versus coronary artery bypass surgery in severe angina pectoris: the ESBY study // Circulation. 1999. 97. 1157–1163.
9. Mannheimer C., Camici P., Chester M.R. et al. The problem of chronic refractory angina; report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina // Eur. Heart J. 2002. 23. 355–370.
10. Melzack R., Wall P.D. Pain mechanisms: a new theory // Science. 1965. 150. (3699). 971–979.

APPLICATION OF SPINAL CORD STIMULATION FOR CHRONIC MYOCARDIAL ISCHEMIA REFRACTORY TO PHARMACOLOGICAL TREATMENT

**Vladimir Igorevich MURTAZIN^{1,2}, Aleksey Leonidovich KRIVOSHAPKIN^{1,2},
Kirill Yur'evich ORLOV^{1,2}, Andrey Vladimirovich ASHURKOV¹,
Aleksandr Mikhaylovich CHERNYAVSKIY¹, Vladimir Alekseyevich SHABALOV¹**

¹ *Siberian Federal Biomedical Research Centre n. a. E.N. Meshalkin
630055, Novosibirsk, Rechnunovskaya str., 15*

² *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

The aim of the study was to evaluate the efficacy of spinal cord stimulation for patients with chronic myocardial ischemia. 14 patients were treated within the study framework. Treatment was divided in two stages: the first stage was trial stimulation, and in case of positive result was the second stage – implantation of the permanent stimulation system. The patients pain syndrome decreased by 78.26 % during the annual catamnesis. Also the improvement of the patients life quality to 60.29 % has been revealed. In dynamic 9 patients improved class of heart failure (I and II), in the whole group the myocardial perfusion improved by 3.21 %. Therefore, the spinal cord stimulation not only decreases pain but also improves the functional status of patients with chronic myocardial ischemia.

Key words: spinal cord stimulation, chronic pain syndrome, refractory angina pectoris, functional neurosurgery, coronary heart disease.

Murtazin V.I. – neurosurgeon, e-mail: neurovladimir@yandex.ru

Krivoshapkin A.L. – doctor of medical sciences, professor, corresponding member of RAS, head of the department of neurosurgery, e-mail: alkr01@yandex.ru

Orlov K.Yu. – candidate of medical sciences, associate professor of the chair for neurosurgery, head of the centre of angioneurology and neurosurgery, e-mail: orlov72@mail.ru

Ashurkov A.V. – neurosurgeon, e-mail: avashur@mail.ru

Chernyavskiy A.M. – doctor of medical sciences, professor, head of the centre of aorta, coronary and peripheral arteries surgery, e-mail: amchern@mail.ru

Shabalov V.A. – doctor of medical sciences, professor, e-mail: dr.shabalov@mail.ru

ОСОБЕННОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА У БЕРЕМЕННЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ В СТАДИИ РЕМИССИИ

**Вячеслав Леонидович КИМ¹, Игорь Олегович МАРИНКИН¹,
Татьяна Михайловна СОКОЛОВА¹, Ольга Олеговна ОБУХОВА²,
Ольга Михайловна ГОРБЕНКО², Аля Петровна ШВАЮК²,
Виталий Михайлович КУЛЕШОВ¹, Александр Николаевич ТРУНОВ^{1,2}**

¹ Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

² НИИ экспериментальной и клинической медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Целью настоящего исследования было изучение содержания некоторых цитокинов, аутоантител к антигенам нативной ДНК и трофобластического $\beta 1$ -гликопротеина в сыворотке крови беременных с хроническим пиелонефритом в стадии ремиссии. Обследовано 40 беременных в 3-м триместре с хроническим пиелонефритом в стадии ремиссии и 15 женщин с физиологически протекающей беременностью. У пациенток в сыворотке крови проведено определение концентраций ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-17, ИНФ- γ , аутоантител к антигенам нативной ДНК и трофобластического $\beta 1$ -гликопротеина. Установлено, что хронический пиелонефрит в стадии ремиссии у беременных 3-го триместра характеризуется воспалительной активностью, о чем свидетельствуют достоверно высокие концентрации в сыворотке крови провоспалительных цитокинов ИЛ-17А и ИЛ-8 и универсального маркера клеточной деструкции аутоантител к антигенам нативной ДНК. Показано, что развитие воспалительного процесса у беременных 3-го триместра с хроническим пиелонефритом в стадии ремиссии сопровождается активацией Т-хелпер-1-опосредованного иммунного ответа, что проявляется повышением концентраций ИНФ- γ и коэффициента соотношения ИНФ- γ /ИЛ-4 в сыворотке крови. Также отмечается снижение концентраций в сыворотке крови индуктора развития Т-хелпер-2-опосредованного иммунного ответа ИЛ-4 и трофобластического $\beta 1$ -гликопротеина. Указанные изменения являются неблагоприятным прогностическим фактором, поскольку способны привести к плацентарной недостаточности, преждевременным родам и повышают риск внутриутробного инфицирования плода.

Ключевые слова: беременность, хронический пиелонефрит, воспаление, цитокины, трофобластический $\beta 1$ -гликопротеин.

Не вызывает сомнения, что высокий уровень распространенности хронических воспалительных заболеваний урогенитальной сферы у женщин репродуктивного возраста и их влияние на гомеостаз организма, включая иммунометаболические нарушения, при беременности являются значимым фактором, приводящим к развитию

различных осложнений ее физиологического течения, а также к высокому уровню заболеваемости ребенка в перинатальный период. Анализ данных научной литературы позволяет констатировать, что хронический пиелонефрит – одна из наиболее частых экстрагенитальных патологий, развивающихся у беременных женщин. В на-

Ким В.Л. – аспирант кафедры акушерства и гинекологии, e-mail: slaventos@mail.ru

Маринкин И.О. – д.м.н., проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии, e-mail: rectorngmu@yandex.ru

Соколова Т.М. – д.м.н., проф., проф. кафедры акушерства и гинекологии, e-mail:

Обухова О.О. – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии,
e-mail: olga.o.obukhova@gmail.com

Горбенко О.М. – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии,
e-mail: gorbenko1956@yandex.ru

Шваюк А.П. – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии,
e-mail: alevtina.shvayuk@yandex.ru

Кулешов В.М. – д.м.н., проф., проф. кафедры акушерства и гинекологии, e-mail: kuleshov_vm@mail.ru

Трунов А.Н. – д.м.н., проф., зав. лабораторией иммунологии, e-mail: trunov1963@yandex.ru

стоящее время, несмотря на значительные успехи в развитии новых медицинских технологий, направленных на совершенствование его диагностики и лечения, приходится констатировать как отсутствие тенденции к снижению частоты встречаемости пиелонефрита у беременных, так и неполную удовлетворенность врачей практического здравоохранения результатами лечения [4, 5, 16, 17].

Известно, что наличие хронического пиелонефрита у беременных может приводить к развитию тяжелых осложнений физиологического течения беременности, таких как преэклампсия, невынашивание беременности, преждевременные роды и др., а также усиливать риск внутриутробного инфицирования плода, повышая перинатальную смертность [8–10, 21]. Показано, что развитие хронического инфекционно-воспалительного процесса в стадии ремиссии любой урогенитальной локализации, связанного с антигенной стимуляцией, вызывает ответную реакцию иммунной системы с синтезом цитокинов и других биологически активных веществ и развитием иммунного ответа [14, 15]. Однако для физиологического развития беременности необходим определенный баланс цитокинов, определяющих развитие иммунного ответа по Т-хелпер-2-опосредованному пути, активация которого способствует синтезу ассоциированных с беременностью биологически активных веществ, блокаде реакции клеточного иммунитета [11, 12, 19, 22, 23]. В то же время вызванная пиелонефритом активация иммунного ответа у беременных способна нарушать сложный комплекс взаимоотношений в системе «мать – плацента – плод», реализующий программу внутриутробного развития.

В настоящее время существует массив научных публикаций, посвященных изучению иммунных нарушений, включая дисбаланс цитокинов, в механизмах развития хронического пиелонефрита у беременных, который в своем большинстве посвящен оценке иммунных нарушений у пациенток с острой стадией заболевания и обострением хронической формы патологического процесса. В то же время изучению иммунных нарушений в патогенезе ремиссии хронического пиелонефрита у беременных, которые за счет постоянной антигенной стимуляции из очага хронического воспаления могут приводить к нарушению процессов гестации, посвящены единичные работы, и данные в них являются предметом дискуссии, а проблема требует дальнейшего углубленного изучения для уточнения их роли в возможном формировании патологического течения беременности [1, 6, 7, 13, 18, 20].

Цель исследования – изучить особенности содержания некоторых цитокинов, аутоантител к антигенам нативной ДНК и трофобластического β 1-гликопротеина в сыворотке крови беременных с хроническим пиелонефритом в стадии ремиссии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В соответствии с целью исследования на базе акушерского отделения патологии беременности Городской клинической больницы № 25 г. Новосибирска за период с 2013 по 2015 г. обследовано 55 беременных в 3-м триместре беременности. Все женщины дали информированное согласие на участие в исследовании, которое соответствовало этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией. Кроме того, было получено согласие этического комитета НИИ экспериментальной и клинической медицины на проведение исследования, протокол № 23 от 9 ноября 2012 г.

Основную группу составили 40 женщин в 3-м триместре беременности (срок гестации 28–32 недели) в возрасте 23–28 лет (средний возраст – 25,4 года) с верифицированным диагнозом хронического пиелонефрита в стадии ремиссии. Критерием включения в исследование являлось наличие у женщин беременности, соответствующей временным критериям 3-го триместра, хронического пиелонефрита в стадии ремиссии, а также отсутствие субъективных жалоб, повышения температуры тела и нормативные значения показателей периферической крови (содержание лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) и мочи.

Группу сравнения составили 15 женщин в 3-м триместре беременности (срок гестации 28–32 недели) в возрасте 24–30 лет (средний возраст – 27,1 года). Критерием включения в контрольную группу являлось наличие у женщин физиологически протекающей беременности, соответствующей временным критериям 3-го триместра, отсутствие в анамнезе хронических инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитальной сферы, а также отсутствие субъективных жалоб, повышения температуры тела и нормативные значения показателей периферической крови (содержание лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) и мочи.

Критерием включения для обеих групп являлось отсутствие у обследованных женщин в течение трех месяцев до обследования острых и обострений хронических воспалительных заболеваний бактериальной и вирусной этиологии любой локализации, критерием исключения –

наличие эндокринных заболеваний, способных оказывать влияние на функциональное состояние иммунной системы, а также аутоиммунных, злокачественных и доброкачественных опухолевых процессов любой локализации.

Определение концентраций интерлейкинов ИЛ-4, ИНФ- γ , ИЛ-8, ИЛ-17А в сыворотке крови выполнялось с использованием коммерческих тест-систем ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург) по инструкции производителя. Содержание трофобластического β 1-гликопротеина (ТБГ) и аутоантител к антигенам нативной ДНК (ААТ к АГ нДНК) в сыворотке крови определяли с использованием коммерческих тест-систем производства «Вектор-Бест» (Кольцово) по инструкции производителя. Результаты иммуноферментного анализа регистрировали на вертикальном фотометре «Униплан» при длине волны 450 нм.

Полученные цифровые данные были подвергнуты статистическому анализу и представлены в таблице в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего. Значимость различий вариационных рядов в несвязанных выборках оценивали с помощью критерия Манна–Уитни, статистически значимым считали различие между сравниваемыми рядами с уровнем достоверной вероятности 95 % ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований выявлены закономерности, представленные в таблице.

В настоящее время в механизмах развития воспалительного процесса большое значение отводится усилению синтеза ИЛ-17А, провоспалительного цитокина, способного активировать каскад цитокиновых реакций и синтез цитокинов, обладающих провоспалительными свойствами, и

других биологически активных субстанций [25]. Содержание ИЛ-17А в сыворотке крови беременных основной группы было в 1,97 раза больше, чем у беременных, вошедших в группу контроля ($p < 0,05$).

Учитывая способность ИЛ-17А индуцировать синтез каскада провоспалительных цитокинов и местный характер повреждения, возникающий в почках при пиелонефрите, представляло несомненный интерес изучение содержания в сыворотке крови беременных ИЛ-8, который является хемоаттрактантом, активирующим миграцию клеток иммунной системы, прежде всего нейтрофилов, в очаги повреждения при развитии воспалительно-деструктивного процесса [24]. У беременных основной группы оно было в 1,56 раза выше, чем у женщин группы контроля ($p < 0,05$).

Установленное нарастание содержания ИЛ-17А и ИЛ-8 в сыворотке крови беременных с ремиссией хронического пиелонефрита свидетельствует, что у пациенток при отсутствии выраженных клинико-лабораторных признаков активности патологического процесса, вероятно, за счет постоянной антигенной стимуляции из очага хронического воспаления, существует «скрытая» активность воспалительного процесса, способная приводить к нарушению физиологического течения беременности.

Известно, что ИЛ-4, цитокин, который способен активировать развитие иммунного ответа по Т-хелпер-2-опосредованному пути, является индуктором антителообразования, что имеет высокую значимость при инфекционных заболеваниях бактериальной этиологии, а также в механизмах выработки блокирующих факторов, необходимых для физиологического течения беременности. ИЛ-4 обладает противовоспалительными свойствами [12, 19, 23]. Содержание ИЛ-4 в

Таблица

Содержание изучаемых показателей в сыворотке крови у беременных обследованных групп в сравнении с физиологически протекающей беременностью ($M \pm m$)

Содержание биологически активного соединения	Контрольная группа ($n = 15$)	Основная группа ($n = 40$)
ИЛ-4, пг/мл	$47,1 \pm 6,4$	$22,7 \pm 2,4^*$
ИЛ-8, пг/мл	$32,8 \pm 4,8$	$51,2 \pm 5,5^*$
ИЛ-17А, пг/мл	$26,4 \pm 4,8$	$52,1 \pm 2,9^*$
ИНФ- γ , пг/мл	$29,4 \pm 3,6$	$43,9 \pm 2,4^*$
ИЛ-17А/ИЛ-4, усл. ед	$0,56 \pm 0,11$	$2,3 \pm 0,21^*$
ИНФ- γ /ИЛ-4, усл. ед	$0,62 \pm 0,13$	$1,93 \pm 0,19^*$
ААТ к АГ ДНК, МЕ/мл	$18,4 \pm 1,9$	$25,7 \pm 3,3^*$
ТБГ, мкг/мл	$157,6 \pm 8,3$	$139,2 \pm 4,8^*$

Примечание. * – отличие от величины соответствующего показателя женщин с физиологически протекающей беременностью статистически значимо при $p < 0,05$.

сыворотке крови беременных основной группы было в 2,07 раза меньше, чем в группе контроля ($p < 0,05$). Указанное свидетельствует о том, что при ремиссии патологического процесса происходит снижение содержания этого значимого для физиологического течения беременности цитокина, а, учитывая свойства ИЛ-4, установленное снижение его содержания в сыворотке крови беременных основной группы может лежать в основе нарастания у них частоты встречаемости нарушений процессов гестации.

Учитывая выявленную активность воспалительного процесса у обследованных беременных основной группы, представлялось значимым определение в сыворотке крови обследованных групп ИНФ- γ , важнейшего эндогенного иммуномодулятора, нарастание синтеза которого связано с активацией Т-хелпер-1-пути иммунного реагирования, а высокие его концентрации определяются при многих осложнениях физиологического течения беременности, что рассматривается как неблагоприятный фактор для процессов гестации [11, 22, 23]. Содержание ИНФ- γ в сыворотке крови беременных основной группы с ремиссией хронического пиелонефрита было в 1,5 раза выше, чем у беременных, вошедших в группу контроля ($p < 0,05$). Такое нарастание уровня ИНФ- γ свидетельствует, что у пациенток при отсутствии выраженных клинико-лабораторных признаков активности патологического процесса происходит постоянная активация Т-клеточного звена иммунной системы, а высокие концентрации ИНФ- γ способны приводить к повышению частоты встречаемости преждевременных родов.

При оценке изменений синтеза цитокинов важным представляется изучение сдвигов баланса содержания этих биологически активных субстанций. С этой целью был произведен расчет коэффициентов соотношения ИЛ-17А/ИЛ-4 и ИНФ- γ /ИЛ-4 в сыворотке крови беременных обследованных групп и обнаружено, что у женщин основной группы они были соответственно в 4,1 и 3,1 раза больше, чем в сыворотке крови беременных, вошедших в группу контроля ($p < 0,05$). Установленное нарастание коэффициента соотношения ИЛ-17А/ИЛ-4 в сыворотке крови беременных основной группы подтверждает сделанное ранее заключение, что у них существует «скрытая» активность воспалительного процесса, которая может негативно влиять на развитие беременности и быть причиной преждевременных родов у данной категории женщин. Увеличение коэффициента соотношения ИНФ- γ /ИЛ-4 в сыворотке крови беременных с ремиссией хронического пиелонефрита свидетельствует о превалировании у них активности Т-хелпер-1-опосредован-

ного иммунного ответа, что может негативно влиять на развитие беременности и быть причиной преждевременных родов.

Известно, что универсальными маркерами клеточной деструкции, вне зависимости от локализации очага деструктивно-воспалительного процесса в организме, являются межорганные аутоантигены, такие как антигены нативной ДНК, которые появляются в циркуляции при разрушении клеточных мембран и освобождении ядерного вещества и могут быть использованы для оценки выраженности деструктивно-воспалительных процессов при различных патологических процессах [3, 14]. Содержание ААТ к АГ нДНК в сыворотке крови беременных основной группы было в 1,4 раза выше, чем в группе контроля ($p < 0,05$), что подтверждает заключение о наличии у них активности деструктивно-воспалительного процесса, способного приводить к нарушению физиологического течения беременности.

Для оценки выраженности плацентарной недостаточности, связанной с влиянием активности воспалительного процесса, было проведено определение в сыворотке крови ТБГ. Известно, что одной из значимых функций ТБГ является его регулирующее воздействие на иммунокомпетентные клетки материнского организма. ТБГ, обладая иммуносупрессирующими свойствами, обеспечивает физиологическое течение беременности за счет подавления процессов иммунного отторжения плода. Считается, что снижение его концентрации свидетельствует о развитии плацентарной недостаточности [2, 21]. Содержание ТБГ в сыворотке крови беременных основной группы было в 1,15 раза меньше, чем у беременных, вошедших в группу контроля ($p < 0,05$), свидетельствуя о том, что хронический воспалительный процесс даже в стадии ремиссии способен нарушать синтез белков, необходимых для физиологического течения беременности и, возможно, приводить к развитию плацентарной недостаточности.

Выявление взаимосвязей между показателями, участвующими в механизмах развития патологического процесса, важно для понимания патогенеза заболевания. К наиболее значимым корреляционным взаимосвязям в основной группе беременных с ремиссией хронического пиелонефрита можно отнести прямую достоверную зависимость между содержанием ИЛ-17А и ИЛ-8 ($r = 0,4$, $p < 0,05$), ИЛ-17А и ААТ к АГ нДНК ($r = 0,46$, $p < 0,05$), ИЛ-8 и ААТ к АГ нДНК ($r = 0,45$, $p < 0,05$). Установленные корреляционные взаимосвязи свидетельствуют о сопряженности синтеза провоспалительных цитокинов и клеточной деструкции в механизмах развития

деструктивно-воспалительного процесса у беременных с ремиссией хронического пиелонефрита. Важной представляется выявленная прямая зависимость между концентрацией ИЛ-4 – индуктора развития Т-хелпер-2-опосредованного иммунного ответа, необходимого для синтеза блокирующих антител, обладающего противовоспалительными свойствами, и ТБГ – гликопротеина, значимого участника развития физиологической иммуносупрессии при беременности и маркера плацентарной недостаточности ($r = 0,39$, $p < 0,05$). Эта корреляционная взаимосвязь свидетельствует о сопряженности угнетения синтеза двух значимых для физиологического развития беременности биологически активных молекул в механизмах развития нарушений процессов гестации у беременных с хроническим пиелонефритом в стадии ремиссии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что для хронического пиелонефрита в стадии ремиссии у беременных 3-го триместра характерно наличие активности воспалительного процесса, о чем свидетельствует высокая концентрация в сыворотке крови провоспалительных цитокинов ИЛ-17А и ИЛ-8 и универсальных маркеров клеточной деструкции ААТ к АГ нДНК. Показано, что развитие воспалительного процесса у беременных 3-го триместра с хроническим пиелонефритом в стадии ремиссии сопровождается активацией Т-хелпер-1-опосредованного иммунного ответа, что проявляется повышением содержания его индуктора ИНФ- γ и коэффициента соотношения ИНФ- γ /ИЛ-4 в сыворотке крови. Кроме того, у обследованных отмечается снижение концентрации в сыворотке крови ИЛ-4 – индуктора развития Т-хелпер-2-опосредованного иммунного ответа, необходимого для синтеза блокирующих антител, обладающего противовоспалительными свойствами, и трофобластического β 1-гликопротеина, значимого участника развития физиологической иммуносупрессии при беременности и маркера плацентарной недостаточности. Указанные изменения являются неблагоприятным прогностическим фактором, поскольку способны привести к плацентарной недостаточности, преждевременным родам и повышают риск внутриутробного инфицирования плода.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Васильева З.В., Коробчук В.В., Тягунова А.В. и др. Состояние аутоиммунитета у матерей во время беременности и их новорожденных при разных

формах пиелонефрита // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2014. 14. (2). 71–76.

2. Заморина С.А., Раев М.Б. Изучение иммуномодулирующих эффектов трофобластического β 1-гликопротеина человека // Физиол. человека. 2015. 41. (1). 117–123.

3. Иванова О.В., Аутенилюс А.И., Коновалова Т.Н. Антитела к бактериальным антигенам и аутоантигенам у беременных женщин с почечной патологией // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1998. (5). 54–57.

4. Никольская И.Г., Ветчинникова О.Н., Синякова Л.А., Будыкина Т.С. Инфекции мочевыводящих путей при беременности // Эффектив. фармакотерапия. 2014. (35). 34–48.

5. Пересада О.А. Инфекции мочевыводящих путей у беременных: современные подходы к диагностике и лечению // Мед. новости. 2012. (8). 13–20.

6. Петров С.В., Серегин С.П., Кузьмин А.А., Кузьмина М.Н. Исследование цитокинового статуса при лечении серозного пиелонефрита во время беременности для систем поддержки принятия решений // Изв. Юго-Зап. гос. ун-та. 2012. 43. (4-2). 56–60.

7. Петров С.В., Серегин С.П., Новиков А.В., Азарков Н.М. Анализ разномодальных изменений параметров иммунитета в зависимости от клинического варианта неосложненного пиелонефрита во время беременности для его прогнозирования // Иммунология. 2014. 35. (2). 77–79.

8. Рымашевский А.Н., Волков А.Е., Набока Ю.Л. и др. Анализ течения беременности, родов и перинатальных исходов у женщин, страдающих пиелонефритом // Мед. вестн. Юга России. 2011. (2). 86–90.

9. Самигуллина А.Э., Отогонова Ж.К. Роль пиелонефритов у беременных женщин в развитии осложнений у плода и новорожденного // Изв. вузов Кыргызстана. 2015. (9). 27–29.

10. Слободина А.В., Рудакова Е.Б., Долгих В.Т. и др. Факторы риска развития тяжелой преэклампсии // Сиб. мед. журн. 2012. 112. (5). 68–71.

11. Сотникова Н.Ю., Кудряшова А.В., Крошкина Н.В. и др. Роль ранних нарушений продукции цитокинов в формировании патологии беременности // Рос. иммунол. журн. 2007. 1. (3-4). 258–265.

12. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности. М., 2003. 400 с.

13. Талаев А.М., Сотникова Н.Ю., Талаева Е.М. Особенности иммунного статуса у беременных с хроническим пиелонефритом // Вестн. Иван. мед. акад. 2012. 17. (4). 51–54.

14. Трунова Л.А., Горбенко О.М., Шваюк А.П. и др. Активность иммунновоспалительного процесса у женщин репродуктивного возраста с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями придатков матки в стадии клинической ремиссии // Бюл. СО РАМН. 2008. 28. (1). 80–83.

15. Трунова Л.А., Горбенко О.М., Шваюк А.П. и др. Особенности иммунного реагирования у девушек пубертатного возраста с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями органов малого таза в стадии ремиссии // *Int. J. Immunorehabil.* 2010. 12. (2). 93–96.
16. Черненкова М.Л., Стрелкова Т.Н., Волатин А.В., Тетелютина Ф.К. Течение беременности у женщин с хроническим пиелонефритом // *Мед. альманах.* 2011. (6). 80–81.
17. Юнусова Л.Н., Саетова Г.И., Стяжкина С.Н., Черненкова М.Л. Эпидемиологические особенности заболевания хроническим пиелонефритом у женщин в период гестации // *Соврем. пробл. науки и образования.* 2015. (3). 106–113.
18. *Chaiworapongsa T., Romero R., Gotsch F. et al.* Acute pyelonephritis during pregnancy changes the balance of angiogenic and anti-angiogenic factors in maternal plasma // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2010. 23. (2). 167–178.
19. *Das C., Kumar V.S., Gupta S., Kumar S.* Network of cytokines, integrins and hormones in human trophoblast cells // *J. Reprod. Immunol.* 2002. 53. (1-2). 257–268.
20. *Dimitrakova E., Kostov I.* Studies on the level of proinflammatory cytokines IL-1a, IL-1b, IL-6, TNF-a in pregnant women with acute pyelonephritis // *Akush. Ginekol. (Sofia).* 2011. 50. (2) 3–6. [In Bulgarian].
21. *Ha C.T., Wu J.A., Irmak S. et al.* Human pregnancy specific beta-1-glycoprotein 1 (PSG1) has a potential role in placental vascular morphogenesis // *Biol. Reprod.* 2010. 83. (1). 27–35.
22. *Genc M.R., Ford C.E.* The clinical use of inflammatory markers during pregnancy // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2010. 22. (2). 116–121.
23. *Ng S.C., Gilman-Sachs A., Thaker P.* Expression of intracellular Th1 and Th2 cytokines in women with recurrent spontaneous abortion, implantation failures after IVF/ET or normal pregnancy // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2002. 48. (2). 77–86.
24. *Palomino D.C., Marti L.C.* Chemokines and immunity // *Einstein (Sao Paulo).* 2015. 13. (3). 469–473.
25. *Song X., Qian Y.* IL-17 family cytokines mediated signaling in the pathogenesis of inflammatory diseases // *Cell Signal.* 2013. 25. (12). 2335–2347.

CLINICAL FEATURES OF INFLAMMATION IN PREGNANT WOMEN WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS IN REMISSION

Vyacheslav Leonidovich KIM¹, Igor Olegovich MARINKIN¹, Tatyana Mikhailovna SOKOLOVA¹, Olga Olegovna OBUKHOVA², Olga Mikhailovna GORBENKO², Alya Petrovna SHVAYUK², Vitaliy Mikhailovich KULESHOV¹, Aleksandr Nikolaevich TRUNOV^{1,2}

¹ *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

² *Research Institute of Experimental and Clinical Medicine
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2*

The purpose of the study was to investigate content of some cytokines, autoantibodies to antigens of native DNA and trophoblastic β 1-glycoprotein in serum of pregnant women with chronic pyelonephritis in remission. The study involved 40 pregnant women in the 3 trimester with chronic pyelonephritis in remission and 15 women with normal pregnancy. The concentrations of IL-4, IL-8, IL-17A, IFN γ , autoantibodies to antigens of native DNA and trophoblastic β 1-glycoprotein were measured in blood serum. It is found that chronic pyelonephritis in remission in pregnant women in 3rd trimester characterized by inflammatory activity, as evidenced by the significantly higher concentrations of proinflammatory cytokines IL-17A and IL-8 in blood serum and universal cell destruction marker. It has been shown that the development of the inflammatory process in pregnant of third trimester with chronic pyelonephritis in remission is associated with activation of T-helper-1 mediated immune response, which is manifested by increased concentrations of IFN- γ and the coefficient ratio of IFN- γ / IL-4 in serum. Also, there is decrease in concentrations of the inducer of the T-helper-2-mediated immune response to IL-4 and trophoblastic β 1-glycoprotein in serum. These changes are the unfavorable prognostic factor, as far as they can lead to placental insufficiency, premature birth, and increase the risk of intrauterine infection.

Key words: pregnancy, chronic pyelonephritis, inflammation, cytokines, trophoblastic β 1-glycoprotein.

Kim V.L. – postgraduate student of department of obstetrics and gynecology

Marinkin I.O. – doctor of medical sciences, professor, head of the department of obstetrics and gynecology,
e-mail: rectorngmu@yandex.ru

Sokolova T.M. – doctor of medical sciences, professor of department of obstetrics and gynecology,
e-mail: rectorngmu@yandex.ru

Obukhova O.O. – doctor of medical sciences, leading researcher of the laboratory of immunology,
e-mail: olga.o.obukhova@gmail.com

Gorbenko O.M. – candidate of medical sciences, senior researcher of the laboratory of immunology,
e-mail: gorbenko1956@yandex.ru

Shvayk A.P. – candidate of medical sciences, senior researcher of the laboratory of immunology,
e-mail: alevtina.shvayuk@yandex.ru

Kuleshov V.M. – doctor of medical sciences, professor of department of obstetrics and gynecology,
e-mail: kuleshov_ym@mail.ru

Trunov A.N. – doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory of immunology,
e-mail: trunov1963@yandex.ru

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА: ЧАСТОТА, ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ, ОСОБЕННОСТИ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

**Ирина Аркадьевна БОНДАРЬ, Елена Валерьевна ЗЕНКОВА,
Ирина Петровна КРАСНОПЕВЦЕВА, Олеся Юрьевна ШАБЕЛЬНИКОВА**

*Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52*

При обследовании 2000 больных сахарным диабетом (СД) 2 типа на базе передвижного лечебно-профилактического модуля (Диамодуль) в районах Новосибирской области хроническая болезнь почек (ХБП) обнаружена в 36,9 % случаев, причем у 20 % больных отмечено снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/(мин $\times$ 1,73 м²). Основной причиной развития ХБП при СД 2 типа была артериальная гипертензия в сочетании с диабетической нефропатией, типичные признаки диабетической нефропатии выявлены у 22,6 % больных. Отмечена взаимосвязь снижения СКФ с увеличением возраста больных, длительности СД, высоким уровнем холестерина, мочевой кислоты. Выраженность альбуминурии зависела от длительности СД, содержания гликированного гемоглобина, триглицеридов и мочевой кислоты. Наличие ХБП С3а – С5 при СД 2 типа значительно увеличивало частоту развития ИБС, острых нарушений мозгового кровообращения. Большинство больных с ХБП не достигали целевых значений по уровню гликированного гемоглобина, липидов и артериального давления и нуждались в изменении терапии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, хроническая болезнь почек, диабетическая нефропатия, сахароснижающая терапия.

Частота хронической болезни почек (ХБП) при сахарном диабете (СД) 2 типа по данным общей врачебной практики достигает 34,6–40 % [1, 3, 12]. ХБП при СД 2 типа занимает 1-е место среди заболеваний, при которых проводится экстракорпоральная заместительная почечная терапия [7]. Прямые расходы на лечение одного больного СД с ХБП в РФ составляют от 0,1 до 1,8 млн рублей в год. Наличие ХБП считают важным независимым фактором риска развития и прогрессирования кардиоваскулярной патологии. ХБП при СД 2 типа увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертность от инфаркта, инсульта в 2 раза и влияет на прогрессирование других осложнений СД: ретинопатии, полинейропатии, синдрома диабетической стопы, артериальной гипертензии [9, 14]. Целью исследования явилось проведение анализа частоты встречаемости, причин развития и особенностей сахароснижающей терапии при хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 2000 больных СД 2 типа (450 мужчин и 1550 женщин) на базе передвижного лечебно-профилактического модуля (Диамодуль) в районах Новосибирской области. Медиана возраста составила 60 лет, длительности диабета – 6 лет, возраста дебюта СД 2 типа – 53 года, частота артериальной гипертензии (АГ) достигала 95,9 %, гиперлипидемия 2А типа была у 23,2 %, гиперлипидемия 2Б типа – у 55,1 % больных. Всем 2000 пациентам проводился анализ клинических, метаболических и анамнестических данных. Исследовался уровень креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD, гемоглобина, активность АлАТ, АсАТ, содержание глюкозы в крови натощак и после еды, инсулина натощак на анализаторе «Olympus-640» (Япония); содержание гликированного гемоглобина (HbA1c) измерялось на автоматическом анализаторе Bio-Rad D-10 (США),

*Бондарь И.А. – д.м.н., проф., зав. кафедрой эндокринологии, e-mail: bondaria@oblmed.nsk.ru
Зенкова Е.В. – к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии, e-mail: elenazenkova@mail.ru
Краснопевцева И.П. – к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии, e-mail: k.i.p.@ngs.ru
Шабельникова О.Ю. – к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии, e-mail: oushab@ngs.ru*

общий анализ мочи и уровень альбумина в утренней порции мочи определялись количественным методом. В соответствии с Национальными рекомендациями по ХБП диагноз ХБП устанавливали на основании следующих критериев: наличие любых клинических маркеров повреждения почек, подтвержденных с интервалом не менее трех месяцев; любые маркеры необратимых структурных изменений органа, выявленные однократно при прижизненном морфологическом исследовании органа или при его визуализации; снижение СКФ < 60 мл/(мин $\times$ 1,73 м²) в течение трех месяцев и более, вне зависимости от наличия других признаков повреждения почек [4]. Данные представлены в виде медианы и значений 25-го и 75-го перцентилей (Ме [25; 75]) или среднего арифметического значения и среднеквадратического отклонения ($M \pm SD$). Для оценки межгрупповых различий использовали критерий Краскела–Уоллиса, статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании альбуминурии у больных СД 2 типа микроальбуминурия выявлена у 362 пациентов (18,1 %), протеинурия – у 69 человек (3,5 %). Известно, что альбуминурия/протеинурия рассматривается как маркер ренальной дисфункции. Однако физиологическое значение этого показателя является более широким: альбуминурия отражает повышение проницаемости клеточных мембран, изменения транспортных

процессов в проксимальных канальцах, наличие системной и ренальной эндотелиальной дисфункции. Альбуминурия повышает гемодинамическую нагрузку на клубочек, а также способствует склерозированию гломерул и фиброзированию интерстиция почек вследствие нарушений процессов транспорта белка в клубочках и канальцах с последующей активацией экспрессии профибротических цитокинов [6].

При использовании дисперсионного анализа оказалось, что больные с протеинурией и альбуминурией отличались от пациентов без альбуминурией длительным течением СД и АГ, имели более высокое содержание HbA1c и мочевой кислоты. В то же время не выявлено различий между группами по уровню АД, ИМТ, уровню холестерина и триглицеридов, возрасту и полу пациентов (табл. 1). Результаты корреляционного анализа показали взаимосвязь альбуминурии с длительностью СД, уровнем HbA1c, содержанием в сыворотке крови триглицеридов, мочевой кислоты ($p < 0,05$).

При оценке СКФ оказалось, что 2,65 % больных имеют гиперфилтрацию (СКФ более 150 мл/(мин $\times$ 1,73 м²)), у 16,1 % СКФ была в пределах нормы, незначительное снижение СКФ было у 61,2 % обследуемых, СКФ ниже 60 мл/(мин $\times$ 1,73 м²) зарегистрирована у 400 человек (в 20 % случаев), причем у 12 из них СКФ была ниже 30 мл/(мин $\times$ 1,73 м²). Выявлена достоверная обратная корреляция СКФ с возрастом больных ($r = -0,35$, $p < 0,05$), длительностью СД ($r = -0,24$, $p < 0,05$), уровнем мочевой кислоты ($r = -0,38$,

Таблица 1

Сравнительная характеристика больных СД 2 типа в зависимости от альбуминурии, Ме

Показатель	Нормоальбуминурия, <i>n</i> = 1569	Микроальбуминурия, <i>n</i> = 362	Протеинурия, <i>n</i> = 69
Возраст, лет	60	60	60
Длительность СД, лет	6*	7*	12
Длительность АГ, лет	12*	12*	17
АД, мм рт. ст.	145/90	150/90	150/90
ИМТ, кг/м ²	32,8	33,2	32,5
Инсулинотерапия, %	23,6*	35,1*	57,9
Содержание HbA1c, %	8,2*	9,0*	9,8
Частота целевого HbA1c, %	27,9*	17,6*	8,9*
Содержание гемоглобина, г/л	138	140	140
СКФ, мл/(мин $\times$ 1,73 м ²)	73*	71*	64
Содержание мочевой кислоты, мкмоль/л	300,8*	314,0*	328,5
ИБС, %	18,2	17,7	26,1*
Инфаркт миокарда, %	6,2	6,6	1,4
ОНМК, %	5,1*	5,2*	8,7

Примечание. * – отличие от величины соответствующего показателя пациентов с протеинурией статистически значимо при $p < 0,05$.

Таблица 2

Характеристика больных СД 2 типа с ХБП и без поражения почек, $M \pm SD$

Показатель	Пациенты без ХБП, $n = 1263$	Пациенты с ХБП, $n = 737$
Мужчины/женщины, n	281/982	169/568
Возраст, лет	$59,3 \pm 8,6$	$61,9 \pm 8,5^*$
Длительность СД, лет	$7,3 \pm 6,3$	$9,1 \pm 7,1^*$
Длительность АГ, лет	$15,2 \pm 10,5$	$15,8 \pm 10,6$
АД, мм рт. ст.	147/90	152/91*
ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	$33,3 \pm 6,3$	$34,1 \pm 6,7^*$
Содержание HbA1c, %	$8,7 \pm 2,0$	$8,9 \pm 2,2$

Примечание. * – отличие от величины соответствующего показателя пациентов без ХБП статистически значимо при $p < 0,05$.

$p < 0,05$) и холестерина ($r = -0,24$, $p < 0,05$). Больные со СКФ ниже $30 \text{ мл}/(\text{мин} \times 1,73 \text{ м}^2)$ по сравнению с пациентами, имеющими более высокие показатели СКФ, были достоверно старше по возрасту, имели более длительный анамнез СД, характеризовались более высоким уровнем АД, HbA1c, альбуминурии, мочевой кислоты и низким содержанием в крови гемоглобина.

Известно, что снижение почечной функции при СД 2 типа значительно увеличивает риск кардиоваскулярной патологии из-за активации других факторов риска: альбуминурии, системного воспаления, анемии, гиперпаратиреоза и др. [2]. Выявлено значительное увеличение частоты ИБС и острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) при снижении СКФ. Так, при СКФ $60\text{--}89 \text{ мл}/(\text{мин} \times 1,73 \text{ м}^2)$ ИБС была у 16,9 %, ОНМК – у 4,3 % больных, при СКФ $30\text{--}59 \text{ мл}/(\text{мин} \times 1,73 \text{ м}^2)$ – соответственно у 25,8 и 6,7 % пациентов, а при СКФ $< 30 \text{ мл}/(\text{мин} \times 1,73 \text{ м}^2)$ – в 31,2 и 20 % случаев ($p < 0,05$).

ХБП была диагностирована у 737 (36,9 %) больных СД 2 типа, в 9,5 % случаев диагностирована 1-я стадия заболевания, в 36,2 % – 2-я стадия, в 45,3 и 7,1 % – соответственно 3а и 3б стадии, в 1,6 % – 4-я стадия и в 0,3 % – 5-я стадия. Больные с ХБП отличались от пациентов без ХБП большей длительностью СД, были старше по возрасту, имели более высокие показатели АД, индекса массы тела ($p < 0,05$) (табл. 2).

Известны два сценария прогрессирования ХБП: протеинурический – прогрессирование ХБП происходит за счет нарушения проницаемости почечной мембраны, и непротеинурический – с развитием гибели нефрона, быстрым формированием нефросклероза [18, 19]. Больные с СД и ХБП 1-й и 2-й стадий в 90–94 % случаев имели микроальбуминурию или протеинурию, однако при ХБП 3–5-й стадий альбуминурия и протеинурия отсутствовали в 71,6–58,3 % случаев. Высокая частота ХБП без альбуминурии опре-

деляет более тяжелый прогноз у больных с ХБП и свидетельствует о необходимости проверки СКФ у каждого больного с СД 2 типа, даже без каких-либо изменений в анализах мочи.

При анализе причин развития ХБП оказалось, что большинство больных (62,8 %) имеют сочетание гипертензионной и диабетической нефропатии. У этих людей длительный анамнез АГ предшествовал развитию СД, на глазном дне выявлены признаки гипертензионной ретинопатии. Диабетическая нефропатия была у 22,6 % пациентов и диагностировалась на основании отсутствия в анамнезе заболеваний почек, наличия только микроальбуминурии или протеинурии без других изменений мочевого осадка, при исследовании глазного дна у больных была диабетическая ретинопатия, а формирование АГ происходило уже на фоне СД 2 типа. В 14,5 % случаев встречались другие причины ХБП, среди них самыми частыми были пиелонефрит (43 %), МКБ (34 %) и рак почки (12 %); в 3–5 % случаев диагностированы подагра, поликистоз почек, гломерулонефрит, стеноз почечных артерий. При сравнительной характеристике больных в зависимости от причины развития ХБП оказалось, что пациенты с диабетической нефропатией имеют более длительное течение СД, меньшую массу тела (по ИМТ) и большее содержание HbA1c, чем больные с другими причинами ХБП и без ХБП. Более высокие величины АД выявлены у больных с нефропатией сложного генеза и у пациентов с другими причинами ХБП (табл. 3).

Большинство обследованных больных с ХБП не достигали целевых значений по уровню HbA1c (70 % больных), АД (58 % больных), показателям липидного обмена (64 %). Выявлено несколько причин декомпенсации СД: недостаточные дозы сахароснижающих таблетированных препаратов или инсулина, отсутствие правильной коррекции дозы в зависимости от СКФ и снижения потребности в сахароснижающих препаратах, редкий

Таблица 3

Сравнительная характеристика больных СД 2 типа в зависимости от причины ХБП, Ме [25; 75]

Показатель	Пациенты без ХБП, n = 1263	Диабетическая нефропатия, n = 167	Нефропатия сложного генеза, n = 463	Другие причины ХБП, n = 107
Возраст, лет	59 [54; 64]	61 [56; 67]	61 [56; 67]	60 [56; 65]
Длительность СД, лет	5 [3; 10]	11 [6; 17]	6 [3; 12]*	6 [3; 10]*
Длительность АГ, лет	11 [5; 20]	5 [3; 10]	18 [11; 25]	11 [7; 22]
АД, мм рт. ст.	145/90	140/90	150/90*	150/90*
ИМТ, кг/м ²	33 [29; 37]*	31 [27; 36]	34 [30; 38]*	33 [29; 39]*
Содержание HbA1c, %	8,4 [7,1; 10,2]	9,0 [7,6; 10,7]	8,5 [7,1; 10,2]	7,4 [6,7; 10,1]

Примечание. * – отличие от величины соответствующего показателя пациентов с диабетической нефропатией статистически значимо при $p < 0,05$.

контроль гликемии, развитие гипогликемий, не учитывалась сопутствующая терапия, влияющая на действие сахароснижающих препаратов. В то же время в данном исследовании отчетливо прослеживается взаимосвязь уровня гликемии с альбуминурией и функцией почек, и, следовательно, у больных с гипергликемией ожидается более быстрое прогрессирование ХБП. Факторы прогрессирования и регрессии диабетической нефропатии изучены в исследовании STENO-2, где было показано, что увеличение на 1 % содержания HbA1c и наличие ретинопатии увеличивают прогрессирование поражения почек (отношение шансов соответственно 1,43 и 2,43), а ремиссию диабетической нефропатии с исчезновением альбуминурии можно достичь при компенсации СД и терапии АГ [11].

Важность контроля гликемии для профилактики поражения почек и прогрессирования нефропатии при СД 2 типа показана в исследованиях UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) [13] и ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation) [8]. В другом исследовании, где было включено 20 000 больных с СД и ХБП, доказана зависимость смертности больных от уровня HbA1c, причем авторы показали, что зависимость имеет U-образную форму (наибольшая смертность фиксировалась при высоком и низком содержании HbA1c) [23]. Больные с ХБП подвержены колебаниям гликемии и требуют индивидуальной, постоянной коррекции лечения. Оптимальным уровнем HbA1c для этих больных является 7 %, однако при гипогликемических состояниях возможно и повышение целевого уровня HbA1c до 7,5–8 %. Со снижением функции почек учащаются гипогликемии, изменяется потребность в лекарственных препаратах. Развитие гипогликемии при ХБП связывают со снижением ренального глюконеогенеза, гипопроteinемией, нарушением нутритивного статуса, снижением

деградации инсулина, кумуляции сахароснижающих препаратов и их метаболитов. Вследствие развития сопутствующей автономной нейропатии гипогликемии при ХБП могут протекать атипично, скрытно и проявляться резкими колебаниями содержания глюкозы в крови, ухудшением течения сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, для каждого больного должны быть подобраны оптимальные показатели гликемического контроля и сахароснижающая терапия. ХБП значительно ограничивает выбор сахароснижающих препаратов и требует изменения их дозировок.

Одним из основных препаратов в лечении СД 2 типа является метформин, однако его применение до недавнего времени было ограничено СКФ < 60 мл/(мин $\times 1,73$ м²) из-за развития лактацидоза. Проведенный в 2010 г. анализ 347 исследований не показал повышения риска развития лактацидоза при использовании метформина в терапии СД 2 типа по сравнению с другими сахароснижающими препаратами [22]. Сейчас рекомендации по приему метформина следующие: при СКФ 45–60 мл/(мин $\times 1,73$ м²) прием метформина продолжают, однако СКФ проверяют каждые 3–6 месяцев, при СКФ 30–44 мл/(мин $\times 1,73$ м²) прием препарата продолжают с осторожностью, дозу метформина снижают, а мониторинг почечной функции проводят каждые 3 месяца, не рекомендуется назначать в этой стадии ХБП метформин впервые. Но у многих больных при СКФ 30–44 мл/(мин $\times 1,73$ м²) могут быть и другие ограничения по приему этого препарата: анемия, тяжелая сердечная, легочная недостаточность, дегидратации, дисфункция печени и др. При СКФ < 30 мл/(мин $\times 1,73$ м²) применение метформина противопоказано [17].

Препараты сульфаниламочевина обладают выраженным гипогликемическим эффектом и применяются у большинства больных СД 2 типа, лечение ими при снижении функции почек может приводить к развитию гипогликемии

вследствие кумуляции активных метаболитов и взаимодействия с препаратами, вытесняющими сульфаниламочевину из связи с белками, а также из-за влияния других факторов, перечисленных выше. При развитии ХБП (даже при 4-й стадии) возможно применение гликлазида, глимепераида, гликвидона в редуцированной дозе и при условии адекватного контроля гликемии и отсутствия гипогликемий [5].

Инсулиноterapia применяется при любой стадии ХБП, однако по мере снижения функции почек потребность в инсулине уменьшается, у больных увеличивается частота и тяжесть гипогликемий. Лечение инсулинами требует тщательного подбора дозы, изменения схемы и замены препаратов инсулина. При развитии ХБП (4–5-я стадия) лучше использовать длительные инсулины с возможными подколками ультракоротких инсулинов после приема пищи.

Репаглинид (группа глинидов) метаболизируется в печени, его применение разрешено даже при диализе [19]. Глитазоны, хотя и не вызывают гипогликемии, у больных с ХБП применяются с большой осторожностью, так как могут вызвать задержку жидкости, прибавку массы тела, привести к ухудшению течения сердечной недостаточности, развитию остеопороза, рака мочевого пузыря. Не рекомендуется при ХБП назначать больным и ингибиторы альфа-глюкозидазы из-за побочных эффектов – газообразования, диареи [5].

В настоящее время обсуждаются возможности новых сахароснижающих препаратов для лечения больных СД 2 типа и ХБП. Применение инкретинов (эксенатид, лираглутид) разрешено при ХБП, однако лечение эксенатидом из-за развития гастропареза, энтеропатии и влияния на всасывание и действие других препаратов ограничено и требует контроля, а при СКФ < 30 мл/(мин × 1,73 м²) он противопоказан. Лираглутид обладает меньшими побочными свойствами, чем эксенатид, однако также не применяется при терминальных стадиях ХБП [16]. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 широко используются сегодня в диабетологии, доказана их эффективность и безопасность как у больных без ХБП, так и при патологии почек. Эти препараты у больных с ХБП могут применяться как самостоятельно, так и в комбинации с другими сахароснижающими средствами, включая инсулин. Однако при СКФ < 30 мл/(мин × 1,73 м²) необходимо редуцировать дозу в 2 (саксаглиптин, вилдаглиптин) или в 4 (ситаглиптин) раза, и только линаглиптин не требует изменения дозы в зависимости от стадии ХБП [10, 15, 20, 21].

К новым препаратам в диабетологии относятся селективные ингибиторы канальцевой реаб-

сорбции глюкозы. Их важнейшее отличие от традиционных препаратов – инсулин-независимый механизм действия. Изучение эмпаглифлозина, одного из лекарств этой группы, в исследовании EMPA-REG OUTCOME показало его нефропротективный эффект при СД 2 типа [24]. Известно, что воздействие на проксимальные тубулярные клетки канальцев повышенных концентраций глюкозы приводит к функциональным изменениям, включающим экспрессию провоспалительных цитокинов, ростовых факторов, профиброгенных медиаторов, а также способствует активации перекисного окисления липидов и повышенному образованию конечных продуктов гликирования – все эти процессы вовлечены в развитие и прогрессирование диабетической нефропатии. Эмпаглифлозин оказывает прямое нефропротективное действие за счет уменьшения концентрации глюкозы в клетках канальцев [24]. Однако не следует забывать, что препараты этой группы не используются при СКФ < 30 мл/(мин × 1,73 м²) (эмпаглифлозин) или при СКФ < 60 мл/(мин × 1,73 м²) (дапаглифлозин). Наряду с выраженным сахароснижающим действием они могут приводить к возникновению урогенитальных инфекций, что необходимо помнить, особенно при назначении их больным с ХБП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, частота ХБП при СД 2 типа достигала 36,9 %, причем у 20 % больных с ХБП отмечено снижение СКФ < 60 мл/(мин × 1,73 м²). Основной причиной развития ХБП при СД 2 типа была артериальная гипертензия в сочетании с диабетической нефропатией, типичные признаки диабетической нефропатии выявлены у 22,6 % больных. Отмечена взаимосвязь снижения СКФ с увеличением как возраста больных и длительности СД, так и высоким уровнем холестерина, мочевой кислоты. Уровень альбуминурии коррелировал с длительностью СД, содержанием HbA1c, триглицеридов и мочевой кислоты. Наличие ХБП С3а – С5 при СД 2 типа значительно увеличивало частоту развития ИБС, ОНМК. В результате различных причин большинство больных с ХБП не достигали целевых значений по уровню HbA1c, липидов и АД, что может способствовать более быстрому прогрессированию ХБП. Чтобы замедлить развитие терминальной стадии ХБП, для каждого больного должны быть подобраны оптимальные показатели гликемического контроля и сахароснижающая терапия, однако наличие ХБП значительно ограничивает выбор сахароснижающих препаратов и требует изменения их дозировок.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Добронравов В.А., Быстрова Н.Н., Дроздова Ю.В. Оценка дисфункции почек у больных сахарным диабетом // Нефрология. 2007. 11. (3). 7–11.
2. Кобалава Ж.Д., Виллеваальде С.В., Ефремцева М.А. Основы кардиоренальной медицины. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 256 с.
3. Маслова О.В., Сунцов Ю.И., Шестакова М.В. и др. Распространенность поражения почек при сахарном диабете 1 и 2 типов в Российской Федерации // Сахарный диабет. 2009. (4). 48–51.
4. Смирнова А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению // Нефрология. 2012. 16. (1). 89–115.
5. Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Я., Трубицына Н.П., Шестакова М.В. Особенности сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом и хронической болезнью почек // Сахарный диабет. 2013. (3). 97–102.
6. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М.: Медицинское информационное агентство, 2009. 482 с.
7. Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Я. и др. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения // Сахарный диабет. 2011. (1). 81–88.
8. *Advance Collaborative Group, Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al.* Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. 358. (24). 2560–2572.
9. *Astor B.C., Hallan S.I., Miller E.R. III et al.* Glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the US population // *Am. J. Epidemiol.* 2008. 167. 1226–1234.
10. *Chan J.C., Scott R., Arjona Ferreira J.C. et al.* Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency // *Diabetes Obes. Metab.* 2012. 14. (11). 545–555.
11. *Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H.H., Pedersen O.* Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. 358. (6). 580–591.
12. *Iglesias P., Heras M., Diez J.J.* Diabetes mellitus and kidney disease in the elderly // *Nefrologia.* 2014. 34. (3). 285–292.
13. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet.* 1998. 352. (9131). 837–853.
14. *Foley R.N., Murrey A.M., Li S. et al.* Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States medicare population, 1998 to 1999 // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. 16. 489–495.
15. *Kothny W., Shao Q., Groop P.H. et al.* One-year safety, tolerability and efficacy of vildagliptin in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment // *Diabetes Obes. Metab.* 2012. 14. (11). 1032–1039.
16. *Linnebjerg H., Kathare P.A., Park S. et al.* Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of exenatide // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2007. 64. (3). 317–327.
17. *Lipska K.J., Bailey C.J., Inzucchi S.E.* Use of metformine in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency // *Diabetes Care.* 2011. 34. (6). 1431–1437.
18. *Macisaac R.J., Jerums G.* Albuminuric and non-albuminuric pathways to renal impairment in diabetes // *Minerva Endocrinol.* 2005. 30. (3). 161–177.
19. *MacIsaac R., Panagiotopoulos S., McNeil K.J. et al.* Is nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes related to an increase in intrarenal vascular disease? // *Diabetes Care.* 2006. 29. (7). 1560–1566.
20. *McGill J.B., Sloan L., Newman J. et al.* Long-term efficacy and safety of linagliptin in patients with type2 diabetes and severe renal impairment: 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Diabetes Care.* 2013. 36. (2). 237–244.
21. *Nowicki M., Rychlik I., Haller H. et al.* Saxagliptin improver glycemic control and is well tolerated in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment // *Diabetes Obes. Metab.* 2011. 13. (6). 523–532.
22. *Salpeter S.R., Greyber E., Pasternak G.A., Salpeter E.E.* Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. 14. (4). CD002967.
23. *Shurraw S., Hemmelgarn B., Lin M. et al.* Association between glycemic control and adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a population-based cohort study // *Arch. Intern. Med.* 2011. 171. (21). 1920–1927.
24. *Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al.* Empagliflozin, cardiovascular outcomes and mortality in Type 2 Diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2015. 373. (22). 2117–2128.

CHRONIC KIDNEY DISEASE IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS: FREQUENCY, CAUSES OF DEVELOPMENT, FEATURES OF HYPOGLYCEMIC THERAPY

**Irina Arcadievnna BONDAR, Elena Valerievna ZENKOVA,
Irina Petrovna KRASNOPEVTSEVA, Olesya Yurievna SHABELNIKOVA**

*Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

Chronic kidney disease (CKD) was found in 36.9 % cases among 2000 patients with type 2 diabetes mellitus examined on the basis of a mobile therapeutic and preventive module (Diamodul) in the districts of Novosibirsk region. The decrease in glomerular filtration rate ($< 60 \text{ ml} / (\text{min} \times 1,73 \text{ m}^2)$) was revealed in 20 % of patients. The primary cause of CKD in type 2 diabetes mellitus has hypertension and diabetic nephropathy; typical symptoms of diabetic nephropathy were detected in 22.6 % of patients. There was a correlation of GFR decline with increasing age of patients, duration of diabetes, high cholesterol and uric acid. Albuminuria level depends on the duration of diabetes mellitus, glycated hemoglobin, triglycerides and uric acid. The presence of CKD C3a – C5 with type 2 diabetes significantly increased the incidence of CAD, stroke. Most patients with CKD did not reach the target values in the level of HbA1c, lipid and blood pressure and needed therapy change.

Key words: type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, diabetic nephropathy, hypoglycemic therapy

Bondar I.A. – doctor of medical sciences, professor, head of the department of endocrinology,
e-mail: bondaria@mail.ru

Zenkova E.V. – candidate of medical sciences, assistant professor of the chair of endocrinology,
e-mail: elenazenkova@mail.ru

Krasnopevtseva I.P. – candidate of medical sciences, assistant professor of the chair of endocrinology,
e-mail: k.i.p.@ngs.ru

Shabelnikova O.Yu. – candidate of medical sciences, assistant professor of the chair of endocrinology,
e-mail: oushab@ngs.ru

ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРНОГО СОСТОЯНИЯ ДИСТРАКЦИОННОГО РЕГЕНЕРАТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ВРОЖДЕННОЙ АНОМАЛИЕЙ РАЗВИТИЯ СТОПЫ МЕТОДОМ ЧРЕСКСТОСНОГО ДИСТРАКЦИОННОГО ОСТЕОСИНТЕЗА

Татьяна Ивановна МЕНЩИКОВА, Андрей Сергеевич НЕРЕТИН,
Геннадий Петрович ИВАНОВ

*Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия»
им. академика Г.А. Илизарова Минздрава России
640014, г. Курган, ул. Марии Ульяновой, 6*

Ультразвуковое исследование дистракционных регенератов переднего ($n = 6$) и среднего отделов стопы ($n = 6$) выполнено на аппарате AVISUS Hitachi (Япония). Установлено, что, несмотря на общность процесса органотипической перестройки регенератов в обеих исследуемых группах, особенность заполнения и локализация костных трабекул в зоне удлинения зависят от исходного строения удлиняемой кости. В период дистракции регенерат губчатой кости не имел четко выраженной эндостальной реакции, поэтому контур его был «размыт», визуализировались отдельные гиперэхогенные включения. В дистракционном регенерате плюсневой кости происходило последовательное формирование эндостальной реакции и заполнение интермедиарной зоны регенерата.

Ключевые слова: врожденная аномалия развития стопы, трубчатая кость, губчатая кость, дистракционный регенерат, ультразвуковое исследование.

Врожденная аномалия развития стоп относится к тяжелой ортопедической патологии и требует длительного специализированного лечения [1, 2]. В настоящее время метод чрескостного дистракционного остеосинтеза позволяет получить необходимую величину удлинения не только трубчатых костей у больных с брахиметатарзией, но и губчатых костей при врожденном укорочении среднего отдела стопы [3, 5, 8, 12], что делает его предпочтительным по сравнению с другими методами лечения. В послеоперационном периоде успех терапии во многом зависит от своевременного проведения диагностических исследований. Внедрение в клиническую практику ортопедии и травматологии современных методов лучевой диагностики (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, УЗИ) позволило более подробно оценивать зону удлинения [4]. Так, метод УЗИ позволяет исследовать структурное состояние костного регенерата, параоссальных тканей, а также оценить особенности васкуляризации в зоне удлинения [6, 7, 10, 11].

Ранее нами проанализировано структурное состояние трубчатых и губчатых костей у боль-

ных с различной ортопедической патологией [6, 7]. Целью данного исследования явилась сравнительная оценка структурного состояния дистракционных регенератов губчатой и трубчатой костей методом УЗИ у больных с врожденной аномалией развития (ВАР) стопы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 12 больных с ВАР стопы. В I группу вошли шесть пациентов с врожденной аномалией развития стопы, гипоплазией костей среднего отдела стопы и укорочением стопы, во II – шесть человек с брахиметатарзией III и IV лучей стопы. Основные этапы лечения больных представлены в табл. 1. Для удлинения среднего отдела стопы выполняли чресклиновиднокубовидную остеотомию: разрез 1–2 см проводили по передненаружной поверхности стопы в проекции латеральной клиновидной кости, дистракцию после выполненной остеотомии начинали на 4–5-е сутки после операции. Для удлинения 4-й плюсневой кости использовали традиционную компоновку аппарата Илизарова, состоящую из двух

Менщикова Т.И. – д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории коррекции деформации и удлинения конечностей, e-mail: tat-menich@mail.ru

Неретин А.С. – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории коррекции деформации и удлинения конечностей, e-mail: wasp75@mail.ru

Иванов Г.П. – к.м.н., зав. травматолого-ортопедическим отделением № 5, e-mail: ortho5@rncvto.ru

Таблица 1

Основные этапы лечения больных с ВАР стопы

Группа обследуемых	n	Величина удлинения, мм	Период дистракции, дни	Темп дистракции, °	Период фиксации, дни
I группа (средний отдел стопы, дистракционный регенерат губчатой кости)	6	$24 \pm 5,2$	$28 \pm 4,2$	180° ; 3–4 раза в день	$55 \pm 5,0$
II группа (плюсневый отдел стопы, дистракционный регенерат трубчатой кости)	6	$24 \pm 5,2$	$28 \pm 4,2$	90° ; 3–4 раза в день	$45 \pm 2,3$

подсистем: базовую в среднем отделе стопы и динамическую, фиксирующую удлиняемую плюсневую кость. Остеотомию выполняли в области метафиза, в месте, где кость имеет больший диаметр. Кроме того, в этой зоне процесс образования регенерата идет более продуктивно. Дистракцию начинали на 6–7-е сутки после операции.

УЗИ дистракционного регенерата выполняли на аппарате AVIUS Hitachi (Япония) с использованием линейного датчика с частотой 7,5 МГц через 10–12, 20 и 30 дней от начала дистракции и через 10, 30 и 40 дней от начала фиксации. Датчик устанавливали над областью, соответствующей остеотомии, определяли соногеометрические параметры зоны удлинения; с помощью стандартной программы строили гистограммы и оценивали акустическую плотность (АП) дистракционного регенерата и вновь образованных костных трабекул. При исследовании трубчатой кости за контроль принимали участок метафиза плюсневой кости (АП = 210 ± 10 усл. ед.), при исследовании губчатой кости – участок губчатой кости интактной стопы (АП = 210 ± 10 усл. ед.).

В режиме цветного доплеровского картирования (ЦДК) оценивали наличие сосудов в зоне удлинения, а также значения их периферических индексов – пульсаторного (PI) и резистивности (RI). На протяжении всего периода исследования проводили верификацию данных УЗИ с данными рентгенографии. Решение о снятии аппарата у каждого пациента принимали на основании ком-

плексного лучевого обследования (рентгенологического и ультразвукового) с учетом стандартных сроков фиксации для пациентов с данной патологией [8].

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), стандартное отклонение (s), и представляли в виде $M \pm s$. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные качественные и количественные характеристики дистракционного регенерата на протяжении всего периода лечения представлены в табл. 2 и 3.

При сканировании регенерата губчатой кости (I группа) через 10–12 дней от начала дистракции (рис. 1, а) между краями материнской кости визуализировался характерный диастаз размером 12 ± 2 мм, соответствующий зоне роста регенерата и заполненный мелкими гиперэхогенными структурами. Через 20 дней дистракции (рис. 2, а) ширина диастаза равнялась 18 ± 2 мм. Регенерат имел гетерогенную структуру, без четко выраженной зональности, в частности, эндостальная реакция не имела характерного контура. АП регенерата увеличилась по сравнению с предыдущим сроком дистракции на 6,6 %

Таблица 2

Основные количественные характеристики состояния дистракционных регенератов у больных с ВАР стопы по данным УЗИ (n = 10)

Период дистракции, дней	Ширина эхопозитивной зоны регенерата, мм		АП дистракционного регенерата, усл. ед.	
	I группа	II группа	I группа	II группа
10–12	$11 \pm 1,2$	$9 \pm 0,1$	136 ± 3	112 ± 3
20	$20 \pm 0,5$	$19 \pm 1,0^*$	145 ± 4	$125 \pm 6^*$
30	$35 \pm 5,0$	$38 \pm 2,0^*$	151 ± 3	$156 \pm 6^*$

Примечание. * – отличие от величины соответствующего показателя группы I статистически значимо при $p < 0,05$.

Таблица 3

Основные качественные характеристики состояния дистракционных регенератов у больных с ВАР стопы

Период дистракции, дней	Наличие эндостальной реакции		Структура интермедиарной зоны регенерата	
	I группа	II группа	I группа	II группа
10–12	Не определяется	Определяется	Мелкие гиперэхогенные включения	Мелкие включения различной эхоплотности
20	Четко не определяется	Хорошо определяется	Мелкие гиперэхогенные включения	Костные трабекулы размером 0,3–0,4 мм линейной направленности
30	Определяется в виде тонкого контура	Визуализируются периостальные наслоения	Гетерогенная структура	Гетерогенная структура, увеличение количества эхоплотных фрагментов размером более 0,5 мм, выраженные участки остеогенеза

(см. табл. 2). Через 30 дней дистракции (величина удлинения $3,0 \pm 0,5$ см) происходило формирование фрагментов размером $0,80 \pm 0,03$ мм как в центральной зоне регенерата, так и по периферии, в результате апикальные участки регенерата практически не отличались по акустической

плотности от материнской кости и были эхонегативными, происходило сужение эхопозитивной зоны регенерата.

На протяжении первого месяца дистракции регенерат губчатой кости имел гетерогенное строение, отмечалось увеличение количества вновь образованных костных трабекул, их размеров, эндостальная реакция была выражена нечетко, в результате регенерат имел несколько расплывчатую форму. К концу периода дистракции (40–50 дней) ширина эхопозитивной зоны регенерата составила 35 ± 5 мм, т. е. визуализации было доступно только 70 % от величины удлинения, АП регенерата увеличилась еще на 4 % (см. табл. 2).

Сканирование зоны удлинения в дуплексном режиме позволило выявить повышенное количество сосудов как в окружающих мягких тканях, так и в самом регенерате, визуализируемые сосуды имели высокие значения периферических индексов PI (1,24) и RI (0,68), что косвенно свидетельствует о степени зрелости сосудистой стенки и всего регенерата в целом.

В период фиксации формировались фрагменты размером 23–35 мм с АП $=178 \pm 8$ усл. ед., АП регенерата составила 162 ± 6 усл. ед. ($p < 0,05$). Увеличение АП регенерата и его структур свидетельствовало об активно протекающем процессе минерализации всего регенерата и формировании кортикальной пластинки (рис. 3, а).

Характерное зональное строение регенерата не определялось. Количество гипозоногенных прослоек в срединной зоне регенерата значительно уменьшилось по сравнению с предыдущим сроком исследования. В этот период происходила перестройка сформированных участков регенерата, постепенное восстановление функции и адаптация конечности к условиям изменившейся формы, размеров и соотношения отдельных частей

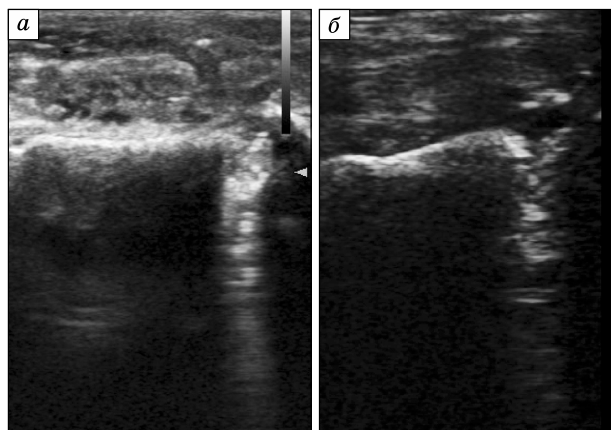


Рис. 1. Эхограммы дистракционного регенерата губчатой и трубчатой костей, период дистракции 10 дней, величина удлинения 10 мм. а – больной К., 26 лет, диагноз: врожденная аномалия развития левой стопы; операция: остеотомия костей среднего отдела стопы, остеосинтез аппаратом Илизарова левой голени и стопы; по данным УЗИ: ширина эхопозитивной зоны регенерата 12 мм, глубина проникновения ультразвука 18 мм, АП регенерата 138 усл. ед., АП интактной кости 209 усл. ед. б – больной О., 19 лет, диагноз: брахиметарзия IV луча левой стопы; операция: остеотомия IV плюсневой кости левой стопы, остеосинтез аппаратом Илизарова левой стопы; по данным УЗИ: ширина эхопозитивной зоны регенерата составляет 10 мм, глубина проникновения ультразвука – 15,8 мм, АП регенерата – 112 усл. ед., АП интактной кости – 214 усл. ед.

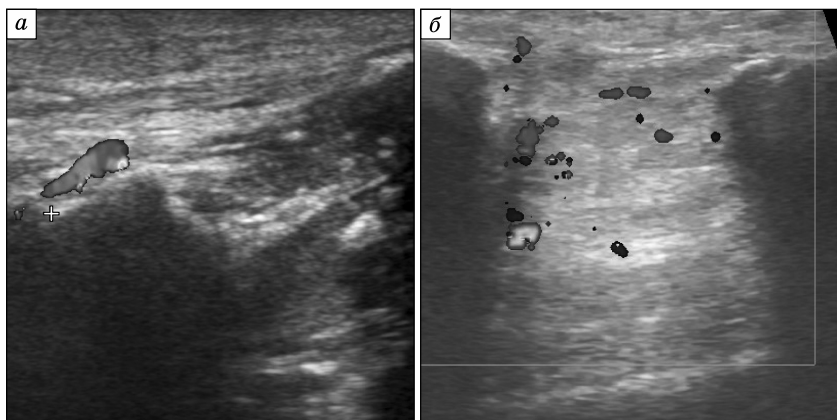


Рис. 2. Эхограммы дистракционного регенерата губчатой и трубчатой костей, период дистракции 20 дней, величина удлинения 20 мм. а – больной К., 26 лет; ширина эхопозитивной зоны регенерата 20 мм, глубина проникновения ультразвука 25 мм, АП 148 усл. ед., АП структур 202 усл. ед. б – больной О., 19 лет; ширина эхопозитивной зоны регенерата составляет 20 мм, глубина проникновения ультразвука – 29,8 мм, АП регенерата – 156 усл. ед., АП структур – 188 усл. ед.

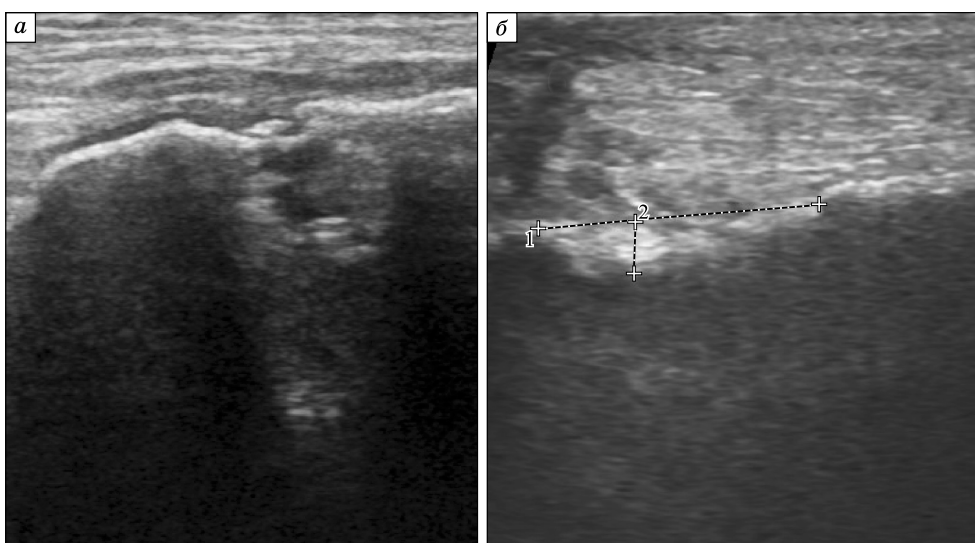


Рис. 3. Эхограммы дистракционного регенерата губчатой и трубчатой костей, период фиксации 45 и 55 дней соответственно, величина удлинения 30 мм. а – больной К., 26 лет; визуализируется неровный контур кортикальной пластинки с эхоплотным фрагментом над основным контуром (АП = 202 усл. ед.), ширина эхопозитивной зоны регенерата составляет 20 мм, глубина проникновения ультразвука – 25 мм, АП регенерата – 148 усл. ед. б – больной О., 19 лет; визуализируется непрерывный контур кортикальной пластинки (1 – визуализируемая протяженность регенерата 1,31 см, 2 – глубина проникновения ультразвука 0,31 см), АП = 174 усл. ед. на периферических участках и АП = 112 усл. ед. в центральной зоне регенерата

стопы. Пациентам была рекомендована ходьба с полной опорой на стопу в подстоппнике.

При исследовании дистракционного регенерата во II группе больных (четвертая плюсовая кость) выявлено, что через 10–12 дней от начала дистракции ширина эхопозитивной зоны регенерата равнялась $9,0 \pm 0,1$ мм, глубина проникно-

вения ультразвука – $18 \pm 5,0$ мм (рис. 1, б). Через 20 и 30 дней при продольном сканировании отмечалось увеличение размера диастаза до $20 \pm 0,4$ и $30 \pm 0,2$ мм и глубины проникновения ультразвука до $19 \pm 4,9$ и $21 \pm 3,8$ мм соответственно. Появлялся неровный контур эндостальной реакции в виде тонких гиперэхогенных наслоений.

В интермедиарной зоне визуализировались единичные гиперэхогенные включения, соответствующие вновь образованным костным трабекулам (рис. 2, б). Данные эхопризнаки соответствуют нормальному уровню репаративной активности дистракционного регенерата. При возрастании количества вновь образованных костных трабекул происходило увеличение АП регенерата (см. табл. 2), АП отдельно взятой структуры равнялась 186 усл. ед., а соединительнотканной прослойки, занимающей большую часть интермедиарной зоны, – 147 усл. ед.

В режиме ЦДК оценивали наличие сосудов в зоне удлинения. Единичные мелкие сосуды в мягких тканях, окружающих регенерат, характерны для раннего периода дистракции (15 ± 5 дней). По мере дистракции и формирования костных трабекул сосуды прорастали в интермедиарную область, возрастали их периферические индексы: пульсаторный – до $6,4 \pm 1,8$, индекс резистивности – до $1,2 \pm 0,1$, что свидетельствовало об увеличении зрелости сосудистой стенки и, косвенно, о зрелости исследуемого регенерата.

Через 10 дней от начала фиксации происходило сужение эхопозитивной зоны регенерата, уменьшался диастаз между проксимальным и дистальным концами материнской кости, увеличивались размеры вновь образованных костных трабекул в области эндостальной реакции, в интермедиарной зоне появлялись костные фрагменты размером до 4–5 мм с акустической плотностью до 189 усл. ед. В результате АП регенерата составляла 148 усл. ед. Гипоэхогенная область, соответствующая малодифференцированной соединительной ткани, присутствовала в виде отдельных островков. В конце периода фиксации (рис. 3, б) перед снятием аппарата визуализировался неровный, неоднородный контур кортикальной пластинки, АП составляла 183 усл. ед.

ОБСУЖДЕНИЕ

В предыдущих исследованиях мы подробно описывали ультразвуковые критерии репаративного остеогенеза дистракционного регенерата при удлинении трубчатых костей [6]. Ультразвуковой оценке дистракционного регенерата губчатой кости посвящены единичные работы, выполненные у больных с врожденными и приобретенными деформациями челюсти [8]. Проведенное нами УЗИ дистракционных регенератов трубчатой и губчатой костей у больных с ВАР стопы показало, что в обеих исследуемых группах диастаз между проксимальным и дистальным концами удлиняемой кости является визуализируемой высотой дистракционного регенерата и на ранних сроках

дистракции соответствует ширине эхопозитивной зоны регенерата. Проксимальный и дистальный концы материнской кости визуализировались в виде линейной непрерывной гиперэхогенной структуры, центральную часть регенерата заполняла гипоэхогенная полоса, соответствующая малодифференцированной соединительнотканной прослойке. По мере дистракции формировались линейные гиперэхогенные структуры, соответствующие вновь образованным грубоволокнистым костным трабекулам. В период дистракции в области регенератов губчатой и трубчатой костей происходили характерные процессы пролиферации, дифференцировки и адаптации клеток к растяжению. Наличие участков остеогенеза в виде периостальных наслоений и участков растяжения в виде гипоэхогенных областей отражало функциональную активность зоны роста и свидетельствовало о характерном для периода дистракции органотипическом строении регенерата. Стабилизация ширины эхопозитивной зоны регенерата, увеличение количества гиперэхогенных наслоений, развитая сосудистая сеть в зоне удлинения свидетельствовали о сбалансированности процессов ангио- и остеогенеза.

В период фиксации по мере обызвествления фиброзной ткани происходило уменьшение количества неминерализованных участков регенерата. При УЗИ оно проявлялось как прогрессивное уменьшение эхопозитивной зоны регенерата за счет того, что апикальные участки регенератов по эхоплотности были сопоставимы с эхоплотностью материнской кости.

Несмотря на общность течения процесса органотипической перестройки регенератов в обеих исследуемых группах, особенность заполнения зоны удлинения костными трабекулами, их локализация обусловлены исходным строением удлиняемой кости. Так, дистракционный регенерат губчатой кости, состоящей из губчатой ткани пористой структуры, не имел четко выраженной эндостальной реакции, поэтому контур его был «размыт», визуализировались отдельные гиперэхогенные включения. Полученные при УЗИ данные совпадают с рентгеноморфологическим исследованием губчатой кости [9] о том, что «облаковидная» стадия дистракционного регенерата наблюдается в течение достаточно длительного периода, но при этом в регенерате определяются и мелкие плотные вкрапления.

Дистракционный регенерат плюсневой кости характеризовался последовательным формированием эндостальной реакции, заполнением интермедиарной зоны регенерата, что характерно для дистракционного регенерата трубчатых костей [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование метода УЗИ для оценки структурного состояния дистракционных регенератов губчатой и трубчатой костей позволяет уменьшить количество рентгеновских снимков при динамической оценке активности репаративного остеогенеза, визуализировать дистракционный регенерат в случаях, когда опоры аппарата Илизарова перекрывают исследуемую зону, а также оценивать состояние васкуляризации в области удлинения. Выявленные особенности структурного состояния дистракционных регенератов у больных с врожденной аномалией развития переднего и среднего отделов стопы необходимо учитывать на протяжении всего процесса аппаратного лечения. Визуализация непрерывного контура кортикальной пластинки у каждого пациента является ультразвуковым критерием зрелости дистракционного регенерата, позволяющей провести демонтаж аппарата Илизарова.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Волков М.В. Детская ортопедия. М.: Медгиз, 1980. 312 с.
2. Гафаров Х.З. Лечение деформации стоп у детей. Казань: Тат. кн. изд-во, 1990. 176 с.
3. Жарникова Н.А. Удлинение стоп у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2003.
4. Зубарев А.Р., Неменова Н.А. Ультразвуковое исследование опорно-двигательного аппарата у взрослых и детей: пособие для врачей. М.: Видар-М, 2006. 136 с.
5. Исмаилов Г.Р. Оперативное лечение взрослых больных с деформациями, дефектами и аномалиями развития костей стопы методом чрескостного остеосинтеза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Пермь, 2000.
6. Менищикова Т.И., Аранович А.М. Оценка активности репаративного остеогенеза дистракционного регенерата большеберцовой кости с помощью современных ультразвуковых сканеров // Гений ортопедии. 2011. (4). 10–11.
7. Менищикова Т.И., Неретин А.С. Использование ультразвукового метода исследования для оценки структурного состояния дистракционного регенерата четвертой плюсневой кости у пациентов с брахиметатарзией // Успехи соврем. естествознания. 2015. (3). 55–59.
8. Неретин А.С., Иванов Г.П., Данилкин М.Ю. Удлинение костей переднего отдела стопы методом чрескостного остеосинтеза по Илизарову // Гений ортопедии. 2011. (2). 54–59.
9. Дьячкова Г.В., Неретин А.С., Корабельников М.А. и др. Рентгенологические особенности регенерации костной ткани при лечении больных с аномалиями развития стопы // Гений ортопедии. 2005. (4). 98–101.
10. Надточий А.Г., Шамсудинов А.Г., Букатина Н.В. и др. Эхографический контроль формирования дистракционных регенератов при компрессионно-дистракционном остеосинтезе нижней челюсти // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2000. (4). 58–65.
11. Hupperts R., Pfeil J., Kaps H.-P. Sonographische Verlaufskontrollen von Verlängerungsosyektomien // Z. Orthop. 1990. 128. (H.1). 90–95.
12. Masada K., Fujita S., Fuji T. Complications following metatarsal lengthening by callus distractions for brachymetatarsia children // J. Pediatr. Orthop. 2002. 19. (3). 394–397.

INVESTIGATION OF STRUCTURAL STATE OF DISTRACTION REGENERATE IN PATIENTS WITH CONGENITAL MALFORMATIONS FOOT BY TRANSOSSEOUS DISTRACTION OSTEOSYNTHESIS

**Tatyana Ivanovna MENSCHIKOVA, Andrey Sergeevich NERETIN,
Gennadiy Petrovich IVANOV**

*Russian Ilizarov Scientific Center «Restorative Traumatology and Orthopaedics»
of Minzdrav of Russia
640014, Kurgan, Mariya Ulyanova str., 6*

Ultrasound examination of distraction regenerate anterior ($n = 6$) and midfoot ($n = 6$) has been carried out by the AVISUS Hitachi device (Japan). It is established that the feature of filling and localization in bone trabeculae elongation zone depends on the initial bone extendible structure despite their common organotypic regenerates adjustment process in both groups. The regenerate of cancellous bone did not have distinct endosteal reaction during distraction period, so its circuit was «blurred», certain hyperechoic inclusions were visualized. The consequential forming of endosteal reaction and filling of regenerate intermediate zone have occurred in distraction regenerate of metatarsal bone.

Key words: congenital malformation of the foot, tubular bone, trabecular bone, cancellous bone distraction regenerate, ultrasound.

Menschikova T.I. – doctor of biological sciences, leading researcher of laboratory deformity correction and lengthening limbs, e-mail: tat-mench@mail.ru

Neretin A.S. – candidate of medical sciences, senior researcher of laboratory deformity correction and lengthening limbs, e-mail: wasp75@mail.ru

Ivanov G.P. – candidate of medical sciences, head of trauma and orthopedic department № 5, e-mail: ortho5@rncvto.ru

ОЦЕНКА РИСКА ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

Виктор Борисович ЧЕРНЯВСКИЙ¹, Владимир Николаевич КОХНО²,
Алексей Николаевич ШМАКОВ², Владимир Владимирович АНИЩЕНКО^{1,2},
Павел Сергеевич ШМЕРКО¹

¹ Дорожная клиническая больница на станции Новосибирск-Главный ОАО «РЖД»
630003, г. Новосибирск, Владимировский спуск, 2а

² Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

Изучены особенности динамики маркера острого повреждения почек у пациентов с морбидным ожирением после бариатрических операций в зависимости от способа купирования послеоперационного болевого синдрома. На основании анализа полученных данных сделан вывод о нефро- и цитопротективном действии дексметометомидина, что ставит его на лидирующие позиции в плане послеоперационного обезболивания больных.

Ключевые слова: морбидное ожирение, индекс массы тела, острое почечное повреждение, NGAL, бариатрическая хирургия, креатининфосфокиназа.

Общеизвестно, что морбидное ожирение – хроническое многофакторное заболевание, ведущее к развитию серьезных сопутствующих патологий, таких как сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, которые являются основными факторами, предрасполагающими к развитию острой и хронической почечной недостаточностей [4]. При этом системный воспалительный ответ организма на операционный стресс накладывает дополнительный негативный эффект на функцию почек. Общеизвестно, что ожирение само по себе, даже без наличия в анамнезе у пациентов гипертонической болезни и сахарного диабета, считается независимым фактором риска для заболеваний почек [2, 3].

В последние годы появляются новые биомаркеры, которые экскретируются с мочой и позволяют отличить острое повреждение почек от хронической почечной недостаточности на ранних стадиях. По мнению многих авторов, к числу перспективных относится NGAL (липокалин-2, ассоциированный с нейтрофильной желатинозой), который расценивается как надежный и ранний маркер поражения дистальных почечных канальцев. Его диагностическая значимость была проверена в экспериментальной модели при

ишемии почки [5]; NGAL также позиционируют как «ренальный тропонин», наподобие маркера острого повреждения миокарда [1]. До сих пор мало изучено содержание NGAL у пациентов с избыточной массой тела, остается до конца не известной и его диагностическая значимость у пациентов с морбидным ожирением, в том числе после бариатрических операций.

Цель исследования – оценить периоперационную динамику NGAL как раннего маркера острого почечного повреждения у пациентов с избыточной массой тела после бариатрических операций.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В когортное исследование включено 65 пациентов с ожирением. Критерии включения в исследование: добровольное информированное согласие пациентов на участие в эксперименте, индекс массы тела более 40 кг/м², выполнение лапароскопических операций по поводу ожирения. Критерии исключения: отказ пациентов от участия в исследовании, сахарный диабет 2 типа. Группы исследования сформированы по принципу послеоперационного обезболивания.

Чернявский В.Б. – врач-анестезиолог-реаниматолог, e-mail: victorche@ngs.ru

Кошно В.Н. – д.м.н., проф., e-mail: kair2007@mail.ru

Шмаков А.Н. – д.м.н., проф., e-mail: kair2007@mail.ru

Анищенко В.В. – д.м.н., проф., e-mail: info@med54.ru

Шмерко П.С. – к.м.н., ассистент кафедры анестезиологии и реанимации ФПК и ППВ,
e-mail: Shmerko@mail.ru

В первой группе (30 пациентов) с целью обезбоживания проводилась инфузия нефопама в течение 1 ч по 20 мг через каждые 6 ч (суммарная доза за сутки 80 мг) и дексметомидина в виде постоянной инфузии в дозе 0,2–1,4 мкг/(кг массы тела × мин). Во второй группе (35 пациентов) в послеоперационном периоде с целью обезбоживания назначался кеторолак 90 мг/сут и промедол по требованию.

У всех пациентов использована единая методика анестезиологического обеспечения. Премедикация: фентанил 100 мкг, дексаметазон 4 мг и ондансетрон 4 мг для профилактики синдрома послеоперационной тошноты и рвоты. Вводная анестезия пропофолом в дозе 2 мг/кг идеальной массы тела. Интубация трахеи после введения сукцинилхолина 2 мг/кг идеальной массы тела. В дальнейшем миорелаксантом выбора был роккурония бромид. Поддержание анестезии: фентанил, севофлюран по полузакрытому контуру при потоке свежего газа 2 л/мин, МАК-50 севофлюрана считали 1,3 объемных процента. Для упреждающей аналгезии послеоперационного периода использовали трамадол 100 мг внутримышечно за 15 мин до конца операции. Экстубацию трахеи осуществляли на операционном столе после реверсии нейромышечного блока сугаммадексом 200 мг.

Исследование выполняли в первые сутки послеоперационного периода. До операции (этап 1), через 4–6 ч после операции (этап 2) и через сутки после оперативного вмешательства (этап 3) определяли активность креатининфосфокиназы (КФК) в плазме (принимали верхнюю границу

нормы менее 190 ед/л) и содержание нейтрофильного желатиназоассоциированного липокалина (NGAL) в моче. Использовали тест ARCHITECT Urine NGAL (Abbott Laboratories, США), пределы количественного определения NGAL от 10 до 1500 нг/мл при референтном значении < 131,7 нг/мл.

Количественные данные на предварительном этапе статистического анализа оценивали на нормальность распределения по критерию Шапиро–Уилка. Непрерывные переменные представлены при нормальном распределении в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$), при распределении, отличном от нормального, – в виде медианы и межквартильных интервалов (Me, 25 %; 75 %). Номинальные данные представлены в виде количества объектов исследования (n). При оценке различий количественных данных использовали критерий Крускала–Уоллиса для множественных сравнений, Манна–Уитни для парных сравнений, Уилкоксона для оценки направленности динамики по типу «до–после», при оценке различий номинальных данных применяли точный критерий Фишера. Ранговый корреляционный анализ выполняли по Спирмену. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 представлена характеристика участников исследования по группам; статистическое значимых различий в группах не обнаружено.

Таблица 1

Характеристика и распределение пациентов в группы в зависимости от способа купирования послеоперационного болевого синдрома

Критерий		Группа 1 ($n = 30$)	Группа 2 ($n = 35$)
Возраст, лет ($M \pm \sigma$)		41,7 ± 8,25	39,4 ± 10,56
ИМТ, кг/м ² ($M \pm \sigma$)		50,63 ± 7,34	47,23 ± 6,81
Пол	Мужчины	14	16
	Женщины	16	19
Тип операции	Лапароскопическая «рукавная» резекция желудка	20	23
	Лапароскопия, гастрощунтирование	10	12
Фоновая патология	Гипертоническая болезнь	25	22
	Синдром обструктивного апноэ сна	14	6
	Стеатогепатит	3	11
	Варикозная болезнь вен нижних конечностей	10	11
	Нарушение толерантности к углеводам	6	9
	Хроническая сердечная недостаточность	8	4
	Дис/гиперлипидемия	4	6
	Артрозы суставов, дорсопатия	2	2
	Вирусный гепатит В/С	2	0
	Хроническая обструктивная болезнь легких	3	1

Таблица 2

Активность КФК в плазме и содержание NGAL в моче пациентов (Me [25 %; 75 %])

Группа	Этап	Активность КФК, ЕД/л	Содержание NGAL, нг/мл
1 (n = 30)	1	92 [63; 111]	28,4 [13,0; 51,0]
	2	140 [108; 189]	21,1 [5,3; 54,0]
	3	130 [99; 164]*	11,4 [4,4; 30,4]
2 (n = 35)	1	91 [59; 112]	23,8 [15,1; 60,4]
	2	110 [74; 165]*	31,2 [9,9; 54,8]
	3	146 [100; 251]*	50,2 [14,6; 81,1]*

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей: * – этапа 1 (критерий Крускала–Уоллиса, $p < 0,05$), ** – группы 1 (критерий Манна–Уитни, $p = 0,000$).

Таблица 3

Качественные сравнения исследуемых показателей на этапах исследования

Этап	Активность КФК ≥ 190 ЕД/л (n)		p	Содержание NGAL ≥ 132 нг/мл (n)		p
	Группа 1	Группа 2		Группа 1	Группа 2	
1	1	1	1,000	2	3	1,000
2	7	4	0,320	1	3	0,618
3	7	15	0,120	0	4	0,118

Установлено, что в послеоперационном периоде увеличилась активность КФК, статистически значимых колебаний уровня NGAL на этапах исследования не было (табл. 2). При межгрупповом сравнении заметна разница в векторе изменений содержания NGAL (в группе 1 снижается от этапа 1 к этапу 3, в группе 2 – нарастает в том же порядке), на этапе 3 концентрация NGAL в моче пациентов группы 2 существенно выше, чем в группе 1. Однако у большинства участников величины исследуемых показателей не выходили за границы референтных значений, поэтому значимость повышения содержания NGAL у пациентов группы 2 на этапе 3 следовало подтвердить.

Для этого на каждом этапе определили количество пациентов с активностью КФК ≥ 190 ед/л и содержанием NGAL ≥ 132 нг/мл (табл. 3). К этапу 3 обозначается тенденция к увеличению численности пациентов с опасными значениями обоих показателей, причем опережающий темп характерен для группы 2, хотя статистическая значимость не достигнута. Исходная активность КФК и концентрация NGAL в обеих группах не коррелировали с индексом массы тела (ИМТ) и возрастом пациентов, поэтому различия в величинах ИМТ (см. табл. 1) мы не считали принципиальными. Ни на одном этапе не выявлено существенных корреляционных связей между активностью КФК и содержанием NGAL в обеих группах, что свидетельствует о независимом характере формирования данных показателей.

Из табл. 2 видно, что в обеих группах отмечается статистически значимый рост активности КФК к 3-му этапу наблюдения, что, вероятнее всего, связано с повреждением скелетной мускулатуры во время оперативного вмешательства. При этом активность КФК на 3-м этапе в группе 1 несколько ниже, чем в группе 2, однако статистически достоверные различия между группами отсутствуют. С использованием непараметрического критерия Манна–Уитни установлено, что на этапе 2, несмотря на кажущееся различие между группами по концентрации NGAL, статистически оно не значимо, в то время на этапе 3 различия более существенны ($p < 0,01$). В группе 1 отмечается значимое снижение содержания NGAL к этапу 3 ($p < 0,01$), что, вероятнее всего, связано с нефропротективным действием дексмететомидина на функцию почек.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что уровень мочевого NGAL у пациентов с морбидным ожирением не зависит ни от возраста пациентов, ни от ИМТ. Послеоперационное обезболивание, основанное на комбинации нефопама и дексмететомидина, не способствует росту концентрации NGAL к концу первых суток послеоперационного периода, тогда как при использовании нестероидных противовоспалительных средств отмечается достоверное увеличение показателя. Можно предположить, что дексмететомидин в данном случае выступает как

нефропротектор, обеспечивающий комплексный эффект за счет влияния на $\alpha 2$ -адренорецепторы почек. Прослеживается тенденция к меньшей активности КФК в раннем послеоперационном периоде у пациентов с морбидным ожирением после бариатрических операций с обезболиванием дексметомидином и нефопамом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Devarajan P.* Review: neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a troponin-like biomarker for human acute kidney injury // *Nephrology (Carlton)*. 2010. 15. 419–428.

2. *Gelber R.P., Kurth T., Kausz A.T. et al.* Association between body mass index and CKD in apparently healthy men // *Am. J. Kidney Dis.* 2005. 46. (5). 871–880.

3. *Kramer H.* Obesity and chronic kidney disease // *Contrib. Nephrol.* 2006. 151. 1–18.

4. *Rewa O., Bagshaw S.M.* Acute kidney injury – epidemiology, outcomes and economics // *Nat. Rev. Nephrol.* 2014. 10. (4). 193–207.

5. *Supavekin S., Zhang W., Kucherlapati R. et al.* Differential gene expression following early renal ischemia/reperfusion // *Kidney Int.* 2003. 63. 1714–1724.

RISK ASSESSMENT OF ACUTE KIDNEY INJURY AFTER BARIATRIC SURGERY

Viktor Borisovich CHERNYAVSKY¹, Vladimir Nikolaevich KOKHNO², Alexey Nikolaevich SHMAKOV², Vladimir Vladimirovich ANISHCHENKO^{1,2}, Pavel Sergeevich SHMERKO¹

¹ *Railway Hospital on Station Novosibirsk-Main JSC «RZD» 630003, Novosibirsk, Vladimirovskiy downhill, 2a*

² *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia 630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

The dynamics of a marker of acute kidney injury in patients with morbid obesity after bariatric surgery has been studied depending on the method of relief of postoperative pain. It has been concluded based on the analysis of the data that dexmedetomidine has the renal and cytoprotective activity, making it the leading position in terms of postoperative analgesia of patients.

Key words: morbid obesity, body mass index, acute kidney injury, NGAL, bariatric surgery, creatinine phosphokinase.

Chernyavsky V.B. – doctor-anesthesiologist, e-mail: victorche@ngs.ru

Kokhno V.N. – doctor of medical sciences, professor, e-mail: kair2007@mail.ru

Shmakov A.N. – doctor of medical sciences, professor, e-mail: kair2007@mail.ru

Anishchenko V.V. – doctor of medical sciences, professor, e-mail: info@med54.ru

Shmerko P.S. – candidate of medical sciences, junior researcher of the chair anesthesiology and intensive care, e-mail: Shmerko@mail.ru

ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Наталья Викторовна ТРУНЧЕНКО, Константин Юрьевич МАКАРОВ,
Татьяна Вячеславовна КИСЕЛЕВА, Ольга Олеговна КРАШЕНИННИКОВА,
Светлана Владимировна АЙДАГУЛОВА, Игорь Олегович МАРИНКИН

Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

Цель работы – изучить ассоциации клинических проявлений хронического эндометрита (ХЭ) и недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) у пациенток репродуктивного возраста. **Материал и методы:** 240 женщин $27,0 \pm 2,9$ лет с ХЭ, разделенных на 4 группы в зависимости от толщины эндометрия (М-эхо в 1-ю фазу цикла) и наличия НДСТ. **Результаты.** Клинические проявления ХЭ достоверно чаще встречались при наличии синдрома НДСТ. Сопряженность тонкого эндометрия и НДСТ характеризовалась высоким значением коэффициента корреляции Спирмена. **Вывод:** ХЭ с вариантом тонкого эндометрия должен рассматриваться как одна из стигм НДСТ.

Ключевые слова: хронический эндометрит, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, клинические особенности, тонкий эндометрий, бесплодие, корреляционный анализ.

До 20 % женщин репродуктивного возраста в популяции имеют диагноз «хронический эндометрит» (ХЭ) – клинико-морфологический синдром с персистенцией воспалительного процесса в эндометрии, который часто сопровождается нарушением циклической трансформации и первичным или вторичным бесплодием [4, 10, 11, 13]. В пролиферативную фазу цикла структурные изменения слизистой оболочки матки при ХЭ по данным УЗИ характеризуются тремя группами эхоскопических и доплерометрических признаков: нормальной толщиной М-эхо со снижением скорости кровотока в маточных сосудах и тонким эндометрием (М-эхо менее 6 мм) с нормальным или замедленным кровотоком в сосудах матки [12].

Тонкий эндометрий внесен в классификацию причин рецидивирующей неудачи имплантации (РНИ) при экстракорпоральном оплодотворении как причина идиопатической РНИ (невозможности взаимодействия между эндометрием и эм-

брионом): «необъяснимая неудача наступления беременности после переноса эмбрионов хорошего качества без каких-либо анатомических и гистологических изменений полости матки и эндометрия» [16]. Поскольку тонкий эндометрий характеризуется изменениями экстрацеллюлярного матрикса, обращено внимание к нарушениям свойств соединительной ткани эндометрия [2], которые могут обуславливать развитие его гетеротопических очагов [6].

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) – генетически детерминированное изменение морфогенеза соединительной ткани вследствие отклонений фибриллогенеза внеклеточного матрикса, приводящее к расстройству гомеостаза в виде морфофункциональных нарушений висцеральных органов, опорно-двигательного аппарата и пролапсом органов малого таза. Синдром ДСТ наряду с фенотипическими признаками проявляется клинически значимой дисфункцией одного или нескольких органов [1, 8, 9, 14], а также

Трунченко Н.В. – ассистент кафедры акушерства и гинекологии, e-mail: trunchenko@yandex.ru

Макаров К.Ю. – д.м.н., доцент, проф. кафедры акушерства и гинекологии, e-mail: fdpngma@mail.ru

Киселева Т.В. – д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии, e-mail: kis_tv98@mail.ru

Крашенинникова О.О. – к.м.н., зам. директора по лечебной работе Медицинского консультативного центра, e-mail: ok225@rambler.ru

Айдагулова С.В. – д.б.н., проф., зав. лабораторией клеточной биологии и фундаментальных основ репродукции, e-mail: a_sv@ngs.ru

Маринкин И.О. – д.м.н., проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии, e-mail: rector@ngmu.ru

более тяжелым течением различных заболеваний, в частности ХЭ [4, 7]. НДСТ является фактором риска нарушения рецептивности эндометрия в патоморфогенезе бесплодия: в секреторной фазе цикла снижено количество зрелых пиноподий в эпителии желез, отмечены очаговый склероз стромы и расстройства микроциркуляции, а также перераспределение экспрессии доказанного маркера нарушения рецептивности LIF (лейкемия-ингибирующего фактора) из поверхностного эпителия в строму [2].

Цель работы – изучить ассоциации клинических проявлений ХЭ и НДСТ у пациенток репродуктивного возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное клинико-инструментальное обследование 240 женщин в возрасте от 18 до 43 лет ($27,0 \pm 2,9$ года) с гистологически верифицированным ХЭ и нарушениями репродуктивной функции, сопровождающимися в различной степени выраженными фенотипическими проявлениями НДСТ.

Критерии включения в исследование: репродуктивный возраст (до 45 лет), отсутствие патологических пролиферативных процессов в эндометрии (гиперплазия и полипы эндометрия), нарушения репродуктивной функции (нарушения менструального цикла, бесплодие, неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез), от одного до шести фенотипических признаков НДСТ и информированное согласие пациентки на обследование и лечение ХЭ в соответствии с директивами Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, с соблюдением «Этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека» и в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации». Критериями исключения являлись беременность, острые или хронические заболевания в стадии обострения, в том числе воспалительные заболевания органов малого таза, инфекции, передающиеся половым путем, гормонотерапия (по крайней мере, за 3 мес. до исследования), миома матки, наружный генитальный эндометриоз, тяжелые соматические заболевания и неопластические процессы.

В комплекс клинических и лабораторных исследований входили изучение анамнеза, гинекологический осмотр, биохимическое исследование крови, количественная оценка сапрофитных и условно-патогенных микроорганизмов урогенитального тракта женщин методом ПЦР в реаль-

ном времени с помощью тест-системы «Фемофлор-4», цитологическое и микробиологическое исследование отделяемого из цервикального канала. Однократное УЗИ сердца и комплексное УЗИ органов малого таза в динамике лечения проводили на аппарате Voluson E8 (General Electric, США) с использованием сердечного (5S), абдоминального (RAB4-8D) и вагинального (RIC6-12D) датчиков.

Фенотипические проявления НДСТ регистрировали на основе осмотра и консультации терапевта, хирурга и офтальмолога. Проводили УЗИ сердца и органов малого таза, акцентировали внимание на патологической подвижности почек (осмотр лежа и стоя). К минимальным проявлениям синдрома НДСТ (практически здоровые по этому признаку) относили гипермобильность суставов, кожные стрии и/или миопию легкой степени. Их сочетание с несколькими более значимыми проявлениями НДСТ – пролапсом митрального клапана, дополнительными хордами в сердце, сколиозом (признаки «MASS-фенотипа»), нарушениями рефракции и/или нефроптозом – интерпретировали как наличие НДСТ [1].

Пациентки разделены на 4 группы, репрезентативные по возрасту, в зависимости от показателя М-эхо эндометрия в пролиферативную фазу цикла, из них 1-я и 2-я группы – с нормальной толщиной эндометрия; 3-я и 4-я группы – с тонким эндометрием (< 6 мм). При этом 1-я и 3-я группы – с НДСТ, 2-я и 4-я группы – без НДСТ.

Использовали следующие методы статистического анализа: проверка нормальности распределения количественных признаков с использованием критерия Шапиро–Уилка; проверка равенства генеральных дисперсий с помощью критериев Фишера и Кохрэна; анализ таблиц сопряженности; непараметрический ранговый дисперсионный анализ по Краскелу–Уоллису и по Фридмену. Для оценки корреляции между количественными признаками в условиях отсутствия нормального распределения применяли ранговую корреляцию по Спирмену. Выборочные параметры, приводимые далее в таблицах, имеют следующие обозначения: n – объем анализируемой подгруппы, M – среднее, m – ошибка среднего, p – достигнутый уровень значимости. Для сравнения групп по качественному и количественному признаку использовали критерии χ^2 и Манна–Уитни соответственно.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентки всех четырех групп были сопоставимы по возрасту (табл. 1), длительности заболевания, паритету, акушерско-гинекологическому

Таблица 1

Клиническая характеристика пациенток с ХЭ в зависимости от толщины эндометрия и наличия синдрома НДСТ; количественная характеристика фенотипических проявлений НДСТ

Показатель	Нормальный эндометрий		Тонкий эндометрий	
	1-я группа с НДСТ (n = 55)	2-я группа без НДСТ (n = 63)	3-я группа с НДСТ (n = 63)	4-я группа без НДСТ (n = 59)
Возраст	28,4 ± 3,2	26,0 ± 2,7	30,1 ± 2,9	27,6 ± 3,4
Болевой синдром	28	15*	34 [#]	20
Диспареуния	24	8*	18 [#]	7
Нарушения овариально-менструального цикла	32	17*	40 [#]	25
Дисфункциональные маточные кровотечения	29	16*	30 [#]	17
Бесплодие I и II	11	2*	21 [#]	7
Хронический цервицит	5	4	6	5
Количество проявлений НДСТ	3,20 ± 0,48	1,41 ± 0,39*. [#]	4,47 ± 0,38 [#]	1,69 ± 0,68

Примечание. Здесь и в табл. 2 обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – пациенток 1-й группы, # – пациенток 4-й группы.

и соматическому анамнезу, контрацептивному поведению; при этом большинство женщин обратились с жалобами на бесплодие и снижение качества жизни, свидетельствующими о наличии ХЭ. Во всех случаях диагноз был подтвержден с помощью УЗИ и гистологического исследования пайпель-биопсии эндометрия в пролиферативную фазу цикла [13], кроме того, 82 пациенткам выполнена гистероскопия.

Проявления ХЭ характеризовались сходством показателей по многим симптомам, в том числе болью внизу живота и скудной лейкореей, имеющими вялотекущий персистирующий характер и развившимися в большинстве случаев в результате внутриматочных вмешательств: искусственного прерывания или замершей беременности с последующими осложнениями в виде эндометрита и/или сальпингоофорита. Эктопия шейки матки была диагностирована у 20 пациенток и сопровождалась эндоцервицитом и/или вульвовагинитом.

Все пациентки неоднократно пролечены с помощью эмпирической и специфической антибактериальной терапии; выраженные признаки воспаления в показателях цитологического исследования мазков из влагалища и цервикального канала отсутствовали. По данным теста Фемофлор отделяемого из цервикального канала, во всех четырех группах не выявлено инфекций, передающихся половым путем, и других микроорганизмов; у 34 и 36 % пациенток как с нормальным, так и с тонким эндометрием микробный спектр характеризовался умеренным дисбалансом (I степени) с ведущей ролью *Lactobacillus* spp. – до 10^4 КОЕ в цервикальном канале; менее 10^4 аэроб-

ных и анаэробных условно-патогенных микроорганизмов при отсутствии или наличии менее 10^4 *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma (urealiticum + parvum)* и грибов рода *Candida* spp. По данным микробиологического исследования отделяемого из цервикального канала на условно-патогенную микрофлору, у 70 % женщин суммарно по группам выявлены 10^2 – 10^4 КОЕ *Escherichia coli* (61 % случаев), *Enterococcus faecalis* (50 %), *Staphylococcus epidermidis* (45 %) и *Candida* (30 %), т. е. без оснований для противомикробной терапии.

Наличие нескольких фенотипических маркеров НДСТ сопровождалось более выраженными клиническими проявлениями ХЭ. У пациенток с М-эхо в пределах 6,5–10,5 мм на 9–11-й день цикла (с нормальным эндометрием) и НДСТ наиболее частыми проявлениями ХЭ были нарушения менструального цикла (32 случая), дисфункциональные маточные кровотечения (29 случаев) и ноющие боли внизу живота (28 женщин), что превышало аналогичные показатели пациенток с нормальным эндометрием и одиночными, клинически мало значимыми проявлениями дисплазии, расцениваемыми как отсутствие НДСТ (соответственно 17, 16 и 15 случаев), различия достоверны (см. табл. 1). Следует отметить, что и остальные клинические особенности, характеризующие течение ХЭ, имели достоверные различия между группами по признаку НДСТ за исключением заболеваний шейки матки.

У пациенток с тонким эндометрием (М-эхо менее 6 мм на 9–11 д.м.ц.), как и с нормальным эндометрием, выраженные клинические прояв-

Таблица 2

Корреляционный анализ между толщиной эндометрия и наличием синдрома НДСТ у пациенток с ХЭ

Группа пациенток	Нормальный эндометрий			Тонкий эндометрий		
	<i>n</i>	<i>R</i>	<i>p</i>	<i>n</i>	<i>R</i>	<i>p</i>
Без НДСТ	63	0,77	0,00001	59	0,69	0,00001
Наличие НДСТ	55	–0,02	0,83	63	0,94	0

Примечание. *n* – количество пациенток, *R* – коэффициент корреляции Спирмена; *p* – уровень вероятности гипотезы об отсутствии связи между признаками.

ления ХЭ достоверно чаще встречались при наличии синдрома НДСТ за исключением заболеваний шейки матки (см. табл. 1). Синдром НДСТ (сочетание «MASS-фенотипа» с нарушениями рефракции и/или нефроптозом) у пациенток как с нормальным, так и с тонким эндометрием включал в себя достоверно большее количество фенотипических признаков ($p = 0,0001$ в обеих группах) по сравнению с пациентками «без НДСТ», у которых на фоне астенического типа телосложения встречались лишь клинически мало значимые гипермобильность суставов, кожные стрии и/или миопия легкой степени (см. табл. 1). При этом у пациенток с НДСТ и нормальной толщиной эндометрия количество фенотипических признаков дисплазии достоверно меньше, чем у пациенток с тонким эндометрием ($p = 0,0001$); достоверность различий ($p = 0,0228$) получена и при сравнении пациенток без НДСТ.

Проведен корреляционный анализ между толщиной эндометрия и наличием нескольких фенотипических проявлений НДСТ у пациенток с хроническим эндометритом (табл. 2). Обнаружена умеренная корреляция у женщин с тонким эндометрием без НДСТ, сильная – у пациенток с нормальным эндометрием. При этом наличие НДСТ у пациенток с тонким эндометрием характеризовалось еще более высокими значениями коэффициента корреляции Спирмена, что свидетельствует об очень высокой сопряженности тонкого эндометрия и НДСТ. Наконец, отрицательное значение коэффициента корреляции между нормальным эндометрием и НДСТ отражает отсутствие положительной корреляции между признаками (см. табл. 2).

Несостоятельность эндометрия, в том числе ХЭ, признана одной из ведущих причин привычного невынашивания беременности и рецидивирующих неудач имплантации с неудачными попытками переноса эмбрионов хорошего качества из-за тонкого эндометрия (≤ 6 мм), как с замедлением кровотока, так и без отклонений васкуляризации [3, 5, 15].

Все большее внимание привлекает проблема тонкого эндометрия с персистенцией условно-па-

тогенной флоры и/или с подавлением нормальной резидентной флоры – лактобактерий. По данным [13], с учетом проведения многочисленных схем антимикробной терапии, наиболее частыми инфекционными агентами при ХЭ являются выделяемые в пределах 10^3 – 10^4 КОЕ так называемые «обычные» бактерии типа *E. coli* и *Enterococcus faecalis*, а также микоплазмы, что свидетельствует об изменении биоценоза эндометрия с утратой ведущей роли лактобактерий, что продемонстрировано и в нашем исследовании. По-видимому, эти изменения вносят свой вклад в характер реагирования слизистой оболочки матки.

В этиопатогенезе ХЭ наряду с инфекционно-воспалительным фактором играет роль микроокружение с генетически детерминированными свойствами соединительной ткани, которые вносят свой акцент в течение патологического процесса. Ранее показано [9], что являющиеся проявлениями НДСТ малые аномалии развития сердца у 388 пациенток сопровождались высокой частотой хронической фетоплацентарной недостаточности, осложнениями беременности и родов с внутриматочным инфицированием. Кроме того, у женщин репродуктивного возраста с пролапсом митрального клапана и дополнительными хордами в сердце выявлена высокая степень отягощенности соматического и акушерско-гинекологического анамнеза; анализ акушерских исходов выявил высокую частоту осложнений течения беременности и родов, а также высокие показатели преждевременных родов. Новорожденные в раннем неонатальном периоде характеризовались высокой инфекционной и соматической заболеваемостью, в том числе повышенной частотой врожденных аномалий сердца [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациенток репродуктивного возраста с ХЭ независимо от толщины эндометрия клинические проявления ХЭ достоверно чаще встречались при наличии синдрома НДСТ. Синдром НДСТ (сочетание «MASS-фенотипа» с нарушениями рефракции и/или нефроптозом) у пациенток как с нор-

мальным, так и с тонким эндометрием включал в себя достоверно большее количество фенотипических признаков по сравнению с пациентками «без НДСТ», т. е. с одиночными клинически малозначимыми проявлениями; у пациенток с НДСТ и нормальной толщиной эндометрия количество фенотипических признаков дисплазии достоверно меньше, чем у пациенток с тонким эндометрием. По данным корреляционного анализа, наличие НДСТ у пациенток с тонким эндометрием характеризовалось высокими значениями коэффициента корреляции Спирмена, что свидетельствует о существенной сопряженности тонкого эндометрия и НДСТ. Поэтому, на наш взгляд, ХЭ с вариантом тонкого эндометрия должен рассматриваться как одна из стигм НДСТ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Готов А.В., Добрых С.В., Иванова Е.А., Плотникова О.В. Дисплазия соединительной ткани у лиц подросткового возраста: Экспертиза пригодности, профилактика и восстановительная коррекция. Омск, 2014. 208 с.
2. Демура Т.А., Коган Е.А., Занозин А.С. и др. Роль наследственных тромбофилий и синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани в патогенезе женского бесплодия (клинико-морфологическое исследование) // Арх. патологии. 2015. 77. (4). 3–10.
3. Илизарова Н.А., Маринкин И.О., Агеева Т.А. и др. Ультразвуковые и гистохимические маркеры индукции секреторной активности эндометрия при привычном невынашивании беременности // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2009. 148. (10). 468–472.
4. Казачков Е.Л., Казачкова Э.А., Воронаева Е.Е. и др. Морфофункциональная характеристика нарушений рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите // Арх. патологии. 2014. (3). 53–58.
5. Маринкин И.О., Непомнящих Д.Л., Кулешов В.М. и др. Ультразвуковое исследование рецептивности эндометрия в условиях предгравидарной подготовки при привычном невынашивании беременности // Бюл. СО РАМН. 2014. 34. (2). 29–33.
6. Маринкин И.О., Пивень Л.А., Соляников Д.А. и др. Особенности экспрессии эндогликозидазы в очагах аденомиоза у пациенток репродуктивного возраста с миомой тела матки // Акушерство и гинекология. 2016. (11). 79–85.
7. Смольнова Т.Ю., Савельев С.В., Буянова С.Н. и др. Фенотипический симптомокомплекс дисплазии соединительной ткани у женщин // Клиническая медицина. 2003. (8). 42–47.
8. Трунченко Н.В., Анастасьева В.Г. Внутриматочное инфицирование как главный фактор формирования акушерской патологии у женщин с малыми аномалиями развития сердца // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2009. (31). 53–57.
9. Трунченко Н.В., Киселева Т.В. Исходы беременности и родов для матери и плода у пациенток с малыми аномалиями развития сердца // Современ. наукоемк. технологии. 2009. (10). 69–71.
10. Шаклеин А.В., Кулешов В.М., Бгатова Н.П., Маринкин И.О. Морфологические критерии восстановления менструальной функции у пациенток с неразвивающейся беременностью // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2002. 134. (11). 585–589.
11. Casper R.F. It's time to pay attention to the endometrium // Fertil. Steril. 2011. 96. 519–521.
12. Cicchiello L.A., Hamper U.M., Scoutt L.M. Ultrasound evaluation of gynecologic causes of pelvic pain // Obstet. Gynecol. Clin. North Am. 2011. 38. (1). 85–114.
13. Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R. et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy // Hum. Reprod. 2015. 30. (2). 323–330.
14. Clark B.A., Sekhon A. Nephroptosis in a young woman with joint laxity // Nat. Rev. Nephrol. 2009. 5. (12). 722–725.
15. Coughlan C., Ledger W., Wang Q. et al. Recurrent implantation failure: definition and management // Reprod. Biomed. Online. 2014. 28. (1). 14–38.
16. Timeva T., Shterev A., Kyurkchiev S. Recurrent implantation failure: the role of the endometrium // J. Reprod. Infertil. 2014. 15. (4). 173–183.

CHRONIC ENDOMETRITIS PECULIARITIES IN REPRODUCTIVE-AGE WOMEN WITH UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

**Nataliya Viktorovna TRUNCHENKO, Konstantin Yur'evich MAKAROV,
Tatyana Vyacheslavovna KISELEVA, Ol'ga Olegovna KRASHENINNIKOVA,
Svetlana Vladimirovna AYDAGULOVA, Igor' Olegovich MARINKIN**

*Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

Objective: to study the correlations of clinical features of chronic endometritis (CE) and undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) in reproductive-age women. **Material and methods:** 240 women of 27,0±2,9 years old with CE, divided into 4 groups depending on the endometrium thickness and UCTD. **Results:** clinical manifestations of CE were more frequent in the presence of the UCTD-syndrome. Interrelation of thin endometrium and UCTD was characterized by a high value of the Spearman correlation coefficient. **Conclusion:** CE with thin endometrium must be considered as one of the UCTD stigmas.

Key words: chronic endometritis, undifferentiated connective tissue dysplasia, clinical features, thin endometrium, infertility, correlational analysis

Trunchenko N.V. – assistant of the chair for obstetrics and gynecology, e-mail: trunchenko@yandex.ru

Makarov K.Yu. – doctor of medical sciences, associate professor, professor of the chair for obstetrics and gynecology, e-mail: fdpngma@mail.ru

Kiseleva T.V. – doctor of medical sciences, professor of the chair for obstetrics and gynecology, e-mail: kis_tv98@mail.ru

Krasheninnikova O.O. – candidate of medical sciences, deputy director for clinical work, e-mail: ok225@rambler.ru

Aydagulova S.V. – doctor of biological sciences, professor, head of the laboratory for cellular biology and fundamental basis of reproduction, e-mail: a_sv@ngs.ru

Marinkin I.O. – doctor of medical sciences, professor, head of the chair for obstetrics and gynecology, e-mail: rector@ngmu.ru

РАЗВИТИЕ ПУЛЬМОНОЛОГИИ В СИБИРСКОМ РЕГИОНЕ

Людмила Николаевна МОЖИНА, Никита Львович ТОВ, Любовь Михайловна КУДЕЛЯ, Татьяна Владимировна МАНЖИЛЕЕВА, Елена Геннадьевна ТИХОМИРОВА

*Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630099, г. Новосибирск, Красный просп., 52*

В статье освещены актуальные проблемы пульмонологии, история развития отечественной пульмонологической службы, представлены пути развития пульмонологии в Западно-Сибирском регионе России. Инициатором и организатором развития пульмонологической службы в Западно-Сибирском регионе является академик РАМН, профессор, заслуженный деятель науки РФ, почетный профессор Новосибирского государственного медицинского университета (НГМУ) Л.Д. Сидорова. Пульмонологическая служба г. Новосибирска и области представлена амбулаторно-поликлинической с 11 специализированными приемами на базе крупных городских поликлиник с дневными стационарами и стационарной специализированной службой в городе и области. Основными показателями эффективности пульмонологической помощи населению является снижение показателей инвалидности и смертности больных за счет повышения эффективности специализированной помощи по ранней доклинической диагностике и лечению наиболее часто встречающихся болезней органов дыхания.

Ключевые слова: пульмонология, Сибирь.

Пульмонология как самостоятельная научная и врачебная дисциплина образовалась в конце 70 годов прошлого столетия и получила свое развитие благодаря усилиям отечественных ученых – академика РАМН А.Г. Чучалина и чл.-корр. РАМН Н.В. Путова. Необходимость создания пульмонологии была обусловлена высокой распространенностью болезней органов дыхания и ростом в послевоенные годы таких тяжелых болезней, как туберкулез, пневмония, бронхиальная астма, рак легких, различные гнойные поражения дыхательной системы.

На развитие современной пульмонологии большое влияние оказывают страны с системой социально ориентированной медицины, развивающейся в условиях рыночной экономики, такие как США, Франция, Англия, и международные общества – Европейское респираторное общество, Американское торакальное общество. Основными показателями достижений в этих странах были улучшение качества жизни лиц с заболеваниями органов дыхания, увеличение продолжительности жизни и снижение показателей инвалидизации населения.

В России становлению и развитию пульмонологии послужило создание крупных пульмо-

нологических центров, действующих и развивающихся в настоящее время в Красноярске, Благовещенске, Новосибирске, Барнауле, Владивостоке, Екатеринбурге, Смоленске и других городах. Огромное влияние на развитие и оптимизацию отечественной пульмонологии и науки оказывают НИИ пульмонологии МЗ РФ в Москве и Санкт-Петербурге.

На современном этапе развития общества, с его социальными особенностями, сложной экологической обстановкой, болезни органов дыхания (БОД) выходят на одно из ведущих мест, значительно снижая качество жизни больных, сокращая период активной трудовой деятельности, продолжительность жизни, чем наносят значительный экономический ущерб обществу. В структуре общей заболеваемости БОД занимают лидирующее место и составляют 24,5 %. По данным Росстата Министерства здравоохранения Российской Федерации распространенность БОД в 2014 г. в России среди взрослого населения составила 198,4 на 1000 населения, заболеваемость БОД – 151,3 на 1000 населения. В Новосибирской области (НСО) распространенность БОД в 2015 г. составила 200,6 на 1000 населения, заболеваемость БОД – 148,1 на 1000 населения.

Можина Л.Н. – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, e-mail: mozhina@rambler.ru

Тов Н.Л. – д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней

Куделя Л.М. – д.м.н., проф., зав. пульмонологическим отделением, проф. кафедры внутренних болезней, главный пульмонолог Новосибирской области

Манжилеева Т.В. – к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней

Тихомирова Е.Г. – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней

В конце прошлого столетия актуальной проблемой оставалась распространенность респираторной инфекции, включая туберкулез; значительно возросла распространенность аллергических заболеваний дыхательных путей, среди которых тяжело протекает бронхиальная астма. Стремительно увеличивается количество больных хронической обструктивной болезнью легких. Некоторые заболевания, относившиеся к редким формам легочной патологии, в современной клинической практике – это часто встречающиеся заболевания. Примером служит интерстициальный фиброз, рак легких. Следует отметить, что рак легкого вышел на первое место среди других форм рака человека.

Окончательное становление специализированной пульмонологической службы произошло в середине 80-х годов, когда было принято решение о специализации врачей по пульмонологии, созданию ВАК по защите докторских и кандидатских диссертаций с научной специальностью – «пульмонология». С 90-х годов начали проводиться ежегодные национальные конгрессы по болезням органов дыхания, конгрессы «Человек и лекарство», съезды врачей пульмологов, научно-практические конференции по различным разделам пульмонологии. Начат выпуск пульмонологических изданий, методических рекомендаций, монографий. Создано Российское респираторное общество специалистов-пульмологов с высоким научным статусом: из трех тысяч членов общества более 60 % имеют степени кандидатов и докторов наук. Многие из них одновременно состоят в Европейском респираторном обществе. Все перечисленное свидетельствует о большой работе в России по оптимизации пульмонологической службы.

Инициатором и организатором развития пульмонологической службы в г. Новосибирске и НСО является академик РАМН, профессор, заслуженный деятель науки РФ, почетный профессор НГМУ Лидия Дмитриевна Сидорова. Научная деятельность Л.Д. Сидоровой охватывает различные разделы терапии (патология органов дыхания, почек, сердечно-сосудистой системы, органов кроветворения). Окончив в 1949 г. Новосибирский медицинский институт и клиническую ординатуру на кафедре госпитальной терапии, Л.Д. Сидорова была избрана ассистентом этой кафедры. Она прошла творческий путь от ассистента до доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой внутренних болезней лечебного факультета. В 1958 г. защитила кандидатскую диссертацию, в 1968 г. – докторскую. В течение 24 лет заведовала кафедрой внутренних болезней НГМУ (с 1977 по 2001 г.). С 2001 г.

по настоящее время – профессор кафедры. Ею опубликовано более 400 работ, посвященных вопросам эпидемиологии и эволюции болезней внутренних органов, механизмам хронизации некоторых заболеваний.

Научные работы Л.Д. Сидоровой посвящены изучению распространенности, особенностей клинического течения болезней органов дыхания, кровообращения, системы крови, почек, а также внедрению в практическое здравоохранение оригинальных схем лечения. Ее исследования в области гематологии и пульмонологии, особенно по изучению эпидемиологии гемобластозов и болезней органов дыхания, являются значительным вкладом в медицинскую науку и практическое здравоохранение.

В течение последних 36 лет Лидия Дмитриевна занимается одной из актуальных проблем медицины – пульмонологией, является руководителем областного пульмонологического центра. Академик Л.Д. Сидорова является членом Европейского респираторного общества, принимала участие в 17 зарубежных конгрессах этого общества. В 1996 г. являлась президентом 6-го Национального конгресса по болезням органов дыхания, который проходил в г. Новосибирске.

Л.Д. Сидоровой создана крупная школа в области внутренней медицины. Под ее руководством подготовлено и защищено 12 докторских и 75 кандидатских диссертаций, ее ученики работают на многих кафедрах НГМУ и других вузов России. Л.Д. Сидоровой совместно с учениками опубликована монография «Неспецифические заболевания легких в условиях Западной Сибири».

С 1980 г. Л.Д. Сидорова является членом Проблемной комиссии союзного значения «Пульмонология», а с 1982 г. – членом Проблемной комиссии «Физиология и патология органов дыхания». В 1982 г. Л.Д. Сидорова была избрана членом-корреспондентом АМН СССР, а в 1985 г. – Главным ученым секретарем Сибирского отделения АМН СССР (с 1992 г. – РАМН). В 1993 г. Л.Д. Сидорова избрана академиком РАМН. С 1990 г. по 2001 г. – заместитель Председателя СО РАМН, с 2001 г. – член Президиума СО РАМН. За период работы в Президиуме СО РАМН курировала раздел научно-организационной деятельности, работу клиник, была председателем Экспертного совета при Президиуме СО РАМН. В настоящее время возглавляет Совет старейшин Президиума СО РАМН, является членом Экспертного совета.

Л.Д. Сидорова – один из ведущих терапевтов сибирской терапевтической школы, высокоэрудированный клиницист, воспитанный на лучших традициях отечественной медицины. Врач широкого профиля, Л.Д. Сидорова много сил отдает

воспитанию будущих врачей, развитию практического здравоохранения НСО, постоянно занимается повышением квалификации врачей-терапевтов и пульмонологов.

Развитие пульмонологической службы г. Новосибирска и области осуществлялось в соответствии с концепцией развития здравоохранения, изложенной в целевой Программе «Основные направления оптимизации структуры и повышения эффективности функционирования муниципальной системы здравоохранения на 2006–2009 годы», приказом МЗ РФ от 20.10.97 № 307 «О мерах по совершенствованию и организации пульмонологической помощи населению», федеральной программой «Концепция развития пульмонологической службы России на 2002–2007 годы» [4], приказом МЗ РФ от 15.11.2012 № 916н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю “Пульмонология”», нормативными документами МЗ НСО.

Региональные аспекты управления охраной здоровья населения предполагают выработку стратегии сокращения потерь здоровья населения, оценку их уровня и характера на конкретной территории. В Новосибирске и НСО с развитой индустриальной сетью и мощным аграрно-промышленным комплексом, суровыми климатическими условиями болезни органов дыхания представляют серьезную проблему здравоохранения, занимая в структуре заболеваемости 2-е место, уступая только патологиям сердечно-сосудистой системы. В 2014 г. в НСО зарегистрировано 428 600 человек с заболеваниями органов дыхания, 12 054 – с бронхиальной астмой, 13 324 – с хронической обструктивной болезнью легких, 3395 – с пневмониями.

Пульмонологическая служба города Новосибирска подразделяется на:

- амбулаторно-поликлиническую, представленную 10 специализированными приемами на базе крупных городских поликлиник с дневными стационарами; за одним пульмонологом территориальной поликлиники закреплено 100–120 тыс. взрослого населения;

- стационарную специализированную пульмонологическую помощь на 192 койках (1,43 на 10 000 населения), расположенных на базах крупных клинических больниц города, курируемых кафедрами НГМУ;

- неотложную пульмонологическую помощь.

На территории НСО – 66,75 ставки врача-пульмонолога, физических лиц 36, их них 16 врачей работают в поликлинике (г. Новосибирск – 12 врачей, районы области – 4 врача) и 20 врачей в стационарах (г. Новосибирск –

13 врачей, районы области – 7 врачей). Укомплектованность 85 %.

Пульмонологическая служба НСО начала свое развитие с открытия пульмонологического отделения в Государственной Новосибирской областной клинической больнице (ГНОКБ) в 1976 г., которым заведовали Л.П. Короленко (1976–2002 гг.) и профессор, д.м.н. Л.М. Куделя (с 2002 г. – по настоящее время), выполнявшие обязанности главного пульмонолога области. Развитие и становление службы осуществлялось под руководством академика РАМН, д.м.н., профессора Л.Д. Сидоровой.

В состав НСО входят города Новосибирск, Бердск, Обь и 30 районов, имеющие свои особенности в распространенности патологии и ее влиянии на потери здоровья. Специализированную пульмонологическую помощь в НСО оказывают в Искитимском районе и г. Бердске, где есть пульмонологические стационары и приемы в поликлинике. В остальных районах НСО пульмонологические койки входят в состав терапевтических стационаров. Таким образом, больные с бронхолегочной патологией лечатся не только в специализированных отделениях, но и в стационарах общетерапевтического профиля центральных и участковых районных больниц. Поэтому важное значение имеет улучшение последипломной подготовки врача-терапевта по проблемам пульмонологии.

Научные направления пульмонологической службы НСО – эпидемиология, патогенетические механизмы хронизации, особенности клинического течения и методы терапии болезней органов дыхания в Западной Сибири. Опубликовано более 3000 работ по актуальным проблемам современной пульмонологии, выполнено и защищено 5 докторских диссертаций и 25 кандидатских. В рамках пульмонологической темы работают академик РАМН, проф., д.м.н. Л.Д. Сидорова, академик РАМН, проф., д.м.н. В.А. Козлов, д.м.н. Л.М. Куделя, д.м.н., проф. В.Я. Лаптев, доц., к.м.н. Л.Н. Можина, к.м.н. С.А. Борисов, ассистент, к.м.н. Т.В. Манжилеева и доцент Е.Г. Тихомирова, к.м.н. Т.Н. Курбетьева, зав. рентгенологическим отделением ГНОКБ В.И. Кочура.

Выполнение научной работы в области пульмонологии осуществляется в тесном творческом сотрудничестве с НИИ пульмонологии МЗ РФ (Москва) и НИИ фтизиопульмонологии МЗ РФ (Санкт-Петербург), с лучшими лабораториями НИИ СО РАМН: НИИ фундаментальной и клинической иммунологии, Института молекулярной патологии и патоморфологии, НИИ экспериментальной и клинической медицины, НИИ терапии и профилактической медицины, что обе-

спечивает выполнение научных работ на высоком современном уровне.

Результаты научных исследований внедрены в практику пульмонологического отделения ГНОКБ, пульмонологической и аллергологической служб города и области. Материалы научных исследований были использованы в создании целевой комплексной программы «Пульмонология», используются при чтении лекций, научно-практических конференций и практических занятий на кафедре внутренних болезней лечебного факультета НГМУ.

С 2001 г. в г. Новосибирске создан регистр бронхиальной астмы с целью улучшения качества диагностики и оказания медицинской помощи больным с астмой; осуществляется регистрация всех пациентов, проводятся скрининговые исследования в открытой популяции и среди работающих на промышленных предприятиях города для выявления пациентов на ранних этапах развития болезни. В городе работают астма-школы и школы для больных с ХОБЛ, где в соответствии с обучающими программами дается информация по тактике ведения и лечения болезни, факторам риска развития и прогрессирования заболевания, профилактике обострений, что способствует улучшению качества жизни пациентов.

В 2000 г. создан и работает клуб пульмолога, членами которого являются все специалисты города и области; на заседаниях клуба рассматриваются актуальные вопросы пульмонологии, проводятся разборы сложных клинических случаев, решаются организационные вопросы.

Таким образом, пульмонологическая служба постоянно развивается, совершенствуется. Первоочередная ее задача – создание и развитие новых специализированных центров по болезням органов дыхания с привлечением местных бюджетов. Также задачами являются ранняя

диагностика, дальнейшее внедрение передовых технологий, своевременная оптимальная терапия, профилактика, улучшение качества жизни, снижение трудовых и экономических потерь населения. Важная роль отведена стратегии профилактики всех уровней – первичной, вторичной, третичной. Известно, что некоторые легочные заболевания можно предотвратить путем отказа от вредных привычек – Россия сегодня в мировых лидерах по табакокурению. Есть возможность воздействия на некоторые экологические факторы. Современные методы диагностики и лечения позволяют врачу держать заболевания бронхо-легочной системы под контролем, что снижает инвалидизацию населения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2015 г. / Пер. с англ. под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2015. 160 с.
2. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2015 г./ Пер. с англ. под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2015. 96 с.
3. Муниципальное здравоохранение (цифры и факты). Новосибирск, 2010. 151 с.
4. Федеральная целевая программа: «Концепция развития пульмонологической службы России на 2002–2007 годы». Проект. М., 2001. 31 с.
5. Чучалин А.Г. Современная модель врача-пульмонолога // Пульмонология. 2012. (4). 5–15
6. Чучалин А.Г. Пульмонология в России и пути ее развития // Пульмонология. 1998. (4). 6–22.
7. Чучалин А.Г. Пульмонология. Пора перемен // Мед. вестн. 2003. 3–31.
8. Чучалин А.Г. Белая книга. Пульмонология. М., 2003. 67 с.

PULMONOLOGY DEVELOPMENT IN SIBERIA

Lyudmila Nikolaevna MOZHINA, Nikita Lvovich TOV, Lyubov Mikhaylovna KUDELYA, Tatyana Vladimirovna MANZHILEEVA, Elena Gennadyevna TIKHOMIROVA

*Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

The article widely covers actual problems of pulmonology, history of national pulmonological service development, represents possible ways of development of pulmonology in Russia. Initiator and organizer of pulmonological service development in Novosibirsk and West-Siberian region was academician of RAS, professor, honored worker of science of Russia, honored professor of NSMU L.D. Sidorova, creator of pulmonological service in West-Siberian region. Pulmonological service is presented as ambulance and hospital patient care institutions with 11 specialized receptions within the principal urban hospitals with special medical service within the town and in the region. The pulmonary centre was created on the basis of region hospital, its principal purpose is reduction of patients' invalidity and mortality figures at the expense of increase of effectiveness of specialized assistance on early pre-clinical diagnostics and treatment of most abundant respiratory diseases.

Key words: pulmonology, Siberia.

Mozhina L.N. – candidate of medical sciences, associate professor of the internal diseases chair

Tov N.L. – doctor of medical sciences, professor, head of the internal diseases chair

Kudelya L.M. – doctor of medical sciences, professor, honored physician of the RF, head of pulmonary department, professor of the internal diseases chair, chief pulmonologist of the Novosibirsk region,

Manzhileeva T.V. – candidate of medical sciences, assistant of internal diseases chair

Tikhomirova E.G. – candidate of medical sciences, associate professor of internal diseases chair