



Медицинский вестник

№ 1 2016

ЮГА РОССИИ

РОСТОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ



ISSN 2219-8075



Ростов-на-Дону

Научно-практический медицинский журнал Медицинский вестник Юга России

№ 1 2016
(январь–март)

Учредитель – ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России

Издание выходит ежеквартально

Главный редактор

Профессор, д.м.н. Шлык С.В.

Заместители главного редактора:

Д.м.н., проф. Волкова Н.И.

Д.м.н., доц. Набока Ю.Л.

Члены редакционной коллегии:

Проф., д.м.н. Амбалов Ю.М.

Проф., д.м.н. Балязин В.А.

Проф., д.м.н. Батюшин М.М.

Проф., д.м.н. Волков А.Г.

Проф., д.м.н. Домбровский В.И.

Проф., д.м.н. Дроботя Н.В.

Доц., д.м.н. Елисеев Д.Н.

Проф., д.м.н. Женило В.М.

Проф., д.м.н. Иванишко Ю.А.

Проф., д.м.н. Кастанаян

Проф., д.м.н. Коган М.И.

Проф., д.м.н. Кондратенко Т.А.

Проф., д.м.н. Лебеденко А.А.

Проф., д.м.н. Макляков Ю.С.

Проф., д.м.н. Максюков С.Ю.

Проф., д.м.н. Рымашевский А.Н.

Проф., д.м.н. Сизякина Л.П.

Проф., д.м.н. Сикилинда В.Д.

Проф., д.м.н. Солдаткин В.А.

Д.м.н. Хоронько Ю.В.

Проф., д.м.н. Черкасов М.Ф.

Проф., д.м.н. Шамик В.Б.

Проф., д.м.н. Шатохин Ю.В.

Beckurts K. Tobias E., M.D., Ph.D.

Naber K.G., M.D., Ph.D.

Pfister G., M.D., Ph.D.

Редакционный совет:

Д.м.н., проф. Аметов А.С. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Арутюнов Г.П. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Бойцов С.А. (Москва, Россия)

Член-корр. РАН, проф. Брико Н.И. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Вёрткин А.А. (Москва, Россия)

Академик РАН, проф. Гинтер Е.К. (Москва, Россия)

Член-корр. НАМН Украины, проф. Думанский Ю.В. (Донецк, Украина)

Академик МАИ, проф. Загородний Н.В. (Москва, Россия)

Академик НАМН Украины, проф. Запорожан В.Н. (Одесса, Украина)

Д.м.н., проф. Кит О.И. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Линде В.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Член-корр. РАМН, проф. Лоран О.Б. (Москва, Россия)

Академик РАН, проф. Мухин Н.А. (Москва, Россия)

Академик РАН, проф. Петров В.И. (Волгоград, Россия)

Д.м.н., проф. Радзинский В.Е. (Москва, Россия)

Академик РАЕН, РАН, проф. Румянцев А.Г. (Москва, Россия)

Академик РАН, проф. Сидоренко Ю.С. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Фомин В.В. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Царегородцев А.Д. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Шестопапов А.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Технический редактор

Соколова А.В.

Материалы представленных статей рецензируются согласно требованиям к публикациям, регламентированным ВАК.

Всю корреспонденцию направлять по адресу:
344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29
Редакция журнала
«Медицинский вестник Юга России»
E-mail: rostgmu-journal@rambler.ru

Дизайн, верстка, печать – типография
ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, 2016 г.

Подписано в печать 19.03.2016 г. Зак. 37
Тираж 1000

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ №ФС 77-44694 от 21 апреля 2011 г.

©Редакционно-издательский отдел «ГБОУ ВПО РостГМУ», 2010

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована в электронный вид либо воспроизведена любым способом без предварительного согласования с издателем.

Журнал входит в перечень изданий, которые рекомендуются ВАК для публикаций основных результатов диссертаций на соискание учебных степеней доктора и кандидата наук.

Содержание:

Обзоры

► Алексеев А. А., Сулима А. Н.

Современные представления об этиологии и патогенезе спаечного процесса в малом тазу у женщин репродуктивного возраста

Alekseev A. A., Sulima A. N.

Modern concepts of pelvic adhesions' etiology and pathogenesis at reproductive age women4–14

► Гордеева Е.К., Каде А.Х.

Изменение цитокинового статуса при стабильной стенокардии напряжения

Gordeeva E. K., Kade A. H.

Changes in the cytokine status with stable angina15–21

► Дудникова Э.В., Азиева Н.У.

Роль цитохрома р450 и его изоформ в фармакотерапии воспалительных заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у детей

Dudnikova E.V., Azieva N.U.

Role of cytochrome P450 and its isoforms in the pharmacotherapy of inflammatory diseases of the upper gastrointestinal tract in children22–27

► Иванченко Д.Н., Дорофеева Н.П., Шлык С.В.

Депрессивные расстройства у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: влияние на прогноз

Ivanchenko D.N., Dorofeeva N.P., Shlyk S.V.

Depressive disorders in patients with cardiovascular disease: determining the prognosis28–32

► Майлян Э.А., Майлян Д.Э.

Основы молекулярной генетики и генетические факторы риска заболеваний женщин

Maylyan E.A., Maylyan D.E.

Molecular genetics fundamentals and women diseases genetic risk factors.....33–40

Оригинальные статьи

► Баранов А.В., Барачевский Ю.Е., Ключевский В.В., Грошилин С.М.

Оценка обстоятельств и тяжести повреждений у пострадавших в дорожно-транспортных происшествиях арктической зоны архангельской области

Baranov A.V., Barachevsky Yu. E., Klyuchevsky V. V., Groshilin S. M.

Assessment of the circumstances and severity of injuries in victims of road traffic accidents in arctic area of Arkhangelsk region41–44

► Гравировская Н.Г., Мосийчук Л.Н., Ошмянская Н.Ю., Петишко О.П.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и функциональная патология билиарного тракта

Gravirovskaya N.G., Mosiychuk L.N., Oshmyanskaya N.Yu.

Gastroesophageal reflux disease and functional disorders of the biliary tract.....45–49

► Капранов С.В.

Характеристика заболеваемости и распространенности болезней у детей и подростков в населенных пунктах с различной техногенной нагрузкой за многолетний период

Kapranov S.V.

Characteristic of morbidity and prevalence of disease in children and adolescents in settlements with various environmental situation for long period.....50–55

► Лапшина И.С., Мякишева Т.В.

Выявление влияния социально-экономических факторов на уровень заболеваемости, распространенности и смертности населения от туберкулеза в калужской области

Lapshina I.S., Myakisheva T.V.

Determine the effect of socio-economic factors on morbidity, prevalence and mortality of the population from tuberculosis in the Kaluga region.....56–58

► **Михайличенко В.Ю., Белоцерковская М.А., Яснопольская Н.В.**

Патофизиологические аспекты воспалительной реакции в атеросклеротических бляшках сонных артерий различных типов

Mikhailichenko V.Yu., Belocerkovskay M.A., Yasnopolskay N.V.

Pathophysiological aspects of inflammatory reaction in different types of atherosclerotic plaques of carotid arteries.....59–63

► **Садретдинов Р.А.**

Активность воспалительной реакции у фертильных и бесплодных больных хроническим простатитом в зависимости от наличия инфекций, передающихся половым путём

Sadretdinov R.A.

The activity of the inflammatory reaction in fertile and infertile patients with chronic prostatitis depending on the presence of sexually transmitted infections.....64–66

► **Саркисян О.Г., Микашинович З.И., Чепурненко С.А.**

Механизмы формирования атрофического кольпита у женщин пострепродуктивного периода

Sarkisjan O.G., Mikashinowich Z.I., Chepurnenko S.A.

The mechanisms of atrophic colpitis formation in women in post-reproductive period.....67–71

► **Сидоров Р.В., Петяев А.А., Петяев А.М., Поспелов Д.Ю., Долтмузиева Н.С., Щетко В.Н.**

Временное внутрикоронарное шунтирование при реваскуляризации миокарда в условиях параллельного искусственного кровообращения

Sidorov R.V., Petyaev A.A., Petyaev A.M., Pospelov D.Y., Doltmurzieva N.S., Shchetko V.N.

Temporary intraluminal shunting under conditions of a parallel cardiopulmonary bypass.....72–76

► **Хитарьян А.Г., Прокудин С.В., Дульеров К.А.**

Совершенствование диагностического обследования и хирургической тактики лечения больных ректоцеле

Hitar'jan A. G., Prokudin S. V., Dul'erov K. A.

Improved diagnostic and surgical treatment of patients with rectocele.....77–83

► **Хрипун И.А., Воробьев С.В., Коган М.И.**

Новый маркер метаболических нарушений у мужчин с сахарным диабетом 2 типа

Khripun I.A., Vorobyev S.V., Kogan M.I.

A new marker of metabolic disorders in men with type 2 diabetes.....84–86

► **Шовкун Л.А., Кампос Е.Д., Константинова А.В., Франчук И.М., Володько Н.А.**

Эффективность патогенетического лечения у больных туберкулезом легких с экссудативным типом воспалительной тканевой реакции

Shovkun L. A., Kampos Ye. D., Konstantinova A. V., Franchuk I. M., Volodko N. A.

Efficiency pathogenetic treatment of patients with pulmonary tuberculosis with exudative type inflammatory tissue reaction.....87–91

Краткие сообщения

► **Полинская Т.А., Бережная Е.С., Ефимова Я.С.**

Обзор новых нормативных правовых актов по обороту наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров

Polinskaya T. A., Berezhnaya E. S., Efimova J. S.

An overview of the new regulations on circulation of narcotic drugs, psychotropic substances and their precursors92–95



А.А. Алексеев, А.Н. Сулима

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА В МАЛОМ ТАЗУ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

*Медицинская академия им. С. И. Георгиевского,
Федеральный университет им. В. И. Вернадского,
Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии,
295006, Республика Крым, г. Симферополь, бул. Ленина 5/7. E-mail: gsulima@yandex.ua*

В обзоре литературы представлены современные данные об этиологии и патогенезе спаечного процесса в малом тазу у женщин репродуктивного возраста. Спайка малого таза — это дифференцированная динамическая клеточная васкуляризированная структура. Развитие активного воспалительного процесса с участием клеток и провоспалительных медиаторов может переходить в стадию тканевого ремоделирования, формирования внеклеточного матрикса, то есть начальных признаков спаек. Возникновение порочного круга и каскада взаимно поддерживающих изменений в итоге приводит к спаечной болезни и инвалидизации больных.

Ключевые слова: спайки, малый таз, репродуктивный возраст, этиология, патогенез.

A.A. Alekseev, A.N. Sulima

MODERN CONCEPTS OF PELVIC ADHESIONS' ETIOLOGY AND PATHOGENESIS AT REPRODUCTIVE AGE WOMEN

*Medical Academy named after S. I. Georgievsky,
V. I. Vernadsky Crimean Federal University,
Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology,
5/7 Lenin Avenue, Simferopol, Republic of Crimea, 295006. E-mail: gsulima@yandex.ua*

The literature review presents the modern data on the pelvic adhesions' etiology and pathogenesis at women of reproductive age. Pelvic adhesion is a dynamic differentiated cell vascularized structure. Development of an active inflammatory process, which involving cells and proinflammatory mediators may be into a stage of tissue remodeling, collagen formation, that is the initial symptoms of adhesions. A vicious circle and a cascade of mutually supporting changes leads to adhesive disease and patients' disability.

Key words: adhesions, pelvis, reproductive age, etiology, pathogenesis.

Проблема спаечного процесса в малом тазу до настоящего времени остается особенно актуальной в гинекологии. Остаются неясными аспекты как патогенеза, так и профилактики и лечения. Важность изучения патогенеза спаечного процесса и возможностей профилактики и лечения с учетом новых данных бесспорна еще и потому, что частота трубно-перитонеального бесплодия в браке остается достаточно высокой. До настоящего момента количество исследований, посвященных изучению спаек малого таза как ткани,

а также биогенетических механизмов, способствующих их формированию, весьма ограничено. Возможно, понимание структуры спаек, особенностей их молекулярно-биологических характеристик станет основой для дальнейшего поиска новых патогенетических механизмов их образования и, соответственно, базой для разработки средств и мер профилактики.

Согласно данным ВОЗ, частота бесплодного брака составляет 10-15% всех супружеских пар. Анализ структуры причин бесплодия в браке указывает, что главное место



среди женских факторов бесплодия занимают трубно – перитонеальные формы, частота которых достигает 30-70% [1,2,3,4].

Рядом исследователей доказано, что возникновение спаек в малом тазу и брюшной полости обусловлено не только перенесенными оперативными вмешательствами, но и воспалительными заболеваниями и эндометриозом [4,5,6]. Большинство работ посвящены изучению послеоперационных спаек, а также спаек, ассоциированных с эндометриозом. Однако в литературе практически отсутствуют научные работы, связанные с изучением перитонеальных тазовых спаек, возникающих в результате воспалительных заболеваний органов малого таза.

В гинекологии эта проблема является особенно актуальной. Во-первых, наличие спаек приводит к развитию кишечной непроходимости, бесплодия и формирования хронической тазовой боли. Во-вторых, спаечный процесс обуславливает большое количество хирургических осложнений. В-третьих, эти осложнения требуют высокой мобилизации хирургических ресурсов клиник. В-четвертых, все эти негативные последствия спаек увеличивают экономические затраты при оказании помощи таким пациентам [7, 8].

Комплексность механизмов формирования спаек, ограниченность понимания патогенетических основ их возникновения приводит к тому, что до настоящего времени остается нерешенным вопрос полноценной их профилактики.

При наличии эндометриоза спаечный процесс в малом тазу наблюдается, главным образом, при 3-4 его степени. При этом отмечается наличие спаек между яичниками, задним листком широкой связки матки, маточными трубами (с нарушением их анатомической проходимости) и частичная или полная облитерация позадиматочного пространства. При этом проблемой является не только клинические проявления спаечного процесса (хроническая тазовая боль, диспареуния, дисменорея, нарушение функции кишечника и другие), но и его рецидив после лапароскопического адгезиолиза, а также невозможность его прогнозирования [9].

Важным моментом в образовании спаек является инфекция, которая проникает в брюшную полость различными путями: во время операции, в случае ее ранения, половым, гематогенным или лимфогенным путем. Восходящая генитальная инфекция — основной фактор бесплодия, а также эктопической беременности вследствие воспалительных заболеваний придатков матки и возможности их рецидива. Как правило, бесплодие у данной категории женщин обусловлено формированием именно перитонеальных тазовых спаек. При этом само по себе оперативное вмешательство по поводу внематочной беременности также является фактором возникновения спаечного процесса [10].

Подробно история учения о послеоперационных спайках изложена в книге «Послеоперационные спайки» [11]. Унифицированный патогенетический механизм этиологии образования внутрибрюшных спаек основан на том, что внешние факторы, приводящие к травме брюшины, ее абразии и ишемии, стимулируют местную депрессию активности тканевого активатора плазминогена. И именно эта депрессия фактора, ответ-

ственного за «очищение» брюшины от фибрина, приводит к увеличению времени его присутствия в брюшной полости до момента формирования спаек на третьи сутки после операции. По мнению автора, именно такое длительное угнетение перитонеального фибринолиза является унифицированным механизмом формирования спаек. Эта теория стала основополагающей в учении о спаечном процессе, она постоянно дополняется и модифицируется современными авторами [9,10]. Однако патогенетический механизм формирования спаек при воспалении и эндометриозе не совсем соответствует данной теории и требует дальнейшего изучения.

Известно, что формирование тазовых спаек связано с воспалением, которое обусловлено операциями или инфекционными факторами [12,13]. Для лучшего понимания связи между инфекционным процессом (воспалением) и повреждением маточных труб и формированием спаек было исследовано выделение и регуляция отдельных цитокинов в маточных трубах и перитонеальной жидкости. На сегодня неизвестно, причиной или следствием спаечного процесса является повышение провоспалительных интерлейкинов.

Достаточно частой причиной формирования трубного бесплодия остаются внутриматочные манипуляции (искусственные аборты, диагностические выскабливания стенок полости матки, гидротубации, осложнения после использования внутриматочной спирали).

Факторами, которые приводят к возникновению бесплодия после проведения внутриматочных манипуляций, является активация воспалительного процесса органов малого таза и травматизация базального слоя эндометрия во время проведения манипуляций [14]. Раневая поверхность на слизистой оболочке матки может возникать при проведении внутриматочных манипуляций, снижение показателей местного иммунитета, восходящее инфицирование в процессе проведения манипуляций — это только некоторые факторы, способствующие развитию местного воспалительного процесса, эндометрита. Локальный воспалительный процесс может распространяться на более глубокие слои матки с восходящим инфицированием маточных труб и брюшины малого таза, формированием гидросальпинксов, сактосальпинксов, вплоть до развития пельвиоперитонита и формированием выраженных спаечных сращений в малом тазу с вовлечением маточных труб.

Сравнительный анализ морфологической структуры показал, что в случае воспалительных заболеваний придатков матки увеличивается удельный вес соединительной и уменьшается объем мышечной ткани, а также количество интрамуральных сосудов и функционально активных элементов микроциркуляторного русла в стенке маточной трубы. В эксперименте на фоне возможного снижения соотношения мышечной и соединительной ткани, возникновение локальных нарушений микроциркуляции у подопытной собаки отмечено снижение содержания кислорода и нарушения транспортной функции рогов матки, морфологически сходных с маточными трубами человека. Возбудители оппортунистических урогенитальных инфекций и морфологические изменения, обнаруженные в стенке



маточной трубы при внематочной беременности, подобны в случае хронического воспаления придатков матки, установленного в эксперименте при нарушении транспортной функции рогов матки после перенесенного воспалительного процесса [15,16].

Брюшина, как известно, не имеет собственных сосудов, и кровоснабжение осуществляется за счет того органа, который она покрывает. Универсальной физиологической реакцией брюшины на повреждение или деструкцию является процесс образования спаек [16].

В случае повреждения брюшины возможны два варианта ее заживления. При первом происходит ее нормальная физиологическая репарация, при втором — формирование спаек.

Механизмы, с помощью которых происходит реэпителизация поврежденной брюшины, недостаточно изучены. Доказано, что в перитонеальной жидкости присутствуют свободно флотирующие мезотелиальные клетки, количество которых существенно возрастает в результате повреждения брюшины. Перитонеальная жидкость содержит также большое количество воспалительных клеток, в частности, макрофагов, которые, как считалось ранее, могут трансформироваться в мезотелиальные клетки в случае необходимости восстановления травмированной поверхности. Исследованиями последних лет опровергнуто данное утверждение [5,16,17,18]. Однако доказано наличие митогенной активности макрофагов, которые способны «привлекать» флотирующие мезотелиальные клетки к месту повреждения:

- рост за счет периферических мезотелиальных клеток;
- трансформация тотипотентных мезенхимальных клеток или клеток крови;
- трансплантация свободно флотирующих мезотелиальных клеток от смежных, соседних структур;
- трансформация клеток перитонеальной жидкости.

Как известно, сразу после повреждения брюшина инфильтрируется воспалительными клетками, затем начинается высвобождение провоспалительных цитокинов и запускается каскад процессов, приводящих к формированию временного фибринового матрикса, необходимого для нормального заживления. В случае, если в течение последующих 3-5 дней фибринолиз не происходит, фибробласты, секретирующие коллаген, инфильтрируют внеклеточный матрикс с формированием коллагена и фибронектина. Параллельно начинается формирование васкулярных структур (артериол, венул и капилляров). Данный каскад механизмов и приводит к образованию плотной фиброзной ткани (спайки).

Согласно оригинальным данным, в спайках, локализованных в полости малого таза, толстые пучки коллагеновых волокон лежат параллельно друг другу и представлены коллагеном 2-го типа, коллаген 1-го, 3-го и 4-го типов в них отсутствует. Они обильно васкуляризованы и иннервированы, тогда как в спайках, соединяющих петли кишечника, брюшину сальника с париетальной брюшиной или брюшиной переднего свода,

коллагеновые волокна более тонкие, не образуют упорядоченных параллельных структур и состоят из смеси коллагена 2-го и 3-го типов. Кровеносные сосуды в них немногочисленны. Распределение компонентов спаек, связывающих различные органы, изучено недостаточно. По данным многих авторов, спайки в верхнем этаже брюшной полости имеют четкие зоны демаркации между жировой и фиброзной тканью, тогда как тазовые спайки больше представлены фиброзной тканью [5,6].

Ведущим фактором в формировании спаек в настоящее время признается гипоксия. Исследования *in vitro* показали, что нормальные фибробласты брюшной полости в условиях гипоксии приобретают характерные фенотипические черты фибробластов, выделенных из внутрибрюшных спаек [18,19].

Гипоксия — фундаментальный биологический процесс, необходимый для адаптации живого организма в различных жизненных и биологических ситуациях. Каждый биологический объект обладает чувствительностью и способностью отвечать на снижение кислорода (гипоксию). Ответ организма в условиях гипоксии так же, как и ответ на другие физиологические стимулы, может быть как острым, так и хроническим. Острый ответ продолжается секунды и минуты, при этом в процесс вовлекается посттрансляционная модификация протеинов или других макромолекул путем редукции-окисления, фосфорилирования-дефосфорилирования и др. Хронический ответ, длящийся минуты и часы, включает в себя активацию индуцированных гипоксией факторов транскрипции, определяющих экспрессию множества генов, кодирующих продукцию ферментов, транспортных молекул и факторов роста. Несмотря на существенный прогресс в изучении реакции организма на гипоксию на физиологическом, клеточном и молекулярном уровнях, точные механизмы, определяющие концентрацию кислорода в многоклеточных организмах, до настоящего времени остаются неизвестными. Неизученными остаются чувствительные к гипоксии молекулы и механизмы взаимодействия между сенсорами и эффекторами. Одной из моделей чувствительности к кислороду является участие гемического протеина, способного обратимо связывать кислород, или продукция кислород-реактивной разновидности НАДФ-Н-оксидазы и митохондрий. Полноценная характеристика сигнальной системы гипоксии сможет объяснить неодинаковую чувствительность к гипоксии различных типов клеток и классифицировать клеточные ответы на разные уровни гипоксии.

Нейтрофилы, макрофаги и фибробласты, необходимые для репарации поврежденной поверхности, нуждаются в гликолизе для пополнения энергетических запасов. Лактат, формирующийся в условиях гипоксии, является важным стимулом синтеза коллагена и важнейшим механизмом заживления ран.

Основными механизмами, нарушение которых приводит к патологической форме заживления брюшины, то есть к формированию спаек, являются инфламация, пролиферация и иннервация [16,18,19].

Этиологические факторы, принимающие участие в формировании спаек у больных после операции, достаточно разнообразны [7,11,12,16]. Пусковым моментом



этого процесса является механическое вмешательство хирургическими инструментами, тупферами, марлевыми салфетками, резиновыми перчатками. Оставленные тампоны и дренажи также приводят к образованию спаек. Существуют данные о том, что даже полихлорвиниловый ирригатор вызывает воспалительный процесс в брюшине с появлением нейтрофильной реакции, однако непродолжительной по времени и не способствующей увеличению образования спаек. Установлено, что контакт брюшины во время операции с различными химическими веществами, такими как спирт, йод, раствор Люголя, вазелиновое масло, глицерин усиливает асептическое воспаление, тем самым способствуя образованию спаек.

Во время лапаротомии довольно часто заносятся различные инородные тела (лигатуры, марлевые нити, тальк), вызывая при этом воспалительную реакцию, образование гранулем и, как следствие, спаек.

Экспериментально доказано и клинически подтверждено, что спайки чаще образуются на участках брюшины, где есть шовный материал. Шелк, лавсан не рассасываются, а инкапсулируются, не вызывая при этом большой перифокальной реакции, но иногда вокруг них также наблюдается образование спаек. Дакрон, викрил, монокрil менее обладают антигенными свойствами, устойчивы относительно инфекции в ране и рассасываются с минимальной реакцией тканей. Количество и частота образования спаек зависят не только от вида шовного материала, но и от его диаметра. Отрицательно на брюшину также действует воздух, высушивающий ее при вскрытии брюшной полости. Брюшина соприкасается с воздухом, в котором парциальное давление паров воды значительно ниже, чем в брюшной полости, это приводит к ее высыханию и одновременному охлаждению.

Главной причиной возникновения спаек является гипоксия тканей и, как следствие, нарушение метаболизма в них. С точки зрения гипоксии, как фактора, вызывающего энергетический дефицит, происходит подавление всех метаболических процессов и она является моментом, который лимитирует образование спаек, а не индуцирует процесс их образования.

Значительная роль в процессе образования спаек отводится ишемии тканей. В клинической практике разрастание спаек часто обнаруживается вокруг опухолей, сдавливающих соседние ткани, после операций по поводу странгуляционной кишечной непроходимости с нарушением брыжеечного кровоснабжения. Кровь и кровяные сгустки, которые не были удалены во время операции, способствуют развитию фибропластического процесса, тогда как другие исследователи предлагают использовать кровь в качестве профилактического средства спайкообразования.

Внедрение лапароскопической хирургии дало надежду на то, что образование спаек после применения этого наименее травматичного вида оперативного вмешательства может быть сведено к минимуму [20]. По данным Operative Laparoscopy Study Group [14], образование новых спаек после оперативной лапароскопии происходит только в 12% случаев по сравнению с 50-93% после лапаротомных операций. Однако даже

применение миниинвазивных лапароскопических технологий хоть и уменьшает частоту спайкообразования, но не позволяет полностью избежать формирования спаек, вероятность образования которых увеличивается с расширением объема адгезиолизиса при оперативной лапароскопии. Разъединение перитонеальных спаек приводит к повторному их образованию как в местах предварительного адгезиолизиса, так и в местах, где они до этого отсутствовали (спайки *de novo*), даже после лапароскопического вмешательства [21].

К редким причинам образования перитонеальных тазовых спаек принадлежит эндосальпингиоз — эктопия реснитчатого эпителия маточных труб на париетальной и висцеральной брюшине, сальнике, матке, кишечнике. Частота этого заболевания у женщин репродуктивного возраста составляет 12,5% [7,10]. Перитонеальные тазовые спайки оказываются у 53% больных с этой патологией. Хотя этиология эндосальпингиоза остается до конца не выясненной, считается, что ведущую роль в развитии данной патологии играют воспалительные процессы и предыдущие хирургические вмешательства на маточных трубах.

Основные исследования посвящены изучению механизмов формирования именно послеоперационных спаек, но не уделяется достаточного внимания формированию перитонеальных тазовых спаек как результата воспалительных заболеваний органов малого таза. При этом механизм формирования спаек одинаков во время действия различных этиологических факторов формирования спаечного процесса.

Представляют определенный интерес работы, в которых показана прямая зависимость между распространенностью послеоперационного спаечного процесса и интенсивностью операционной травмы [4,7,11,12,13]. Однако максимальный уровень послеоперационного спайкообразования был достигнут в эксперименте на животных с удаленными яичниками и недостаточностью половых стероидов, что позволяет предположить их возможное участие в процессе адгезиогенеза.

Выдвинуто предположение, что существует генетическая предрасположенность к спайкообразованию, характеризующаяся чрезмерным репаративным ответом на повреждение и воспалительным процессом, устойчивостью к апоптозу, нарушением активности факторов роста и гормональным воздействием. Это приводит к повышению частоты спайкообразования, трубной окклюзии и трубного бесплодия [2,3].

Из повреждающих факторов, которые приводят к спайкообразованию, выделяют следующие:

- механическую травму брюшины при рассечении, просушивании марлевыми салфетками;
- физические факторы — высушивание брюшины воздухом, воздействие высоких температур при электрокоагуляции, лазерном излучении, использовании горячих растворов;
- инфекционные факторы, вызывающие развитие местного и генерализованного воспаления брюшины;
- имплантационный фактор — асептическое воспаление брюшины вследствие присутствия в брюшной полости дренажных трубок, нерас-

сасывающегося шовного материала, марлевых тампонов, талька с перчаток, кровоизлияний и гематом;

- химические факторы — использование во время операции веществ, вызывающих химический ожог и асептическое воспаление брюшины, а именно йода, спирта, концентрированных растворов антибиотиков и др.

Повреждение или воспаление брюшины запускает каскад реакций, приводящих к образованию спаек. До сих пор нет единого мнения о патологических процессах, происходящих в организме в ответ на повреждение брюшины. Адгезивные свойства мезотелия брюшины находятся в реципрокных отношениях с антиадгезивными свойствами. Под адгезивными свойствами мезотелия следует понимать способность мезотелия брюшины быстро закрывать раны брюшной полости. Снижение адгезивных свойств брюшины приводит к генерализации воспалительного процесса в брюшной полости (к различным видам перитонита). Физиологическая реакция брюшины на повреждение представляет собой процесс спайкообразования, направленный на ограничение участка повреждения.

Потеря мезотелием брюшины антиадгезивных свойств приводит к образованию спаек между париетальным и висцеральным её листками. Эти сращения называют спайками.

Процессы заживления ран брюшины обусловлены, в первую очередь, репаративными изменениями, течение которых определяется на молекулярном, субклеточном, клеточном, тканевом и органном уровнях, что приводит к максимальному восстановлению анатомической структуры при минимальных функциональных потерях. То есть, лечение и профилактика спаечного процесса должны быть патогенетически обоснованными.

Согласно классической теории (рис. 1), подтвержденной экспериментами и патологоанатомическими исследованиями, травма брюшины приводит к экссудации фибриногена с последующим образованием фибриновых сращений в брюшной полости, куда проникают фибробласты, способствуя превращению этих сращений в фибриновые спайки [15]. Одним из главных правил профилактики спаек всегда была тщательная перитонизация операционной раны. Однако последующие исследования показали, что простое травмирование не всегда приводит к образованию фибриновых спаек, а большие травмированные участки брюшины заживают в те же сроки, что и маленькие. Было доказано, что при наложении швов на травмированную поверхность и перитонизации оперируемого органа, многочисленные спайки образуются чаще, чем в случае незашитой раны брюшины.

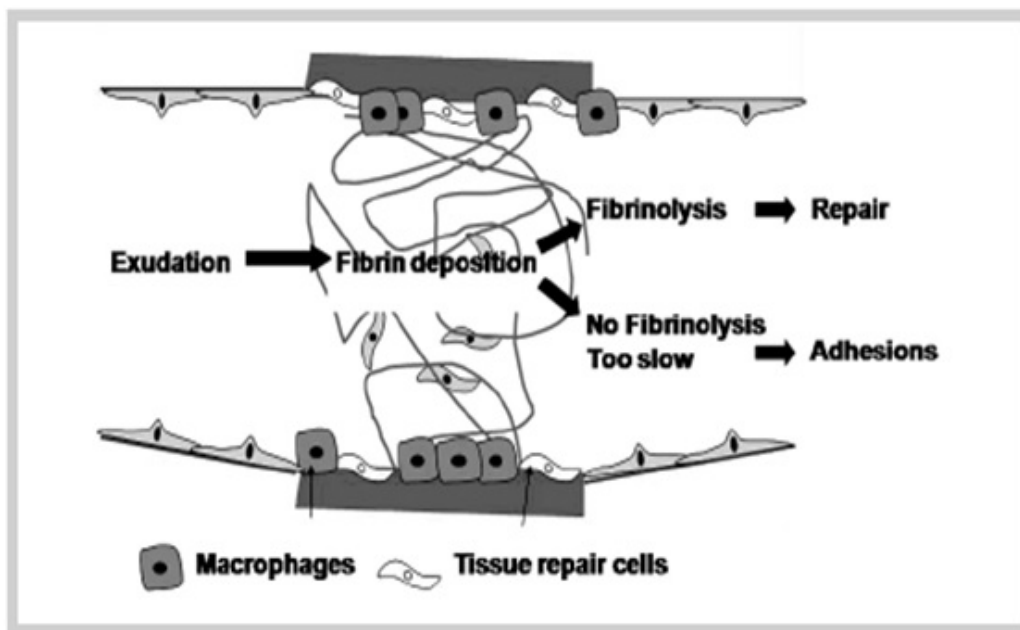


Рис. 1. Классическая модель формирования спайки как локального процесса: травма - экссудация - отложение фибрина - фибринолиз - заживление с привлечением макрофагов и клеток заживления (по R. Koninckx и соавт., 2013).

В результате травмы брюшины образуются фибриновые спайки. При нормальной фибринолитической активности это приводит к образованию неустойчивых фибрин-организаций, то есть к временным фибриновым спайкам. А в случае сниженной фибринолитической ак-

тивности происходит разрушение фибрина, рост фибробластов и капилляров и образование постоянных фибриновых спаек [11].

Основной причиной образования спаек является травма брюшины (рис. 2).

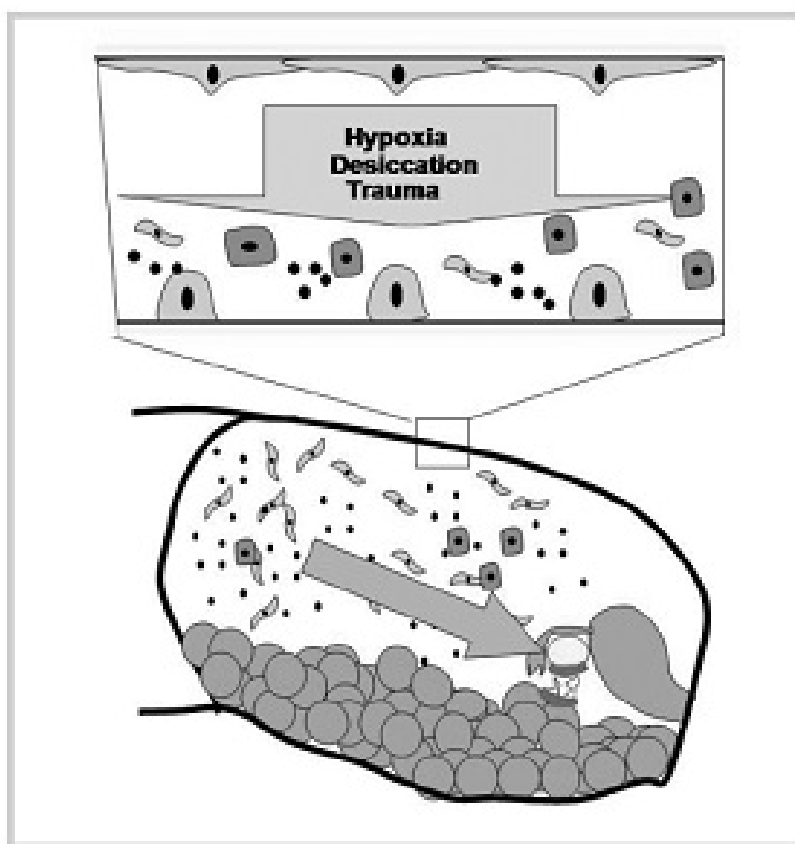


Рис. 2. Современная модель формирования спайки (по R. Koninckx и соавт.). Плоские мезотелиоциты отвечают на травму рефракцией, обнажая межклеточный матрикс.

Перитонеальная жидкость немедленно усиливает образование спаек в зоне поражения.

С первой минуты на месте повреждения брюшины появляется серозно-фибринозный экссудат, в котором находятся различные клеточные элементы — полиморфноядерные лейкоциты, активизированные макрофаги и другие. Из экссудата выпадает фибрин, и поврежденная поверхность брюшины покрывается фибрином. В конце второго дня на брюшине можно наблюдать нежные фибриновые образования. Во время соприкосновения поврежденных участков брюшины происходит их склеивание за счет нитей фибрина. В толще новообразованной ткани на 3-5 сутки появляется большое количество аргирофильных волокон, образующих густую сеть. С ростом количества коллагеновых волокон, наступает фаза ремоделирования соединительной ткани. Молодая соединительная ткань превращается в спаечную, которая характеризуется плотностью и относительной простотой строения. В соединительнотканном регенерате появляются эластичные волокна, которые беспорядочно располагаются, анастомозируя друг с другом и образуя широкопетлистую сеть, что и определяет ее эластичные свойства. Однако в дальнейшем, в случае неглубокого повреждения брюшины подобные отложения фибрина могут подвергаться рассасыванию и склеенные поверхности под влиянием перистальтики могут разойтись. Если повреждение брюшины было более глубоким ихватило слои более глубокие, чем пограничная мембрана, то заживление брюшины происходит по типу вторичного натяжения.

В подобных случаях на поверхности дефекта брюшины образуется хорошо васкуляризованная грануляци-

онная ткань, между нитями фибрина появляются коллагеновые волокна, которые расположены соответственно направления натяжения. В спайках появляются многочисленные анастомозы венозных сосудов и нервные волокна. Спайки, возникшие таким образом, рассасыванию не поддаются.

В ответ на операционную травму в перитонеальной жидкости происходят определенные обратные изменения ее цитологического и белкового состава, которые зависят от распространенности нанесенной операционной травмы. При этом отмечена взаимосвязь восстановления резорбционной функции брюшины с формированием белкового субстрата сращений и их последующей организации с помощью воспалительных клеточных коопераций.

Изучению различных факторов, которые способствуют образованию спаек, посвящены многочисленные исследования как отечественных, так и зарубежных авторов. Спаечный процесс является результатом срыва нормального течения воспалительно-репаративных процессов, о чем могут свидетельствовать факторы местной резистентности (фагоцитарная активность нейтрофилов, ИЛ-1 и 6 и др.) [18,19].

По мнению В. А. Липатова и соавт., в повреждении брюшины можно выделить пять фаз адгезиогенеза при повреждении брюшины [22]. Первой является реактивная фаза (первые 12 часов) — клинически и морфологически характеризуются признаками шока, имеет место повреждение брюшины. Следующей является фаза экссудации (1-3 суток). Процессы экссудации преобладают над другими процессами воспаления. Повышается про-



ницаемость сосудистого русла, что способствует выходу в свободную брюшную полость перитонеальных малодифференцированных полипотентных клеток, клеток воспаления и жидкой части крови, содержащей фибриноген. После чего наступает фаза адгезии (3 сутки) выпадение фибрина на поврежденных поверхностях, их склеивание. Полипотентные клетки забрюшинного экссудата дифференцируются в фибробласты, продуцирующие коллаген.

Следующей фазой является фаза молодых сращений (7-14 сутки). Образуются рыхлые спайки, содержащие недостаточное количество коллагена. Происходит новообразование сосудов в спайке и миграция в нее гладкомышечных клеток. После чего наступает фаза зрелых сращений (14-30 суток). Образуются плотные соединительнотканые спайки за счет продукции и уплотнения коллагена, редукция капиллярного русла, перикалировка сосудов.

В клинической практике в течение спаечного процесса в малом тазу выделяют три последовательные фазы: фаза воспаления (период сосудистых изменений и период очищения раны), фаза регенерации, фаза организации спаек.

В первой фазе спаечного процесса изменяется проницаемость сосудов с последующей экссудацией, происходит миграция лейкоцитов и других клеточных элементов, наблюдается набухание коллагена и синтез связующего вещества, имеет место ацидоз за счет кислородного голодания тканей. В первой фазе вместе с экссудацией происходит и всасывание (резорбция) продуктов распада тканей. Вторая фаза (фаза регенерации) характеризуется формированием соединительной ткани с новообразованными капиллярами. Третья фаза — фаза организации спаек, во время которой нежная соединительная ткань постепенно трансформируется в плотную рубцовую.

Этиологические причины спайкообразования разнообразны. В связи с этим целесообразно говорить о полиэтиологичности образования спаек. Правильная и адекватная диагностика, лечение и профилактика спаечного процесса в малом тазу невозможны без знания патогенетически обусловленных местных изменений и закономерностей течения патологических процессов.

В рамках классических представлений пусковым моментом образования спаек, как отмечалось выше, является повреждение (инфекционное, механическое, термическое, химическое и др.) брюшины, которое приводит к ишемии, что вызывает снижение местной фибринолитической активности ткани с последующей воспалительной реакцией. В патогенезе местных нарушений, развивающихся при механических повреждениях, участвуют многочисленные биологически активные вещества: активные формы кислорода, продукты перекисного окисления липидов, цитокины, продукты распада и полураспада белков, жиров и углеводов, медиаторы воспаления, протеолитические ферменты, факторы калликреин-кининовой системы, системы свертывания крови и другие. В результате их сочетанного действия развиваются нарушения микроциркуляции, повышается проницаемость сосудов, появляется отек тканей, развивается ацидоз.

Воспалительная реакция после травмы брюшины регулируется с участием эндогенных химических медиаторов с активацией систем кининов, компонентов комплемента, простагландинов и систем свертывания крови под контролем иммунокомпетентных клеток. При этом происходит выпотевание серозно-геморрагического экссудата через поврежденную поверхность брюшины, коагуля-

ция белковых компонентов и образование фибриновых сращений между органами брюшной полости.

Если фибринолитическая активность брюшины сохранена, то в течение 24-72 часов после операции происходит лизис фибриновых сращений и нормальное заживление брюшины. При пониженной фибринолитической активности брюшины фибриновые сращения между органами брюшной полости персистируют и за счет накопления в них фибробластов и прорастания капилляров переходят в фиброзные соединительнотканые спайки.

Эндометриоидное повреждение ткани в большинстве случаев вызывает мобилизацию иммунной защиты, что ведет к формированию фибриновых сращений между прилегающими структурами, прикрывающие дефект брюшины. Если фибринолитическая активность нормальная, то фибриновые сращения лизируются в течение 72-96 часов после повреждения. Параллельно с этим клетки соединительной ткани обеспечивают восстановление мезотелия.

Таким образом, через 5 дней после повреждения одноклеточный слой мезотелия покрывает поврежденную область. В случае угнетения фибринолитической активности брюшины фибробласты будут мигрировать, пролиферировать и формировать фибриновые спайки с отложением коллагена и пролиферацией сосудов.

Существуют и другие теории патогенеза формирования спаек.

Так Г. А. Женчевский (1989) считает, что существует повышенная склонность к спайкообразованию (аутоиммунный компонент при воспалении брюшины или сенсibilизация организма антигенами, которые попадают извне) [23]. В случае хронического воспалительного процесса из-за гипоксии возникает дистрофия тканей брюшины. Видоизмененный белок приобретает свойства антигена, к которому организм производит аутоантитела. Появление фибриновых сращений между органами — это результат проявления патоиммунного компонента в воспалении брюшины. Таким образом, образование спаек — это проявление реакции гиперчувствительности замедленного типа.

Общеизвестно, что в зависимости от вида возбудителя результат воспалительного процесса сопровождается большей или меньшей частотой и распространенностью спаечного процесса. Многочисленными сравнительными исследованиями также доказано, что макрохирургические оперативные вмешательства вызывают выраженный спаечный процесс чаще, чем микрохирургические вмешательства [1,4,11,14,23,24].

Данные о наличии индивидуальной склонности людей к образованию спаек довольно противоречивы. Так, А. Г. Земляной и соавт. (1985) считают, что появление спаек зависит от правильности выполнения основных технических приемов во время операции, распространенности воспалительного процесса или тяжести травмы. Устранение этих моментов является профилактикой спаек и спаечной болезни, а индивидуальная предрасположенность организма не играет никакой роли. По мнению А. А. Мынбаева (1997), патофизиологические механизмы образования послеоперационных спаек обусловлены действием трех групп факторов: механических, адгезивных и гуморальных [11].

К механическим факторам исследователи относят: чужеродные материалы (узлы нитей, дренажные трубки и др.), «шероховатость» поверхности оперируемого органа



вследствие некротических бляшек, обугливание тканей. Эти факторы вызывают локальное замедление перистальтики органов брюшной полости.

К адгезивным факторам относятся выпотевание и коагуляции серозно-геморрагического экссудата, кровотечения и наличие сгустков крови, локальное снижение фибринолитической активности ткани и перитонеальной жидкости, повышение свертывающей и антифибринолитических потенциалов перитонеальной жидкости. Адгезивные факторы создают условия в брюшной полости для образования и персистирования фибринозных сращений.

К гуморальным и клеточным факторам относятся иммунокомпетентные клетки, белки, медиаторы воспаления и биологически активные вещества (БАВ). Обнаружена также длительная активность перитонеальных фагоцитов и избыточное накопление свободных радикалов кислорода в перитонеальной жидкости. Эти результаты коррелируют с данными, полученными во время цитологического и ультраструктурного исследования перитонеальной жидкости, которые выявили в течение длительного времени высокое содержание полиморфноядерных лейкоцитов, высокие концентрации высокоактивных макрофагов и активированных тучных клеток при низком содержании резидентных макрофагов, наблюдающихся в случаях образования грубых послеоперационных спаек [25].

В настоящее время известно около 100 БАВ (медиаторов воспаления, цитокинов, интерлейкинов, интерферонов). Ведущая роль в регуляции активности и синхронизации действия иммунокомпетентных клеток принадлежит растворимым факторам межклеточного взаимодействия — цитокинами. Они участвуют в активации воспалительного процесса (провоспалительные цитокины), привлекают клеточный инфильтрат (хемокины), регулируют рост, пролиферацию и дифференцировку клеток (факторы роста), останавливают воспаление (противовоспалительные цитокины).

Доказано, что цитокины — это низкомолекулярные белковые регуляторные вещества, продуцируемые клетками и способны моделировать их функциональную активность. При физиологическом состоянии спектр их узкий, но при стрессе, воспалении, повреждениях значительно увеличивается количественный и качественный состав цитокинов, обладающих как местной, так и дистанционной активностью.

Цитокины продуцируются различными клетками: эндотелиоцитами, кератиноцитами, фибробластами, макрофагами, нейтрофилами, лимфоцитами, тромбоцитами, стромальными и другими клетками.

Действие их реализуется сетевым принципом, то есть информация, которая передается клеткой, находится не в индивидуальном пептиде, а в наборе регуляторных цитокинов. При этом цитокины действуют или в отношениях синергизма или антагонизма, каскадно индуцируют продукцию друг друга, трансмоделируют поверхностные рецепторы к другим медиаторам.

Стимулирующее или ингибирующее действие цитокинов осуществляется с помощью связывания их с большим количеством рецепторов на поверхности клеток. Количество рецепторов цитокинов на клетке-мишени

значительно колеблется в зависимости от вида цитокина (от 100 до 100 000).

Одни и те же цитокины могут выполнять различные функции. Этот феномен объясняется плейотропностью и полифункциональностью действия цитокинов, а также множеством клеток-мишеней, на которые они действуют. Также очевидно, что различные цитокины могут выполнять одну функцию. В начале 80-х годов в экспериментах исследовано влияние лимфокинов (интерлейкина, интерферонов) на процессы регенерации органов и тканей. В дальнейшем иностранными исследователями Т. Fahcy (1991), J. G. Robertson (1996), показана роль лимфокинов в регуляции функции фибробластов. Оказалось, что нарушение секреции цитокинов может быть основной причиной, которая приводит к развитию тяжелого воспалительного процесса и замедленной регенерации тканей [26, 27].

В настоящее время ни у кого не вызывает сомнения то, что использование комплекса цитокинов заданной специфичности, а не отдельных пептидов дает возможность более разносторонне диагностировать репаративные процессы. Иммунокорректирующее действие цитокинов может быть направлено на клетки, участвующие в воспалении (моноклеарные и полиморфноядерные фагоциты, Т-лимфоциты и др.), в регенерации (фибробласты, эндотелиальные клетки и др.), в развитии иммунного ответа [28].

Возможны как минимум три варианта заживления раны: нормальное, замедленное и с образованием гипертрофических спаек. Иммунные факторы необходимы для всех вариантов заживления. При сбалансированном соотношении регенерации и воспаления происходит оптимальное заживление. При иммуносупрессивном состоянии нарушаются регенераторные процессы, развиваются воспалительные реакции, раны заживают с частыми осложнениями. При третьем варианте образуются гипертрофические спайки с активацией локальных клеточно-опосредованных реакций, повышается экспрессия HLA-DR-молекул на фибробластах, спаянная ткань инфильтрируется клетками с рецепторами к ИЛ-2, накапливаются CD 1+ клетки Лангерганса.

Наибольшее значение в регуляции воспалительной реакции, а также саморегуляции репаративных процессов в ране имеют группы цитокинов, продуцируемых макрофагами, нейтрофилами, моноцитами. Можно утверждать, что результат спайкообразования определяется совокупностью межклеточных взаимодействий лимфоцитов, макрофагов, фибробластов, эндотелиоцитов и других клеток через прямые рецепторные и медиаторные контакты по принципу саморегуляции (Рис. 3) [29, 30].

Важную роль на ранних этапах играют тромбоциты, генерируя тромбосаны и тромбоцитарный активирующий фактор. Они действуют на нейтрофилы, эозинофилы, макрофаги, активируя их хемотаксис, агрегацию, продукцию супероксидных анионов, лейкотриенов и монокинов на эндотелий и гладкие мышцы сосудов, а также на сами тромбоциты.

Тромбоциты продуцируют также факторы, которые усиливают пролиферацию и хемотаксис фибробластов в область повреждения: тромбоцитарный фактор роста фибробластов (PDGF), трансформирующий фактор роста β (TGF β), пептид, активирующий соединительную ткань (CTAP-3) и др.

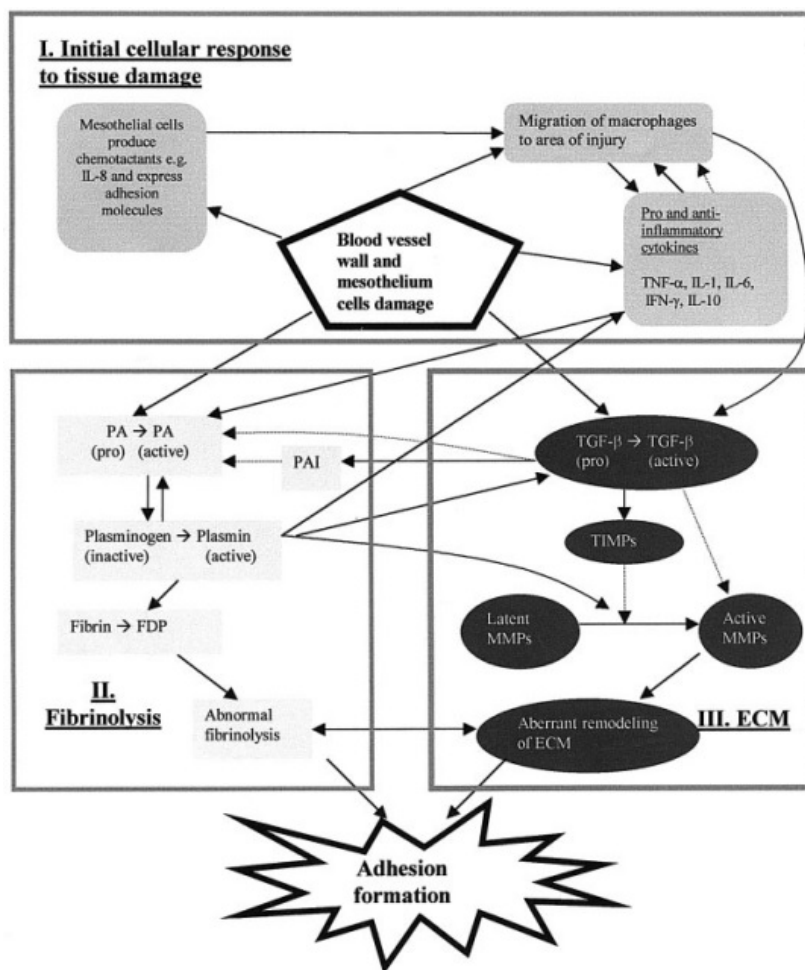


Рис. 3. Резюме трех важных путей (по Y. C. Cheong и соавт.), ведущих к образованию спаек: (I) первоначальный клеточный ответ на повреждение ткани; (II) фибринолиз и (III) компоненты ЕСМ - внеклеточного матрикса. Сплошные стрелки: стимулирующее действие; пунктирные стрелки: тормозное действие. ЕСМ - внеклеточный матрикс; MMP - металлопротеиназа матрикса; TIMP - тканевой ингибитор металлопротеиназы; PA- активатор плазминогена; PAI - ингибитор активатора плазминогена; FDP - продукты деградации фибрина; TNF- α - фактор некроза опухоли- α ; IFN- γ - интерферон- γ ; IL - интерлейкин.

Наименее изучена в настоящее время роль гранулоцитов в репаративных процессах. Установлено, что гранулоциты чувствительны к активации различными гуморальными и клеточными факторами. В то же время, продукты стимулированных нейтрофилов активируют систему комплемента, хемотаксис, взаимодействуют с IgG и IgA, калликреин-кининовой системой, системами свертывания и фибринолиза, фактором Хагемана, производными арахидоновой кислоты.

При взаимодействии нейтрофилов с лимфоцитами происходит выделение последними факторов торможения миграции нейтрофилов, усиление их бактерицидности, стимуляция кислородного метаболизма.

Нейтрофилы взаимодействуют с тучными клетками, вызывая при этом их дегрануляцию. Путем высвобождения антимикробных полипептидов, катепсина, эластазы, дефенсина, протегринов, профенина нейтрофилы модулируют активность тромбоцитов.

В последние годы появились немногочисленные свидетельства, касающиеся взаимоотношения нейтрофилов с макрофагами [31,32]. На раннем регенеративном этапе найдены контакты между этими клетками. В кооперации

с нейтрофилами макрофаги осуществляют бактерицидную функцию и функцию детоксикации, освобождают ткань брюшины от продуктов распада клеток и межклеточного матрикса путем фагоцитоза и внеклеточного лизиса с помощью секреции ферментов: коллагеназы, эластазы, нейтральных протеаз и кислых гидролаз.

Макрофаги, в свою очередь, в кооперации с Т- и В-лимфоцитами участвуют в иммунном ответе. Сочетание воспаления, регенерации, фиброза реализуется благодаря макрофагально-фибропластическим взаимодействиям, которые играют значительную роль в регуляции роста и инволюции спаечной ткани и основываются на обратной связи между распадом и синтезом коллагена.

Начиная с пролиферативных процессов, основную роль в росте и инволюции спаечной ткани в стромально-паренхиматозном взаимодействии играют фибробласты, выполняющие эффекторную и регуляторную функции. С помощью фиброкинов фибробласты создают стимулирующее или ингибирующее влияние на другие клетки, особенно на макрофаги. Фиброкины включают в себя колониестимулирующий фактор, фактор роста макрофагов, фактор угнетения миграции макрофагов, факторы, кото-



рые влияют на дифференцировку иммунных клеток, ИЛ-1, ИЛ-6 [33,34].

В настоящее время считается очевидным участие провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ФНО- α в формировании спаек перитонеальных органов. Существуют данные, свидетельствующие о значительном росте содержания ИЛ-1 и ФНО- α в перитонеальной жидкости и повышении уровня продукции этих цитокинов перитонеальными макрофагами у пациенток с острыми гинекологическими заболеваниями [35]. Учитывая высокий риск образования спаек при данных заболеваниях, можно утверждать, что повышенная продукция ИЛ-1 и ФНО- α при воспалении инфекционной или травматической природы коррелирует с ростом количества и тяжести спаек.

В отличие от ИЛ-1 и ФНО- α , о роли ИЛ-6 в процессе спайкообразования существуют противоречивые данные. Y. Cheong и соавт. (2002) считают, что ИЛ-6 участвует в формировании спаек, проявляя свойства провоспалительных цитокинов [33]. По некоторым данным, его концентрация не коррелирует с наличием и тяжестью перитонеальных спаек, тогда как другие авторы считают, что ИЛ-6 проявляет себя как противовоспалительный фактор на стадии завершения воспалительного процесса.

Противовоспалительной активностью обладает также и один из самых значимых иммуносупрессорных факторов — ИЛ-10, количество которого возрастает в перитонеальной жидкости больных на поздних стадиях бактериальной инфекции, и продукция которого фибробластами из спаек повышена по сравнению с нормальными перитонеальными фибробластами. Эти данные косвенно свидетельствуют об участии ИЛ-10 в подавлении перитонеального воспаления. Однако существуют данные и об отсутствии взаимосвязи между продукцией ИЛ-10 и процессом спайкообразования. Наличие подобных противоречий указывает на то, что механизм прекращения воспалительной реакции, способной вызвать образование спаек, является до конца неизученным [35].

Проведенный систематический анализ современных молекулярных и биологических данных показал, что ответная реакция брюшины на различные раздражители составляет основу патологического процесса, приводящего к образованию спаек. Спайка малого таза — это дифференцированная динамическая клеточная васкуляризованная структура. Природа брюшины и ее адаптационные возможности согласуются с ее ролью ткани, способной защищать внутренние органы. В то же время, развитие активного воспалительного процесса с участием клеток и провоспалительных медиаторов может переходить в стадию тканевого ремоделирования, формирования внеклеточного коллагена, то есть начальных признаков спаек. Наличие воспалительной реакции на брюшине сопровождается глубокими пролиферативными изменениями, закрепление которых усиливает глубину поражений, развитие патологии, хронизации и нарушения жизненно важных органов. Возникновение порочного круга и каскада взаимно поддерживающих изменений в итоге приводит к спаечной болезни и инвалидизации больных.

Представленный обзор литературы свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения механизмов образования перитонеальных спаек на молекулярном уровне. Лабораторные возможности сегодня позволяют исследовать биологические процессы на уровне паракринного взаимодействия цитокинов, факторов развития, хемокинов, протеаз и других, которые приводят к изменению воспалительного ответа организма, ремоделированию тканей — ключевым механизмам заживления ран, как в норме, так и в форме фиброза. Разработка нового комплекса мероприятий профилактики спаек органов малого таза, с акцентом на противовоспалительную составляющую, будет способствовать получению новых технологий в интересах пациентов и повышению эффективности профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adhesion awareness: a nationwide survey of gynaecologists / T. Meuleman, M. H. Schreinemacher, H. van Goor [et al.] / Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. - 2013. - Vol. 169. - P. 353-359.
2. Дубинская Е. Д. Состояние репродуктивной системы больных с тазовыми перитонеальными спайками и бесплодием / Е. Д. Дубинская, А. С. Гаспаров, С. К. Назаров [и др.] / Врач. - 2010. - № 7. - С. 43-45.
3. Дубинская Е. Д. Отдаленные результаты лечения пациенток с тазовыми перитонеальными спайками и бесплодием / Е. Д. Дубинская, А. С. Гаспаров, В. А. Бурлев [и др.] / Врач. - 2011. - № 1. - С. 53-56.
4. Ткачева Т. В. Проблемы бесплодия у женщин, перенесших лапаротомию / Т. В. Ткачева, И. Л. Ульянова / Рос. вестник акушера-гинеколога. - 2006. - № 6. - С. 61-63.
5. Бурлев В. А. Перитонеальные спайки: от патогенеза до профилактики / В. А. Бурлев, Е. Д. Дубинская, А. С. Гаспаров / Проблемы репродукции. - 2009. - № 3. - С. 36-44.
6. Гаспаров А. С. Тазовые перитонеальные спайки: этиология, патогенез, диагностика, профилактика / А. С. Гаспаров, Е. Д. Дубинская. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2013. - 168 с.
7. Pathogenesis, consequences, and control of peritoneal adhesions in gynecologic surgery / The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with the Society of Reproductive Surgeons / Fertil Steril. - 2013. - Vol. 99, № 6. - P. 1550-1555.
8. Herrmann A., De Wilde R. L. Adhesions are the major cause of complications in operative gynecology / Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. - 2015. - Vol. 15. - P. 193-195.
9. The role of the peritoneum in the pathogenesis of endometriosis / V. J. Young, J. K. Brown, P. T. Saunders [et al.] / Hum. Reprod. Update. - 2013. - Vol. 19, № 5. - P. 558-569.
10. Ergul E. Peritoneal adhesions: facing the enemy / E. Ergul, B. Korukluoglu / Int. J. Surg. - 2008. - Vol. 6. - P. 253-260.
11. Кулаков В. И. Послеоперационные спайки (этиология, патогенез и профилактика) / В. И. Кулаков, Л. В. Адамян, О. А. Мынбаев. - М.: Медицина, 1998. - 528 с.
12. Воробьев А. А. Проблемы и перспективы развития учения о послеоперационных спайках брюшной полости / А. А. Воробьев, С. В. Поройский / Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. - 2007. - № 4. - С. 44-54.
13. Burden of adhesions in abdominal and pelvic surgery: systematic review and met-analysis / ten R. P. Broek, Y. Issa, E. J. van Santbrink [et al.] / BMJ. - 2013. - Vol. 347. - P. 5588.
14. Trew G. Postoperative adhesions and their prevention / G. Trew / Rev. Gynaecol. Perinat. Pract. - 2006. - Vol. 6. - P. 47-56.
15. Peritoneal full-conditioning reduces postoperative adhesions and pain: a randomised controlled trial in deep endometriosis surgery / P. R. Koninckx, R. Corona, D. Timmerman [et al.] / J. Ovarian Res. - 2013. - Vol. 6. - P. 90.
16. Новые аспекты в патогенезе спаечного процесса брюшной полости / С. В. Минаев, В. С. Обозин, Л. Т. Пустошкина [и



- др.] / Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2009. – Т. 168, № 1. – С. 45–49.
17. Effects of macrophage-dependent peroxisome proliferator-activated receptor γ signalling on adhesion formation after abdominal surgery in an experimental model / Hong G. S., Schwandt T., Stein K. [et al.] / *Br J Surg.* – 2015. – Vol. 102, № 12. – P. 1506–1516.
18. Peritoneal cell sheets composed of mesothelial cells and fibroblasts prevent intra-abdominal adhesion formation in a rat model / K. Kawanishi, M. Yamato, R. Sakiyama [et al.] / *J. Tissue Eng. Regen. Med.* – 2013. – [Electronic Resource]. – Mode of access: URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/term.1860>.
19. Zhang Z. Post-ischemic inflammation: molecular mechanisms and therapeutic implications / Z. Zhang, M. A. Yenari / *Neurol. Res.* – 2004. – Vol. 26, № 8. – P. 884–892.
20. Anderson S. A., Beierle E. A., Chen M. K. Role of laparoscopy in the prevention and in the treatment of adhesions / *Semin Pediatr Surg.* – 2014. – Vol. 23, № 6. – P. 353–356.
21. Effects of carbon dioxide pneumoperitoneum on postoperative adhesion formation and oxidative stress in a rat cecal abrasion model / Dalgic T., Oymaci E., Bostanci E. B., Cakir T. [et al.] / *Int J Surg.* – 2015. – Vol. 21. – P. 57–62.
22. Липатов В. А. Роль ишемии брюшины в патогенезе послеоперационных спаек брюшной полости / В. А. Липатов, И. А. Глушенко, А. А. Кобелев / Мат. 67-й межвуз. научн. конф. студентов и молодых ученых. В 2-х частях. – Курск: КГМУ, 2002. – Ч. 1. – С. 178–189.
23. Женчевский Р. А. Спаечная болезнь. / Р. А. Женчевский. – М.: Медицина. – 1989. – 192 с.
24. Коссович М. А. Оптимизация техники пересечения спаек при выполнении лапароскопических вмешательств / М. А. Коссович, С. Н. Коршунов, В. В. Кузовахо / *Эндоскопическая хирургия.* – 2009. – № 1. – С. 147.
25. Peritoneal healing and adhesion formation/reformation / Y. C. Cheong, S. M. Laird, T. C. Li [et al.] / *Human Reproduction Update.* – 2001. – Vol. 7, № 6. – P. 556–566.
26. Van der Wal J. B. Biology of the peritoneum in normal homeostasis and after surgical trauma / J. B. van der Wal, J. Jeekel / *Colorectal Dis.* – 2007. – Vol. 9. – Suppl. 2. – P. 9–13.
27. The correlation of adhesions and peritoneal fluid cytokine concentrations: a pilot study / Y. C. Cheong, S. M. Laird, J. B. Shelton [et al.] / *Hum. Reprod.* – 2002. – Vol. 17, № 4. – P. 1039–1045.
28. Cheong Y. Chronic pelvic pain: etiology and therapy / Y. Cheong, W. Stones / *Clinical obstetrics & gynaecology.* – 2006. – Vol. 20, № 5. – P. 695–711.
29. Уровень цитокинов и оксида азота в крови и перитонеальной жидкости, функциональные свойства перитонеальных макрофагов у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием / Б. И. Медведев, С. Н. Теплова, Л. Ф. Зайнетдинова [и др.] / Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2009. – № 2. – С. 109–110.
30. Inflammatory cytokines differentially up-regulate human endometrial haptoglobin production in women with endometriosis / K. L. Sharpe-Timms, H. Nabli, R.L. Zimmer [et al.] / *Hum Reprod.* – 2010. – Vol. 25, № 5. – P. 1241–1250.
31. Махмудова Г. М. Роль цитокинов перитонеальной жидкости в распространении спаечного процесса / Г. М. Махмудова, С. Ю. Юрай / *Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: сб. науч. работ / под ред. В. И. Кулакова, Л. В. Адамян. – М.: Пантори, 2006. – С. 248–249.*
32. Cahill R. A. Cytokine orchestration in post-operative peritoneal adhesion formation / R. A. Cahill, H. P. Redmond / *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14, № 31. – P. 4861–4866.
33. IL-1, IL-6 and TNF- α concentrations in the peritoneal fluid of women with pelvic adhesions / Y. C. Cheong, J. B. Shelton, M. Richmond [et al.] / *Human Reproduction.* – 2002 – Vol. 17, № 1. – P. 69–75.
34. Weber A. Interleukin-1 (IL-1) pathway / A. Weber, P. Wasiliew, M. Kracht / *Sci. Signal.* – 2010. – Vol. 3. – P. 1.
35. Yao V. Peritoneal mesothelial cells produce inflammatory related cytokines / V. Yao, C. Platell, J. C. Hall / *ANZ J. Surg.* – 2004. – Vol. 74, № 11. – P. 997–1002.

ПОСТУПИЛА: 20.12.2015



Е.К. Гордеева, А.Х. Каде

ИЗМЕНЕНИЕ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА ПРИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ НАПРЯЖЕНИЯ

*Кубанский государственный медицинский университет,
Кафедра общей и клинической патофизиологии,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4. E-mail: ekgordeeva@mail.ru*

В обзоре обобщены современные данные, касающиеся роли цитокинов в патогенезе ишемических поражений миокарда. Описана важная роль воспаления в развитии ишемической болезни сердца. Определена роль отдельных цитокинов в патогенезе ИБС и самой часто встречающейся ее формы - стенокардии. Показано, что у больных ишемической болезнью сердца прогрессирование заболевания связано с дисбалансом в цитокиновой системе, повышением содержания провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6). Противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-10) угнетают секрецию провоспалительных цитокинов, ограничивая чрезмерную интенсивность иммунного ответа. Выявлено повышение уровня ТФР- β 1 как ключевого цитокина, способствующего развитию фиброза в стенке сердца и сосудов. Обсуждается взаимосвязь повышения уровня маркеров воспаления и развития ишемической болезни сердца, прогностическая ценность этих маркеров воспаления у пациентов, страдающих стабильными формами ишемической болезни сердца: стенокардией напряжения различных функциональных классов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия напряжения, цитокины, системное воспаление.

Е.К. Gordeeva, A.H. Kade

CHANGES IN THE CYTOKINE STATUS WITH STABLE ANGINA

*Kuban State Medical University,
Department of General and Clinical Pathophysiology,
4 Sedina st., Krasnodar, 350063, Russia. E-mail: ekgordeeva@mail.ru*

This review summarizes the current evidence on the role of cytokines in the pathogenesis of ischemic myocardial damage. It described the important role of inflammation in the development of coronary heart disease. The role of individual cytokines in the pathogenesis of coronary artery disease and the most frequent forms of it - angina. It is shown that in patients with coronary heart disease progression of the disease is due to an imbalance in cytokine system, elevated pro-inflammatory cytokines (TNF, IL-1 β , IL-6). Anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10) inhibit the secretion of proinflammatory cytokines by limiting excessive intensity of the immune response. Revealed increasing levels of TGF- β 1 as a key cytokine that promotes the development of fibrosis in the wall of the heart and blood vessels. The interrelation between improving markers of inflammation and the development of coronary heart disease, the predictive value of these markers of inflammation in patients with stable coronary heart disease: angina of effort of different functional classes.

Key words: ischemic heart disease, stable angina, cytokines, systemic inflammation.



Основной причиной заболеваемости и смертности населения во всем мире являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). В структуре сердечно-сосудистых заболеваний наиболее существенную долю составляет ишемическая болезнь сердца (ИБС), занимающая одно из ведущих мест среди причин смертности взрослого населения [1].

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире от ССЗ погибают более 17 млн. человек, из них от ИБС – более 7 млн. [2]. По данным ГНИЦ профилактической медицины за 2013 г., смертность населения в экономически активном возрасте (15–72 лет) в РФ от ИБС составила 181,36 на 100 тыс. населения в возрасте 15–72 лет, среди мужчин — 269,23 и 103,01 — среди женщин [3]. В России ИБС является самой частой причиной обращаемости в медицинские учреждения по поводу всех ССЗ и составляет 28% случаев. Самой частой формой хронической ИБС является стабильная стенокардия [4,5]. По данным ГНИЦ профилактической медицины, в России 10 млн трудоспособного населения страдают ИБС, более трети из них в виде стабильной стенокардии. Ежегодная смертность больных при стабильной стенокардии составляет 2%.

Роль воспаления в патогенезе атеросклероза коронарных артерий и ИБС

Воспаление — самый распространенный типовой патологический процесс, лежащий в основе большинства болезней человека. В патогенезе атеросклероза и обострения ИБС роль основного звена отводят воспалительной реакции. Воспалительный процесс развивается на: местном уровне, что определяется базисными механизмами воспаления, и системном — системный воспалительный ответ (СВО).

Атеросклероз коронарных артерий является патоморфологической основой ИБС. При атеросклерозе признаки локального и системного неспецифического воспалительного процесса наблюдаются уже на ранних стадиях поражения стенки кровеносных сосудов. Известно, что атеросклероз — хронический воспалительный процесс и даже на ранних стадиях атерогенеза — внутри- и внеклеточного отложения липидов и образования липидных пятен уже присутствуют воспалительные клетки (макрофаги и Т-лимфоциты) [6,7]. Эти клетки, активируясь, секретируют большое количество цитокинов, хемокинов и матриксных металлопротеиназ, вызывающих прогрессирование развития атеросклеротических очагов [8,9].

При атеросклерозе отмечается повышение экспрессии молекул адгезии VCAM-1 на эндотелиоцитах, что под влиянием провоспалительных хемоаттрактантов приводит к миграции моноцитов в интиму артерий и последующей их трансформации в пенистые клетки. Т-лимфоциты также мигрируют, выделяя цитокины, усиливающие локальное воспаление. После формирования бляшки постоянное взаимодействие лимфоцитов и макрофагов поддерживает воспалительный процесс [10].

Известно, что цитокины оказывают разнонаправленные регуляторные влияния на атеросклеротический процесс. Так, провоспалительные цитокины (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8) рассматриваются как атерогенные,

а противовоспалительные цитокины (ИЛ-4 и ИЛ-10) — как антиатерогенные медиаторы [11].

У больных ИБС воспаление представляет собой нелокальный процесс, ограниченный зоной атеросклеротического поражения сосудистой стенки, воспалительные реакции имеют системный характер, сопровождаясь повышением в крови уровня маркеров и медиаторов воспаления [12].

Синдром системной воспалительной реакции (ССВР) обычно отождествляется с системным воспалением (СВ).

Системное воспаление — это типовой, мультисиндромный, фазоспецифичный патологический процесс, развивающийся на организменном уровне и характеризующийся тотальной воспалительной активностью эндотелиоцитов, плазменных факторов, клеток крови и соединительной ткани, а также микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах и тканях с развитием полиорганной недостаточности [13].

СВО представлен несколькими клинико-иммунологическими феноменами: системным воспалительным ответом (SIRS), компенсаторным противовоспалительным синдромом (CARS) и синдромом смешанного антагонистического ответа (MARS). В экспериментах показано, что вслед за усилением продукции цитокинов, характерных для SIRS (ФНО α , ИЛ-1 β), вырабатываются медиаторы воспаления, свойственные CARS (ТФР β , ИЛ-4, ИЛ-10) и являющиеся антагонистами первой фазы. Оба ответа в итоге формируют MARS, который характеризуется одновременной продукцией про- и противовоспалительных цитокинов [14]. Развитие СВО сопровождается активацией атеросклеротического процесса.

Согласно современным представлениям, важной составляющей патогенеза ИБС является системная воспалительная активность. СВО чаще всего протекает субклинически и является главным фактором, лежащим в основе формирования атеросклеротической бляшки, ее дестабилизации и последующего разрыва [15]. Выраженность СВО, определяется по уровню иммунологических биомаркеров. По результатам многочисленных исследований, ассоциированными с атеросклерозом воспалительными маркерами являются интерлейкины ИЛ-6 [16], ИЛ-8 [17], ИЛ-1- β , а также ФНО- α [18].

Изменение цитокинового статуса у больных ИБС

Нарушение синтеза цитокинов или экспрессии рецепторов к ним оказывает повреждающее воздействие на миокард. Провоспалительные цитокины оказывают отрицательное инотропное действие, вызывают ремоделирование сердца (необратимая дилатация полостей и гипертрофия КМЦ), нарушение эндотелийзависимой дилатации артериол, усиление процесса апоптоза КМЦ.

Возникающее вслед за повреждением миокарда падение сердечного выброса стимулирует экстрамиокардиальную продукцию этих медиаторов. В развитии иммуновоспалительной активации участвуют компоненты гуморального и клеточного иммунитета. Кроме того, функция сердца, по-видимому, может изменяться не только в связи с повреждением КМЦ, но и изменением активности кардиофибробластов. Кардиофибро-



бласты обеспечивают физиологическое постстрессовое ремоделирование.

Участие провоспалительных цитокинов в становлении хронического воспаления при ИБС подтверждено в эксперименте [19].

В зависимости от воздействия на воспалительный процесс цитокины подразделяются на две группы — провоспалительные (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α , ИЛ-12) и противовоспалительные (ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР- β) [20].

Провоспалительные цитокины — важный и хорошо изученный класс биологически активных веществ, оказывающих иммунорегуляторное и провоспалительное действие.

К основным провоспалительным цитокинам относятся ФНО α , ИЛ-1 и ИЛ-6, ИЛ-8.

Фактор некроза опухолей α (ФНО α) — цитокин с выраженными провоспалительными свойствами. Играет решающую роль в развитии воспаления, является активным участником иммунного ответа, принимает участие в регуляции апоптоза клеток [21]. ФНО α синтезируется главным образом в моноцитах и макрофагах, а также в тучных клетках, фибробластах, клетках эндотелия. Он стимулирует экспрессию продукции ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8. Этот цитокин влияет на функциональные свойства эндотелия, влияет на коагуляцию, нарушает липидный обмен, стимулируя процессы атерогенеза. ФНО α считается одним из ключевых факторов, обеспечивающих взаимодействие эндотелия и лейкоцитов.

Bozkurt и др., выяснили, что длительная инфузия ФНО α приводит не только к снижению сократимости миокарда, но и к необратимой дилатации желудочков сердца крыс [22]. Кардиодепрессивный эффект ФНО α связан, вероятно, с изменением кальциевого гомеостаза клеток [23], активацией металлопротеиназ, индуцирующих разрушение фибриллярного коллагенового матрикса [24].

Исследователи установили, что у больных ИБС отмечается повышение уровня ФНО α , сопряженное с тяжестью течения стенокардии [25].

ИЛ-1 β , один из основных провоспалительных цитокинов, вырабатывается преимущественно фагоцитами, макрофагами, а также фибробластами, лимфоцитами и эпителиоцитами. ИЛ-1 β активизирует и регулирует воспалительные, иммунные процессы, активизирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы воспаления, провоспалительных цитокинов (ФНО α), молекул адгезии, простагландинов. ИЛ-1 β повышает хемотаксис, проницаемость сосудистой стенки, цитотоксическую и бактерицидную активность, оказывает пирогенное воздействие. Синтез ИЛ-1 β подавляется такими противовоспалительными цитокинами, как ИЛ-4 и ИЛ-10. Повышение содержания ИЛ-1 β отмечено при многих заболеваниях, в том числе и при ИБС.

Нарушение коронарного кровотока, сопровождающееся ишемией миокарда, приводит к повышению содержания ИЛ-1 β в крови. Исследователи установили, что выраженность экспрессии ИЛ-1 β зависит от тяжести течения стенокардии и наиболее значима при тяжелой стенокардии IV ФК [25]. ИЛ-1 β принимает активное участие в развитии атеросклероза и формировании клинического течения ИБС, что обусловлено его влиянием на функцию эндотелия и систему свертывания

крови, способность индуцировать синтез провоспалительных цитокинов и экспрессию адгезивных молекул, стимулировать прокоагулянтную активность и воздействовать на метаболизм липидов.

ИЛ-6 провоспалительный цитокин играет важную роль в системном воспалении, является главным активатором синтеза белков острой фазы в печени. С помощью ИЛ-6 активируются также клетки эндотелия, моноциты и происходят прокоагулянтные реакции.

В некоторых исследованиях [26] показано значение ИЛ-6 как предиктора развития клинических проявлений атеросклеротического поражения сосудов у здоровых лиц без признаков заболевания. ИЛ-6 вырабатывается активированными моноцитами или макрофагами, фибробластами, эндотелиоцитами.

При воспалении последовательно секретируются ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6. Затем ИЛ-6 начинает ингибировать секрецию ФНО- α и ИЛ-1 β , активировать продукцию печенью белков острой фазы воспаления и стимулировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, что способствует регуляции воспалительного процесса, в связи с чем ИЛ-6 можно рассматривать и как провоспалительный, и как противовоспалительный цитокин. Основное действие ИЛ-6 связано с его участием в качестве кофактора при дифференцировке В-лимфоцитов, их созревании и преобразовании в плазматические клетки, секретирующие иммуноглобулины. Помимо этого, ИЛ-6 способствует экспрессии рецептора ИЛ-2 на активированных иммунных клетках, а также индуцирует производство ИЛ-2 Т-клетками. Данный цитокин стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов и реакции гемопоэза.

В исследовании *in vitro* повышение уровня ИЛ-6 сопровождалось снижением контрактильной функции миоцитов [27]. Показана также способность ИЛ-6 переводить воспаление из острой фазы в хроническую с привлечением мононуклеаров. Доказано, что высокий уровень ИЛ-6 ассоциирован с неблагоприятным прогнозом, а повышенный уровень ФНО- α — с увеличением смертности больных.

ИЛ-8, провоспалительный цитокин, играет важную роль в инициации и поддержании воспаления, отвечает за индукцию адгезивных молекул, участвующих во взаимодействии лейкоцитов и эндотелия и последующую экстравазацию лейкоцитов в месте воспалительной реакции. Индуцирует выработку ИЛ-8 повреждение эндотелия. Главными продуцентами ИЛ-8 считаются активированные моноциты/макрофаги и эндотелиальные клетки. По мнению авторов клинических исследований, ИЛ-8 является единственным провоспалительным цитокином, имеющим взаимосвязь с сердечно-сосудистыми событиями независимо от других цитокинов. Поскольку ИЛ-8 стимулирует направленную миграцию нейтрофилов, эти результаты свидетельствуют о том, что активация нейтрофилов может быть связана с возникновением сердечно-сосудистых событий [28].

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

Неблагоприятными эффектами провоспалительных цитокинов являются отрицательное инотропное действие, ремоделирование сердца, активация апоптоза кардиомиоцитов и периферических мышц.



Противовоспалительные цитокины

Противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-10) угнетают секрецию провоспалительных цитокинов, подавляют активность макрофагов, уменьшают экспрессию молекул адгезии и снижают цитотоксичность [29].

ИЛ-4, противовоспалительный цитокин, продуцируется активированными Т-лимфоцитами хелперами 2-го типа, базофилами, тучными клетками, эозинофилами. ИЛ-4 является стимулятором гуморального звена иммунитета и аллергии, играет роль одного из основных негативных регуляторов развития реакций клеточного иммунитета, осуществляя это путем прямого подавления иммунологических реакций, вызываемых цитокинами Т-лимфоцитов хелперов 1-го типа (ИНФ- γ , ИЛ-2, ФНО) [30].

Противовоспалительные цитокины, в частности ИЛ-4, принимают участие в ограничении активности воспалительного ответа, подавляя секрецию провоспалительных цитокинов и регулируя таким образом тяжесть повреждения тканей. Согласно современным данным, у больных ИБС наиболее высокий уровень ИЛ-4 был определен в группе больных стенокардией в сравнении с контролем. Наибольшее содержание данного цитокина наблюдалось у больных стенокардией II-III ФК на фоне постинфарктного кардиосклероза в сравнении с группой больных стенокардией II-III ФК без него [31]. Повышение уровня ИЛ-4 у больных ИБС, по-видимому, носит компенсаторный характер в ответ на активацию провоспалительных цитокинов и выступает в качестве фактора, стабилизирующего течение заболевания.

Выявлена взаимосвязь между повышением уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО α) и тяжестью ИБС. По мере нарастания ФК стенокардии уровень провоспалительных цитокинов повышается, а концентрация ИЛ-4 и ИЛ-10 снижается [25]. Существует определенный баланс между про- и противовоспалительными цитокинами, который определяет степень активности атеросклеротической бляшки и влияет на течение ИБС. При стабильном течении стенокардии II ФК включаются физиологические механизмы регуляции баланса между про- и противовоспалительными цитокинами, что дает возможность подавления процессов воспаления в атероматозной бляшке за счет блокады секреции провоспалительных цитокинов при повышенной продукции ИЛ-4 и ИЛ-10.

При стенокардии IV ФК механизмы регуляции в цитокиновой сети нарушаются и развивается дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами с гиперэкспрессией ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α , способных оказать кардиодепрессивное действие [32], усилить ишемию миокарда и, таким образом существенно изменить клиническое течение заболевания.

ИЛ-10, основной противовоспалительный цитокин и один из наиболее чувствительных маркеров воспаления при ССЗ, снижает секрецию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО α), ограничивает чрезмерный иммунный ответ [33]. ИЛ-10 способен тормозить повреждение и тромбоз атеросклеротической бляшки благодаря тому, что он угнетает

активность макрофагов, которые являются основными триггерами гиперкоагуляции.

ИЛ-10 отражает резервные возможности организма. Согласно литературным данным, содержание ИЛ-10 в крови пациентов с ССЗ понижается [34]. Стабильная стенокардия IV характеризуется минимальными концентрациями ИЛ-4 и ИЛ-10, при максимально повышенном уровне провоспалительных цитокинов [25].

Клинические исследования показали, что понижение в плазме крови уровня противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) и повышенное содержание провоспалительных цитокинов (ИЛ-8) и белков острой фазы свидетельствуют о более высоком риске и неблагоприятном прогнозе ССЗ.

При хроническом СВ уровень ИЛ-10, превышающий 5 пг/мл, выявлялся у небольшой части больных, а критический для острого СВ уровень ИЛ-10 более 25 пг/мл фиксировался только в двух случаях.

Следовательно, в качестве тормозного механизма в структуре СВ выступают другие цитокины, одним из которых может быть ТФР- β [35].

Трансформирующий фактор роста- β 1 (ТФР- β 1) и процесс фиброза в сердечно-сосудистой системе

ТФР- β , противовоспалительный цитокин, регулирует процесс фиброза в сердечно-сосудистой системе [36]. ТФР- β участвует в регуляции клеточного роста, пролиферации, дифференцировки, апоптоза, продукции внеклеточного матрикса, воспаления, ангиогенеза, а также заживления тканей посредством воздействия на различные типы клеток [37].

ТФР- β существует в виде 5 изоформ, три из которых экспрессируются в нормальных тканях млекопитающих и обозначаются как ТФР- β 1, ТФР- β 2 и ТФР- β 3. Наиболее выраженной экспрессией и значимой ролью при воспалении, ремоделировании и фиброзировании сосудов и миокарда обладает ТФР- β 1.

ТФР- β производится воспалительными клетками как цитокин. Источниками ТФР- β являются преимущественно моноциты и макрофаги, фибробласты, эндотелиоциты, нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки, гладкомышечные клетки [30]. Для одних и тех же физиологических процессов были выявлены стимулирующие и ингибирующие эффекты ТФР- β 1, а в некоторых случаях и отсутствие его влияния. Действие ТФР- β на клетку зависит от ее типа, состояния дифференциации и присутствия других цитокинов. Имеются данные, свидетельствующие о наличии у ТФР- β как провоспалительных, так и противовоспалительных функций [36]. ТФР- β способствует разрешению воспаления и восстановлению тканей. ТФР- β проявляет свои противовоспалительные свойства посредством ингибирования синтеза провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 α , β , ФНО- α [36].

Литературные данные показывают, что локальный или системный избыток этого фактора роста ассоциируется с неразрешенным воспалением [38]. Длительная хроническая гиперпродукция ТФР- β 1 ведет к гиперплазии гладкомышечных клеток, прогрессированию ремоделирования кардиоваскулярного русла.

Сниженный уровень ТФР- β 1 может вести к увеличению системного воспаления (например, к возраста-



нию уровня ИЛ-6), жесткости артериальной стенки и гипертензии [39].

Отечественными учеными было показано, что ишемия миокарда сопровождается снижением уровня противовоспалительного цитокина ТФР- β 1 в сыворотке крови [40]. Исследователями было выявлено увеличение концентрации ТФР- β 1 в сыворотке крови больных ИБС в сравнении с группой контроля. Наибольшее содержание данного цитокина наблюдалось у больных стенокардией II-III ФК на фоне постинфарктного кардиосклероза в сравнении с группой больных стенокардией II-III ФК без него. Поэтому повышение ТФР- β 1 в сыворотке крови больных ИБС может рассматриваться как компенсаторная реакция, направленная на уменьшение активности провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-8 [31]. ТФР- β 1 участвует в ремоделировании сосудов и миокарда, а также принимает участие в процессе неоангиогенеза. Развитие фиброза связано с избыточным образованием соединительной ткани в результате усиления продукции коллагена и нарушения деградации белков внеклеточного матрикса. ТФР- β 1 увеличивает содержание коллагена за счет прямого влияния на миофибробласты, способствуя процессу фиброобразования. Процесс ремоделирования сердца реализуется за счет воздействия многих факторов, в том числе гибели кардиомиоцитов путем некроза, апоптоза и нарушения структурно-функционального состояния внеклеточного матрикса на фоне усиления процессов фиброза. Этот цитокин служит медиатором множества эффектов ангиотензина II, способствует развитию фиброза путем подавления активности матриксных металлопротеиназ (ММП) и индукции синтеза тканевых ингибиторов металлопротеиназ.

Возрастание уровня ТФР- β 1 как ключевого профибротического цитокина ведет к развитию процессов фиброза в стенках сердца и сосудов.

Выраженный фиброз миокарда и стенок сосудов препятствует их растяжению при кровенаполнении. С одной стороны, это затрудняет кровенаполнение ЛЖ и ведет к нарастанию диастолической недостаточности, но с другой стороны, это на какое-то время может предохранять оставшиеся мышечные волокна миокарда от перерастяжения в период диастолы, что позволяет им функционировать с повышенной эффективностью в соответствии с законом Старлинга. Ограничение растяжимости сосудов, особенно в артериях эластичного типа, ведет к ускорению возврата крови и дополнительной нагрузке на сердце.

Заключение

В патогенезе атеросклероза коронарных артерий, являющегося патоморфологической основой ишемической болезни сердца (ИБС), ключевую позицию занимают воспалительные реакции. При атеросклерозе

воспалительный процесс развивается как на местном, так и на системном уровне – системная воспалительная реакция (СВР). Системный воспалительный процесс чаще всего протекает субклинически и является главным фактором, лежащим в основе формирования атеросклеротической бляшки, ее дестабилизации и разрыва. Признаки локального и системного неспецифического воспалительного процесса наблюдаются уже на ранних стадиях поражения стенки кровеносных сосудов. Выраженность воспалительного ответа, определяется по уровню иммунологических биомаркеров. По мере нарастания ФК стенокардии уровень провоспалительных (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) цитокинов повышается, а концентрация противовоспалительных (ИЛ-4 и ИЛ-10) цитокинов снижается.

При стабильной стенокардии II ФК включаются физиологические механизмы регуляции баланса между про- и противовоспалительными цитокинами, происходит подавление процессов воспаления в атероматозной бляшке за счет блокады секреции провоспалительных цитокинов и повышенной продукции ИЛ-4 и ИЛ-10.

При стенокардии IV ФК механизмы регуляции в цитокиновой сети нарушаются и развивается дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами с гиперэкспрессией ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α , оказывающих кардиодепрессивное действие, усиливающих ишемию миокарда и, следовательно, изменяющих клиническое течение заболевания. Итак, высокий ФК стенокардии ассоциируется с повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов, что подтверждает наличие персистирующего воспаления, повышающего риск тромботических осложнений и острого коронарного синдрома, уже на этапе стабильной стенокардии.

ТФР- β проявляет свои противовоспалительные свойства посредством ингибирования синтеза провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 α , β , ФНО- α . Возрастание уровня ТФР- β 1 как ключевого профибротического цитокина ведет к развитию процессов фиброза в стенках сердца и сосудов.

Противовоспалительные цитокины принимают участие в ограничении активности воспалительного ответа, подавляют секрецию провоспалительных цитокинов и регулируют тяжесть повреждения тканей. Понижение в плазме крови уровня противовоспалительных цитокинов и повышенное содержание провоспалительных цитокинов и белков острой фазы, свидетельствуют о более высоком риске и неблагоприятном прогнозе ССЗ [41].

Количество маркеров воспаления (про- и противовоспалительных цитокинов) постоянно увеличивается. Внедрение измерений их уровня в практику позволит повысить качество диагностики, определить группы риска, точнее оценивать результаты лечения и прогноз.



ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцов С.А., Самородская И.В. Динамика сердечно-сосудистой смертности среди мужчин и женщин в субъектах Российской Федерации. Кардиология 2014; 4:4-9.
2. World Health Organization Statistical Information System (WHOSIS) [Электронный ресурс]: Статистическая информационная система Всемирной организации здравоохранения. – режим доступа к журн.: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru/index2.html> (дата обращения: 23.12.15).
3. Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГНИЦ профилактической медицины) [Электронный ресурс]: Статистические материалы по заболеваемости и смертности. – Самородская И.В., Пустеленин А.В., С.А. Бойцов И.В. Смертность и доля умерших в экономически активном возрасте от причин, связанных с алкоголем (наркотиками), ИМ и ИБС от всех умерших в возрасте 15-72 за 2013 год. – режим доступа к журн.: <http://www.gnicpm.ru/PublicHealth/326> (дата обращения: 23.12.15).
4. Рекомендации по ведению стабильной коронарной болезни сердца Европейского общества кардиологов. – Москва: 2013.
5. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца/ Клинические рекомендации. – Москва: 2013.
6. Armstrong E.J. et al., Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes: part I: introduction and cytokines / Circulation, 2006, 113 (6): e72–75.
7. Fruchart J.-C. Pathophysiology of stages of development of atherosclerosis / Handbook of dyslipidemia and atherosclerosis / France, University of Lille, 2003; Part 1, p. 1–65.
8. Armstrong E.J. et al., Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes: part IV: matrix metalloproteinases and biomarkers of platelet activation / Circulation, 2006, 113 (9): e382–385.
9. Bucova M. et al., C-reactive protein, cytokines and inflammation in cardiovascular diseases / Bratisl. Lek. Listy., 2008, 109 (8): 333–340.
10. Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. Am J Clin Nutr 2006; 83:456S – 460S.
11. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management / Y.K. Iwasaki et al., / Circulation. 2011; 124: 2264–2274.
12. Павлов О.Н. Связь воспаления с ростом титра антител к *helicobacter pylori* при остром коронарном синдроме/ Российский кардиологический журнал №6(92)/2011. – С.43-46.
13. Гусев Е.Ю., Осипенко А.В. Иммунология системного воспаления / Иммунология Урала. – 2001. – Т.1, №1. – С.4-8.
14. Белоцкий, С.М., Авталион, Р.Р. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты. – М.: Издательство БИ-НОМ, 2008. – 240 с.
15. Руководство по кардиологии в четырех томах. Том 2: Методы диагностики сердечно-сосудистых заболеваний /Под редакцией академика Е. И. Чазова. – М.: Практика, 2014.
16. Sukhija R. et al., Inflammatory markers, angiographic severity of coronary artery disease, and patient outcome / Am. J. Cardiol., 2007, 99 (7): 879–884.
17. Boekholdt S.M. et al., IL-8 plasma concentrations and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study / Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2004, 24 (8): 1503–1508.
18. Рагино Ю.И. и соавт., Активность воспалительно-деструктивных изменений в процессе формирования нестабильной атеросклеротической бляшки / Кардиология, 2007; 9: 62–67.
19. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. NEnglJMed 2005; 352 (16): 1685–95.
20. Ковальчук Л.В. и соавт., Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии, - ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 640с.
21. Packard R, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. Clin.Chem. 2008; 54(1): 24-38.
22. Bozkurt B., Kribbs S.B., Clubb F.J. et al. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor- α promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. Circulation 1998; 97: 1382-91.
23. Teplyakov A.T. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost. Tsitokinovayaekspressiya, immunnayaaktivatsiya i zaschita organov misheney. Tomsk: Izd-vo Tom. Un-ta, 2012. pp. 294.
24. Anker S.D. et al., Elevation soluble CD14 receptore and altered cytokines in chronic heart failure / Am. J. Cardiol. 1997. no. 79. pp. 1426–1430.
25. Закирова, Н.Э. Иммуновоспалительные реакции при ишемической болезни сердца / Н.Э. Закирова, Н.Х. Хафизов, А.Н. Закирова / Рациональная фармакотерапия в кардиологии.-2007.- №2.-С.16-19.
26. Палеев, Ф.Н. Изменения интерлейкина-6 при различных формах ишемической болезни сердца / Ф.Н.Палеев, И.С. Абудеева, О.В. Москалец, И.С. Белокопытова / Кардиология.- 2010.-№ 2.- С. 69-72.
27. Pathan N., Hemingway C.A., Alizadeh A.A., Stephens A.C., Boldrick J.C., Oragui EE, McCabe C., Welch S.B., Whitney A., O'Gara P., Nadel S., Relman D.A., Harding S.E., Levin M. Role of interleukin 6 in myocardial dysfunction of meningococcal septic shock / Lancet. 2004. no. 363. pp. 203–209.
28. Inoue T., Komoda H., Nonaka M. et al. Interleukin-8 as an independent predictor of long-term clinical outcome in patients with coronary artery disease / Int. J. Cardiol. 2008. V. 124. № 3. P. 319–325.
29. Кухарчук В.В., Зыков К.А., Масенко В.П. и др. Динамика воспалительного процесса у больных с острым коронарным синдромом и больных со стабильной стенокардией. Кардиолвестн 2007; 2.
30. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. — СПб., Фолиант 2008.— 552 с.
31. Прасолов А.В., Князева Л.А., Князева Л.И., Жукова Л.А. Изменение показателей цитокинового статуса у больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса в зависимости от терапии /Вестник новых медицинских технологий – 2009 – Т.XVI, №2 – с.146-147.
32. Закирова А.Н., Мухаметрахимова А.Р., Закирова Н.Э. Состояние систолической функции левого желудочка и активность провоспалительных цитокинов при остром инфаркте миокарда. ЖурналСердечнаянедостаточность 2005;6(4):162-5.
33. Krishnamurthy P. IL-10 inhibits inflammation and attenuates left ventricular remodeling after myocardial infarction via activation of STAT-3 and suppression of HuR / P. Krishnamurthy, J. Rajasingh, E. Lambers et al / Circ Res. - 2009. -Vol.104. - P.9–18.
34. Kofler S., Nickel T., Weis M. Role of cytokines in cardiovascular diseases: a focus on endothelial responses to inflammation / Clinical Science. —2005. — Vol. 108.— P. 205–213.
35. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А., Зотова Н.В. Методология изучения системного воспаления / Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 15-23.
36. In vivo pro- and anti-inflammatory cytokines in normal and patients with rheumatoid arthritis / S. P. Sivalingam, J. Thumboo,



- S. Vasoo, S. T. Thio [et al.] / Ann. Acad. Med. Singapore. 2007. Vol. 36. N 2. P. 96–99.
37. Association between transforming growth factor- β 1 T869C polymorphism and rheumatoid arthritis: a meta-analysis / W. W. Chang, H. Su, L. He, K.-F. Zhao [et al.] / Rheumatology. 2010. Vol. 49. N 4. P. 652–656.
38. Thrombospondin-1 and transforming growth factor β are pro-inflammatory molecules in rheumatoid arthritis / M. C. Rico, J. M. Manns, J. B. Driban, A. B. Uknis [et al.] / Transl. Res. 2008. Vol. 152. N 2. P. 95–98.
39. Transforming growth factor- β 1 869T/C, but not interleukin-6 — 174G/ C, polymorphism associates with hypertension in rheumatoid arthritis / V. F. Panoulas, K. M. Douglas, J. P. Smith, A. Stavropoulos-Kalinoglou [et al.] / Rheumatology. 2009. Vol. 48. N 2. P. 113–118.
40. Сергеев И.В., Семенова А.Е., Масенко В.П., Хабибуллина Л.И., Габрусенко С.А., Кухарчук В.В., Беленков Ю.Н. Влияние реваскуляризации миокарда на динамику сосудистого эндотелиального и трансформирующего факторов роста у больных ишемической болезнью сердца / Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – Т. 6, № 5. – С. 12-17.
41. Нажева М.И., Демидов И.А. Диагностическое значение определения базовых концентраций С-реактивного белка и интерлейкина-6 в крови для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний / Медицинский вестник Юга России. – 2015. - № 3. – С.86–91.

ПОСТУПИЛА: 11.12.2015



Э.В. Дудникова, Н.У. Азиева

РОЛЬ ЦИТОХРОМА P450 И ЕГО ИЗОФОРМ В ФАРМАКОТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНЕГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДОЧНО- КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ

*Ростовский государственный медицинский университет,
Кафедра детских болезней №1,*

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: naidaazieva@yandex.ru

Концепция персонализации распространяется на фармацевтические препараты, которые считались универсальными средствами лечения конкретных болезней. Но со временем становится ясно, что реакции пациентов с одной и той же болезнью на одно и то же лекарство различаются в зависимости от генотипа больного и других факторов, так что возможны значительные колебания в эффективности и безопасности препарата, применяемого для лечения определенного заболевания. Это связано с различными факторами, но главным среди них являются особенности функционирования системы цитохрома P450, которая играет важную роль в поддержании химического гомеостаза при физиологических и патологических состояниях внутренней среды организма.

Ключевые слова: цитохром P450, генный полиморфизм, метаболитор, персонализированная медицина.

E.V. Dudnikova, N.U. Azieva

ROLE OF CYTOCHROME P450 AND ITS ISOFORMS IN THE PHARMACOTHERAPY OF INFLAMMATORY DISEASES OF THE UPPER GASTROINTESTINAL TRACT IN CHILDREN

*Rostov State Medical University,
Department of Childhood Illness №1,*

29 Nakhichevanskiy Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: naidaazieva@yandex.ru

The concept of personalization apply to pharmaceuticals, which is considered a universal means of treatment of specific diseases. But over time, it becomes clear that the response of the patients with the same disease at the same drug differs depending on genotype of the patient and other factors, so that there may be considerable variation in the efficacy and safety of the drug used to treat certain diseases. This is due to various factors, but chief among them are the peculiarities of the cytochrome P450 system, which plays an important role in maintaining the homeostasis of the chemical under physiological and pathological conditions of the internal environment.

Keywords: cytochrome P450, gene polymorphism, metabolizer, personalized medicine.

В настоящее время изучены вопросы этиологии патогенеза заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, в связи с чем разработаны схемы лечения хронического гастродуоденита и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЕРБ). Несмотря на этиопатогенетическую направленность терапии бывают случаи отсутствия ожидаемого эффекта с развитием тяжелых клинических последствий в виде терапевтических неудач и побочных реакций. С такой же проблемой сталкиваются врачи разных специальностей. Нередко это связано с генетической мутацией

ферментов печени, а именно цитохрома P450 (CYP450). Поэтому изучение влияния генетических факторов на функции CYP450 может служить основой для разработки индивидуализированного подхода к выбору режима дозирования как у взрослых, так и у детей, что будет способствовать снижению частоты развития серьезных неблагоприятных побочных реакций при проведении фармакотерапии соответствующими лекарственными средствами (ЛС) [1].

Известно, что более 80% имеющихся в продаже лекарственных препаратов (ЛП) метаболизируются



ферментной системой CYP450 [2] и более 60% из них изоформами CYP3A4 и CYP2C19 (S-мефенитоин гидроксилаза) [3].

Цитохром P450 был впервые обнаружен в 1954-1956 гг. М. Клингербергом и Д. Гарфинкелем в микросомах печени крысы [3,4,5].

В 1994 г. De Marais et al. впервые изучили полиморфизм цитохрома P450 на гене, кодирующем структуру фермента CYP2C19. При изучении метаболизма и клинической эффективности противосудорожного препарата S-мефенитоина было установлено что эти показатели прямо зависят от полиморфизма гена CYP2C19, выражающемся в том, что вследствие мутации и замены всего одного нуклеотида в 5-м экзоне гена CYP2C19 при синтезе гидроксилазы CYP2C19 она становится короче на 20 аминокислот и, следовательно, функционально неактивной [2,6,7].

CYP450 представляет собой протогем, содержащий апопротеин и гемовую группу. В состав последней входит гем типа b, присоединенный к апопротеину тиолатной связью при участии остатка цистеина. Железо в протогеме имеет координационные связи с четырьмя атомами азота четырех пиррольных колец [3,4,5]. Его название указывает на то, что он окрашен (от англ. Pigment) и что максимум поглощения комплекса с окисью углерода лежит в области 450 нм [5, 8].

Высокие концентрации цитохрома P450 локализируются в гладком эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов, в наружных мембранах митохондрий. Однако цитохром P450 обнаруживают и в других органах: в кишечнике, почках, лёгких, надпочечниках, головном мозге, коже, плаценте и миокарде. Именно в этом регионе гепатоцита цитохромы P450 катализируют многоступенчатые окислительные реакции инактивации ксенобиотиков посредством внедрения функциональных групп в субстрат [4,9,10].

В настоящее время известно около 250 различных видов цитохрома P-450, из них примерно 50 — в организме человека и только шесть — CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 — ответственны за метаболизм лекарственных препаратов [11].

Цитохром P450 имеет множество изоформ — изоферментов. По классификации Nebert (1987) их принято разделять на семейства и подсемейства. Семейства цитохромов P450 обозначаются римскими цифрами (CYP1, CYP2, CYP3), подсемейства — римскими цифрами и латинской буквой (A, B, C, D, E) [2, 4, 7]. По данным R.M. Ward и G.L. Kearns (2013), эти ферменты при рождении незрелые и достигают уровня активности взрослых на 5-6 месяце жизни.

В середине 60-х гг. XX в. R.W. Estabrook и R.W. Cooper пришли к выводу, что цитохром P450 участвует в реакции гидроксирования стероидов, катализируемой микросомами коры надпочечников. Кроме того, они одни из первых подтвердили его участие в окислительном метаболизме различных препаратов в микросомах печени [5].

Цитохром P450 обладает рядом уникальных свойств, обеспечивающих поддержание химического гомеостаза при физиологических и патологических состояниях внутренней среды организма. Во-первых, это способность катализировать реакции окисления самых различных по химической структуре соединений. На-

ряду с этим ферменты семейства цитохрома P450 важны в метаболизме множества эндогенных веществ, таких как стероиды, желчные и жирные кислоты, простагландины, лейкотриены, биогенные амины и др. Во-вторых, при попадании в организм чужеродных соединений наблюдается явление индукции монооксигеназной системы, заключающееся в увеличении содержания цитохрома P450 в печеночных клетках и повышении активности ряда ферментативных реакций. В-третьих, цитохром P-450 представлен большим числом различающихся изоформ, индуцируемых теми или иными соединениями [8].

Большинство лекарственных препаратов являются гидрофобными соединениями с липофильной структурой. Это важно для их связи с гидрофобными рецепторами и ферментами, а также для проникновения через липофильные клеточные мембраны и достижения внутриклеточных мишеней: митохондрий, ядер или других органелл. Если лекарства после непосредственного действия не станут гидрофильными, то они потенциально могут бесконечно долго циркулировать в крови. Поэтому в печени гидрофобные лекарства подвергаются определенной биотрансформации и превращению в гидрофильные соединения, которые могут выводиться почками. Именно для осуществления реакций биотрансформации и служит цитохром P450 комплекс [6].

По данным многих авторов [11,13] на активность системы цитохромов P-450 оказывает влияние множество факторов — курение, алкоголь, возраст, наследственность, питание, наличие сопутствующих заболеваний. Однако главенствующая роль в ферментативной активности принадлежит полиморфизму CYP450.

В 2001 г. завершился проект по исследованию генома человека (Human Genome Project, HGP) возглавляемый Фрэнсисом Коллинзом. Благодаря этому произошли существенные достижения в фармакогенетике. К ним относятся примеры ряда лекарственных средств, разработанных в рамках генетического целевого подхода [13].

Основные положения фармакогенетики были сформулированы ещё в 1950-1970 гг. Термин «фармакогенетика» был введен в 1958 г. немецким ученым Ф. Фогелем. Она изучает индивидуальные различия в ответах на лекарства, обусловленные аллельными вариациями в генах, определяющих метаболизм лекарства, эффективность и токсичность. В табл. 1 приведены примеры некоторых полиморфных генов цитохрома P450, участвующих в метаболизме лекарств.

Теоретической базой фармакогенетики является функциональная геномика человека, а именно сведения о полиморфизме генов, вовлеченных в биотрансформацию лекарств и в генетический контроль их взаимодействия. Таким образом, основная задача фармакогенетики — изучение аллельных вариантов генов, определяющих индивидуальные особенности фармакокинетических и фармакодинамических характеристик организма. Генетический полиморфизм определяет три главных фенотипа метаболитов (лиц, принимающих лекарства): экстенсивные, медленные и быстрые.

Экстенсивные метаболиты — индивиды с нормальной скоростью метаболизма рассматриваемых лекарственных средств. К этой группе принадлежит большинство населения. Они являются чаще всего гомозиготами по «диному» аллелю соответствующего фермента.



Таблица 1

Примеры генов цитохрома P450, вовлеченных в метаболизм лекарств.
(Н.П. Бочков, В.П. Пузырев, С.А. Смирнихина, 2011).

Ген	Наличие аллелей			Лекарства (избранные примеры)
	повышающих метаболизм	понижающих метаболизм	нулевая активность	
CYP1A2	+	+	-	Кофеин, пропранолол
CYP2C9	+	+	+	Блокаторы рецепторов ангиотензина II, нестероидные противовоспалительные средства, метронидазол, оральные гипогликемические, варфарин
CYP2C19	-	+	+	Антиэпилептические, антидепрессанты, анксиолитики, ингибиторы протонной помпы
CYP2D6	+	+	+	Антиаритмические, антидепрессанты, антипсихотические, β -адренергические блокаторы, наркотические анальгетики
CYP3A4	+	+	+	Парацетамол, противогрибковые, кокаин, кодеин, циклоспорин А, диазепам, эритромицин, статины, паклитаксел, варфарин

Медленные метаболизаторы (иногда — нулевые) характеризуются сниженной скоростью метаболизма рассматриваемого лекарственного средства. С генетической точки зрения они являются гомозиготами (при аутосомно-рецессивном типе наследования) или гетерозиготами (при аутосомно-доминантном типе наследования) по мутантному («медленному») аллелю соответствующего фермента. У таких лиц синтез фермента отсутствует или синтезируется неактивный («дефектный») фермент, в результате чего лекарственное средство накапливается в высоких концентрациях, что и приводит к появлению нежелательных побочных реакций. Отсюда ясно, что для медленных метаболизаторов доза лекарства должна быть меньшей или назначают другое лекарство.

Быстрые (или сверхактивные) метаболизаторы характеризуются повышенной скоростью метаболизма определенных лекарств. В основном, это гомозиготы (при аутосомно-рецессивном типе наследования) или гетерозиготы (при аутосомно-доминантном типе наследования) по «быстрому» аллелю соответствующего фермента. Достаточно часто встречаются индивиды с копиями функциональных аллелей, что также приводит к повышенному метаболизму лекарства. Быстрый метаболизм лекарства не позволяет при стандартных дозах достичь его терапевтической концентрации в крови, поэтому доза лекарства для быстрых метаболизаторов должна быть выше, чем для нормальных метаболизаторов [15].

В последнее время, в литературе все чаще встречается понятие «персонализированная медицина». Она представляет собой интегральную медицину, включающую разработку персонализированных средств лечения на основе геномики, тестирование на предрасположенность к болезням, профилактику, объединение диагностики с лечением и мониторинг лечения. Цель персонализированной медицины состоит в том, чтобы найти подходящее лекарство для конкретного больного и в некоторых

случаях даже разработать схему лечения больного в соответствии с его генотипом [16].

Актуальным является применение фармакогенетики в гастроэнтерологии. Так Furuta T. с соавт. (2005) выявили, что у *Helicobacter pylori* — положительных больных можно предположить эффект от эрадикационной терапии по тройной схеме, если принимать во внимание данные о полиморфизме CYP2C19 [17].

Ген CYP2C19 локализуется на хромосоме 10 (10q24.1 – q24.3) и кодирует 490 аминокислот. Несколько полиморфизмов этого гена, как известно, связаны со снижением активности фермента. Таким образом, индивиды, гомозиготные по CYP2C19 * 2 и CYP2C19 * 3 аллелям считаются медленными метаболизаторами, в то время как пациенты с CYP2C19*1 аллелью классифицируются как быстрые метаболизаторы. Недавно был открыт новый вариант CYP2C19*17 аллелей. Он также связан с повышенной активностью фермента и называется сверхбыстродействующим метаболизатором [18,19].

В разных популяциях частота встречаемости людей с врожденным генетическим полиморфизмом гена CYP2C19 может быть различной (в частности, в Европе — 2–6%, в Японии — 19–23%). ИПП, связываясь с белками плазмы (на 95%), быстро метаболизируются в печени с участием цитохрома P450 (при участии генов CYP2C19 и CYP2A). В отличие от рабепразола, омепразол, лансопразол, пантопразол и эзомепразол достаточно значительно метаболизируются с помощью системы ферментов цитохрома P450 у лиц с геном CYP2C19 и лишь незначительно с геном CYP2A4 [20]. Учитывая частое назначение ИПП у больных с кислотозависимыми заболеваниями, исследованию особенностей их метаболизма в печени уделяется большое внимание. Известно, что активность этого фермента в первую очередь зависит от полиморфизма гена, кодирующего его структуру. При исследовании у больных ГЭРБ смешанного населения Москвы и Московской



обл. выявили, что большинство из них имеют HomEM-генотип CYP2C19 и, следовательно, являются быстрыми метаболиторами ИПП. Следовательно, выбор стандарта лечения больных с ГЭРБ должен предваряться обследованием больных по генотипу CYP2C19. При отсутствии мутаций в обоих аллелях гена CYP2C19, с учетом того, что у данных пациентов метаболизм ИПП протекает быстрыми темпами, следует применять стандартные дозы рабепразола или удвоенные дозы других ИПП. В случае выявления мутации в одной из аллелей гена CYP2C19 следует использовать половину стандартной дозы рабепразола или стандартные дозы других ИПП [21, 22].

Mitsushige Sugimoto and Takahisa Furuta (2012) провели исследование с целью оценки эффективности эзомепразола в лечении кислотозависимых заболеваний у японского населения. Учитывая низкую распространенность генотипа CYP2C19 с быстрым метаболизмом (30%) в Японии по сравнению с западными странами (70%) и преобладание лиц с медленным метаболизмом, выявили, что эзомепразол в дозировке 20 мг в сутки является достаточным для японцев, в то время как в большинстве западных стран стандартная дозировка составляет 40 мг в сутки [23].

Важность индивидуального подбора ИПП подтверждает в своих исследованиях John J. Lima с соавт. (2013) проведенных среди детей больных астмой. В данном исследовании сообщается, что частота инфекций верхних дыхательных путей, в том числе внебольничных пневмоний и бронхита, была выше у детей с плохо контролируемой астмой принимавших лансопразол (15 мг/сут при весе <30 кг или 30 мг/сут при весе ≥ 30 кг) в течение 6 месяцев. Это объясняется тем, что при длительном применении или больших дозировках ИПП могут снизить эффективность защитного барьера желудка, изменить его флору и тем самым увеличить риск бактериальной и вирусной колонизации верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, которые в свою очередь попадают в верхние дыхательные пути вследствие рефлюкса и аспирации. Поэтому FDA (США) рекомендует назначать ИПП для детей короткими курсами и с индивидуально подобранными дозами [24].

На данный момент использование геномной информации для адекватной фармакотерапии достигло заметных успехов и в онкологической практике. В США существует перечень ЛП утвержденный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (англ. Food and Drug Administration, FDA, USFDA) для лечения онкологических больных по генетическим показаниям. На этикетках таких препаратов обязательно указывается, что следует назначать только пациентам со специфическими мутациями. Как правило, это очень дорогостоящее лечение, что тоже говорит в пользу их индивидуального подбора. В настоящее время насчитывается более 100 препаратов, которые имеют фармакогенетическую информацию на этикетке [14].

В мировой литературе есть данные указывающие на роль различных семейств цитохрома P450 в пульмонологии. Так Т.М. Пономаренко с соавт. [25] предположили, что наличие в легочной ткани, а именно, в бронхиальном и альвеолярном эпителии, клетках Клара, альвеолярных макрофагах, семейства цитохрома P450 (CYP4) и подсемейства (CYP2 J), связанных с синтезом эйкозаноидов, может влиять на течение и развитие различных заболеваний в легких.

Исследования Vibhuti A., Arif E., Mishra A., Deepak D., Singh B., Rahman I., Mohammad G., Pasha M.A. (2010) показали, что полиморфизм некоторых изоферментов цитохрома P450 влияет на развитие эмфиземы и хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ), а проявлялось это в том, что некоторые полиморфизмы CYP1A1 (A4889G=I462 V, 3801 T/C), а также гаплотипы CYP1A1 и CYP1A2 (462 V:3860 G и 462 V:3801 T:3860 G) связаны с повышенной чувствительностью к оксидативному стрессу и предрасположенностью к развитию ХОБЛ [26].

Интересными являются и наблюдения Cheng S.L., Yu C.J., Yang P.C. (2009) выявившие связь полиморфизма CYP1A1 с более высоким риском рака лёгкого, особенно в азиатской популяции, для европейской популяции результаты были неоднозначными [27].

Ферменты семейства CYP1 способны метаболизировать полициклические углеводороды в их ДНК-связывающие формы, тем самым увеличивая вероятность развития неоплазий. Также для всех представителей этого семейства характерна индукция синтеза на фоне введения полициклических углеводородов табачного дыма [28].

Помимо влияния на предрасположенность к различным заболеваниям лёгких, «местная» система цитохрома P450 также потенциально способна влиять на фармакокинетику препаратов, используемых ингаляционно [25].

Также в литературе [29] есть указания на генетические и эпидемиологические данные о влиянии витамина D в патогенезе многих распространенных заболеваний. Недавние исследования Всемирной ассоциации исследования генома (Genome-wide association studies, GWAS) обнаружили, что общие варианты, присутствующие в CYP2R1, 7-DHCR, CYP24A1 и витамин D-связывающем белке (GC, DAD), были связаны с уровнем витамина D в крови. Эти генетические маркеры и комбинации генотипов имели связь с повышенным риском недостаточности витамина D (<75 нмоль/л), дефицитом (<50 нмоль/л), и выраженным дефицитом (<20 нмоль/л). Также было выявлено, что около 25% индивидуальной изменчивости может быть связано с сезонными изменениями, географической широтой или потреблением. Было подсчитано, что 70% вариации в зимний период объясняется генетическими факторами, хотя в летнее время, уровень витамина D не имеет значимого влияния наследственности. Аналогичные результаты были получены Karohl C. и его коллегами [30], заключавшиеся в том, что концентрация 25 (ОН) D в сыворотке зависит от наследственности только в течение зимнего сезона. Летом условия окружающей среды (например, солнце) преобладают над генетическим фоном.

Сравнительно новым является применение фармакогенетики при назначении недавно одобренного препарата Ivacaftor (VX-770) у больных муковисцидозом с мутацией G551D в CFTR гене [13,30]. В исследованиях, проведенных на больных старше 6 лет в течение 48 недель, выявили, что Ivacaftor (VX-770) приводит к улучшению функции легких уже на 2 неделе. Существенные улучшения наблюдались со стороны легких в виде снижения респираторных симптомов, также наблюдались прибавка веса и снижение концентрации хлорида пота [31,32].

В 2009 г. был создан Консорциум по реализации клинической фармакогенетики (Clinical Pharmacogenetic Implementation Consortium, CPIC) для разработки практического руководства, интерпретирующего результаты генетического тестирования конкретных препаратов.



Важным направлением деятельности СРПС стала разработка руководящих принципов на основе консенсуса, которые подчеркивают клиническую значимость и применимость генетических результатов. К началу 2014 года СРПС опубликовал девять принципов [33].

В области кардиологии также существует множество работ [34,35,36], посвященных исследованию роли цитохрома P450 в метаболизме клопидогреля при его назначении больным при инфаркте миокарда после плановой имплантации коронарного стента. Клопидогрель является пролекарством, который должен быть преобразован в активный метаболит. В генах, кодирующих изоформы CYP, которые участвуют в активировании клопидогреля, обнаружено несколько полиморфизмов (3A4/5, 2C19, 2B6, и 1A2). Проведены фармакологические исследования связи между функциональными вариантами этих генов и анти-тромбоцитарным эффектом клопидогреля (его влиянием на агрегацию тромбоцитов). Эти исследования показали, что основным генотипом, определяющим фармакодинамическую реакцию на клопидогрель у здоровых людей, является CYP2C19 [37, 38].

Seiji Hokimoto и соавт. [36] провели исследования на 174 пациентах с определением CYP2C19 генотипа, измерением агрегации тромбоцитов и оценкой отношения между генотипом CYP2C19 и реактивностью тромбоцитов в течение 24 часов после введения клопидогреля и риск сердечно-сосудистых событий в течение 18 месяцев наблюдения. Таким образом, было выявлено, что у пациентов с пониженной функцией CYP2C19 из-за

генетического полиморфизма, обуславливающего медленный метаболизм клопидогреля, имеют более высокий уровень сердечно-сосудистых событий (смерть, инфаркт миокарда, инсульт), чем пациенты с нормальной функцией CYP2C19. Следовательно, у больных с медленным метаболизмом клопидогреля должны быть рассмотрены альтернативные стратегии лечения. Распространенность лиц, имеющих полиморфизм CYP2C19, обуславливающий метаболизм по медленному типу, значительно выше в Восточной Азии, в том числе японской, чем у людей в западных странах.

Исследование, проведенное Bhatt D.L. и соавт. [35] с целью определения влияния полиморфизма CYP2C19 на геморрагические и ишемические поражения, выявило, что связь между полиморфизмом CYP2C19 и ишемическими событиями отсутствует, однако у пациентов с пониженной функцией CYP2C19 на фоне приема клопидогреля кровотечение наблюдалось значительно реже.

Таким образом, статистические исследования показывают, что до 60% изменчивости в ответ на фармакотерапию связано с генетическими вариациями между отдельными лицами. Соответственно, использование генетической информации в клинической медицине позволит врачам разработать лекарственные протоколы и методы наблюдения, чтобы снизить риск побочных реакций и максимально повысить эффективность лечения. Подобный подход перспективен как с точки зрения повышения безопасности фармакотерапии, так и с экономической стороны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Частоты «медленных» аллельных вариантов генов, кодирующих изоферменты цитохрома P450 CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 у карачаевцев и черкесов / Д.П. Ромадановский, Б.П. Хапаев, И.В. Игнатъев и др. // Биомедицина. – 2010. – №1. – С. 33 - 37.
2. Pharmacogenetics of cytochrome P450 (CYP) in the elderly / D.Seripa, A.Pilotto, F.Panza et al. // Ageing Research Reviews. – 2010. – Vol.9, №4. – P.457-474.
3. Полиморфизм гена цитохрома p-450 в свете эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* / К.Т. Момыналиев, В.М. Говорун, И.В. Маев и др. // Клиническая медицина. – 2009. – №2 – С.35-39.
4. Кукес, В.Г. Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты: руководство / В.Г. Кукес. - Москва: Изд-во Гэотар-Медиа, 2009. - 432 с.
5. Omura, T. Recollection of the early years of the research on cytochrome P450 / T. Omura // Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. – 2011. – Vol.87, №10. – P. 617–640.
6. Цитохром P450 и метаболизм ингибиторов протонной помпы / С.М. Ткач, Ю.Г. Кузенко, Б.Н. Марусанич // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – №1. – С. 50-55.
7. Клиническое значение генетического полиморфизма CYP2C19 на примере метаболизма ИПП / В.Г. Передерий, С.М. Ткач, С.В. Клименко // Здоров'я України. – 2011. – №4. – С. 14-16.
8. Микросомальное окисление в физиологических и патологических процессах / Э.Э. Кузнецова, В.Г. Горохова, А.Г. Горохов и др. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – №4. – С. 170-180.
9. Ключи к выбору оптимального ингибитора протонной помпы для терапии кислотозависимых заболеваний / В.Д. Пасечников // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2004. – №3. – С. 32-39.
10. Ингибиторы протонной помпы препараты выбора в лечении кислотозависимых заболеваний / А.А. Самсонов // Фарматека. – 2007. – №6. – С. 10-15.
11. Изучение полиморфизма гена цитохрома P-450 CYP2C19 в популяции татар, проживающих на территории Республики Татарстан / А.Р. Халикова, А.А. Архипова, И.И. Ахметов и др. // Практическая медицина. – 2012. – №3. – С. 53-55.
12. Ward, R. Proton Pump Inhibitors in Pediatrics Mechanism of Action, Pharmacokinetics, Pharmacogenetics, and Pharmacodynamics / R. Ward, G. Kearns. // Paediatr Drugs. – 2013. – Vol.1, №2. – P. 119-131.
13. The influence of smoking status on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel and prasugrel: the PARADOX study / P.A. Gurbel, K.P. Bliden, D.K. Logan et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – Vol.62, №6. – P. 505-512.
14. Johnson, J.A. Pharmacogenetics in clinical practice: how far have we come and where are we going? / J.A. Johnson // NIHPA Author Manuscripts. – 2013. – Vol.14, №7. – P. 835–843.
15. Бочков, Н.П. Клиническая генетика: учебник / Н.П. Бочков, В.П. Пузырев, С.А. Смирнихина - М.: Гэотар-Медиа, 2011. - 592 с.
16. Персонализированная медицина / К.Д. Кеваль // TERRA MEDICA NOVA. – 2009. – №1. – С. 4-11.
17. Influence of CYP2C19 polymorphism and *Helicobacter pylori* genotype determined from gastric tissue samples on response to triple therapy for *H. pylori* infection / T. Furuta, Y. Sagehashi, N. Shirai et al. // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol.3, №6. – P. 564-573.



18. Pharmacogenetics of CYP2C19: functional and clinical implications of a new variant CYP2C19 * 17 / A. Li-Wan-Po, T. Girard, P. Famdon et al. // Br J Clin Pharmacol. Mar. – 2010. - Vol.69, №3. – P. 222–230.
19. Association of CYP2C19 Polymorphisms and Lansoprazole-Associated Respiratory Adverse Effects in Children / J.J. Lima, J.E. Lang, E.B. Mougey et al. // Journal of Pediatrics. – 2013. - Vol.163, №3. – P. 686–691.
20. Васильев, Ю.В. Ингибиторы протонного насоса / Ю.В. Васильев // Лечащий врач. – 2007. - №01. – С. 71–76.
21. Влияние полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность использования ингибиторов протонной помпы в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Е.Г. Лебедева, И.В. Маев, П.А. Белый // Лечащий врач. – 2011. - №7. – С. 93–95.
22. Эффективность однократного приема рабепразола у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / Д.И. Абдулганиева // Лечащий Врач. – 2011. - №10. – С. 91–95.
23. Sugimoto, M. Efficacy of esomeprazole in treating acid-related diseases in Japanese populations / M. Sugimoto, T. Furuta // Clin Exp Gastroenterol. – 2012. - №5. – P. 49–59.
24. Adverse events associated with pediatric use of proton pump inhibitors: Analysis of the FDA adverse event reporting system / A.K. Alahmari, J.J. Guo, C.M. Kelton, P.R. Wigle // Value in Health. – 2013. - №16. – A211–A211.
25. Система цитохрома P450 в лёгких: роль в патогенезе заболеваний и фармакокинетики лекарственных средств / Т.М. Пономаренко, Д.А. Сычёв, А.О. Чикало и др. // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2012. - №1. – С. 25–28.
26. CYP1A1, CYP1A2 and CYP2A gene polymorphisms associated with oxidative stress in COPD / A. Vibhuti, E. Arif, A. Mishra et al. // Clin. Chim. Acta. – 2010. – Vol.411, №7–8. – P. 474–480.
27. Cheng, S.L. Genetic polymorphisms of cytochrome p450 and matrix metalloproteinase in chronic obstructive pulmonary disease / C.J. Yu, P.C. Yang // Biochem. Genet. – 2009. - Vol.47, №7–8. – P. 591–601.
28. Xenobiotic metabolism and disposition in human lung: transcript profiling in non-tumoral and tumoral tissues / J. Leclerc, E. Courcot-Ngoubo Ngangue, C. Cauffiez et al. // Biochimie. – 2011. - Vol.93, №6. – P. 1012–1027.
29. Berlanga-Taylor, A.J. An Integrated Approach to Defining Genetic and Environmental Determinants for Major Clinical Outcomes Involving Vitamin D / J.C. Knight // Molecular Diagnosis & Therapy. – 2014. - Vol.18, №3. – P. 261–272.
30. Heritability and seasonal variability of vitamin D concentrations in male twins / C. Karohl, S. Su, M. Kumari et al. // Am J Clin Nutr. – 2010. - Vol.92, №6. – P. 1393–1398.
31. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation / B.W. Ramsey, J. Davies, N.G. McElvaney et al. // N Engl J Med. – 2011. - Vol.365, №18. – P. 1663–1672.
32. Efficacy and Safety of Ivacaftor in Patients Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibrosis with a G551D Mutation / J.C. Davies, C.E. Wainwright, G.J. Canny et al. // Am J Respir Crit Care Med. – 2013. - Vol.187, №11. – P. 1219–1225.
33. Incorporation of Pharmacogenomics into Routine Clinical practice: the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline Development Process / K.E. Caudle, T.E. Klein, J.M. Hoffman et al. // Curr Drug Metab. – 2014. - Vol.15, №2. – P. 209–217.
34. Differential impacts of CYP2C19 gene polymorphisms on the antiplatelet effects of clopidogrel and ticlopidine / A. Maeda, H. Ando, T. Asai et al. // Clin. Pharmacol. Ther. – 2011. - Vol.89, №2. – P. 229–233.
35. The relationship between CYP2C19 polymorphisms and ischaemic and bleeding outcomes in stable outpatients: the CHARISMA genetics study / D.L. Bhatt, G. Pare, J.W. Eikelboom // Eur. Heart J. – 2012. - Vol.33, №17. – P. 2143–2150.
36. Impact of CYP2C19 Polymorphism and Proton Pump Inhibitors on Platelet Reactivity to Clopidogrel and Clinical Outcomes Following Stent Implantation / S. Hokimoto, M. Mizobe, T. Akasaka // Thrombosis Research. – 2014. - Vol.133, №4. – P. 599–605.
37. Грацианский, Н.А. Антитромбоцитарная терапия при КБС / Н.А. Грацианский // Некоторые проблемы и достижения. Атеротромбоз. – 2010. - №1. – С. 2–52.
38. Дудникова, Э.В. Роль дефензинов в развитии патологического процесса: новые подходы к диагностике и лечению / Э.В. Дудникова, А.С. Бадьян // Медицинский вестник Юга России. – 2015. - №2. – С. 9–14.

ПОСТУПИЛА: 24.11.2015



Д.Н. Иванченко, Н.П. Дорофеева, С.В. Шлык

ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА У БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: ВЛИЯНИЕ НА ПРОГНОЗ

*Ростовский государственный медицинский университет,
Кафедра терапии ФПК и ППС,*

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: d_ivanchenko@mail.ru

Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний, кардиальная смертность продолжает занимать лидирующие позиции в структуре общей смертности. Наряду с этим, было отмечено, что среди лиц с кардиальной патологией велика распространенность расстройств депрессивного спектра. Последние способствуют ухудшению кардиального прогноза, как у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, так и у лиц без кардиальной патологии. В статье изложены основные патофизиологические механизмы взаимодействия симптомов депрессии и сердечно-сосудистого заболевания. Кроме того, уделено внимание диагностике симптомов депрессии, как фактора, определяющего кардиальный прогноз.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, депрессивные расстройства, кардиальный прогноз.

D.N. Ivanchenko, N.P. Dorofeeva, S.V. Shlyk

DEPRESSIVE DISORDERS IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASE: DETERMINING THE PROGNOSIS

Rostov State Medical University,

Department of Faculty training and retraining,

29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, Russia, 344022. E-mail: d_ivanchenko@mail.ru

Despite the advances in the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases, the cardiac mortality takes a leading position among the causes of general mortality. It was also noted that depressive disorders are widespread among the cardiovascular patients. They induce the impairment of cardiac prognosis both in patients with cardiovascular disease and in patients without cardiac disease. The article outlines the basic pathophysiological mechanisms of interaction between depressive symptoms and cardiovascular disease. In addition, the article focuses on the diagnosis of depressive symptoms as a factor determining cardiac prognosis.

Keywords: cardiovascular disease, depressive disorders, cardiac prognosis.

Несмотря на накопленные успехи в профилактике, диагностике и терапии, сердечно-сосудистые заболевания продолжают занимать лидирующие позиции в сокращении продолжительности ожидаемой жизни в глобальном масштабе. В связи с этим в последние годы все больше внимания уделяется, в том числе, вкладу расстройств настроения в формирование кардиальной патологии. Особая роль отводится таким аффективным расстройствам, как тревога и, особенно, депрессия.

Термин «депрессия» происходит от латинского «depressio» (угнетение или подавление). Таким образом, под депрессией понимают расстройство, которое характеризуется подавленным настроением, негативной оценкой себя, своего положения в окружающей действительности, прошедших событий и будущего, снижением побуждений к деятельности.

Среди возможных причин развития депрессий выделяют ряд факторов, включая биологические, социальные и психологические. Так, в качестве факторов риска раз-



вития расстройств депрессивного спектра рассматривают женский пол, наличие тревожного или депрессивного эпизода в анамнезе, наследственную предрасположенность, нарушения социальной адаптации, низкий социально-экономический статус и другие. Кроме того, играет роль так называемое негативное мышление или тип поведения А с фиксацией внимания на отрицательных моментах жизни.

Распространенность депрессивного расстройства, по данным разных авторов, составляет от 10% до 25%. При этом, критериям диагноза большого депрессивного эпизода отвечают порядка 6% от общей популяции. На протяжении жизни депрессия развивается у одного индивидуума из шести, женщины страдают депрессивным расстройством в два раза чаще, чем мужчины [1]. Депрессивное расстройство является наиболее распространенной психической патологией, встречающейся на протяжении жизни человека. Согласно прогнозам, к 2030 г. ожидается, что депрессия выйдет на лидирующие позиции среди заболеваний, сопровождающихся сокращением продолжительности полноценной жизни [2].

На настоящий момент накоплено достаточно данных, подтверждающих вклад депрессивного расстройства в патогенез различных соматических заболеваний. Сам факт наличия депрессии, согласно данным мета-анализа, повышает риск общей смертности в 1,81 раза. Кроме того, она ухудшает непосредственно кардиальный прогноз, повышая риск развития ишемической болезни сердца в 1,81 раза, артериальной гипертонии – в 1,42 раза, мозгового инсульта – в 1,34 раза, сахарного диабета – в 1,6 раза, ожирения – в 1,58 раз [3]. Депрессивные симптомы наблюдаются у 31-45% пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), а большая депрессия встречается у них в три раза чаще, чем в общей популяции [4], что сопоставимо с пациентами с хронической болезнью почек и онкологическими заболеваниями. Помимо ИБС, клинические проявления депрессии распространены также среди пациентов с сердечной недостаточностью [5], артериальной гипертонией, фибрилляцией предсердий [6].

У четырех из десяти больных, подвергшихся проведению операции аортокоронарного шунтирования, имеются проявления дистимии, малой и большой депрессии, а 15% пациентов отвечают критериям диагноза большого депрессивного эпизода [7]. Наличие депрессии в данном случае ассоциировано с увеличением продолжительности текущей госпитализации, а также ростом числа повторных госпитализаций, большим количеством периоперационных осложнений, прогрессией основного заболевания, ростом смертности [8].

Зачастую депрессия предшествует развитию сердечно-сосудистого заболевания. Так, среди пациентов с диагностированным депрессивным расстройством при остром кардиальном событии было установлено, что симптомы имели место у больного до развития кардиальной катастрофы в 50-70% случаев [9]. У пациентов с симптоматикой депрессивного расстройства риск заболеть инфарктом миокарда в 1,5-4,5 раза выше, чем при ее отсутствии [10]. Повышение риска развития ИБС было отмечено не только у больных с клиникой большой депрессии, но и при наличии у них отдельных симптомов тревожно-депрессивного расстройства, и даже дисфории.

Симптомы депрессии, развившейся при кардиальном событии, присутствуют в течение последующего года,

что сопровождается увеличением частоты повторных госпитализаций [11]. В случае развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) депрессия является независимым предиктором неблагоприятного прогноза, увеличивая относительный риск смерти в 3,6 раза. То есть в отношении показателя смертности депрессия играет сопоставимое значение с такими показателями, как фракция выброса левого желудочка, а также наличие у больного сахарного диабета. Кроме того, имеется прямая зависимость между выраженностью депрессивных симптомов и смертностью при развитии ОИМ.

У пациентов с депрессивным расстройством значительно увеличивается негативный вклад поведенческих факторов риска развития хронических неинфекционных заболеваний, что объясняется более частыми погрешностями в диете, несоблюдением режима физической активности, возрастанием вклада курения и воздействия алкоголя [12], неудовлетворительным соблюдением режима приема лекарственных препаратов [13].

Патогенез депрессии

Известно, что в основе механизмов развития расстройств депрессивного спектра лежит подавление моноаминергических, главным образом серотонинергической, систем [14]. В развитии депрессии важная роль отводится развитию дефицита серотонина в синаптической щели вследствие повышения связывания нейромедиатора с постсинаптическими рецепторами, а также с его обратным захватом. Имеются также сведения о нарушении нейрональной пластичности в гиппокампе и фронтальной коре в ответ на воздействие провоцирующих факторов [15]. При этом в ряде исследований доказано влияние стресса в качестве фактора, приводящего к развитию депрессивного расстройства путем формирования дисбаланса гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, что сопровождается повышением уровней кортикотропин-релизинг фактора и кортизола [16].

Роль серотонина объясняется его вкладом в регуляцию процессов формирования настроения. Кроме того, данный нейромедиатор принимает участие в контроле аппетита, важнейших циркадианных ритмов, в частности, в регуляции процессов сон-бодрствование, температуры тела, ноцицепции и ряда других [17]. Местом синтеза серотонина в головном мозге являются серотонинергические нейроны, расположенные в ядрах срединного шва и миндалевидного комплекса.

В последние годы широко обсуждается роль вклада митохондриальных расстройств в развитие, в том числе, заболеваний психической сферы, в частности, депрессивного расстройства. Митохондрии играют ключевую роль в энергетическом обеспечении клетки. Кроме того, нарушение функции митохондрий вовлечено в ряд таких функций нервных клеток, как процессы синаптической передачи, клеточный рост и апоптоз. Митохондриальные дисфункции, возможно, вовлечены в генетически обусловленное развитие депрессивного расстройства у конкретного индивидуума. Имеются отдельные сведения, что у пациентов с сочетанием наличия депрессивного расстройства и митохондриальных дисфункций изменяются показатели церебрального кровотока [18].

Рассмотрим возможные механизмы взаимосвязи депрессии и сердечно-сосудистых заболеваний



Депрессия и симпатическая нервная система

Воздействие на организм острого стресса сопровождается немедленной активацией симпатической нервной системы с повышением уровня норадреналина в плазме крови. Повышение уровня катехоламинов, как известно, связано с вазоконстрикцией, активацией тромбоцитов и рядом других неблагоприятных последствий.

Преобладание эффектов симпатической нервной системы на фоне снижения влияния парасимпатической также выявлены у пациентов с большим депрессивным эпизодом [19], что отрицательно влияет на кардиальный прогноз, увеличивая частоту сердечных сокращений и уровень артериального давления, уменьшая вариабельность сердечного ритма, провоцируя развитие желудочковых нарушений ритма и дисфункции эндотелия. При этом отмечено, что вариабельность ритма сердца линейно связана с тяжестью депрессивного расстройства: чем более выражена симптоматика депрессии, тем меньше показатель вариабельности [20].

Депрессия и ось «гипоталамус –гипофиз – надпочечники»

Депрессивное расстройство сопровождается выработкой кортикотропин-рилизинг фактора, который, в свою очередь, обеспечивает высвобождение из гипофиза адренокортикотропного гормона, повышение уровня кортизола и катехоламинов в плазме крови [21]. Повышение содержания кортизола в крови связано с развитием и прогрессией инсулинорезистентности и метаболического синдрома, прогрессированием атерогенной дислипидемии, нарастанием сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Взаимосвязь между депрессивным статусом и нарушением функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси может объясняться расстройством минералокортикоидных и глюкокортикоидных рецепторов, реализующих эффекты кортизола в ответ на стресс. Дисфункция глюкокортикостероидных рецепторов приводит к уменьшению их нормализующего влияния на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, хронизации ответа на стрессорное воздействие. Это приводит к снижению темпов нейрогенеза, прогрессированию атрофии гиппокампа, нарушениям моноаминергической нейротрансмиссии и развитию депрессивного расстройства [22]. Нарушение функции глюкокортикостероидных рецепторов также возможно под воздействием провоспалительных цитокинов, что отражается в повышении уровня кортикотропин-рилизинг фактора, адренокортикотропного гормона и кортизола [23].

Депрессия и протромбогенный потенциал

Как известно, процессы активации, агрегации и адгезии тромбоцитов являются ключевыми в развитии коронарных событий. При этом важную роль в функционировании тромбоцитов играет серотонин, который через взаимодействие с серотонинергическими рецепторами на поверхности тромбоцитарной клетки, определяет функционирование последней. Развитие депрессивного расстройства, в свою очередь, ассоциировано с нарушениями серотонинергической нейротрансмиссии.

Установлено, что у пациентов с депрессией имеются проявления тромбоцитарной дисфункции: тромбоциты больных депрессией более чувствительны к проагрегантному действию серотонина и в меньшей степени способны захватывать медиатор из кровотока [24]. Кроме того, описана способность серотонина стимулировать пролиферацию эндотелиоцитов и вазоконстрикцию.

Депрессия и инсулинорезистентность

Расстройства депрессивного спектра встречаются у пациентов с сахарным диабетом в два раза чаще, чем в общей популяции. При этом инсулинорезистентность не только усугубляет прогноз кардиальной патологии, но и непосредственно ухудшает показатели психологического благополучия. Так, при оценке качества жизни пациентов с острым коронарным синдромом на фоне длительного анамнеза сахарного диабета 2 типа (более 5 лет) обнаружено снижение уровня изучаемых показателей [25]. Наличие депрессии ассоциировано с увеличением смертности, связанным, в том числе, с ухудшением контроля гликемии и возрастанием числа осложнений основного заболевания. Более того, факт наличия депрессивного расстройства связан с повышением риска развития сахарного диабета 2 типа на 37-60%. Имеются сведения о взаимном влиянии депрессии и метаболического синдрома через нарушение гликемического контроля [26].

Патофизиологическим обоснованием взаимосвязи депрессии и сахарного диабета является развитие дисбаланса оси «гипоталамус-гипофиз-надпочечники», в результате чего повышается содержание кортизола и катехоламинов, антагонистически влияющих на гипогликемическое действие инсулина. Эти изменения в конечном итоге провоцируют развитие инсулинорезистентности. Кроме того, повышение уровня системного воспаления, отмечаемое у пациентов при наличии депрессивного расстройства, также способно провоцировать прогрессию инсулинорезистентности, а также апоптоз бета-клеток островкового аппарата поджелудочной железы [27].

На настоящий момент, по данным одного из мета-анализов [28] обнаружена небольшая, но статистически значимая связь между наличием депрессивного расстройства и инсулинорезистентностью также при отсутствии диагностированного сахарного диабета 2 типа. Разнородность обработанных данных объясняется применением в отдельных работах различных инструментов для диагностики, как депрессивного расстройства, так и инсулинорезистентности, и требует в дальнейшем проведения проспективного исследования с целью более точной оценки силы данной взаимосвязи. Взаимосвязь депрессии и метаболического синдрома подтверждается результатами исследования Pan и др., согласно которым относительный риск развития метаболического синдрома у пациентов с депрессией составляет 1,42 [29].

В качестве механизма, лежащего в основе взаимосвязи между инсулинорезистентностью и депрессивным расстройством, могут также выступать нарушения обмена лептина. Было показано, что рецепторы к лептину, локализованные в лимбической системе, участвуют в процессах регуляции настроения. Лептин принимает участие в процессах нейрогенеза, регулирует синаптическую передачу. Более того, в экспериментальных моделях были продемонстрированы его антидепрессивные эффекты [30].



Депрессия и системное воспаление

Опираясь на результаты клинических исследований, можно утверждать, что наличие у пациента депрессивного расстройства связано с повышением выработки провоспалительных цитокинов, к примеру, таких, как фактор некроза опухолей α (ФНО- α), интерлейкина 1 (ИЛ1), интерлейкина 6 (ИЛ6) и ряда других [31]. Последние, воздействуя на периферические клетки-мишени, например гепатоциты, провоцируют в них выработку белков острой фазы, в частности, С-реактивного белка (СРБ) [32], ответственных за уровень системного воспаления, негативно влияющего на кардиальный прогноз.

Установлено, что повышенный уровень провоспалительных цитокинов ассоциирован с формированием и ростом, а также вероятностью разрыва атеросклеротической бляшки, связан с развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) [33]. Более того, системное воспаление, связанное с депрессией, повышает риск сердечно-сосудистой смертности как у практически здоровых лиц [34], так и у пациентов с ИБС и ХСН [35].

Данные о вкладе активации иммунной системы при депрессии в развитие сердечно-сосудистой патологии подтверждаются также результатами исследования АТТИСА [36], в рамках которого изучалось влияние депрессивного расстройства на риск развития ССЗ на выборке, состоявшей почти из тысячи человек. Было выявлено, что депрессия при учете других факторов риска, таких как пол, возраст, уровень физической активности, курение и диабет, способствует повышению выраженности воспаления, в частности, уровня С-реактивного белка, лейкоцитов и фибриногена вне зависимости от пола.

Активация иммунной системы возможна в ответ на повышение уровня циркулирующих катехоламинов, стимулирующих провоспалительный каскад. С другой стороны, сам факт активации провоспалительного статуса способен поддерживать депрессивное расстройство путем негативного воздействия провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ6 и ФНО- α , на процессы нейрогенеза. Кроме того, провоспалительные цитокины способны вмешиваться в метаболизм триптофана, уменьшая синтез нейромедиаторов серотонина (5-НТ) и мелатонина [37]. Эти данные подтверждают рациональность предположений в рамках так называемой «цитокиновой» гипотезы развития депрессивного расстройства.

Взаимосвязь между наличием депрессивного расстройства и эндотелиальной дисфункцией также может быть объяснена повышением уровня провоспалительных цитокинов при депрессии, которые, в свою очередь, тормозят высвобождение оксида азота [38].

Диагностика депрессивного расстройства

Исходя из вышеизложенного, своевременная диагно-

стика депрессивного расстройства у пациента кардиологического профиля представляет особую актуальность.

В мировой практике нашли свое широкое применение различные опросники, целью разработки которых явилась возможность широкого выявления тревожного и депрессивного расстройств у пациентов соматического профиля. Каждый из них имеет определенные преимущества. Можно выделить два из них, отличительной особенностью которых является то, что при применении данных инструментов отсутствует необходимость наличия у врача, проводящего обследование, специализации по психиатрии, что открывает широкие возможности для скрининга тревоги и депрессии. Использование опросников позволяет минимизировать затраты времени пациента и практически не требует участия специалиста.

Первым является госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), разработанная A.S. Zigmond и R.P. Snaith, преимуществом которой является четкое разграничение тревожного и депрессивного компонентов у конкретного пациента, что помогает специалисту определиться с выбором препарата для коррекции аффективных симптомов [39]. Второй — русскоязычная версия шкалы депрессий Центра эпидемиологических исследований (CES-D). Данная шкала широко апробирована в международных эпидемиологических и клинических исследованиях и превосходит остальные субъективные методы оценки при градации депрессивных расстройств по степени тяжести [40].

Заключение

Депрессия представляет собой серьезную проблему не только в психиатрии, но и в общетерапевтической практике, в частности, у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Важность своевременной диагностики депрессивного расстройства объясняется патогенетическим влиянием последнего на развитие кардиальной патологии. Помимо поведенческих факторов риска, в определение прогноза вносят свой вклад рост уровня кортизола, повышение влияния симпатической нервной системы на фоне снижения парасимпатической, влияние на функцию тромбоцитов и эндотелиоцитов, процессы системного воспаления, чувствительность периферических тканей к инсулину и ряд других факторов. Использование врачом общетерапевтического профиля скрининговых методов диагностики депрессии у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями позволит вовремя выявлять пациентов с депрессивной симптоматикой и, следовательно, получить возможность купировать не только психопатологические проявления, но и повлиять на кардиальный прогноз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S et al: Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2004;21–27.
2. Mathers CD, Loncar D: Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006, 3:e442.
3. Penninx B, Yuri Milanese Y, Lamers F and Vogelzangs N: Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile *BMC Medicine* 2013, 11:129. <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/11/129>
4. R. C. Kessler, P. Berglund, O. Demler et al., “The epidemiology of



- major depressive disorder: results from the national comorbidity survey replication (NCS-R)," The Journal of the American Medical Association, vol. 289, no. 23, pp. 3095–3105, 2003.
5. T. Rutledge, V. A. Reis, S. E. Linke, B. H. Greenberg, and P. J. Mills, "Depression in heart failure. A meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes," Journal of the American College of Cardiology, vol. 48, no. 8, pp. 1527–1537, 2006.
 6. P. J. McCabe, "Psychological distress in patients diagnosed with atrial fibrillation: the state of the science," Journal of Cardiovascular Nursing, vol. 25, no. 1, pp. 40–51, 2010.
 7. P. J. Tully and R. A. Baker, "Depression, anxiety, and cardiac morbidity outcomes after coronary artery bypass surgery: a contemporary and practical review," Journal of Geriatric Cardiology, vol. 9, no. 2, pp. 197–208, 2012.
 8. N. E. Morone, D. K. Weiner, B. H. Belnap et al., "The impact of pain and depression on recovery after coronary artery bypass grafting," Psychosomatic Medicine, vol. 72, no. 7, pp. 620–625, 2010.
 9. J. C. Huffman, C. A. Mastroianni, G. L. Sowden, C. Wittmann, R. Rodman, and J. L. Januzzi, "A collaborative care depression management program for cardiac inpatients: depression characteristics and in-hospital outcomes," Psychosomatics, vol. 52, no. 1, pp. 26–33, 2011.
 10. Wulsin LR, Singal BM. Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. Psychosom Med 2003;65:201–210.
 11. R. L. Reese, K. E. Freedland, B. C. Steinmeyer, M. W. Rich, J. W. Rackley, and R. M. Carney, "Depression and rehospitalization following acute myocardial infarction," Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes, vol. 4, no. 6, pp. 626–633, 2011.
 12. Marcus MD, Wing RR, Guare J, Blair EH, Jawad A. Lifetime prevalence of major depression and its effect on treatment outcome in obese type II diabetic patients. Diabetes Care 1992;15:253–255.
 13. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. Arch Intern Med 2000;160:2101–2107.
 14. Дмитриева Т.Б. Системы нейромедиаторов и нейроспецифических белков в оценке функций мозга человека и животных: теоретические и клинические аспекты: В кн. «Мозг. Теоретические и клинические аспекты». М.: Медицина, 2003. – 536 с.
 15. R. S. Duman, "Pathophysiology of depression: the concept of synaptic plasticity," European Psychiatry, vol. 17, no. 3, pp. 306–310, 2002.
 16. L. M. Holsen, K. Lancaster, A. Klibanski et al., "HPA-Axis hormone modulation of stress response circuitry activity in women with remitted major depression," Neuroscience, vol. 250, pp. 733–742, 2013.
 17. Gingrich JA, Hen R. Dissecting the role of the serotonin system in neuropsychiatric disorders using knockout mice // Psychopharmacology. – 2001. – Vol. 155. – P. 1–10.
 18. Marazziti D, Baroni S, Picchetti M et al. Psychiatric disorders and mitochondrial dysfunctions European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2012; 16: 270–275.
 19. Porges SW: The polyvagal theory: phylogenetic substrates of a social nervous system. Int J Psychophysiol 2001, 42:123–146.
 20. A. H. Kemp, D. S. Quintana, M. A. Gray, K. L. Felmingham, K. Brown, and J. M. Gatt, "Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: a review and meta-analysis," Biological Psychiatry, vol. 67, no. 11, pp. 1067–1074, 2010.
 21. Belmaker RH, Agam G: Major depressive disorder. N Engl J Med 2008, 358:55–68.
 22. de Kloet ER, Joels M, Holsboer F: Stress and the brain: from adaptation to disease. Nat Rev Neurosci 2005, 6:463–475.
 23. Silverman MN, Sternberg EM: Glucocorticoid regulation of inflammation and its functional correlates: from HPA axis to glucocorticoid receptor dysfunction. Ann N Y Acad Sci 2012, 1261:55–63.
 24. A. Gehl, D. Musselman, C. Otte, E. B. Royster, S. Ali, and M. A. Whooley, "Depression and platelet activation in outpatients with stable coronary heart disease: findings from the heart and soul study," Psychiatry Research, vol. 175, no. 3, pp. 200–204, 2010.
 25. Сушкина И.Ф., Дорофеева Н.П., Шлык С.В. Оценка качества жизни у больных острым коронарным синдромом в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / Медицинский вестник Юга России. – 2014. – №1. – с. 90–93.
 26. Pan A, Sun Q, Czernichow S, et al. Bidirectional association between depression and obesity in middle-aged and older women. Int J Obes (Lond) 2012;36: 595–602.
 27. Black PH. The inflammatory response is an integral part of the stress response: implications for atherosclerosis, insulin resistance, type II diabetes and metabolic syndrome X. Brain Behav Immun 2003; 17:350–364.
 28. Kan C, Silva N, Golden SH et al. A Systematic Review and Meta-analysis of the Association Between Depression and Insulin Resistance Diabetes Care 2013;36:480–489, 2013.
 29. Pan A, Keum N, Okereke OI, Sun Q, Kivimaki M, Rubin RR, Hu FB: Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. Diabetes Care 2012, 35:1171–1180.
 30. Krishnan V, Nestler EJ: Linking molecules to mood: new insight into the biology of depression. Am J Psychiatry 2010, 167:1305–1320.
 31. Maes M, Bosmans E, Meltzer HY, Scharpe S, Suy E: Interleukin-1 beta: a putative mediator of HPA axis hyperactivity in major depression? Am J Psychiatry 1993, 150:1189–1193.
 32. Maes M: A review on the acute phase response in major depression. Rev Neurosci 1993, 4:407–416.
 33. G. Kania, P. Blyszczuk, and U. Eriksson, "Mechanisms of cardiac fibrosis in inflammatory heart disease," Trends in Cardiovascular Medicine, vol. 19, no. 8, pp. 247–252, 2009.
 34. W. J. Kop, P. K. Stein, R. P. Tracy, J. I. Barzilay, R. Schulz, and J. S. Gottdiener, "Autonomic nervous system dysfunction and inflammation contribute to the increased cardiovascular mortality risk associated with depression," Psychosomatic Medicine, vol. 72, no. 7, pp. 626–635, 2010.
 35. J. A. Jimenez and P. J. Mills, "Neuroimmune mechanisms of depression in heart failure," Methods in Molecular Biology, vol. 934, pp. 165–182, 2012.
 36. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysoschoou C, et al. Inflammation, coagulation, and depressive symptomatology in cardiovascular disease-free people: the ATTICA study. Eur Heart J. 2004; 25: 492–499.
 37. Sublette ME, Postolache TT: Neuroinflammation and depression: the role of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) as a molecular pathway. Psychosom Med 2012, 74:668–672.
 38. S. Verma, C. H. Wang, S. H. Li et al., "A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis," Circulation, vol. 106, no. 8, pp. 913–919, 2002.
 39. Zigmound A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale // Acta. Psychiatr. Scand. – 1983. – Vol. 67. – P. 361–370.
 40. Андрюшенко А.В., Дробичев М.Ю., Добровольский А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS(d) в диагностике депрессий в общей медицинской практике // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2003. – № 103 (5). – С. 11–18.

ПОСТУПИЛА: 21.10.2015



Э.А. Майлян, Д.Э. Майлян

ОСНОВЫ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ГЕНЕТИКИ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕНЩИН

*Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького,
Кафедра клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии,
83003, Донецк, пр. Ильича, 16. E-mail: mea095@yandex.ru*

Экспоненциальный рост сведений в области молекулярной генетики и растущий список генетической терминологии могут легко запугать врача, не имеющего специальной подготовки. В связи с этим, целью работы явилась попытка восполнить недостающие знания у практических врачей по молекулярной генетике, а также продемонстрировать достижения и практическую значимость генетического тестирования в оценке здоровья женщины. В работе указаны основные понятия молекулярной генетики (наследственность и изменчивость, генотип и фенотип, доминантный и рецессивный гены, гомозигота и гетерозигота, моногенно-обусловленные и полигенные болезни и т.д.). Представлены генетические факторы и их роль в патогенезе таких заболеваний как ожирение и сахарный диабет, онкологические заболевания, в том числе актуальные для женщин рак молочной железы и яичников, тромбофилия, имеющая порой ключевое значение при патологии беременности, остеопороз, который особенно опасен для женщин постменопаузального периода. Внедрение в клиническую практику методов молекулярной генетики открывает новые возможности для повышения качества медицинских услуг и увеличения эффективности работы врача.

Ключевые слова: молекулярная генетика, мутации, полигенные заболевания, женщины.

E.A. Maylyan, D.E. Maylyan

MOLECULAR GENETICS FUNDAMENTALS AND WOMEN DISEASES GENETIC RISK FACTORS

*Donetsk National Medical University named after M. Gorky,
Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology
Illich Ave., 16, Donetsk, 83003. E-mail: mea095@yandex.ru*

Exponential data quantity growth in the field of molecular genetics and genetic terminology growing list can easily confuse the doctor who doesn't have special preparation. In this regard the article purpose was the attempt to fill missing knowledge of molecular genetics at practical doctors and also to show genetic testing achievements and practical importance in woman health assessment. The basic molecular genetics concepts (heredity and variability, genotype and phenotype, dominant and recessive genes, homozygote and heterozygote, monogenic and polygenic illnesses, etc.) are specified in the work. Genetic factors and their role in pathogenesis of such diseases as obesity, diabetes mellitus, oncologic diseases including actual for women breast and ovaries cancer, thrombophilia that have key value at pregnancy pathology, and osteoporosis which is especially dangerous for post-menopausal period women are presented. Introduction of molecular genetics methods in clinical practice opens new opportunities for medical services quality improvement and doctor effectiveness increase.

Keywords: molecular genetics, mutations, polygenic diseases, women.



Введение

В последнее время генетика сделала существенный прыжок: в медицинскую практику были привнесены новые знания и перспективы для диагностики, лечения и профилактики широкого спектра заболеваний и состояний [1]. Использование генетического тестирования для персонализированной медицины уже сейчас демонстрирует важные практические достижения. Вместе с тем, бурное развитие генетики, в том числе молекулярной генетики, свидетельствует о том, что мы находимся в начале эпохи, которая обеспечит открытие новых горизонтов в коррекции здоровья человека.

Уже сейчас генетика является неотъемлемой частью биомедицинской науки и клинической практики и предлагает современные инструменты по расшифровке патогенеза заболеваний, высокоэффективные диагностические и прогностические маркеры, новые критерии для индивидуализации и повышения эффективности лечебно-профилактических мероприятий. Несомненно, современная генетика предоставляет новые качественные подходы и в оценке состояния здоровья женщин, позволяя повысить качество ранней диагностики заболеваний и прогнозирования результатов лечения.

Следует отметить, что в настоящее время все большее значение приобретают молекулярно-генетические методы исследований, которые были быстро разработаны после создания полимеразной цепной реакции [2]. Теперь они становятся все более доступными для практического здравоохранения и предназначены для выявления вариаций в структуре исследуемого гена. Причем, использование молекулярно-генетических методов изучения генетических особенностей человека уже сейчас считается целесообразным выполнять даже в небольших лабораториях [1].

Наряду с вышеизложенным, необходимо отметить, что экспоненциальный рост сведений в области молекулярной генетики и растущий список генетической терминологии могут легко запугать врача, не имеющего специальной подготовки. В связи с этим целью статьи явилась попытка восполнить недостающие знания у практических врачей по молекулярной генетике, представить основные понятия вышеуказанного раздела медицины, а также продемонстрировать основные достижения и основную практическую значимость генетического тестирования в оценке здоровья женщины. Это позволит врачу уверенно и адекватно использовать молекулярно-генетические методы в повседневной практике и, что очень важно, обеспечит максимальную выгоду для наших пациентов.

Основные понятия молекулярной генетики

Молекулярная генетика является разделом генетики и молекулярной биологии, которая изучает материальные основы наследственности и изменчивости путём исследования протекающих на субклеточном и молекулярном уровнях процессов передачи, реализации и изменения генетической информации, а также способа её хранения.

Наследственность — это свойство организмов передавать по наследству признаки и особенности развития своему потомству. Изменчивость — это свойство ор-

ганизмов изменять наследственные факторы и их проявление в процессе развития организма. В результате изменчивости проявляются различия между особями в пределах одного вида.

Вся генетическая информация человека содержится в 23 парах хромосом (по одной от матери и отца). Основной составляющей хромосом является нуклеиновая кислота (ДНК). Хромосомы в общей сложности содержат приблизительно 3 миллиарда пар оснований нуклеиновых кислот.

Те участки (группы) нуклеиновых кислот, которые, неся определенную информацию, кодируют соответствующие белки, называются генами [2]. С точки зрения молекулярной биологии, ген — это участок молекул ДНК, в котором закодирована информация о синтезе определённого белка и развитии какого-либо признака организма. Поскольку люди являются диплоидными организмами, их ДНК представлена двумя экземплярами, которые унаследованы от каждого из родителей. Соответственно, двумя аллелями (материнским и отцовским) представлены и гены.

По различным оценкам количество генов у человека составляет от 20 до 40 тысяч [1]. Совокупность наследственных факторов организма (генов) называется генотипом. Совокупность всех признаков и свойств организма, которые являются результатом взаимодействия генотипа и внешней среды, называется фенотипом. Т.е. фенотип — это отражение генотипа в сочетании с факторами окружающей среды.

Гены находятся в хромосомах и занимают определенное в них место (локус). Те из них, которые расположены в одинаковых местах (локусах) гомологичных хромосом и отвечают за альтернативные варианты развития одного и того же признака, называются аллельными генами. В зависимости от сочетаний генов в аллелях выделяют гомозиготы и гетерозиготы. Гомозиготы — это организмы, у которых в обоих гомологичных (парных) хромосомах находятся совершенно одинаковые аллельные гены (например «АА» или «аа»). В отличие от гомозигот, гетерозиготы — это организмы, у которых в гомологичных хромосомах находятся разные аллельные гены («Аа»). Потомству они способны передать любой из 2-х типов гамет («А» или «а»).

Аллельный ген может быть как доминантным, так и рецессивным. Доминантный ген обозначается заглавной буквой (например «А»), а рецессивный — малой буквой («а»). Доминантный ген — это аллель гена, который «превалирует» над рецессивным и фенотипически проявляется как в гомозиготном «АА», так в гетерозиготном состоянии «Аа». Рецессивный же ген — это ген, который фенотипически чаще всего не проявляется в присутствии доминантного гена, а проявляется только в гомозиготном состоянии «аа».

Изменчивость, формы ее проявления

Изменчивость — это свойство живых организмов изменять признаки в процессе онтогенеза. Известны два вида изменчивости — фенотипическая (ненаследственная) и генотипическая (наследственная). Фенотипическая изменчивость не связана с изменением наследственного аппарата. Генотипическая же изменчивость, которая является объектом изучения молекулярной генетики, в отличие от фенотипической



предполагает изменение наследственного материала и опосредована мутациями [2]. Мутации возникают внезапно, скачкообразно и иногда приводят к резким изменениям признаков организма в отличие от исходной формы. Мутации свойственны для всех представителей живого мира, в том числе и для человека.

По характеру изменения генетического материала различают геномные, хромосомные и генные мутации. Геномные мутации заключаются в изменении количества хромосом. Хромосомные мутации (абберации) возникают в результате нарушения структуры в пределах одной хромосомы. Генные (точечные) мутации предполагают изменение последовательности нуклеотидов в участке ДНК (гена). Изменения в структуре ДНК ведут к генетическому полиморфизму [2, 3]. Ген считают полиморфным, если его самый распространенный аллель встречается менее чем у 99% людей. Соответственно, под полиморфизмом понимают такие варианты последовательностей ДНК в гене, которые распространены в общей популяции с частотой не менее 1%. Масштабы полиморфизма ДНК таковы, что между последовательностями ДНК двух людей, если только они не однояйцевые близнецы, существуют миллионы различий. Генетическая изменчивость обуславливает уникальность каждого человека по своим генетическим и фенотипическим признакам [3]. По степени фенотипических проявлений мутации могут быть летальными (не совместимыми с жизнью), вредными для здоровья человека, нейтральными или благоприятными, если повышают жизнестойкость организма [3]. Неблагоприятные мутации могут участвовать в патогенезе заболеваний, повышать риск формирования патологии или даже играть ключевую роль в их развитии.

Среди различных видов генных мутаций выделяют замену одной пары нуклеотидов на другую, изменение последовательности нуклеотидов, выпадение или вставку одного или нескольких нуклеотидов и т.д. [3]. Наиболее частой формой генетического полиморфизма является однонуклеотидный полиморфизм. Под этим термином понимают варианты последовательностей ДНК у разных людей с вовлечением одной пары оснований.

Генные заболевания

У человека выявлены различные виды генных мутаций, которые являются причиной многих наследственных заболеваний. Генные или молекулярные болезни — это патологические состояния, которые возникают в результате изменений (мутаций) в пределах одного гена, детерминирующего определённый белок. К настоящему времени современная генетика, в том числе молекулярная генетика, позволяет выявлять около двух тысяч генных болезней и дает возможность анализировать более чем 4800 генов [1]. И эти показатели продолжают расти.

Среди генных заболеваний выделяют моногенно-обусловленные и полигенные болезни. Моногенно-обусловленные вызваны мутациями одного гена. Известно, что мутации единичных генов ответственны только за 1,5% всех генных болезней человека. Точность их диагностики приближается к 100% [2]. Среди огромного количества моногенных заболеваний человека

в качестве примера можно назвать фенилкетонурию, синдром Жильбера, муковисцидоз, болезнь Тея-Сакса.

Все остальные генные болезни (98,5%) являются результатом сочетанного эффекта неблагоприятных внешних факторов и индивидуальных особенностей генома и именуется полигенными заболеваниями (мультифакторными, мультигенными). Они детерминируются комплексом генов. Эти гены влияют друг на друга, пребывают в определённом взаимодействии между собой и факторами внешней среды, фенотипически проявляясь в виде предрасположения к заболеванию. До последнего времени акцент в изучении наследственной патологии был на моногенных болезнях и на анализе одного гена. Теперь он сдвигается в сторону мультифакторных болезней, анализа множественных генов и мониторинга предрасположенности. Мутантные гены, которые совместимы с рождением и жизнью, но при определенных неблагоприятных условиях способствуют развитию того или иного полигенного заболевания, получили название «генов предрасположенности».

К мультигенным болезням относят сахарный диабет, атеросклероз, гипертоническую болезнь, остеопороз, аллергию, злокачественные опухоли и др. В этих случаях измененный генотип проявляет себя под воздействием факторов внешней среды. Например, гипертоническая болезнь — заболевание, возникающее в результате сложного взаимодействия между наследственной предрасположенностью и условиями среды. Из внешних условий на развитие болезни влияют все воздействия, вызывающие нервно-психическое перенапряжение, например, длительная работа, ночной труд. Важную роль играют обстановка, отношения между людьми на работе и в быту, отрицательные эмоции, конфликтные ситуации и т.д. Такие отрицательные факторы вызывают гипертонию только у людей с наследственной предрасположенностью, тогда как другие люди остаются здоровыми и при более интенсивных психоэмоциональных нагрузках.

Мерой ассоциации, количественно определяющей взаимосвязь между наличием мутации и изменением в состоянии здоровья, заболеванием является показатель отношения шансов. Отношение шансов обозначается латинскими буквами OR (от англ. Odds Ratio) и рассчитывается по формуле $OR = (a \cdot d) / (b \cdot c)$, где a - число заболевших среди лиц, имеющих мутацию, b - число здоровых среди лиц, имеющих мутацию, c - число заболевших среди лиц, не имеющих мутацию, d - число здоровых среди лиц, не имеющих мутацию. При этом сумма $a + c$ означает общее число заболевших, а сумма $b + d$ - общее число не заболевших (контрольная группа).

Установление точного диагноза заболевания, выяснение роли наследственности и среды в его развитии, определение типа наследования благодаря генетическому тестированию дают возможность врачу видеть причины заболевания, разрабатывать методы предупреждения и лечения патологии, обосновывать профилактические мероприятия для последующего поколения. Практическая значимость методов молекулярной генетики установлена для широкого перечня заболеваний человека. Показаниями для проведения клинически аргументированного генетического тестирования являются и эндокринные заболевания, в том числе ожирение и сахарный диабет [4, 5].



Генетические факторы ожирения и сахарного диабета

Ожирение — мультигенное заболевание, которое характеризуется избыточным отложением жира в подкожной клетчатке и других тканях организма и определяется при показателях индекса массы тела ≥ 30 кг/м². Ожирение достигло масштабов эпидемии и, согласно оценкам ВОЗ, в мире более чем 1 млрд взрослых имеют избыточный вес, из которых более 400 млн страдают ожирением [6, 7]. Ожирение ассоциируется с преждевременной смертностью — приводит к ежегодной гибели более 1 млн человек. В США ожирение уже расценивается как ведущая из потенциально устранимых причин смертности: более 53 % всех смертельных случаев у женщин с показателями индекса массы тела >29 кг/м² напрямую связано с ожирением. Увеличение массы тела приводит к психологическим расстройствам, пониженной работоспособности, быстрой утомляемости, одышке, проблемам с пищеварением и половой функцией. Ожирение увеличивает риск развития многих хронических заболеваний, включая патологию опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистые заболевания, жировую дистрофию печени, некоторые виды рака и, конечно же, сахарный диабет 2 типа (СД2).

СД2, который является полигенным метаболическим заболеванием и характеризуется гипергликемией, относят к основным неинфекционным хроническим заболеваниям человека. Распространённость его в популяции человека достигла катастрофических масштабов. По данным Международной Диабетической Федерации в 2013 г. в мире насчитывалось более 350 млн человек (около 5-6% населения), страдающих сахарным диабетом, около 90% которого представлено СД2 [8].

Повышению риска развития ожирения и СД2 способствуют чрезмерное потребление высококалорийных продуктов, малоподвижный образ жизни, урбанизация, воздействие экологических факторов и т.д. Установлено, что от 40 до 70% вариации индекса массы тела связано с генетическими факторами [7]. Достаточно высок вклад генетического компонента и в развитие СД2. Так, вероятность СД2 составляет 35-39% для лиц, которые имеют одного родителя с вышеуказанным заболеванием, и 60-70%, если оба родителя страдают СД2 [9].

В настоящее время с точки зрения генетики в перечне различных форм ожирения можно выделить моногенный и полигенный его типы. Последние научные исследования открыли несколько генов, мутации в которых приводят к развитию моногенного ожирения [10]: гены лептина (LEP) и его рецептора (LEPR), проопиомеланокортина (POMC), прогормона конвертазы 1 (PCSK1), меланокортиновых рецепторов 4 типа (MC4R), мозгового нейротрофического фактора (BDNF), рецептора тирозиновой киназы типа 2 (NTRK2), киназы супрессора Ras-белков 2 типа (KSR2). Перечисленные гены кодируют гормоны или нейромедиаторы и их гипоталамические рецепторы лептин-меланокортинового пути, который важен для регуляции аппетита. Мутации вышеуказанных генов обуславливают ожирение уже в детском возрасте и ранняя диагностика моногенных вариантов ожирения важна для персонализированного

подхода к пациентам, выработке тактики их обследования, наблюдения, терапевтических подходов, в том числе назначения патогенетического лечения, прогнозирования возможных рисков и их предотвращения. Самая эффективная из доступных профилактических стратегий для носителей моногенных мутаций — раннее строгое ограничение доступа к пище.

Понимание генетических основ полигенного ожирения является также важной предпосылкой для улучшения профилактики и лечения. Fereshteh Yazdi и соавт. [7] выполнили анализ доступных научных публикаций о влиянии генетических факторов на развитие ожирения. Основываясь на данных исследований у мышей и человека, они продемонстрировали, что на риск заболевания существенно могут влиять изменения в 221 гене. К данным генам они отнесли гены аденорецепторов (ADRA1B, ADRA2A, ADRB1, ADRB2, ADRB3), аполипопротеинов (APOB, APOC3, APOE), ген, ассоциированный с жировой массой и ожирением (FTO), гены синдрома Барде-Бидля (BBS1, BBS2, BBS4, BBS7), гены рецепторов эстрогенов альфа и фолликулостимулирующего гормона (ESR1, FSHR), гены гормона роста и его рецептора (GH, GHR, GHRH), гены сопряженных с G-белком рецепторов (GPR10, GPR120, GPR26, GPR39, GPR7), гены отдельных цитокинов и их рецепторов (IL18, IL18R, IL-1RI, IL6, TNF), гены лептина, нейропептида Y и их рецепторов (LEP, LEPR, NPY, NPY1R, NPY2R, NPY5R) и др.

Следует отметить, что для части из выявленных генов «ожирения» обнаруживаются ассоциации также и с развитием СД2. Так, мутация гена FTO в гомозиготном и гетерозиготном состояниях увеличивает риск развития ожирения соответственно в 2,76 и 1,67 раза [11]. Аналогично через влияние на индекс массы тела мутации в вышеуказанном гене предрасполагают и к инсулиновой резистентности, СД2 [8].

К настоящему времени установлено 153 однонуклеотидных полиморфизмов в более чем 120 локусах, определяющих повышенный риск СД2 [8]. Каждая из выявленных мутаций в «генах кандидатах» демонстрирует показатели OR от 1,03 до 1,63, т.е. обуславливают повышение риска развития заболевания на 3-63%. Среди них можно выделить полиморфизмы rs7560163 гена RND3 (OR=1,33), rs1801282, rs13081389, rs17036160 и rs1797912 гена PPARG (OR=1,06-1,24), rs1048886 гена C6orf57 (OR=1,54), rs7754840, rs7756992, rs2206734, rs4712523, rs10946398 и rs7766070 гена CDKAL1 (OR=1,12-1,27), rs12113122 гена JAZF1 (OR=1,55), rs17584499 гена PTPRD (OR=1,57), rs553668 гена ADRA2A (OR=1,42), rs7903146, rs4506565 и rs7901695 гена TCF7L2 (OR=1,34-1,37), rs2237895, rs231362, rs163184 и rs2237892 гена KCNQ1 (OR=1,08-1,45), rs9552911 гена SGCG (OR=1,63),

Несмотря на существенные достижения в исследовании генетических основ СД2, тем не менее, считается, что генетический ландшафт восприимчивости к данному заболеванию пока еще неполный и выявленные мутации в генах до сих пор объясняют лишь небольшую долю (около 20%) от общей наследуемости заболевания.

На сегодняшний день известно более двух десятков локусов и 100 генов-кандидатов, имеющих различную степень влияния на развитие сахарного диабета 1 типа



(СД1) [12]. Наиболее весомый вклад в патогенез СД1 вносят гены HLA II класса, которые определяют до 60% его генетической предрасположенности [13]. У детей и подростков, в том числе у лиц женского пола, выделены следующие предрасполагающие к СД1 HLA-гаплотипы: DQ8-DRB1*4-DQA1*301-DQB1*302 (OR=4,7); DRB1*4-DQA1*301-DQB1*304 (OR=4,0); DRB1*17-DQA1*501-DQB1*201 (OR=2,7); DRB1*16-DQA1*102-DQB1*502/4 (OR=2,4); DRB1*-DQA1*101-DQB1*501 (OR=1,9). Установлены и защитные гаплотипы, к которым относят DRB1*15-DQA1*102-DQB1*602 (OR=0,16); DRB1*11-DQA1*501-DQB1*301 (OR=0,14); DRB1*13-DQA1*103-DQB1*602/8 (OR=0,08).

Важные с практической точки зрения генетические факторы риска установлены и для диабета MODY [14]. В Великобритании, Норвегии, Германии, а также в некоторых азиатских странах в 69% случаев данного заболевания встречается мутация гена печеночного ядерного фактора 1α HNF-1α (MODY-3). Мутации в гене глюкокиназы (MODY-2) имеют наибольшую распространенность в Италии и Франции, достигая 14%. На долю остальных известных генов (HNF4A, HNF1B, IPF1/PDX1, NEUROD1 и др.) приходится менее 10% случаев диабета MODY.

Генетические факторы рака молочной железы и яичников

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным злокачественным онкологическим заболеванием и представляет собой около 30% всех случаев рака у женщин [15]. Ежегодная заболеваемость РМЖ в мире превышает 1,3 миллиона случаев. Число выявленных в течение года больных с наследственными и семейными формами РМЖ в целом составляет около 350 тыс.

Факторами риска заболеваемости РМЖ является возраст (более 40 лет); высокий уровень эстрогенов в крови; прием гормональных препаратов с целью контрацепции или регуляции менструального цикла, заместительной гормональной терапии в менопаузе; контакт с источниками радиации и другими неблагоприятными экологическими факторами; эндокринные, обменные нарушения и т.д. Вклад генетических факторов в этиопатогенез РМЖ обусловлен структурными и функциональными перестройками высокопенетрантных генов BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN, STK11/LKB1, CDH1, MLH1, MSH2, а также генов средней и низкой вероятности проявления – CHEK2, PALB2, ATM, BRIP1, PPM1D, MRE11, MSH6, MUTYH, NBN, PMS1, PMS2, RAD50, RAD51C, BARD1 и др. [16, 17].

Наследственный РМЖ характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования, ранним возрастом возникновения, передачей как с материнской, так и с отцовской стороны и выраженной генотипической и фенотипической гетерогенностью [18]. В значительной части случаев (около 30 %) наследственный РМЖ является составляющей так называемого синдрома РМЖ и/или рака яичника, которые в 70 % случаев ассоциируются с мутациями в генах BRCA.

Наиболее востребованной и значимой на сегодняшний день является ДНК-диагностика генов BRCA1/2,

CHEK2 и TP53 с целью выявления наследственной предрасположенности к РМЖ. Изменения в этих генах определяют и повышенный риск рака яичника (РЯ). Частота мутаций этих генов в общей популяции женщин достигает 3–5 % [18]. Пенетрантность их не является полной и зависит как от внутригенных (тип мутации, местоположение, сочетание с однонуклеотидными полиморфизмами), так и от экзогенных факторов (популяционных и внешнесредовых).

Основными из вышеуказанных генов являются BRCA1 и BRCA2, которые были открыты в 1994 г. и к настоящему времени насчитывают уже более 2 тыс. мутаций [16]. Наличие мутаций в этих генах сопряжено со значительным увеличением индивидуального риска развития РМЖ и РЯ. Средние кумулятивные риски для носителей мутаций BRCA1 составляют 59–87% в отношении развития РМЖ и 39–59% – РЯ. Риск развития РМЖ для носителей мутаций в гене BRCA2 составляет 38–80%, тогда как риск развития РЯ не превышает 11–18% [16, 18]. При отягощенном семейном анамнезе риск по РЯ возрастает: для носителей мутаций в гене BRCA1 до 44%; для носителей мутаций в гене BRCA2 – до 27 %.

Вероятность развития заболевания молочной железы в раннем возрасте у носителей мутаций в генах BRCA приблизительно в 10 раз превышает общий риск в популяции. Пик максимальной заболеваемости РМЖ женщин, наследующих мутации гена BRCA1, приходится на возрастную группу от 31 до 35 лет [19].

Важно знать, что мутации в генах BRCA1 и BRCA2 не являются строго специфичными для РМЖ и РЯ. Патологический генотип этих генов повышает также риск возникновения рака желудка, толстой кишки, эндометрия, поджелудочной железы, мочевого пузыря, опухолей головы и шеи, желчевыводящих путей, меланомы.

Показания для генетического тестирования с целью подтверждения или исключения наследственной предрасположенности к РМЖ и/или РЯ варьируют в разных странах [18]. Вместе с тем, общепринятой является необходимость медико-генетического обследования женщины, имеющей РМЖ и/или РЯ, а также мужчины с РМЖ.. Кроме того, однозначным критерием направления на генетическое тестирование является онкологически отягощенный семейный анамнез по РМЖ и/или РЯ. При этом необходимо учитывать количество и степень родства заболевших родственников, возраст установления диагноза, наличие двустороннего поражения и первично-множественных злокачественных опухолей.

При интерпретации полученных результатов генетического анализа следует знать, что мутации в генах BRCA1 и BRCA2 наследуются по аутосомно-доминантному типу. Это означает, что даже гетерозиготы по данным мутациям повышают риск развития злокачественной опухоли.

При подозрении на генетическую детерминированность РМЖ, РЯ и, тем более, уже при обнаружении неблагоприятных мутаций пациент обязательно должен быть направлен на консультацию к соответствующему врачу (врач генетик, онколог-маммолог). На приеме пациент должен получить информацию об опасности выявленных мутаций, рекомендации о правилах проведения самообследования молочных желез, необхо-



димости наблюдения у специалиста с регулярным выполнением маммографии, УЗИ, МРТ и т.д. Ему будут назначены соответствующие диагностические и лечебно-профилактические мероприятия [20]. Вариантами первичной профилактики рака для женщин из группы высокого генетического риска являются лекарственная профилактика с использованием тамоксифена или его аналогов, превентивные операции – профилактическая мастэктомия или овариэктомия. При этом следует учитывать, что на сегодняшний день самым эффективным методом первичной профилактики РМЖ считается профилактическая мастэктомия.

Необходимо отметить, что своевременно выполненное генетическое тестирование и обоснованное назначение лечебно-профилактических мероприятий позволяет предугадать и предупредить тяжелые последствия в состоянии здоровья женщины. В настоящее время эффективность разработанных подходов достигает 90-100% [20, 21].

Генетические факторы тромбофилии

Система гемостаза, обеспечивающая равновесие между процессами свертывания крови и фибринолиза, является одной из важнейших биологических систем человека. Гемостаз обеспечивают две системы – тромбообразующая (свертывающая) и тромболитическая (фибринолитическая). Обе они находятся в динамическом равновесии и вместе выполняют одну из важнейших защитных биологических реакций человека – сохранять текучесть крови в сосудах и вызывать образование сгустка при их повреждении. Нарушения в системе гемостаза сопровождаются серьезными патологическими состояниями, могут приводить к тромбообразованию. Тромбообразование как артериальных, так и венозных сосудов играет большую роль в патогенезе частых и опасных заболеваний человека, характеризующихся высокими показателями смертности (инфаркт миокарда, инсульт, некроз кишечника, тромбоэмболия легочной артерии и т.д.). Особую опасность тромбообразование имеет во время беременности [22].

Причины развития тромбоза разнообразны. Установлено, что в реализации патологического тромбообразования большое значение имеют и наследственные факторы. Термин «тромбофилия» (или «наследственная тромбофилия») предполагает наличие у индивида генетического дефекта, передающегося по наследству и обуславливающего предрасположенность к развитию тромбозов.

Подобное состояние может долгое время, иногда в течение всей жизни, не осложняться тромботическими проявлениями. Более того, тромбофилия в большинстве случаев ничем себя не проявляют ни в общих лабораторных тестах, ни в обычной коагулограмме. Однако в результате «провоцирующего» воздействия риск развития тромбоза у пациента с наследственной тромбофилией существенно возрастает. Вероятность реализации генетических дефектов увеличивается с возрастом. Фенотипическим проявлениям способствуют вредные привычки, малоподвижный образ жизни, несбалансированное питание, ожирение, хронические

заболевания, травмы, прием некоторых лекарственных препаратов.

Особенно высокая частота генетически детерминированных тромбозов наблюдается у беременных женщин. Определено, что более чем в половине случаев венозных тромбозов во время беременности обусловлено именно наследственными тромбофилиями [22, 23].

Научные исследования позволили выявить точечные мутации целого ряда генов, которые в отдельности повышают риск тромбообразования в несколько раз, а при наличии множественных мутаций – в десятки и даже сотни раз. Наследственная тромбофилия может быть обусловлена изменениями генов, которые детерминируют факторы тромбообразования и фибринолиза (гены факторов II, V, VII, фибриногена, тромбоцитарных рецепторов, протеинов C и S, антитромбина III, рецептора протеина S, ингибитора активатора плазминогена PAI-1 и др.), определяют тонус сосудов (гены NO-синтазы, ангиотензина, ангиотензинпревращающего фермента, ген GNB3 и др.), а также полиморфизмами в генах фолатного цикла (MTHFR, MTR, MTRR).

К наиболее опасным генетическим изменениям, определяющим высокий риск тромбообразования [23, 24], относят мутацию 20210 G>A в гене протромбина и мутацию 1691 G>A в гене фактора V (мутация Лейден). Мутация 20210 G>A гена протромбина (F2) наследуется по аутосомно-доминантному типу. Частота встречаемости в популяции 1-2 %. Мутация обуславливает увеличение уровней протромбина в 1,5-2 раза. Наличие гетерозиготы (GA) и мутантной гомозиготы (AA) увеличивает риск тромбозов у беременных в 6,8 и 24,4 раза соответственно. Распространенность аллеля G20210A среди беременных с тромбозами составляет 17%.

Мутация 1691 G>A гена F5 также наследуется по аутосомно-доминантному типу. Частота встречаемости в популяции – 2-6%. При наличии генотипов GA (гетерозигота) и AA (мутантная гомозигота) появляется резистентность фактора V к расщеплению активированным протеином C, что повышает вероятность тромбообразования соответственно в 8,3 и 43,4 раза. Распространенность мутации протромбина G20210A среди беременных с тромбозами составляет 44%.

Показания к генетическому тестированию пациентов для выявления тромбофилии многообразны и предполагают профилактические и клиничко-лабораторные критерии. С профилактической целью генетическое типирование назначается пациентам, для которых планируется обширное хирургическое вмешательство, длительная иммобилизация, прием оральных контрацептивов и других гормональных препаратов, беременность, т.е. состояния, которые сопряжены с повышенным риском развития тромбоза. В первую очередь профилактическое обследование показано прямым родственникам больного, у которого есть клиническая манифестация тромбофилии и/или выявлены «опасные» мутации.

По клиническим показаниям подлежат обследованию пациенты, имеющие на данный момент или в анамнезе жизни (особенно в молодом возрасте) случаи тромбоза, инфаркта миокарда, инсульта, повышение уровня антифосфолипидных антител или гомоцистеина, изменения показателей гемостаза и т.д. Также



обследованию подлежат беременные и планирующие беременность женщины, имеющие на данный момент или в анамнезе жизни тромбозы (особенно если они возникали в связи с беременностью, родами, приемом оральных контрацептивов, гормональной заместительной терапии), фетоплацентарную недостаточность, отслойку плаценты, привычное невынашивание беременности, внутриутробную гибель или задержку развития плода, тяжелые формы позднего токсикоза, преэклампсию, эклампсию, дефекты развития нервной трубки у плода.

Назначение генетических анализов позволяет выделять группы риска по развитию тромбозов, предполагать тяжесть заболевания и возможность осложнений, устанавливать прогноз, определять интенсивность терапии, обосновывать рекомендованные больному длительные, нередко пожизненные, лечебно-профилактические мероприятия, в том числе назначение низкомолекулярных гепаринов [22, 23]. Ранняя профилактика и своевременная коррекция позволяет либо нивелировать, либо существенно ослабить неблагоприятные эффекты функционально неполноценных генов.

Генетические факторы остеопороза

Остеопороз (ОП) — широко распространенное хроническое прогрессирующее метаболическое системное заболевание скелета, которое характеризуется снижением минеральной плотности и нарушением микроархитектоники костной ткани, вследствие чего снижается ее прочность и повышается риск переломов [25]. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, ОП вышел по значимости на четвертое место среди неинфекционных заболеваний после сердечно-сосудистой, онкологической патологии и диабета.

По этиологии ОП является многофакторным заболеванием и подразделяется на первичный (постменопаузальный, сенильный, идиопатический) и вторичный [26]. Самой распространенной формой заболевания является постменопаузальный ОП, удельный вес которого составляет до 80% среди всех видов ОП [27]. Около 40% женщин в постменопаузе имеют ОП, и, как ожидается, этот показатель неуклонно будет расти [28].

Без сомнения основной причиной развития ОП у женщин в постменопаузе является дефицит эстрогенов [27]. Существенные успехи последних лет в изучении физиологических и патофизиологических закономерностей костного ремоделирования позволили установить важную роль в патогенезе ОП и иммунных механизмов [29]. Кроме того, результаты многочисленных эпидемиологических исследований демонстрируют, что до 90% случаев ОП генетически детерминировано [25].

Минеральная плотность костной ткани, как и развитие всей кости, зависит от функции многих генов, т.е. геновая сеть ОП, равно как и морфогенеза, кости весьма сложна. Среди более чем 150 генов кандидатов, мутации в которых могут увеличивать риск ОП [25, 30], можно выделить несколько их групп. К генам кальцитропных гормонов, эндокринных факторов и их рецепторов от-

носят гены VDR (рецептор витамина D), ESR1 и ESR2 (рецепторы эстрогенов альфа и бета), CT (кальцитонин), CALCR (рецептор кальцитонина), PTH и PTH1R (паратиреоидный гормон и его рецептор), AR (рецептор андрогенов), GCCR (рецептор глюкокортикоидов). Гены компонентов костного матрикса в патогенезе ОП представлены генами COL1A1 и COL1A2 (альфа-1 и альфа-2 цепи коллагена I типа), BGP (остеокальцин), ON (остеонектин), OPN (остеопонтин). Последние годы повышенное внимание уделяется мутациям в генах, детерминирующих иммунные факторы и повышающих риск ОП: TNF- α (фактор некроза опухоли альфа), TNFRSF11B (остеопротегерин), TNFSF11 (RANKL), TNFRSF11A (RANK), IL-1 β , IL-6, IL-10, TGFB1 (трансформирующий фактор роста бета 1), IGF1 (инсулиноподобный фактор роста 1) и др. Кроме того, доказана роль в развитии ОП мутаций в генах Wnt сигнального пути CTNNB1 (β -катенин), SOST (склеростин), FOXC2 и FOXL1 (факторы транскрипции), GPR177 (трансмембранный белок), LRP4 и LRP5 (белки 4 и 5, родственные семейству белков рецептора липопротеинов низкой плотности).

Следует отметить, что каждая из мутаций в вышеуказанных генах обнаруживает, как правило, показатели OR, не превышающие 1,50. В связи с этим в клинической практике для определения риска развития ОП, в том числе у женщин в постменопаузе, рекомендуется использовать комплексный подход — одновременно исследовать группу генов, имеющих патогенетическое значение при заболевании.

Заключение

Таким образом, зародившись как теоретическая наука, изучающая интимные процессы жизнедеятельности организма, молекулярная генетика в короткий срок стала весьма важной для практического здравоохранения. С одной стороны, молекулярная генетика стала базой для углубленного понимания многих процессов, происходящих в организме здорового и больного человека, и служит основой для изучения причин и патогенетических факторов широкого спектра заболеваний человека, в том числе определяющих состояние женского здоровья. С другой стороны, молекулярная генетика уже сейчас предлагает конкретные практические рекомендации для ранней диагностики и определения оптимальной стратегии профилактики и терапии широко распространенных заболеваний у женщин. К таким заболеваниям можно отнести ожирение и сахарный диабет, онкологические заболевания, в том числе актуальные для женщин рак молочной железы и яичников, тромбофилию, имеющую порой ключевое значение при патологии беременности, остеопороз, который особенно опасен для женщин постменопаузального периода. Внедрение генетического тестирования в клиническую практику знаменует собой начало новой эры в медицине, открывает новые возможности для увеличения качества медицинских услуг и повышения эффективности работы врача.



ЛИТЕРАТУРА

1. Evolution of Genetic Techniques: Past, Present, and Beyond / A.A. Durmaz, E. Karaca, U. Demkow [et al.] // Biomed. Res. Int.- 2015.- 2015.- P.461524.
2. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под ред. В.С. Баранова.- СПб.: Изд-во Н-Л, 2009.- 528 с.
3. Kassem H.S. Molecular genetics made simple / H.S. Kassem, F. Girolami, D. Sanoudou // Glob. Cardiol. Sci. Pract.- 2012.- 2012(1).- P.6.
4. Kirmani S. Molecular genetic testing in endocrinology - a practical guide / S. Kirmani // Endocr. Pract.- 2012.- Vol.18, №1.- P.85-89.
5. Matloff E.T. The growing role for genetic counseling in endocrinology / E.T. Matloff, R.E. Barnett // Curr. Opin. Oncol.- 2011.- Vol.23, №1.- P.28-33.
6. Kanasaki K. Biology of obesity: lessons from animal models of obesity / K. Kanasaki, D. Koya // J. Biomed. Biotechnol.- 2011.- 2011.- P.197636.
7. Yazdi F.T. Obesity genetics in mouse and human: back and forth, and back again / F.T. Yazdi, S.M. Clee, D. Meyre // PeerJ.- 2015.- №3.- e856.
8. Prasad R.B. Genetics of type 2 diabetes-pitfalls and possibilities / R.B. Prasad, L. Groop // Genes (Basel).- 2015.- Vol.6, №1.- P.87-123.
9. Бондарь И.А. Генетические основы сахарного диабета 2 типа / И.А. Бондарь, О.Ю. Шабельникова // Сахарный диабет.- 2013.- №4.- С.11-16.
10. Михалева О.Г. Моногенные формы ожирения / О.Г. Михалева, Т.П. Бардымова, М.В. Березина // Сибирский медицинский журнал.- 2014.- № 6.- С.5-11.
11. Hinney A. From monogenic to polygenic obesity: recent advances / A. Hinney, C.I. Vogel, J. Hebebrand // Eur. Child. Adolesc. Psychiatry.- 2010.- Vol.19, №3.- P.297-310.
12. Штемберг Л.В. Состояние проблемы патогенеза, этиологии и диагностических критериев сахарного диабета 1 типа (обзор литературы) / Л.В. Штемберг, А.П. Францева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.- 2014.- №9.- 98-102.
13. Прогнозирование сахарного диабета 1 типа в семьях больных (проспективное 16-летнее наблюдение). Акцент на будущее / Е.В. Титович, Т.Л. Кураева, О.Н. Иванова [и др.] // Сахарный диабет.- 2014.- №3.- С.83-89.
14. Другие специфические типы сахарного диабета / В.Г. Каджарян, А.И. Мельник, П.П. Бидзиля [и др.] // Запорожский медицинский журнал.- 2014.- №2.- С.77-81.
15. Cornejo-Moreno B.A. Breast cancer genes: looking for BRCA's lost brother / B.A. Cornejo-Moreno, D. Uribe-Escamilla, F. Salamanca-Gómez // Isr. Med. Assoc. J.- 2014.- Vol.16, №12.- P.787-792.
16. Karami F. A comprehensive focus on global spectrum of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer / F. Karami, P. Mehdipour // Biomed Res Int.- 2013.- 2013.- P.928562.
17. Mahdi K.M. Hereditary genes and SNPs associated with breast cancer / K.M. Mahdi, M.R. Nassiri, K. Nasiri // Asian Pac. J. Cancer. Prev.- 2013.- Vol.14, №6.- P.3403-3409.
18. Наследственный рак молочной железы: генетическая и клиническая гетерогенность, молекулярная диагностика, хирургическая профилактика в группах риска / Л.Н. Любченко, Е.И. Батенева, И.К. Воротников [и др.] // Успехи молекулярной онкологии.- 2014.- №2.- С.16-25.
19. Клинико-морфологические характеристики и прогноз BRCA-ассоциированного рака молочной железы у женщин репродуктивного возраста / Д.Е. Автомонов, А.А. Пароконная, Л.Н. Любченко [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы.- 2012.- №1.- С.20-23.
20. Pal T. Genetic risk assessments in individuals at high risk for inherited breast cancer in the breast oncology care setting / T. Pal, S.T. Vadaparampil // Cancer Control.- 2012.- Vol.19, №4.- P.255-266.
21. Nestle-Krämling C. Role of Breast Surgery in BRCA Mutation Carriers / C. Nestle-Krämling, T. Kühn // Breast Care (Basel).- 2012.- Vol.7, №5.- P.378-382.
22. Venous thromboembolism in women: a specific reproductive health risk / S. Eichinger, J.L. Evers, A. Glasier [et al.] // Hum. Reprod. Update.- 2013.- Vol.19, №5.- P.471-482.
23. Battinelli E.M. The role of thrombophilia in pregnancy / E.M. Battinelli, A. Marshall, J.M. Connors // Thrombosis.- 2013.- P.516420.
24. Пизова Н.В. Тромбофилии: генетические полиморфизмы и сосудистые катастрофы / Н.В. Пизова.- М.: ИМА-ПИРЕСС, 2013.- 248 с.
25. Urano T. Genetics of osteoporosis / T. Urano, S. Inoue // Biochem. Biophys. Res. Commun.- 2014.- Vol.452, №2.- P.287-293.
26. Feng X. Disorders of Bone Remodeling / X.Feng, J.M. McDonald // Annu. Rev. Pathol.- 2011.- №6.- P.121-145.
27. Поворознюк В.В. Регуляция эстрогенами ремоделирования костной ткани / В.В. Поворознюк, Н.А. Резниченко, Э.А. Майлян // Репродуктивная эндокринология.- 2014.- №1.- С.14-18.
28. Rachner T.D. Osteoporosis: now and the future / T.D. Rachner, S. Khosla, L.C. Hofbauer // Lancet.- 2011.- №9.- P.1276-1287.
29. Поворознюк В.В. Иммунологические аспекты постменопаузального остеопороза / В.В. Поворознюк, Н.А. Резниченко, Э.А. Майлян // Боль. Суставы. Позвоночник.- 2013.- №3.- С.21-26.
30. Ralston S.H. Genetics of Osteoporosis / S.H. Ralston, A.G. Uitterlinden // Endocrine Reviews.-2010.- Vol.31, №5.- P.629-662.

ПОСТУПИЛА: 14.05.2015



УДК: 614.86(98)

А.В. Баранов¹, Ю.Е. Барачевский¹, В.В. Ключевский², С.М. Грошилин³

ОЦЕНКА ОБСТОЯТЕЛЬСТВ И ТЯЖЕСТИ ПОВРЕЖДЕНИЙ У ПОСТРАДАВШИХ В ДОРОЖНО-ТРАНСПОРТНЫХ ПРОИСШЕСТВИЯХ АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЫ АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

¹ ГБОУ ВПО Северный государственный медицинский университет,
Кафедра мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф,
Россия, 163000, Архангельск, пр. Троицкий 51. E-mail: Baranov.shyrik@mail.ru

² ГБОУ ВПО Ярославский государственный медицинский университет,
Кафедра травматологии, ортопедии и военной хирургии,
Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная 5. E-mail: Kumzerov@yandex.ru

³ Ростовский государственный медицинский университет,
Кафедра безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф,
Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29. E-mail: sgroshilin@rambler.ru

Цель: оценка обстоятельств и тяжести повреждений у пострадавших в ДТП, зарегистрированных в арктической зоне Архангельской области.

Материалы и методы: проанализированы истории болезни 327 пострадавших в дорожно-транспортных происшествиях (ДТП), произошедших в 2012–2014 гг. в г. Северодвинске Архангельской области и на прилегающих к нему автодорогах (участок федеральной автодороги М-8 «Холмогоры» в 12 км и ряд региональных дорог, связывающих город с другими муниципальными образованиями области).

Результаты: оценены обстоятельства ДТП и тяжесть повреждений у пострадавших по шкале ISS (Injury severity score), выявлено преобладание травм на трассе у водителей и пассажиров, а на дорогах г. Северодвинска – травм пешеходов.

Выводы: наиболее тяжелые повреждения на трассе получали пешеходы, а в городских условиях — мотоциклисты. Отмечено превалирование тяжелых сочетанных повреждений у лиц мужского пола. Ключевые слова: дорожно-транспортные происшествия, обстоятельства травмы, изолированная, множественная и сочетанная травма, тяжесть повреждения.

A.V. Baranov¹, Yu.E. Barachevsky¹, V.V. Klyuchevsky², S.M. Groshilin³

ASSESSMENT OF THE CIRCUMSTANCES AND SEVERITY OF INJURIES IN VICTIMS OF ROAD TRAFFIC ACCIDENTS IN ARCTIC AREA OF ARKHANGELSK REGION

¹ Northern State Medical University,
Department of mobilization training of health care and disaster medicine,
51 Troickiy st., Arkhangelsk, Russia, 163000. E-mail: Baranov.shyrik@mail.ru

² Yaroslavl State Medical University,
Department of traumatology, orthopedics and military surgery,
5 Revolyucionnaya st., Yaroslavl, Russia, 150000. E-mail: Kumzerov@yandex.ru

³ Rostov State Medical University,
Department of life safety and disaster medicine,
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, Russia, 344022. E-mail: sgroshilin@rambler.ru

Purpose: assessment of the circumstances and the severity of injuries in victims in the accident, registered in the Arctic zone of the Arkhangelsk region.



Materials and methods: we analyzed the medical histories of 327 victims of road traffic accidents in 2012-2014 in Severodvinsk and adjoining roads of Arkhangelsk region (12-km section of the federal road M-8 «Kholmogory» and a range of regional roads connecting the city with other municipalities).

Results: the circumstances of the accidents and severity of victims' injuries were estimated using a scale of ISS (Injury severity score), the prevalence of injuries of drivers and passengers on the regional roads and injuries of pedestrians — on the roads of Severodvinsk was revealed. **Summary:** pedestrians had the most severe injuries on the regional roads among other victims, motorcyclists — in urban area. The prevalence of severe concomitant injuries was registered in males.

Keywords: road-traffic accidents, circumstances of the injury; isolated, multiple and concomitant injuries; the severity of the injury.

Введение

Дорожно-транспортный травматизм (ДТТ), приобретая характер общемировой эпидемии, является актуальной медицинской и социально-экономической проблемой. Среди причин смертности населения земного шара в группе лиц моложе 45 лет дорожно-транспортные происшествия (ДТП) занимают первое место [1]. В Российской Федерации ежегодно от травм в ДТП погибает около 30 тыс. граждан, в большинстве своем, молодого и трудоспособного возраста, и около 300 тыс. получают различной тяжести повреждения [2]. Смертность среди пострадавших в ДТП в 12 раз выше, чем у лиц с иной травмой, инвалидность — в 6 раз, а показания для экстренной госпитализации — в 7 раз [3]. Из существующих видов транспорта большинство аварий также происходит на автомобильном транспорте, а показатели ДТТ, в целом, тенденциозно растут, сохраняя лидерство среди всех видов травматизма [4,5]. Свыше половины ДТП происходит в городах. В Российской Федерации в 115 крупных городах, где проживает почти 50% всего городского населения страны и сосредоточено до 70% транспортного парка, происходит свыше 65% всех ДТП. [6]. Эти данные свидетельствуют о несомненной актуальности и необходимости исследований, отражающих проблематику ДТТ.

Цель исследования — оценка обстоятельств и тяжести повреждений у пострадавших в ДТП, зарегистрированных в арктической зоне Архангельской области.

Материалы и методы

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных статистических программ SPSS 22. Количественные признаки представлены как медиана (первый и третий квартиль) и среднее арифметическое (стандартное отклонение). Нормальность распределения определялась по критерию Холмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. В условиях неподчинения данных закону нормального распределения сравнение двух групп по количественным признакам проводилось с использованием критерия U-теста Манна-Уитни для независимых групп. Анализ качественных признаков проводился с использованием

метода построения таблиц сопряженности, критерия хи-квадрат Пирсона и точного двустороннего критерия Фишера. В качестве критерия статистической значимости была выбрана вероятность случайной ошибки менее 5% ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

Город Северодвинск, наряду с пятью муниципальными образованиями Архангельской области, согласно Указу Президента Российской Федерации [7], включен в Арктическую зону России. С областным центром и Москвой этот город соединяет федеральная автодорога (ФАД) М-8 «Холмогоры», завершающаяся часть которой в части медицинского обеспечения находится в зоне ответственности Северодвинской ССкМП.

При рассмотрении обстоятельств ДТП в изучаемом регионе были выделены следующие категории пострадавших: пешеходы, попавшие в ДТП — 108 человек (33,0%), водители автотранспортных средств — 69 (21,1%), пассажиры автотранспортных средств — 88 (26,9%) и водители мотоциклов — 62 человека (19,0%).

Количество пострадавших в ДТП на дорогах г. Северодвинска составило 227 человек (69,4%), а на прочих автодорогах — 100 (30,6%). На ФАД М-8 «Холмогоры» и прочих региональных автодорогах среди пострадавших преобладали водители и пассажиры автотранспортных средств — 34,8% и 46,7% соответственно, а в г. Северодвинске доминировали ($p < 0,05$) пешеходы — 42,7% (рис. 1).

Анализ структуры повреждений в ДТП показал: изолированные травмы преобладали в группе пострадавших пешеходов, сбитых автомобилем (33,3%), и в группе пассажиров автотранспортных средств (28,6%); множественные травмы преобладали в группе водителей (39,2%); сочетанные повреждения регистрировались на максимальном уровне среди пешеходов (34,5%) и мотоциклистов (31,8%).

Анализ полового состава пострадавших в ДТП показал, что лица мужского пола чаще ($p = 0,0011$) получали тяжелые сочетанные повреждения. Это объясняется тем, что мужчины доминируют среди водителей и они чаще, чем женщины, регистрируются в ДТП в нетрезвом состоянии.

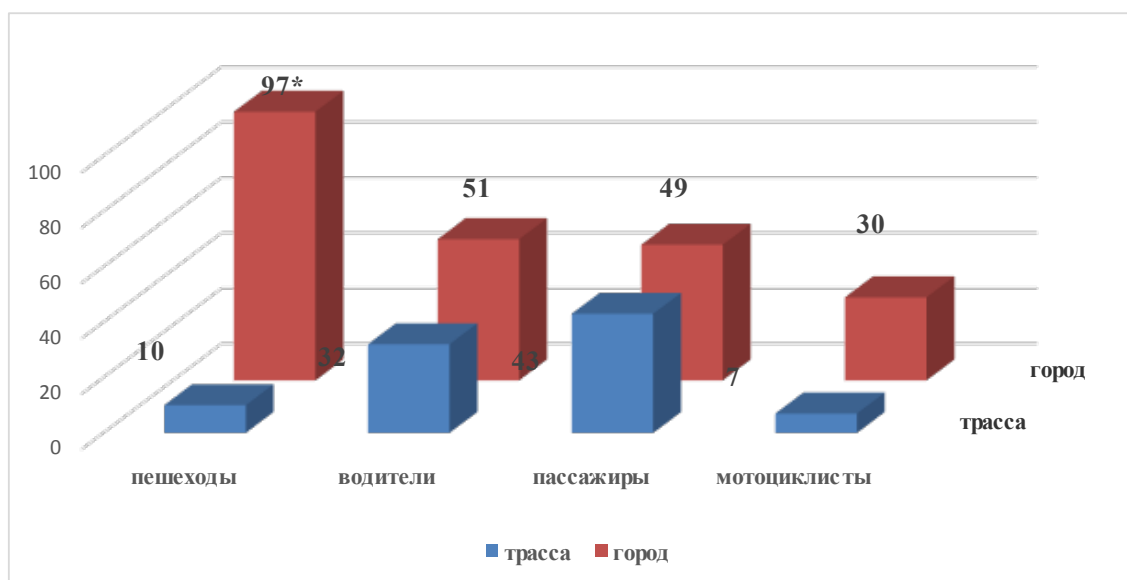


Рис. 1 Распределение пострадавших в зависимости от обстоятельств ДТП (n = 327)

Примечание: достоверно значимые различия абсолютных значений между городом и трассой: * при $p < 0,05$

Среднее значение тяжести состояния травмированных в ДТП в арктической зоне Архангельской области, определяемое по шкале ISS, составило 7,61 (4,0-9,0) балла; значимых половых отличий не отмечено.

Установлено, что тяжесть состояния у пострадавших с сочетанными травмами составила 13,4 (6,0-17,25) балла, что выше ($p < 0,0001$), чем у пострадавших с множественными повреждениями — 9,18 (4,0-13,75) балла, а у травмированных с множественными повреждениями выше ($p = 0,013$), чем у пострадавших с изолированными травмами — 4,01 (4,0-4,0) балла.

Оценка степени тяжести состояния пострадавших относительно обстоятельств травмы выявила, что в г. Северодвинске наиболее высокую балльную оценку тяжести получили травмированные мотоциклисты — 7,0 (4,0-16,0) баллов. В определённой мере это объясняется тем, что мотоцикл является весьма опасным и наименее защищенным для водителя видом транспорта, и становясь объектом ДТП, он (водитель) в ряде случаев вылетает из седла, разбиваясь о внешние предметы на дороге или повреждаясь от самого транспортного средства (рис. 2).

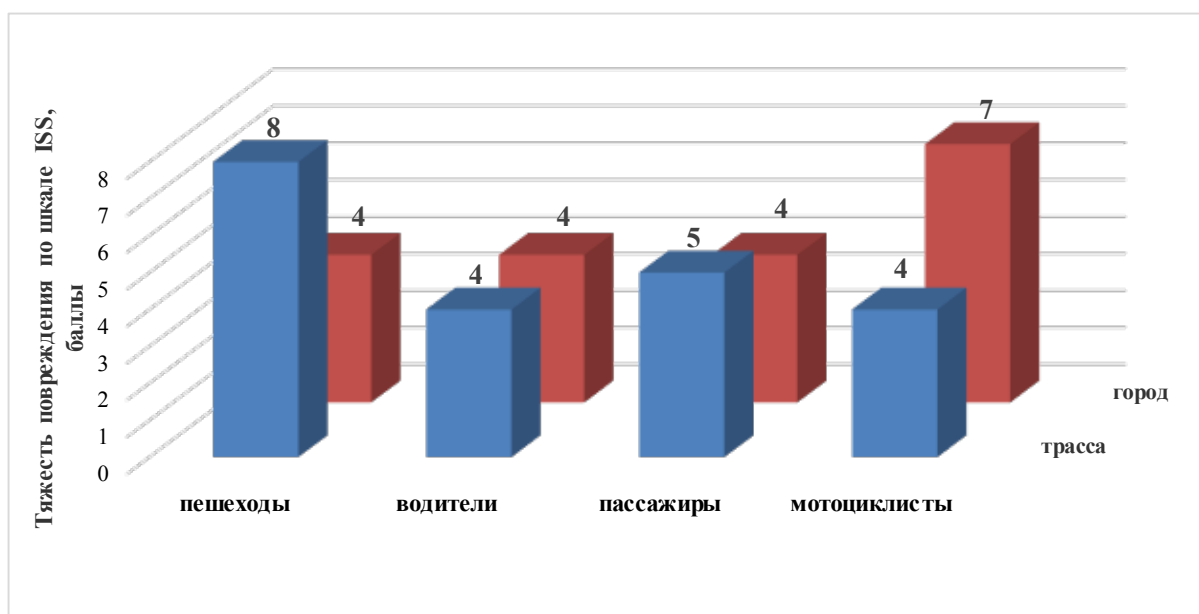


Рис. 2 Оценка тяжести травмы в зависимости от обстоятельств ДТП (n = 327)



Прочие исследуемые категории пострадавших в ДТП по степени тяжести оценены в 4,0 балла с небольшим разбросом медианы. Объясняем тем, что на городских дорогах скорость автомобилей, как правило, нормативная, а значит и доля тяжелых травм не высока.

На ФАД М-8 «Холмогоры» и региональных дорогах, связывающих Северодвинск с населенными пунктами арктической зоны Архангельской области, выявлена иная ситуация: наиболее тяжелые повреждения получали пешеходы – 8,0 (3,75-13,75) баллов. Полагаем, что в основе этого явления лежит высокий скоростной режим автотранспорта на федеральных и региональных дорогах, а, следовательно, и пешеходы получают более высокоэнергетические травмы, утяжеляющие состояние пострадавших.

Меньшие по тяжести травмы на трассах отмечены у пострадавших пассажиров автотранспортных средств — 5,0 (4,0-12,0) баллов, а у водителей и мотоциклистов — 4,0 балла с незначительным разбросом медианы.

Выводы

1. В дорожно-транспортных происшествиях на федеральной автодороге М-8 «Холмогоры» и на региональных дорогах арктической зоны Архангельской области выявлено преобладание травм у водителей и пассажиров автотранспортных средств — 34,8% и 46,7% соответственно, а на дорогах г. Северодвинска преобладали (р < 0,05) травмы в группе пешеходов — 42,7%.

2. Сочетанные повреждения в ДТП доминировали у лиц мужского пола, а большее их число отмечено у пешеходов (34,5%) и у мотоциклистов (31,8%).

3. Тяжесть сочетанных повреждений составила — 13,4 балла, множественных травм — 9,18 балла.

4. Наиболее тяжелые повреждения в ДТП на дорогах г. Северодвинска получали мотоциклисты (7,0 баллов), а на федеральной автодороге М-8 «Холмогоры» и региональных дорогах вблизи Северодвинска — пешеходы (8,0 баллов).

ЛИТЕРАТУРА

1. Peden M., Scurfield R., Mohan D., Hyder A., Jaravan E., Mathers C. World report on road traffic injury prevention. Geneva. World Health Organization 2004. 116-118 p.
2. Авербах Л.Г. Об оказании медицинской помощи лицам, пострадавшим в результате ДТП. Менеджер здравоохранения. 2009. № 7. С. 32–37.
3. Гончаров С.Ф., Борисенко Л.В. Совершенствование системы медицинского обеспечения пострадавших в дорожно-транспортных происшествиях. Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции «Совершенствование организации оказания медицинской помощи пострадавшим в дорожно-транспортных происшествиях и профилактика отдаленных последствий травм». Москва. 2009. С. 15-18.
4. Багненко С.Ф., Стожаров В.В., Мирошниченко А.Г. и др. Дорожно-транспортный травматизм, как медико-социальная проблема. Скорая медицинская помощь. 2007. № 1. С. 5-11.
5. Семенов В.Ю., Кузнецова Т.Ф., Макаров И.А. Организация деятельности территориальной службы медицины катастроф Московской области на современном этапе. Медицина катастроф. 2009. № 3 (69). С. 5-9.
6. Государственный доклад «О состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2006 году». Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2007.
7. Указ Президента Российской Федерации от 02.05.2014 г. N-296 «О сухопутных территориях Арктической зоны Российской Федерации».

ПОСТУПИЛА: 22.12.2015



УДК 616.329-008.843.3+616.366-002

Н.Г. Гравировская, Л.Н. Мосийчук, Н.Ю. Ошмянская, О.П. Петишко

ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ БИЛИАРНОГО ТРАКТА

*Институт гастроэнтерологии НАМН Украины,**Украина, 49074, Днепрпетровск, пр. Газеты «Правда», 96. E-mail: gastro.grav@gmail.com*

Цель: определить функциональное состояние желчевыводящей системы при ГЭРХ во взаимосвязи со степенью поражения слизистой оболочки пищевода.

Материалы и методы: методом ультразвуковой поэтапной локации с применением стандартного раздражителя у 115 пациентов с установленным диагнозом ГЭРБ определена взаимосвязь основного заболевания с расстройствами билиарного тракта. Степень воспалительного процесса слизистой градуировали в соответствии с гистологической классификацией рефлюкс-эзофажита F.Ismail-Beigi в модификации KLHeilmann.

Результаты: различные варианты нарушения моторно-эвакуаторной функции билиарной системы выявлены у 89 (77,4%) пациентов с ГЭРБ как в виде сокращения ЛП, а так и в виде его пролонгации, отложенной ПР, дискинезии ЖП. Признаки дисфункции СфО определялись у 85 (73,9%) пациентов с ГЭРБ.

Выводы: установлена взаимосвязь снижения тонуса СфО, которое обуславливает неритмичное и излишнее истечение желчи в ДПК с тяжестью течения основного заболевания, возможно, через дисмоторику ДПК, дуодено-гастро-эзофагеальный рефлюкс, при котором на слизистую пищевода воздействует щелочной рефлюксат, имеющий большее повреждающее действие, чем кислое содержимое желудка.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, билиарная система, сфинктер Одди.

N.G. Gravirovskaya, L.N. Mosiychuk, N.Yu. Oshmyanskaya

GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND FUNCTIONAL DISORDERS OF THE BILIARY TRACT

*State Institution «Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine»,**96 pr. «Pravda», Dnipropetrovsk, Ukraine, 49074. E-mail: gastro.grav@gmail.com*

Purpose: to determine the functional state of the biliary system at Gastroesophageal reflux disease (GERD) depending on the degree of esophageal mucosal lesions.

Material and methods: 115 patients with GERD were studied. Functional state of the biliary system was performed by dynamic ultrasound-based diagnostic medical imaging technique with using standard stimulus of gallbladder. Morphological study of the esophageal mucosa was done in all patients with GERD. The degree of inflammation was graduated according to the histological classification of reflux esophagitis F.Ismail-Beigi in the modification KLHeilmann

Results: different violations motor-evacuation function of the biliary system were detected in 89 (77.4%) patients with GERD: reduction of LP, as well as its prolongation, deferred primary reaction, gallbladder dyskinesia. Ultrasound signs of dysfunction the sphincter of Oddi were detected in 85 (73.9%) patients with GERD.

Summary: the positive relationship between reduced tone the sphincter of Oddi, which leads to erratic and excessive bile outflow in the duodenum, and the severity of GERD was revealed. Such relationship might be because of dysmotoric duodenum and duodeno-gastro-esophageal reflux, wherein alkaline contents of the reflux damage esophagus much more than gastric acidic contents.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, biliary system, the sphincter of Oddi.



В настоящее время в гастроэнтерологии большое внимание уделяется функциональной патологии органов пищеварения. Как показали исследования последнего десятилетия, расстройства моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) достаточно широко распространены и могут становиться ведущим патогенетическим фактором, запускающим развитие многих распространенных гастроэнтерологических заболеваний. К таким заболеваниям можно отнести гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), функциональную диспепсию, дискинезии двенадцатиперстной кишки (ДПК), желчевыводящих путей и сфинктера Одди (СФО), синдром раздраженного кишечника. ГЭРБ относится к пулу рефлюксных болезней, ведущий симптом которой — изжога — встречается у половины населения Земли [1]. Желудочно-пищеводный рефлюкс по мере развития болезни приводит к воспалительным изменениям в слизистой оболочке пищевода (рефлюкс-эзофагит) с последующим формированием пептических язв, возникновением кровотечений и других серьезных осложнений [2,3]. Пищевод, желудок, ДПК со СФО, желчевыводящая система, поджелудочная железа составляют в функциональном отношении единую, взаимосвязанную систему. Их иннервация имеет общее происхождение, что предопределяет их тесную координацию. Желчевыводящая система, как и ДПК, иннервируется нервными симпатическими и парасимпатическими структурами. В желчном пузыре, пузырном и общем желчном протоках имеются нервные сплетения и ганглии, которые тесно скомутированы с автономной нервной системой ДПК, ее сплетениями, что играет существенную роль в координации между билиарной системой и желудочно-кишечным трактом [4,5,6]. Основным принципом всей регулирующей системы является разноуровневая саморегуляция (в том числе, местновырабатываемыми гормонами и биологически активными веществами) [7,8].

Сфинктерный аппарат пузырного протока ЖП представлен сфинктером Люткенса, билиарных протоков — сфинктерами Мирицци и Одди. Следует отметить, что мускулатура сфинктера Одди развивается независимо от дуоденальной мышечной системы, что обеспечивает ее относительную автономность, но при этом сохраняется четкая скоординированность работы системы желчевыделения и мышечной активности ДПК [7,8,9]. В основе расстройств функций желчевыделительной системы лежат нарушения, характеризующиеся несогласованным, несвоевременным, недостаточным или чрезмерным сокращением желчного пузыря, желчных протоков и/или сфинктеров внепеченочных желчных протоков [10,11,12,13].

Для обозначения нарушений функционирования желчевыводящей системы в настоящее время принят термин «функциональные расстройства билиарного тракта» (Римский консенсус III, 2006). Дисфункцию билиарного тракта, согласно данной классификации, подразделяют на два типа:

- функциональное расстройство желчного пузыря;
- функциональное расстройство сфинктера Одди.

Сфинктер Одди, регулирующий поступление желчи и панкреатического сока в ДПК, — это фиброзно-мышечный футляр, окружающий конечные участки общего желчного и панкреатического протоков и общий канал в месте их прохождения через стенку ДПК [8]. Функциональные расстройства сфинктера Одди протекают с

преобладающим спазмом или состоянием дилатации и возможным развитием рефлюксов в билиарный или панкреатический проток и/или произвольным истеканием пищеварительных соков в ДПК [11]. Органом-мишенью каскада рефлюксов может выступать желчевыводящая система с развитием бескаменного или калькулезного холецистита, поджелудочная железа с развитием билиарного панкреатита, желудок, ДПК и пищевод с развитием гастродуоденита, гастрита, эзофагита [14,15,16]. К особенностям дисфункции СФО относится ее частая сочетаемость с поражениями гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта, включая неспецифические нарушения двигательной активности пищевода, замедленное опорожнение желудка и синдром раздраженной кишки. Учитывая наличие такой связи, можно предположить, что у некоторых пациентов с дисфункцией СФО имеется генерализованное нарушение моторики желудочно-кишечного тракта и что терапия, направленная только на нормализацию функции СФО, не приведет к полному исчезновению симптомов [8,17,18].

В связи с тем, что анатомически и через нервную и гормональную регуляцию желчевыводящая система и ЖКТ связаны, логично было бы предположить, что в развитии ГЭРБ определенную роль играет следующая цепочка: функциональные расстройства ЖП — желчные протоки с системой сфинктеров — ДПК — желудка — пищевода.

Цель исследования — определить функциональное состояние желчевыводящей системы при ГЭРБ во взаимосвязи со степенью поражения слизистой оболочки пищевода.

Материал и методы

Обследованы 115 пациентов с установленным диагнозом ГЭРБ. Среди обследованных 51 (44,3%) мужчин и 64 (55,6%) женщин в возрасте от 27 до 77 лет, средний возраст составил $(44,81 \pm 4,22)$ лет. Определенные функционального состояния желчевыделительной системы проводили методом ультразвуковой локализации на аппарате Kransbiller Sonoscor 30, конвексным датчиком 5,0 Гц. В качестве желчегонного завтрака применяли стандартную дозировку раствора сорбита — 20,0 г на 50 мл воды, температурой 37,0 °C. Объем ЖП рассчитывался автоматически по замерам в двух проекциях показателя длины, ширины и толщины органа. Замеры производили до и после приема раствора сорбита на 1, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 30 мин и далее через каждые 10 мин до возвращения ЖП к исходному объему. Затем рассчитывали основные показатели, характеризующие функциональное состояние ЖП и СФО: продолжительность латентного периода, наличие, продолжительность и объем первичной реакции, время максимального сокращения пузыря, объем максимального выброса желчи, длительность латентного периода.

Для определения взаимосвязи основного заболевания с расстройствами билиарного тракта проведено морфологическое исследование слизистой пищевода. Материалом для изучения ее структурных изменений стали биоптаты, полученные во время эзофагогастродуоденоскопии. Для гистологических исследований биоптаты фиксировали в 10-процентном растворе нейтрального формалина, обезжизняли в спиртах восходящей концентрации и заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 3-5 мкм, окрашенные гематоксилином и эозином, фотографировались с помощью иммерсионного объектива при увеличении X1000 светового микроскопа XSP-139TP



(«Ulab», Украина), фотоаппаратом «Canon PowerShot A630» (Япония). Межклеточные пространства эпителия пищевода были измерены с помощью программного обеспечения ImageJ 1.45S («National Institutes of Health», USA). Основными морфологическими признаками эзофагита считали утолщение базального слоя эпителия и увеличение высоты сосочков. Комбинация этих двух признаков встречалась в 48,7% случаев и коррелировала с наличием лимфоплазмодитарной ($r = 0,32$; $p = 0,009$) и нейтрофильной инфильтрацией ($r = 0,33$; $p = 0,007$). Степень воспалительного процесса градуировали в соответствии с гистологической классификацией рефлюкс-эзофагита F.Ismail-Beigi в модификации KLHeilmann. Эта классификация подразделяет воспаление на три степени: степень 0 — слизистая оболочка пищевода (СОП) без выраженных морфологических изменений; степень I — поражение поверхностных слоев эпителия с плоскими эрозиями, инфильтрация его эозинофилами и нейтрофилами, при этом толщина базального слоя не превышает 20% толщины эпителия и/или высота сосочков не превышает 70% толщины эпителия; степень II — поражение эпителия с глубокими эрозиями, поверхностные дефекты эпителия за пределами эрозий, покрыты фибрином; имеет место интенсивная лейкоцитарная инфильтрация эпителия и подслизистого слоя, толщина базального слоя составляет более 20% толщины эпителия, а высота сосочков превышает 70% толщины эпителия. На основании морфологического исследования СОП больные делились на три соответствующие группы.

Для статистического анализа данных использовали дескриптивную статистику: сравнение средних значений переменных осуществляли с применением параметрических методов (t-критерия Стьюдента) нормального распределения данных признаков, которые выражены в интервальной шкале. Все расчеты выполняли в программе SPSS 9.0 for Windows.

Результаты и их обсуждение

Средние показатели функционального состояния желчевыводящей системы укладывались в норму со значительным разбросом данных по величине: объем

ЖП у больных, страдающих ГЭРБ, в среднем составил $(30,57 \pm 16,32)$ мл, латентный период — $(3,27 \pm 1,15)$ мин, время максимального сокращения — $(35,38 \pm 12,64)$ мин, эффективность желчеотделения — $(55,92 \pm 19,94)$ мл, время восстановления объема ЖП — на $(68,00 \pm 24,70)$ мин. Объем ЖП более 40 мм был выявлен у 22 чел. (19,3%), менее 20 см³ — у 43 чел. (37,3%), причем увеличенный ЖП более характерен для мужчин ($r = 0,375$ $p < 0,0001$). Кроме того, объем ЖП положительно коррелировал с ИМТ (индексом массы тела) ($r = 0,407$, $p = 0,001$).

При рассмотрении индивидуальных показателей различные варианты нарушения моторно-эвакуаторной функции билиарной системы установлены у 89 (77,4%) пациентов. Латентный период (ЛП) продолжительностью менее 5 мин. отмечен у большинства больных 76 (66,1%), из них менее 1 мин — у 15 (13,0%) чел. Пролонгированный ЛП (5-10 мин) наблюдался у 18 чел. (15,6%), значительно удлиненный ЛП (10-30 мин) — у 21 (18,3%) чел., что является признаком спазма СфО. Длительность ЛП имела обратную корреляционную связь с наличием и количеством холевой кислоты в аспирате из желудка ($r = -0,243$, $p = 0,020$).

Первичная реакция (ПР), т.е. увеличение объема ЖП за счет прибывающей из печени желчи, отмечалась в большинстве случаев — у 70 (60,9%) чел. — и была в пределах физиологической нормы у 59 (51,3%) из них, чаще наблюдалась у женщин, чем у мужчин. У 11 (9,6%) пациентов ПР была атипичной: наблюдалось отсутствие изменений объема ЖП до 7-10 мин после приема раздражителя, после чего начиналось увеличение его объема, продолжавшееся от 5 до 20 мин, что является косвенным признаком спазма сфинктера Мирицци и/или Люткенса. Отсутствовала ПР у 45 (39,1%) обследованных, сокращение ЖП начиналось в таких случаях с 1 мин после приема желчегонного завтрака. Всего же раннее, быстрое и активное сокращение ЖП без ПР или с краткой ПР наблюдалось у 42 (36,5%) больных и было признаком недостаточности СфО. Кроме описанных стандартных типов сокращения ЖП отмечено необычное, двухпиковое или волнообразное сокращение с укороченным периодом расслабления, что свидетельствовало о достаточно серьезном вегетативном дисбалансе (рис. 1).

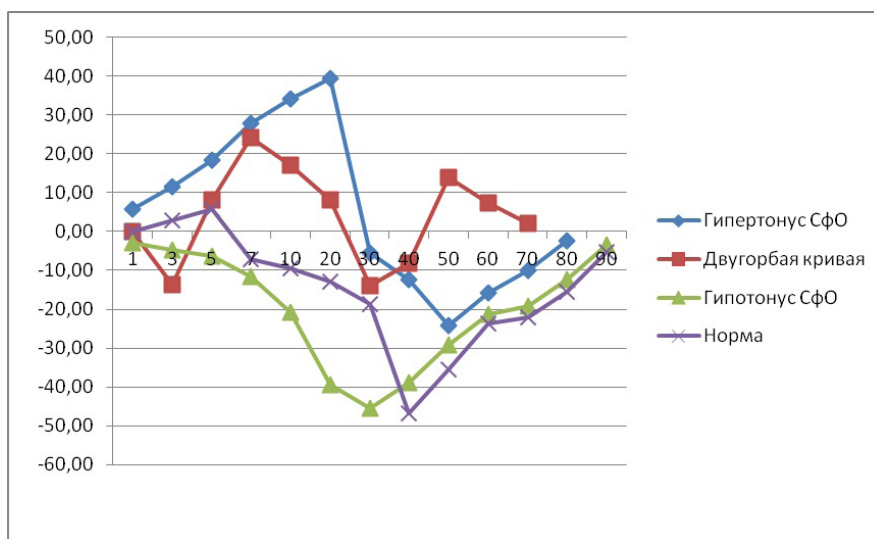


Рис. 1. Кривые сокращения ЖП



Характер выявленных нарушений со стороны функционального состояния ЖП представлен в табл. 1. Установлено, что дискинезия ЖП наблюдалась у 2/3 обследо-

ванных, причем чаще в виде ускоренного сокращения ЖП. Дистония встречалась в 2 раза реже, чем дискинезия, с преобладанием гипотонии (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика функционального состояния желчного пузыря у обследованных больных

Вид дисфункции ЖП	Функциональное состояние ЖП у обследованных больных (n=115)					
	Время максимального сокращения ЖП (мин)			Эффективность желчеотведения (см³)		
	частота		M±	частота		M±
	п	%		п	%	
Дискинезии:	69	60,0	37,7±			
гиперкинезия	40	34,8	24,0±			
гипокинезия	29	25,2	51,8±			
дистонии:				38	29,6	48,9±
гипертония				14	12,2	86,5±
гипотония				24	20,9	21,2±

Отчетливой зависимости степени поражения слизистой пищевода от функционального состояния ЖП не установлено (табл. 2). Гипертонус ЖП встречался у пациентов с неповрежденной СОП чаще, чем при наличии воспаления СОП — в 15,3% против 8,9% случаев. В то же время, при отсутствии признаков эзофагита лишь у 16,8% больных имело место неэффективное желчеотделение, а

при наличии воспалительного процесса с эрозированием СОП гипотония ЖП определялась в 1,5 раза чаще — в 25,0% случаев. Следует отметить, что сочетание дискинезии и дистонии у одного и того же больного установлено лишь в 21 случае (18,3%), наиболее частое сочетание гипотонии и гиперкинезии ЖП — у 15 (13,0%) чел.

Таблица 2

Функция СфО и ЖП при различной степени поражения слизистой пищевода у больных ГЭРБ

Состояние билиарной системы	Степень воспалительного процесса СОП, абс. к. (%)		
	без воспалительного процесса (n=59)	I степень (n=28)	II степень (n=27)
гипотония СфО	12 (20,3)	15 (51,7)	15 (55,6)
гипертония СфО	28 (47,5)	13 (44,8)	2 (7,4)
нормотония СфО	19 (32,2)	1 (3,4)	10 (37,0)
гипотония ЖП	10 (16,4)	7 (24,1)	7 (25,9)
гипертония ЖП	9 (15,3)	3 (10,3)	2 (7,4)
нормотония ЖП	40 (67,8)	19 (65,5)	21 (77,8)

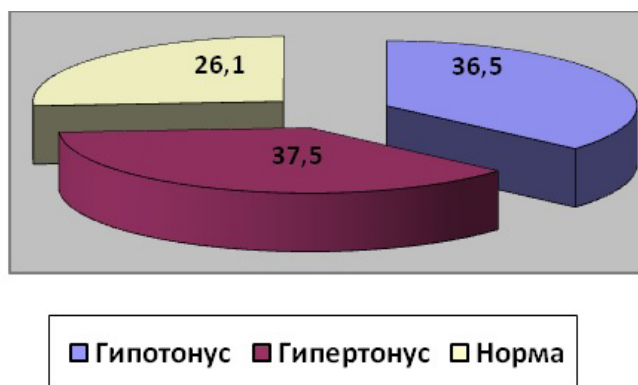


Рис. 2. Состояние СфО у больных с ГЭРБ.



Признаки дисфункции СфО определялись у 85 (73,9%) пациентов с ГЭРБ, причем гипотония и гипертония СфО встречались с одинаковой частотой (рис. 2) Установлено, что снижение тонуса СфО связано с нерегулярным приемом пищи, а гипертонус — с психоэмоциональным напряжением (чувством тревоги) и приемом острой пищи ($r = -0,312$, $p = 0,001$; $r = -0,318$, $p = 0,006$; $r = -0,428$, $p = 0,006$). Латентный период желчного рефлекса при гипотонусе СфО составил ($2,76 \pm 0,10$) мин, а при гипертонусе был достоверно больше — ($6,93 \pm 0,31$) мин. Гипотонус СфО положительно коррелировал с наличием холевой кислоты в содержимом желудка, с выраженностью изжоги и ее продолжительностью ($r = 0,395$, $p = 0,02$; $r = 0,401$, $p = 0,003$; $r = 0,316$, $p = 0,0001$). Установлена прямая корреляционная взаимосвязь между тонусом нижнего пищеводного сфинктера и СфО, а также временем максимального сокращения ЖП и обратная зависимость степени воспаления в слизистой пищевода и тонуса СфО, т.е. вследствие нарушения регуляторных механизмов происходит параллельное снижение тонуса СфО и тонуса НПС, что влечет за собой возрастание степени воспаления СОП. ($r = 0,315$, $p = 0,026$; $r = 0,494$; $p = 0,045$ и $r = -0,366$, $p < 0,0001$). Так, при наличии эрозий и воспаления в СОП гипотонус СфО отмечался у 30 (53,5%) больных, в то время как при отсутствии воспалительного процесса незначительно выраженные признаки сниженного тонуса СфО имели место лишь в 12 (20,3%) случаях.

Таким образом, снижение тонуса СфО, которое обуславливает неритмичное и излишнее истечение желчи в ДПК, взаимосвязано с тяжестью течения основного заболевания, возможно, через дисмоторику ДПК, дуодено-гастро-эзофагеальный рефлюкс, при котором на слизистую

пищевода воздействует щелочной рефлюксат, имеющий большее повреждающее действие, чем кислое содержимое желудка [20].

Выводы

1. Различные варианты нарушения моторно-эвакуаторной функции билиарной системы установлены у 89 (77,4%) пациентов с ГЭРБ как в виде сокращения ЛП, так и в виде его пролонгации, отложенной ПР, дискинезии ЖП, которая наблюдалась у 69 (60,0%) обследованных, чаще всего в виде ускоренного сокращения ЖП, и дистонии с преобладанием пониженного желчного выброса. Признаки дисфункции СфО определялись у 85 (73,9%) пациентов с ГЭРБ, причем гипотония и гипертония СфО встречались с одинаковой частотой.

2. Снижение тонуса СфО связано с нерегулярным приемом пищи, а гипертонус — с психоэмоциональным напряжением (чувством тревоги) и приемом острой пищи ($r = -0,312$, $p = 0,001$; $r = -0,318$, $p = 0,006$; $r = -0,428$, $p = 0,006$). Гипотонус СфО положительно коррелировал с наличием холевой кислоты в содержимом желудка, с выраженностью изжоги и ее продолжительностью ($r = 0,395$, $p = 0,02$; $r = 0,401$, $p = 0,003$; $r = 0,316$, $p = 0,0001$).

3. Установлена прямая взаимосвязь снижения тонуса нижнего пищеводного сфинктера, тонуса СфО и временем максимального сокращения ЖП и обратная зависимость степени воспаления в слизистой пищевода и тонуса СфО, т.е. происходит параллельное снижение тонуса СфО и тонуса НПС и возрастает степень воспаления в СОП. ($r = 0,315$, $p = 0,026$; $r = 0,494$, $p = 0,045$ и $r = -0,366$, $p < 0,0001$).

ЛИТЕРАТУРА

- Шептулин А.А. Диагностика и лечение нарушений моторики желудочно-кишечного тракта / А.А. Шептулин / РМЖ. — 1997. — № 22.
- Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь : учебно-метод. пос. / И.В. Маев, Е.С. Вьючнова, Е.Г. Лебедева [и др.]. — М.: ВУНЦМЗ РФ. — 2000. — 52 с.
- Якубчик Т.Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / Т.Н. Якубчик / Клиническая гастроэнтерология. — Учебное пособие. — Гродно: ГрГМУ, 2011. — 308 с.
- Furness J B Types of nerves in the enteric nervous system / J B Furness, M. Costa / Neumscienc Australia. — 1987. — №5. — P. 1–20.
- Surgical anatomy of the pancreato-biliary ductal system / GS Dowdy, GW Waldron, WG Brown [et al.] / Arch Surg. — 1992. — №84. — P. 229.
- Padbury P. Anatomy. Chapter 1. In: Toouli J, editor. Surgery of the biliary tract / P. Padbury, D. Azoulay / New York: Churchill Livingstone. — 1993. — P. 3–19.
- Boyden EA The accessory gallbladder: an embryological and comparative study of aberrant biliary vesicles occurring in man and the domestic animals / EA Boyden, RA Schwegler / Philadelphia: WB Saunders. — 1985. — P. 3834–3843.
- Минушкин О. Н. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта (патофизиология, диагностика и лечебные подходы) / О. Н. Минушкин. — М., 2002, 216 С.
- Duodenogastric reflux and Helicobacter pylori infection in chronic gastritis—evaluation of risk factor significance and risk factor interactions / Z. Kopanski, A. Cienciala, Z. Ulatowski / Folia Med Cracov. — 1995. — №36. — P. 21–32.
- Калинин А. В. Функциональные расстройства билиарного тракта и их лечение / А. В. Калинин / Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2002. — №3. — С. 25–34.
- Харченко Н.В., Черненко В.В., Радонежская Е.В. Постхолецистэктомический синдром или дисфункция сфинктера Одди? // Здоров'я України, — 2003. — №8(69). — С.32–33.
- Ильченко А.А. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта / А.А. Ильченко / Consilium medicum: приложение Гастроэнтерология. — Маев И.В. Болезни билиарного тракта: диагностика и лечение : учебное пособие / И.В. Маев, А.А. Самсонов, Ю.А. Кучерявый. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2010. — 88 с.
- Маев И.В. Болезни билиарного тракта: диагностика и лечение : учебное пособие / И.В. Маев, А.А. Самсонов, Ю.А. Кучерявый. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2010. — 88 с.
- Тюрюмин Я.Л. Рефлюкс ассоциированные заболевания (обзор лит-ры) / Я.Л. Тюрюмин. — Режим доступа : <http://www.drturumin.c>.
- Rosman AS. Efficacy of UDCA in treating bile reflux gastritis / AS. Rosman / Gastroenterology. — 1987; 92(1): 269–272.
- Pazzi P. Effect of UDCA on biliary dyspepsia in patients without gallstones / P. Pazzi, G. Stabellini / Cur Their Res. — 1985; 37: 685–690.
- Sphincter of Oddi hypomotility and its relationship with duodenal-biliary reflux, plasma motilin and serum gastrin / Zhen-Hai Zhang, Shuo-Dong Wu, Bing Wang [et al.] / World J Gastroenterol. — 2008. — Jul 7; 14(25). — P. 4077–4081.
- Manometric study of the lower esophageal sphincter and esophagus in subtotal gastrectomy patients / CA Marcovechio Fonseca, JC Martinez, A Piesciotto [et al.] / Dis Esophagus. — 2008. — №21. — P. 118–124.
- Alkaline Reflux Esophagitis in Patients with Total Gastrectomy and Roux en Y Esojejunostomy / Daniela Matei, Razvan Dadu, Raluca Prundus [et al.] / J Gastrointestin Liver Dis September. — 2010. — Vol.19. — № 3. — P. 247–252.



С.В. Капранов

ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И РАСПРОСТРАНЕННОСТИ БОЛЕЗНЕЙ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В НАСЕЛЕННЫХ ПУНКТАХ С РАЗЛИЧНОЙ ТЕХНОГЕННОЙ НАГРУЗКОЙ ЗА МНОГОЛЕТНИЙ ПЕРИОД

*Алчевский городской филиал Государственного учреждения
«Луганский областной лабораторный центр Госсанэпидслужбы Украины»,
94207, Луганская область, г. Алчевск, ул. Чапаева, 158. E-mail: alch_ses_ok@mail.ru*

Цель: оценка заболеваемости и распространенности болезней у детского населения в населенных пунктах Луганской области с различной экологической обстановкой.

Материалы и методы: изучение заболеваемости и распространенности болезней у детей за период 2000-2013 гг. и подростков за 1997-2013 гг. в промышленных городах с высокой техногенной нагрузкой и сельских населенных пунктах с менее значительной техногенной нагрузкой выполнено на основании анализа статистических данных ежегодных справочников, подготовленных Луганским областным координационным центром охраны здоровья и координационным центром Луганской областной детской клинической больницы.

Результаты: в промышленных городах Луганской области с высокой техногенной нагрузкой по сравнению с сельскими населенными пунктами отмечается более значительный уровень заболеваемости и распространенности заболеваний у детей и подростков. Среди различных классов болезней, заболеваемость которых преобладает одновременно среди детей и подростков в промышленных городах, по сравнению с сельскими населенными пунктами, выявлены следующие: I (некоторые инфекционные и паразитарные болезни), VIII (болезни уха и сосцевидного отростка), XIII (болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани), XIV (болезни мочеполовой системы), XVII (врожденные аномалии) и XIX (травмы, отравления и некоторые другие последствия действия внешних причин), а также установлено преобладание распространенности, соответственно, – I, VII (болезней глаза и придаточного аппарата), VIII, XIII, XIV, XVII и XIX классов заболеваний.

Выводы: заболеваемость и распространенность заболеваний у детского населения детерминированы плотностью населения, среднегодовыми удельными выбросами загрязнителей и количеством промышленных отходов на 1 км². Разработаны профилактические мероприятия.

Ключевые слова: заболеваемость, дети и подростки, техногенная среда.

S.V. Kapranov

CHARACTERISTIC OF MORBIDITY AND PREVALENCE OF DISEASE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS IN SETTLEMENTS WITH VARIOUS ENVIRONMENTAL SITUATION FOR LONG PERIOD

*Lugansk regional Laboratory Center of State Sanitary
and Epidemiological Service of Ukraine,
158 Chapaeva st., Alchevsk, Lugansk region, 94207, Ukraine.*

Purpose: estimation of morbidity and prevalence of disease of child's population is studied in the settlements of the Lugansk region with a different ecological situation.

Materials and methods: studied in Luhansk region of Ukraine the morbidity and prevalence of diseases in children for the period of 2000-2013 years and adolescents for the 1997-2013 years in the industrial cities with a high technological load and rural area with the less significant technological load is performed based on statistical data analysis yearbooks prepared of Lugansk Regional Focal Point for Health and the Focal Point of the Lugansk Regional Children's Hospital.

Results: in the industrial cities of Luhansk region with a high technological load than in rural settlements is mark more considerable level incidence and prevalence of diseases in children and adolescents. Among the different classes of diseases, the



morbidity of which prevails both among children and adolescents in the industrial cities than in rural settlements, revealed the following: I (infectious and parasitic diseases), VIII (diseases of the ear and mastoid process), XIII (diseases of the musculoskeletal system and connective tissue), XIV (diseases of the genitourinary system), XVII (anomaly of congenital) and XIX (injuries, poisoning and certain other consequences of external causes). As well as the prevalence of established dominance – I, VII (diseases of eyes and supplementary apparatus), VIII, XIII, XIV, XVII and XIX classes of diseases.

Summary: the morbidity and prevalence of disease of child's population are determined by population density, the average annually emissions of pollutants and the amount of industrial waste per 1 km². Prophylactic recommendations are developed.

Keywords: morbidity, children and adolescents, technogenic environment.

Введение

В мировом сообществе здоровье детского и взрослого населения признается одним из наиболее значимых социальных показателей, характеризующих уровень всестороннего развития общества, социального и духовного благополучия жителей [1]. Наиболее важным показателем здоровья традиционно является заболеваемость, которая рассматривается как характерная, официально регистрируемая реакция населения на вредное воздействие загрязнений окружающей среды [2].

Человеческий организм подвергается влиянию множества факторов разной природы, что приводит к различным изменениям в показателях здоровья детского и взрослого населения. Согласно опубликованным данным, здоровье человека на 50% зависит от образа жизни, на 20% – от состояния окружающей среды, на 20% – наследственности и на 10% – медицины [3].

Наиболее значимыми в формировании рисков развития неблагоприятных эффектов в состоянии здоровья на разных этапах онтогенетического развития детей являются: на первом году жизни ребенка – биологические факторы, в дошкольном возрасте – социальные факторы и в школьном возрасте – факторы окружающей среды, а также условия, связанные с учебным процессом и организацией питания в школе [4]. Также состояние здоровья детей и подростков определяется его адаптационными возможностями, которые находятся в зависимости от биологических факторов (наследственность, возраст, пол) и условий среды (питание, двигательная активность, социальное благополучие, образ жизни) [5].

Кроме того, существенное влияние на показатели здоровья детского и взрослого населения оказывают факторы техногенной экологической среды жизнедеятельности. Наиболее высокая техногенная нагрузка на окружающую среду создается в промышленных регионах, включая Донбасс (Донецкая и Луганская области) с крупными производствами черной металлургии, коксохимии, угледобывающей и перерабатывающей промышленности, объектами теплоэнергетики. Согласно результатам исследований, проживание в условиях высокой техногенной нагрузки отрицательно отражается на состоянии здоровья детского и взрослого населения [6-8].

Учитывая изложенное, представляется актуальным выполнить изучение заболеваемости и распространенности заболеваний детского населения, проживающего

в промышленных городах и сельских населенных пунктах. Полученные данные необходимы для разработки эффективных мер первичной профилактики заболеваний.

Цель исследования – сравнительный анализ заболеваемости и распространенности заболеваний у детей и подростков в населенных пунктах Луганской области с различной техногенной нагрузкой для разработки и внедрения мероприятий по профилактике заболеваний.

Материалы и методы

Для анализа заболеваемости различными болезнями и их распространенности (на 1000) у детей 0-14 лет (за период 2000-2013 гг.) и подростков 15-17 лет (за 1997-2013 гг.) использованы данные ежегодных справок «Показатели здоровья населения и деятельности медицинских учреждений Луганской области» и «Показатели здоровья детского населения и деятельности медицинских учреждений Луганской области», подготовленные Луганским областным координационным центром охраны здоровья и координационным центром Луганской областной детской клинической больницы. По каждой административно-территориальной единице (городу, району) Луганской области, по всем городам и районам, а также в целом по области рассчитана средняя ($M \pm m$) заболеваемость и распространенность всех заболеваний, а также отдельных классов и нозологических форм согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). За многолетний период выполнен сравнительный анализ структуры (в %) классов болезней в городах (отдельно в г. Алчевск), районах и в целом по Луганской области. В городах и районах с различными уровнями загрязнения окружающей среды, в первую очередь атмосферы, проведено сравнение показателей заболеваемости и распространенности заболеваний детей и подростков с вычислением коэффициента t и критерия r .

Проведен корреляционный анализ связи заболеваемости детей и подростков, а также распространенности заболеваний в городах и районах Луганской области, со следующими показателями среды жизнедеятельности, характерными для соответствующих населенных пунктов: плотностью населения на 1 км², среднегодовыми удельными выбросами загрязнителей на 1 км², количеством промышленных отходов на 1 км² и удельным весом проб питьевой водопроводной воды, не соответствующих санитарно-гигиеническим нормам по



санитарно-химическим показателям безопасности и качества питьевой воды. Указанные данные получены на основании анализа и обобщения ежегодных статистических сведений, полученных в Главном управлении статистики (ГУС) в Луганской области, годовых отчетов о состоянии окружающей природной среды в Луганской области Государственного управления охраны окружающей природной среды области и результатов лабораторных исследований учреждений санитарно-эпидемиологической службы (СЭС) за многолетний период.

Результаты и их обсуждение

За многолетний период (2000-2013 гг.) в Луганской области среднегодовой объем выбросов вредных веществ в атмосферу: от всех – стационарных и передвижных источников – 573,78 тыс. тонн, в том числе от стационарных – 480,00 тыс. тонн (83,66%) и передвижных – 93,78 тыс. тонн (16,34%). За указанный период среднегодовые удельные выбросы загрязнителей на 1 км² составили всего – 21,503±0,399 тонн/км², в том числе от стационарных источников – 17,989±0,413 тонн/км² и от передвижных – 3,514±0,130 тонн/км². В то же время, удельные выбросы распределены в пределах Луганской области крайне неравномерно. Так, объемы выбросов на 1 км² достоверно выше в промышленных городах 334,053±12,117 тонн, чем в сельских районах – 4,268±0,452 тонн (кратность различия в 78,3 раза), в том числе, от стационарных источников – 282,491±10,762 тонн по сравнению с 3,403±0,451 тонн (различие в 83 раза) и от передвижных средств – 51,562±2,467 тонн по сравнению с 0,865±0,023 тонн (различие в 59,6 раза), $p < 0,001$. При этом самые значительные выбросы на 1 км² – в г. Алчевске с крупными производствами черной металлургии и коксохимии всего – 2090,850±55,811 тонн, в том числе от предприятий – 2011,040±56,597

тонн (96,18%) и передвижных средств – 79,810±3,324 тонн (3,82%).

Плотность населения Луганской области на 1 км² при среднеобластном показателе – 87,40±0,51 чел. существенно выше в городах – 1301,97±62,05 чел. по сравнению с сельскими районами – 29,43±2,32 чел., различие в 44,2 достоверно ($p < 0,001$). Наиболее значительная плотность населения в г. Алчевске – 2338,60±10,52 чел.

Установлено, что в промышленных городах, по сравнению с сельскими районами, достоверно выше среди детей 0-14 лет общая заболеваемость – в 1,36 раза и распространенность общей суммы заболеваний – в 1,33 раза ($p < 0,001$), а также по классам, соответственно, заболеваемость и распространенность некоторых инфекционных и паразитарных болезней (I класс) – в 1,85 и 1,78 раза, новообразований (II класс) – в 2,33 и 1,93 раза, расстройств психики и поведения (V класс) – в 1,84 и 1,72 раза, болезней нервной системы (VI класс) – в 1,94 и 1,47 раза, глаза и придаточного аппарата (VII класс) – в 1,63 и 1,64 раза, уха и сосцевидного отростка (VIII класс) – в 1,61 и 1,57 раза, органов дыхания (X класс) – в 1,29 и 1,27 раза, органов пищеварения (XI класс) – в 1,20 и 1,27 раза, кожи и подкожной клетчатки (XII класс) – в 1,19 и 1,16 раза, костно-мышечной системы и соединительной ткани (XIII класс) – в 2,43 и 1,82 раза, мочеполовой системы (XIV класс) – в 2,06 и 1,68 раза, отдельных состояний, которые возникают в перинатальном периоде (XVI класс) – в 1,2 раза, врожденных аномалий (XVII класс) – в 3,45 и 1,92 раза, а также травм, отравлений и некоторых других последствий действия внешних причин (XIX класс) – в 1,75 раза. Также в городах на 10,78% выше, чем в сельских районах заболеваемость детей болезнями эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (IV класс). Различия достоверны (p от $< 0,05$ до $< 0,001$). Данные по заболеваемости – в табл. 1.

Таблица 1.

Заболеваемость детей Луганской области в возрасте 0-14 лет (на 1000 детского населения) за период 2000-2013 гг.

Классы, группы и нозологические формы заболеваний	Заболеваемость в		p	Различия, %	P*	DI**
	промышленных городах	сельских районах				
1	2	3	4	5	6	7
Все заболевания	1525,24±39,99	1120,06±32,13	< 0,001	36,17	1,36	1,27-1,46
I. Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	74,68±3,33	40,33±1,70	< 0,001	85,17	1,85	1,28-2,69
II. Новообразования	4,31±0,20	1,85±0,18	< 0,001	132,97	2,33	0,42-13,02
III. Болезни крови и кроветворных органов	10,90±0,62	15,10±0,80	< 0,001	-27,81	0,72	0,33-1,57
IV. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	11,00±0,36	9,93±0,35	< 0,05	10,78	1,11	0,47-2,60
V. Расстройства психики и поведения	8,33±0,64	4,52±0,28	< 0,001	84,29	1,84	0,59-5,77
VI. Болезни нервной системы	25,40±0,88	13,07±0,33	< 0,001	94,34	1,94	1,00-3,77
VII. Болезни глаза и придаточного аппарата	44,84±0,96	27,51±1,47	< 0,001	63,00	1,63	1,02-2,60



1	2	3	4	5	6	7
VIII. Болезни уха и сосцевидного отростка	49,03±0,93	30,51±0,65	< 0,001	60,70	1,61	1,03-2,50
IX. Болезни системы кровообращения	10,96±0,66	8,60±0,64	< 0,05	27,44	1,27	0,52-3,10
X. Болезни органов дыхания	1047,05±37,55	812,81±28,77	< 0,001	28,82	1,29	1,18-1,41
XI. Болезни органов пищеварения	38,78±0,74	32,20±0,75	< 0,001	20,43	1,20	0,76-1,91
XII. Болезни кожи и подкожной клетчатки	61,71±2,53	51,96±1,12	< 0,01	18,76	1,19	0,83-1,70
XIII. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	30,02±0,77	12,36±0,68	< 0,001	142,88	2,43	1,26-4,68
XIV. Болезни мочеполовой системы	32,55±0,76	15,80±0,52	< 0,001	106,01	2,06	1,14-3,73
XVI. Отдельные состояния, которые возникают в перинатальном периоде	11,22±0,40	9,36±0,30	< 0,01	19,87	1,20	0,51-2,84
XVII. Врожденные аномалии	9,81±0,59	2,84±0,13	< 0,001	245,42	3,45	0,93-12,91
XIX. Травмы, отравления и некоторые другие последствия действия внешних причин	54,65±1,26	31,31±0,88	< 0,001	74,54	1,75	1,14-2,68

Примечание: * – коэффициент относительного риска; ** – доверительный интервал – DI.

Относительный риск формирования под влиянием техногенных факторов у детей 0-14 лет общей заболеваемости – $RR=+1,36$ ($DI=1,27-1,46$), заболеваемости органов дыхания – $RR=+1,29$ ($DI=1,18-1,41$), распространенности всех заболеваний – $RR=+1,33$ ($DI=1,25-1,42$) и заболеваний органов дыхания – $RR=+1,27$ ($DI=1,24-1,30$), $p < 0,001$.

В структуре заболеваемости детей 0-14 лет в городах, по сравнению с сельскими районами, ведущие ранговые места занимают болезни следующих классов: I, II, VII, VIII, IX, XIII, XVI, XVII и XIX, а по распространенности, соответственно, – болезни I, II, V, VII, XIII, XIV, XVI, XVII и XIX классов.

В Алчевске с металлургической и коксохимической промышленностью по сравнению с сельскими районами достоверно выше в группе детей 0-14 лет общая заболеваемость – в 1,25 раза и распространенность общей суммы заболеваний – в 1,22 раза, заболеваемость и распространенность: некоторых инфекционных и паразитарных болезней (I класс) – в 2,16 и 2,49 раза, расстройств психики и поведения (V класс) – в 1,67 и 1,86 раза, болезней глаза и придаточного аппарата (VII класс) – в 1,55 и 1,51 раза, органов дыхания (X класс) – в 1,23 и 1,19 раза, мочеполовой системы (XIV класс) – в 3,43 и 2,41 раза, отдельных состояний, которые возникают в перинатальном периоде (XVI класс) – в 1,51 раза и врожденных аномалий (XVII класс) – в 1,65 и 2,33 раза (p от $< 0,01$ до $< 0,001$). Также в Алчевске выше, чем в сельских населенных пунктах заболеваемость новообразованиями (II класс) – в 1,91 раза, болезнями уха и сосцевидного отростка (VIII класс) – в 1,21 раза ($p < 0,05$). В Алчевске по сравнению с показателями в целом по Луганской области выше заболеваемость и распространенность у детей болезнями: XIV класса – в 1,97 и 1,63 раза ($p < 0,001$) и XVI класса – 1,33 ($p < 0,05$). Также в Алчевске выше, чем по области распространенность болезней I класса – в 1,5 ($p < 0,02$) раза, V класса – в 1,46 раза и XVII класса – в 1,42 раза ($p < 0,001$).

В структуре заболеваемости детей 0-14 лет в Алчевске, по сравнению с данными в целом по области, ведущие ранговые места занимают болезни IV, V, VI, VII, IX, XIV и

XVI классов, а по распространенности – болезни I, V, XIV, XVI и XVII классов.

В промышленных городах, по сравнению с сельскими районами, достоверно выше среди подростков 15-17 лет заболеваемость и распространенность: некоторых инфекционных и паразитарных болезней (I класс) – в 1,51 и 1,42 раза, болезней уха и сосцевидного отростка (VIII класс) – в 1,18 и 1,12 раза, костно-мышечной системы и соединительной ткани (XIII класс) – в 1,10 и 1,17 раза, мочеполовой системы (XIV класс) – в 1,46 и 1,31 раза, врожденных аномалий (XVII класс) – в 2,44 и 1,76 раза, травм, отравлений и некоторых других последствий действия внешних причин (XIX класс) – в 1,44 и 1,42 раза (p от $< 0,05$ до $< 0,001$). Также в первой группе населенных пунктов выше, чем во второй распространенность болезней глаза и придаточного аппарата (VII класс) – в 1,28 раза ($p < 0,02$). В структуре заболеваемости подростков 15-17 лет в городах, по сравнению с сельскими районами, ведущие ранговые места занимают болезни I, II, VIII, IX, XIV, XVII и XIX классов, а по распространенности – болезни I, VII, XI, XII, XIV, XVII и XIX классов.

В Алчевске выше, чем в сельских районах среди подростков заболеваемость врожденными аномалиями (XVII класс) – $3,63 \pm 0,63$ по сравнению с – $1,23 \pm 0,17$ (различие в 3 раза, $p < 0,01$) и распространенность врожденных аномалий – $35,80 \pm 5,95$ по сравнению с – $11,41 \pm 0,89$ (различие в 3,14 раза, $p < 0,001$), а также распространенность болезней глаза и придаточного аппарата (VII класс) – $154,09 \pm 13,77$ по сравнению с – $98,20 \pm 6,93$ (в 1,57 раза, $p < 0,01$). В структуре заболеваемости подростков 15-17 лет в Алчевске, по сравнению с данными в целом по области, ведущие ранговые места занимают болезни классов: VII, IX, XI, XIII, XIV и XVII, а по распространенности – болезни II, IV, V, VII, IX, XI, XIV и XVII классов.

В населенных пунктах Луганской области выполнен корреляционный анализ связи плотности населения на 1 км² и заболеваемости, а также распространенности различных заболеваний (табл. 2).



Таблица 2.

Влияние плотности населения на 1 км² в населенных пунктах Луганской области на заболеваемость и распространенность различных заболеваний у детей в возрасте 0-14 лет

Классы, группы и нозологические формы заболеваний	r	D	m	t
Все заболевания	<u>0,61</u> 0,64	<u>37,21</u> 40,96	<u>0,15</u> 0,15	<u>4,05</u> 4,31
I. Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	<u>0,79</u> 0,80	<u>62,41</u> 64,00	<u>0,12</u> 0,12	<u>6,72</u> 6,96
VII. Болезни глаза и придаточного аппарата	<u>0,50</u> 0,56	<u>25,00</u> 31,36	<u>0,17</u> 0,16	<u>3,00</u> 3,50
X. Болезни органов дыхания	<u>0,53</u> 0,51	<u>28,09</u> 26,01	<u>0,16</u> 0,17	<u>3,22</u> 3,08
XIII. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	<u>0,50</u> 0,47	<u>25,00</u> 22,09	<u>0,17</u> 0,17	<u>3,03</u> 2,76
XIV. Болезни мочеполовой системы	<u>0,65</u> 0,67	<u>42,25</u> 44,89	<u>0,15</u> 0,14	<u>4,41</u> 4,75
XVII. Врожденные аномалии	<u>0,38</u> 0,61	<u>14,44</u> 37,21	<u>0,18</u> 0,15	<u>2,17</u> 3,97
XIX. Травмы, отравления и некоторые другие последствия действия внешних причин	<u>0,54</u> 0,54	<u>29,16</u> 29,16	<u>0,16</u> 0,16	<u>3,35</u> 3,35

Примечание: * – в числителе заболеваемость, в знаменателе распространенность заболеваний.

Согласно полученным данным, заболевания I, VII, X, XIII, XIV, XVII, XIX классов, а также общая сумма заболеваний детерминированы плотностью населения на 1 км² – чем выше указанный показатель, тем более значительная заболеваемость и распространенность заболеваний данных классов ($p < 0,05$).

В результате корреляционного анализа в населенных пунктах Луганской области установлена прямая средняя достоверная связь среднегодовых удельных выбросов загрязнителей на 1 км² с заболеваемостью детей некоторыми инфекционными и паразитарными болезнями ($r=+0,57$, $D=32,49\%$) и распространенностью указанных заболеваний ($r=+0,65$, $D=42,25\%$), заболеваемостью болезнями мочеполовой системы ($r=+0,62$, $D=38,44\%$) и их распространенностью ($r=+0,54$, $D=29,16\%$), а также с распространенностью у подростков врожденных аномалий ($r=+0,63$, $D=39,69\%$), $p < 0,05$.

Выявлена прямая средняя связь количества промышленных отходов на 1 км² с заболеваемостью детей болезнями костно-мышечной системы и соединительной ткани ($r=+0,60$, $D=36,00\%$) и распространенностью данных заболеваний ($r=+0,62$, $D=38,44\%$), а также распространенностью травм, отравлений и некоторых других последствий действия внешних причин ($r=+0,61$, $D=37,21\%$), $p < 0,05$.

Таким образом, заболеваемость и распространенность заболеваний у детского населения находятся в прямой корреляционной зависимости от плотности населения на 1 км², среднегодовых удельных выбросов загрязнителей на 1 км² и количества промышленных отходов на 1 км². В то же время, между указанными тремя последними показателями также существует прямая связь – в промышленных городах, по сравнению с сельскими населенными пунктами, в условиях значительно более высокой плотности населения одновременно выше удельные выбросы

загрязнителей и количество промышленных отходов на 1 км². Однако наиболее значительной является связь между плотностью населения и удельными выбросами загрязнителей на 1 км² ($r=+0,66$, $D=43,56\%$, $p < 0,05$).

В процессе исследований, связь удельного веса проб питьевой водопроводной воды, не соответствующих санитарно-гигиеническим нормам по санитарно-химическим показателям безопасности и качества питьевой воды и заболеваемостью, а также распространенностью заболеваний у детей и подростков в населенных пунктах Луганской области не обнаружено.

Заключение

В промышленных городах Луганской области с высокой техногенной нагрузкой по сравнению с сельскими населенными пунктами с менее значительной нагрузкой отмечается более значительный уровень заболеваемости и распространенности заболеваний у детей и подростков. Достоверное превышение уровней заболеваемости в городах по сравнению с районами выявлены среди детей – по 16 классам болезней, среди подростков – по 6 классам, а распространенности заболеваний, соответственно, по 14 и 7 классам. Кроме того, установлено значимое превышение в городах по сравнению с районами уровней заболеваемости подростков 6 отдельными болезнями, а распространенности – 8 болезнями.

Среди различных классов болезней, заболеваемость которых преобладает одновременно среди детей и подростков в промышленных городах, по сравнению с сельскими населенными пунктами, выявлены следующие: I (некоторые инфекционные и паразитарные болезни), VIII (болезни уха и сосцевидного отростка), XIII (болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани) классов, XIV (болезни мочеполовой системы), XVII



(врожденные аномалии) и XIX (травмы, отравления и некоторые другие последствия действия внешних причин), а также установлено преобладание распространенности, соответственно, – I, VII (болезней глаза и придаточного аппарата), VIII, XIII, XIV, XVII и XIX классов заболеваний.

В условиях высокой техногенной нагрузки, по сравнению с менее значительной, повышенные уровни заболеваемости и распространенности болезней указанных классов, по-видимому, обусловлены следующими причинами:

- некоторыми инфекционными и паразитарными болезнями (I класс) – снижением показателей иммунитета у детей и подростков;

- болезнями глаза и придаточного аппарата (VII класс), болезнями уха и сосцевидного отростка (VIII класс) – воздействием техногенных факторов на контактирующие со внешней средой органы зрения и слуха;

- болезнями костно-мышечной системы и соединительной ткани (XIII класс) – особенностями комплексного воздействия на организм техногенной и урбанизированной среды;

- болезнями мочеполовой системы (XIV класс) – высокой нагрузкой загрязняющих веществ на органы выделительной системы, через которые осуществляется выведение ксенобиотиков из организма;

- врожденными аномалиями (XVII класс) – генетическими последствиями воздействия на организм чужеродных для него веществ – загрязнителей;

- травмами, отравлениями и некоторых других последствий действия внешних причин (XIX класс) – особенностями комплексного воздействия на организм техногенной и урбанизированной среды (увеличением темпа жизнедеятельности городского населения по сравнению с сельским, торможением в экологически неблагоприятных городах положительных мотивов жизнедеятельности, и в результате – угнетением в сознании детей и подростков потребностей сохранения здоровья и жизни, как высшей ценности, что приводит к снижению осторожности и уве-

личению беспечности в процессе обращения с факторами риска).

Заболеваемость и распространенность заболеваний у детского населения детерминированы плотностью населения, среднегодовыми удельными выбросами загрязнителей и количеством промышленных отходов на 1 км².

Выводы

1. В промышленных городах Луганской области с высокой техногенной нагрузкой по сравнению с сельскими населенными пунктами отмечается более значительный уровень заболеваемости и распространенности заболеваний у детей и подростков.

2. Среди различных классов болезней, заболеваемость которых преобладает одновременно среди детей и подростков в промышленных городах, по сравнению с сельскими населенными пунктами, выявлены следующие: I (некоторые инфекционные и паразитарные болезни), VIII (болезни уха и сосцевидного отростка), XIII (болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани) классов, XIV (болезни мочеполовой системы), XVII (врожденные аномалии) и XIX (травмы, отравления и некоторые другие последствия действия внешних причин), а также установлено преобладание распространенности, соответственно, – I, VII (болезней глаза и придаточного аппарата), VIII, XIII, XIV, XVII и XIX классов заболеваний.

3. Заболевания I, VII, X, XIII, XIV, XVII, XIX классов, а также общая сумма заболеваний детерминированы плотностью населения, заболевания I, XIV и XVII классов – количеством выбросов загрязнителей, а патология XIII и XIX классов – количеством промышленных отходов на 1 км².

4. Полученные результаты исследований являются основанием для разработки и внедрения эффективных мероприятий первичной профилактики заболеваний детей и подростков в промышленных регионах с высокой техногенной нагрузкой на окружающую среду.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богатирьова Р. В. Зміна суспільних орієнтирів як спосіб збереження здоров'я населення / Р. В. Богатирьова, А. М. Сердюк, О. І. Тимченко // Довкілля та здоров'я. – 2011. – №2(57). – С. 3–8.
2. Буштуева К. А. Методы и критерии оценки состояния здоровья населения в связи с загрязнением окружающей среды / К. А. Буштуева, И. С. Случанко. – М.: Медицина. – 1979. – 160 с.
3. Казначеев В. П. Здоровье нации. Просвещение. Образование / В. П. Казначеев; РАМН. Сиб. отд-ние, Ин-т общ. Патологии и экологии человека и др. – Кострома; М.: ИУПКС, ИОПЭИ Сиб. отд-ния РАМН, 1996. – 246 с.
4. Михалюк Н.С., Большаков А.М., Кутепов Е.Н. Здоровье детей в процессе онтогенетического развития в условиях промышленного города / Научно-методические основы изучения адаптации детей и подростков к условиям жизнедеятельности. – М.: Изд-во Научного Центра Здоров'я Детей РАМН., 2005 – С. 142-147.
5. Сухарев А.Г. Формирование адаптационных возможностей организма детей и подростков // Гигиена и санитария. – 2006. – № 8. – С. 15-18.
6. Агарков В. И. Гигиена экологической среды Донбасса / В. И. Агарков, С. В. Грищенко, В. Я. Уманский и др. – Донецк, 2004. – 172 с.
7. Екопедіатрія / М. П. Гребняк, С. А. Шудро, О. Б. Єрмаченко та ін. : Навчальний посібник для студентів вищих навчальних закладів IV рівня акредитації, лікарів інтернів і лікарів слухачів закладів післядипломної освіти. – Дніпропетровськ: Пороги, 2011. – 299 с.
8. Капранов С. В. Распространенность травматизма у детей и подростков в населенных пунктах с различной экологической ситуацией / С. В. Капранов // Медицинский вестник Юга России. – 2014. – №3. – С. 104–108.

ПОСТУПИЛА: 20.05.2015



И.С. Лапшина, Т.В. Мякишева

ВЫЯВЛЕНИЕ ВЛИЯНИЯ СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА УРОВЕНЬ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ, РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ОТ ТУБЕРКУЛЕЗА В КАЛУЖСКОЙ ОБЛАСТИ

*Смоленский государственный медицинский университет,
Кафедра фтизиопульмонологии,
Россия, 214019 г. Смоленск, ул. Крупской, 28. E-mail: phtisiatr67@yandex.ru*

Цель: изучение влияния социально-экономических факторов на заболеваемость, распространенность и смертность от туберкулеза в Калужской области.

Материалы и методы: проведен статистический анализ влияния социально-экономической обстановки в Калужской области на эпидемиологические показатели по туберкулезу.

Результаты: выявлены социально-экономические показатели, достоверно оказывающие влияние на заболеваемость, распространенность и смертность населения от туберкулеза.

Выводы: установленные зависимости подтверждают социально-экономическую обусловленность проблемы туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез, заболеваемость, распространенность, смертность от туберкулеза, социально-экономическое влияние.

I.S. Lapshina, T.V. Myakisheva

DETERMINE THE EFFECT OF SOCIO-ECONOMIC FACTORS ON MORBIDITY, PREVALENCE AND MORTALITY OF THE POPULATION FROM TUBERCULOSIS IN THE KALUGA REGION

*Smolensk State Medical University,
Department of Phthisiopulmonology,
28 Krupskaya st., Smolensk, 214019, Russia. E-mail: phtisiatr67@yandex.ru*

Purpose: to study the effect of socio-economic factors on the incidence, prevalence and mortality from TB in the Kaluga region.

Materials and methods: a statistical analysis of the impact of socio-economic situation in the Kaluga region on the epidemiologic situation on tuberculosis.

Results: the identified socio-economic indicators, significantly influence the incidence, prevalence and mortality of tuberculosis.

Summary: the dependence confirms the socio-economic conditionality of the tuberculosis problem.

Keywords: tuberculosis incidence, prevalence, mortality from tuberculosis, the socio-economic impact



Введение

Туберкулез является остро направленным социальным заболеванием [1]. Заболеваемость, распространенность и смертность населения от туберкулеза представляют собой важные эпидемиологические показатели, характеризующими ситуацию по данной туберкулезной инфекции [2,3]. Определенный вклад в формирование вышеуказанных показателей вносят наряду с демографическими и медико-организационными, социально-экономические факторы [4,5,6,7].

Целью исследования — изучение влияния социально-экономических факторов на заболеваемость, распространенность и смертность от туберкулеза в Калужской области.

Материалы и методы

Для выявления влияния на заболеваемость, распространенность и смертность от туберкулеза были взяты статистические данные по этим показателям за 2013 г., а по социально-экономическим факторам были взяты статистические данные 2005–2013 гг., которые были приведены к средним значениям.

Сведения по социально-экономическим показателям были получены из форм Федеральной службы государственной статистики. При расчете эпидемиологических показателей использовались данные официальных форм государственной статистической отчетности: форма №33 «Сведения о больных туберкулезом».

В качестве метода математической статистики был выбран множественный регрессионный анализ. Статистическая обработка осуществлялась с помощью статистического пакета Statistica 10.0.

При анализе результатов регрессионного анализа были рассмотрены следующие показатели: β — стандартный коэффициент регрессии; КМК (Multiple R) — коэффициент множественной корреляции; КМД (Multiple R2) — коэффициент множественной детерминации; F — критерий Фишера; t — критерий Стьюдента; p — уровень статистической значимости использованных коэффициентов.

Для реализации поставленной цели были созданы и рассмотрены три модели множественной регрессии для исследуемых зависимых переменных по заболеваемости, распространенности и смертности от туберкулеза. Для зависимых переменных изучался вклад независимых переменных (социально-экономических факторов): миграционный прирост (убыль) населения, численность безработных, численность врачей на 10 тыс. человек населения, численность среднего медицинского персонала на 10 тыс. человек населения, число больничных коек на 10 тыс. человек населения, возраст населения моложе трудоспособного, возраст трудоспособного населения, возраст старше трудоспособного населения, численность населения, среднегодовая численность работающих в организациях, общая площадь жилых помещений, приходящаяся в среднем на одного жителя, среднемесячная номинальная начисленная заработная плата работников организаций, удельный вес ветхого и аварийного жилищного фонда, инвестиции в основной капитал на душу населения, продукция сельского хозяйства.

Однако в таблицы были сведены только те переменные, которые после подсчета вошли в основную модель.

Множественный регрессионный анализ был реализован с помощью прямого пошагового метода, результаты представлены в табл. 1–3.

Результаты исследования и их обсуждение

Рассмотрим результаты анализа влияния социально-экономических факторов на заболеваемость туберкулезом (табл. 1).

Таблица 1.

Результаты множественного регрессионного анализа для зависимой переменной «заболеваемость туберкулезом»

Показатели	β	t	P
Возраст (трудоспособный)	-1,1*	-2,6	0,0231
Число больничных коек	1,3**	5,0	0,0002
Численность среднего мед-персонала	-0,2	-0,7	0,5089
Инвестиции в основной капитал	-1,0**	-3,3	0,0060
Численность безработных	0,9	1,8	0,0905
Миграционный прирост	0,1	0,1	0,8850
Среднемесячная з/п	1,1	2,1	0,0521
Общая площадь жилых помещений	-0,8*	-2,4	0,0344
Среднегодовая численность работающих	-6,5*	-2,2	0,0470
Численность населения	5,2	1,8	0,0928
Возраст (старше трудоспособного)	0,6	1,4	0,1821

Примечание: Для данной модели $F=4,71$, $R=0,89$, $R^2=0,8$ при вероятности ошибки $p = 0,005$, то есть модель позволяет объяснить 80% разброса зависимой переменной * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

Коэффициент множественной корреляции (КМК) находится в пределах 0,89, а коэффициент множественной детерминации (КМД), соответственно равен 0,80.

Выбранная модель социально-демографических данных статистически значима ($F=4,71$ при $p=0,005$) и при этом детерминирует заболеваемость туберкулезом в Калужской области на 80%. Анализируя β -коэффициенты, необходимо заметить, что одинаковый вклад обратной зависимости в данную модель вносят такие переменные, как возраст (трудоспособный), инвестиции в основной капитал на душу населения, общая площадь жилых помещений, приходящаяся в среднем на одного жителя, среднегодовая численность рабочих в организациях, противоположную направленность вносит переменная число больничных коек.

В связи с этим можно сделать вывод о том, что чем меньше численность трудоспособного населения ($\beta=-1,1$), меньше объем инвестиций в основной капитал на душу населения ($\beta=-1$), меньше общей площади жилого помещения на одного жителя ($\beta=-0,8$) и меньше среднегодовая численность работающего населения ($\beta=-6,5$) при увеличении числа больничных коек ($\beta=1,3$), тем больше будет наблюдаться заболеваемость туберкулезом в Калужской области.

Далее рассмотрим анализ влияния социально-экономических факторов на распространенность туберкулезом (табл. 2).



Таблица 2.

Результаты множественного регрессионного анализа для зависимой переменной «распространенность туберкулеза»

Показатели	β	t	P
Возраст (трудоспособный)	-1,2**	-3,8	0,0012
Общая площадь жилых помещений	-0,9**	-2,9	0,0090
Удельный вес ветхого жилья	-0,3	-1,8	0,0939
Инвестиции в основной капитал	-0,3	-1,8	0,0826
Число больничных коек	0,3	1,8	0,0835

Примечание: Для данной модели $F=5,55$, $R=0,77$, $R^2=0,6$ при вероятности ошибки $p = 0,003$, то есть модель позволяет объяснить 60% разброса зависимой переменной * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$

Коэффициент множественной корреляции (КМК) находится в пределах 0,77, а коэффициент множественной детерминации (КМД), соответственно равен 0,6.

Выбранная модель социально-демографических данных статистически значимая ($F=5,55$ при $p=0,003$) и при этом детерминирует объем распространенности туберкулезом в Калужской области на 60%. Анализируя β -коэффициенты стоит заметить, что в данную модель две переменные (трудоспособный возраст, общая площадь жилых помещений) вносят одинаковый вклад обратной зависимости. В связи с этим, можно сделать вывод о том, что чем меньше численность трудоспособного населения ($\beta=-1,2$) и меньше общая площадь жилого помещения ($\beta=-0,9$), тем больше будет наблюдаться распространенность туберкулеза в Калужской области.

На следующем этапе нашего исследования было проанализировано влияние социально-экономических факторов на смертность населения от туберкулеза (табл. 3).

Таблица 3.

Результаты множественного регрессионного анализа для зависимой переменной «смертность от туберкулеза»

Показатели	β	t	p
Возраст (моложе трудоспособного)	0,4*	2,3	0,0330
Число больничных коек	1,0*	2,9	0,0092

ЛИТЕРАТУРА

1. Нечаева О.Б., Шестаков М.Г., Скачкова Е.И., Фурсенко С.Н. Социально-экономические аспекты туберкулеза // Проблемы управления здравоохранением. 2010. № 6. С. 16–22.
2. Подгаева В.А., Голубев Д.Н., Медвинский И.Д., Черняев И.А., Шулев П.Л. Влияние социально-экономических факторов на показатели, характеризующие эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу на урале // Уральский медицинский журнал. 2011. № 7. С. 62–67.
3. Шовкун Л.А., Романцева Н.Э., Кампос Е.Д. Актуальные проблемы эпидемической ситуации по туберкулезу на юге России, тенденции и перспективы // Медицинский вестник Юга России. 2013. № 3. С. 90–95.
4. Скачкова Е.И., Шестаков М.Г., Темирджанов С.Ю. Динамика

Показатели	β	t	p
Численность среднего медперсонала	-0,8*	-2,3	0,0259
Инвестиции в основной капитал	-0,2	-1,4	0,1883

Примечание: Для данной модели $F=3,39$, $R=0,64$, $R^2=0,8$ при вероятности ошибки $p = 0,028$, то есть модель позволяет объяснить 40% разброса зависимой переменной * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$

Коэффициент множественной корреляции (КМК) находится в пределах 0,64, а коэффициент множественной детерминации (КМД) соответственно равен 0,40.

Выбранная модель социально-демографических данных статистически значимая ($F=3,39$ при $p=0,028$) и при этом детерминирует смертность от туберкулеза в Калужской области на 40%. Анализируя β -коэффициенты стоит заметить, что одинаковый вклад в данную модель вносят такие переменные, как возраст (моложе трудоспособного) и число больничных коек, противоположную направленность вносит переменная численность среднего медицинского персонала. В связи с этим можно сделать вывод о том, что чем больше численность молодежи трудоспособного населения ($\beta=0,4$), больше количества больничных коек ($\beta=1$) при заметном снижении численности среднего медицинского персонала ($\beta=-0,8$), тем больше будет наблюдаться случаев смертности от туберкулеза в Калужской области.

Выводы

Показатели, характеризующие эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в Калужском регионе, зависят от влияния социально-экономических факторов. Риск заболевания, распространения и смертности населения от туберкулеза увеличивается в условиях уменьшения трудоспособной части населения, оттока инвестиций из региона, неблагоприятных условий проживания (площадь жилых помещений на одного жителя), снижения уровня занятости населения, а также в условиях дисбаланса в организации системы здравоохранения.

Установленные зависимости подтверждают социально-экономическую обусловленность проблемы туберкулеза. Это должно учитываться руководством региона и профильными ведомствами при разработке программ по предупреждению и борьбе с туберкулезом, а также стимулировать органы власти принимать меры на повышение занятости и уровня жизни населения в Калужской области.



В.Ю. Михайличенко, М.А. Белоцерковская, Н.В. Яснопольская

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ В АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШКАХ СОННЫХ АРТЕРИЙ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ

*Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМН Украины,
83045, Украина, Донецкая область, Донецк, пр. Ленинский, 47. E-mail: pancreas1978@mail.ru*

Цель: провести параллели между данными УЗИ и уровня цитокинов и липидов в крови, гистологической картины в атеросклеротических бляшках различных типов при поражении внутренней сонной артерии.

Материалы и методы: работа основана на результатах обследования и лечения 130 больных, которые были разделены на две группы: со стабильными (73 пациента) и нестабильными (57 пациентов) бляшками.

Результаты: наибольшую значимость имеют атеросклеротические бляшки около 3 мм и более, а также бляшки с изъязвлением. Деструкция атеросклеротической бляшки сопровождается более высокими уровнями провоспалительных цитокинов, таких как ФНО, ИЛ-6 и СРБ и противовоспалительного цитокина ИЛ-10. У всех пациентов, наблюдалось повышение показателей общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП и триглицеридов.

Выводы: дестабилизация атеросклеротической бляшки сопровождается повышением концентрации ФНО $15,9 \pm 1,91$ пг/мл, ИЛ-6 $16,3 \pm 1,8$ пг/мл, ИЛ-10 $4,92 \pm 0,82$ пг/мл и СРБ $8,42 \pm 1,21$ пг/мл. Установлена сильная корреляционная связь между подтвержденным наличием у больного нестабильной атеросклеротической бляшки, данными УЗДГ и гистологического исследования.

Ключевые слова: атеросклеротическая бляшка, сонные артерии, воспаление, цитокины, липидограмма.

V.Yu. Mikhailichenko, M.A. Belocerkovskay, N.V. Yasnopolskay

PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF INFLAMMATORY REACTION IN DIFFERENT TYPES OF ATHEROSCLEROTIC PLAQUES OF CAROTID ARTERIES

*Institute of Urgent and Recovery Surgery named after V.K. Gusak, NAMS of Ukraine,
47 pr. Leninsky, Donetsk region, Donetsk, Ukraine, 83045. E-mail: pancreas1978@mail.ru*

Purpose: to compare between the ultrasound investigation data and cytokines level, lipids in blood, histologic pattern in the atherosclerotic plaques of different types in injury of inner carotid artery.

Materials and methods: this work is grounded on study results and treatment of 130 patients, which were divided into two groups: with stable plaques (73 patients) and unstable plaques (57 patients).

Results: by comparing the ultrasound imaging results and clinical pattern it was established that the most significant are atherosclerotic plaques near 3 mm and more and plaques with ulceration as well. Atherosclerotic plaque destruction is accompanied by the higher levels of anti-inflammatory cytokines, such as TNF, IL-6, CRP and anti-inflammatory cytokine IL-10. All the patients experienced an index increase of total cholesterol, HDLP, LDLP, VLDLP and triglycerides.

Summary: atherosclerotic plaque destabilization is accompanied by TNF concentration increase $15,9 \pm 1,91$ pg/ml, IL-6 $16,3 \pm 1,8$ pg/ml, IL-10 $4,92 \pm 0,82$ pg/ml and CRP $8,42 \pm 1,21$ pg/ml. It was established a strong correlation connection between the confirmed presence of unstable atherosclerotic plaque in patient, ultrasound imaging data as well as histologic investigation.

Key words: atherosclerotic plaque, carotid arteries, inflammation, cytokines, lipidogram.



Церебральный инсульт является не только медицинской, но и социальной проблемой. Каждый год во всем мире более 6 млн людей переносят ишемический инсульт. По данным Национального регистра, заболеваемость ишемическим инсультом в Украине составляет 3,45 на 1000 населения в год, а смертность — 1,32 [1] и эта цифра повышается год от года. Высокий уровень стойкой инвалидизации больных, перенесших инсульт, низкий процент восстановления трудоспособности (60% и 10% соответственно) побуждают рассматривать эту проблему как общегосударственную [2].

В последнее время все больше внимания уделяется проблеме профилактики ишемического инсульта. Стратегической задачей является выявление заболевания на ранних стадиях и определение тактики последующего лечения, в том числе и хирургического.

Пусковым механизмом тромбообразования на поверхности атеросклеротической бляшки, приводящего к окклюзии артерии, является нарушение целостности эндотелия на участке деструкции покрышки нестабильной или «уязвимой» атеросклеротической бляшки со склонностью к изъязвлению и разрыву [3,4,5]. Доказано, что важную роль в дестабилизации атеросклеротической бляшки играет воспалительный процесс [2,6]. Характерной чертой нестабильной бляшки является повышенное отложение липидов в поверхностных отделах ее покрышки, причем как в виде диффузных, внеклеточных, так и внутриклеточных отложений с образованием слоев пенистых клеток. В нестабильной бляшке часто наблюдается уменьшение содержания гладкомышечных клеток, разрыхление соединительной ткани покрышки в результате деструкции коллагенового каркаса и скопления пенистых клеток. Нестабильная бляшка также характеризуется инфильтрацией ее покрышки и участков интимы, соседствующих с атероматозным ядром мононуклеарными клетками, среди которых преобладают моноциты/макрофаги и лимфоциты [7]. Они секретируют провоспалительные цитокины, в том числе интерлейкин-1-бета (ИЛ-1-бета), ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) и другие [8].

Цель исследования — провести параллели между данными УЗИ и уровня цитокинов и липидов в крови, гистологической картины в атеросклеротических бляшках различных типов при поражении внутренней сонной артерии.

Материалы и методы

Данная работа основана на результатах обследования и лечения 130 больных, которые находились в отделе неотложной и восстановительной сосудистой хирургии ГУ «ИНВХ им. В.К. Гусака НАМНУ» в период с 2009 по 2012 гг. Все пациенты, вошедшие в группу исследуемых, имели поражение брахиоцефальных сосудов, а также у большинства из них имелись клинические проявления поражения другого сосудистого бассейна (мужчины — 104 (80%), женщины — 26 (20%)). Средний возраст пациентов — $61,2 \pm 7,4$ лет. Люди работоспособного возраста — 49 (38%), женщины от 16 до 54

лет — 8 (30,7%), мужчины от 16 до 59 лет — 41 (39,4%). Наибольшее число пациентов с ХСМН IV — 68, что составило 52,3%, далее по убывающей с ХСМН III — 40 (30,7%), ХСМН I — 13 (10%) и ХСМН II — 9 (7%). Наиболее частыми и характерными жалобами были снижение памяти и внимания (100%), шум в ушах (92,3%), головная боль (87,7%), мозжечковые нарушения (69,2%) и мелькание «точек» перед глазами (58,5%). У меньшего количества пациентов встречались атаксические симптомы (49,2%), пирамидные нарушения (43,1%), нарушение чувствительности (36,9%), синкопальные состояния (11,5%) и головокружения (6,45%). Наиболее часто встречались гемипарезы (63,2%) и афатические расстройства (44,1%), паретические симптомы в виде гемипарезов и монопарезов встречались в 19,1%, амвроз — 13,2%.

«Качество» атеросклеротической бляшки, ее эмболоопасность (форма бляшки, ее структура, характер поверхности) определялись путем ультразвуковой диагностики. Исследование производилось на аппарате Toshiba Aplio XG (производства Японии) с линейным датчиком с частотой 7,5 Гц.

С целью описания морфологии бляшек использовали широко распространенную классификацию W.J. Zweibel [7]:

Однородная бляшка (низкой, средней и высокой экзогенности).

Неоднородная бляшка:

- без нарушения целостности покрышки;
- с нарушением целостности покрышки.

Неоднородная бляшка с изъязвлением.

Проанализирована корреляционная связь между данными УЗИ, гистологическим исследованием и цитокиновым профилем в отношении диагностики нестабильности бляшки. Качественные показатели («да, нестабильная бляшка») переведены в количественный коэффициент «1», его отсутствие по данным изучаемых методов исследования — «0». Повышение их показателей свидетельствует о нестабильности бляшки и отмечен как «1».

Статистическую обработку данных результатов экспериментального исследования проводили с помощью лицензионного пакета программ Microsoft Excel 2010, Statistica 6.0. Для проверки распределения данных на нормальность использовали тест Шапиро-Уилка (W). Для выявления существенных различий между средними значениями различных совокупностей сопоставимых групп применяли методы вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений при вероятности ошибки I рода $p=0,05$. Для корреляционного анализа использовали ранговую корреляцию по Спирману.

Результаты и их обсуждение

Для достижения поставленной цели исследования уровни основных маркеров воспаления и липидов крови. Для этого пациенты условно были разделены две группы в зависимости от состояния атеросклеротической бляшки по данным триплексного сканиро-



вания (ТС). В группу с нестабильными атеросклеротическими бляшками отнесены такие ультразвуковые характеристики бляшек как: неоднородные бляшки с нарушением целостности покрышки — 32 (25%) и атеросклеротические бляшки с эхо-признаками их изъязвления — 41 (32%), всего — 73 (56%). К стабильным атеросклеротическим бляшкам отнесены однородные бляшки — 37 (28,4%) и неоднородные бляшки без нарушения целостности покрышки — 20 (15,3%), общим количеством 57 (44%).

Наибольшую группу составили пациенты со стенозом ВСА (внутренней сонной артерии) более 80% - 62 пациента. Таким образом, наибольшее число пациентов с симптомными стенозами наблюдаются при сужении более 60%.

При изучении основных показателей гемодинамики по данным УЗДГ выделено три группы: выраженный стеноз — сужение сосуда до 60%, тяжелый — 60-79%, критический — более 80% (табл.1).

Таблица 1

Гемодинамические показатели в зависимости от степени стеноза ВСА

Показ. Степ.стено-за	Vps, см/с	Ved, см/с	Отношение скоростей		PI	SD	RI
			VpsBCA/ VpsOCA	VedBCA/ VedOCA			
До 60%	150±14,7	45,4±1,5	1,7±0,3	2,1±0,5	1,34±0,18	3,2±0,42	0,64±0,04
60-79%	193,4±15,4	56,3±2,2	2,8±0,4	3,3±0,3	1,8±0,15	4,3±0,35	0,77±0,05
Более 80%	500±29,8	136,8±26,9	4,2±0,5	6,9±0,8	2,2±0,12	5,4±0,44	0,89±0,05

Примечание: Vps – пиковая систолическая скорость кровотока;
Ved – максимальная конечная диастолическая скорость кровотока;
PI – пульсаторный индекс (индекс Гослинга);
SD – систолическое отношение;
RI – индекс резистентности (индекс Пурсело).

Пиковая систолическая скорость кровотока при стенозе до 60% составила 150±14,7 см/с, причем с увеличением степени стеноза она также увеличивалась. При 50-79% она равнялась 193,4±15,4 см/с, что на 44 выше, чем при стенозе до 60%, при $t=2,04$ и $p\leq 0,05$. При стенозе более 80% она также увеличилась на 307 см/с и равнялась 500±29,8 см/с, при $t=9,14$ и $p\leq 0,001$. Подобная картина наблюдается и при изучении показателей максимальной конечной диастолической скорости кровотока. Так, при стенозе до 60% она равнялась 45,4±1,5 см/с, при стенозе 60-79% она увеличивается до 56,3±2,2, при $t=4,09$ и $p\leq 0,01$, а при стенозе более 80% до 136,8±26,9 см/с при $t=2,98$ и $p\leq 0,01$. Соответственно, нарушение систолических и диастолических показателей гемодинамики крови в сонных артериях отразилось и на интегральных показателях скорости движения крови. Так, отношение VpsBCA/VpsOCA при стенозе до 60% равнялось 1,7±0,3, при 60-79% увеличивалось до 2,8±0,4, при $t=2,2$ и $p\leq 0,01$, а при стенозе более 80% увеличивалось до 4,2±0,5, при $t=2,19$ и $p\leq 0,01$. Аналогичная тенденция обнаружена и при изучении диастолического скоростного показателя; так, при стенозе до 60% она равнялась 2,1±0,5, при 60-79% — увеличивалась до 3,3±0,3, при $t=2,06$ и $p\leq 0,05$, и при стенозе более 80% — до 6,9±0,8 при $t=4,2$ и $p\leq 0,001$. Интегральный показатель скорости движения крови в систолу и диастолу, оцениваемых коэффициентов SD, продемонстрировал, что при стенозе до 60% она равнялась 3,2±0,42, при 60-79% увеличивалась до 4,3±0,35, при $t=2,01$ и $p\leq 0,05$, и при стенозе более 80% — до 5,4±0,44, при $t=1,96$ и $p\leq 0,05$. Развитие стеноза сонных артерий сопровождалось увеличением скоростных показателей течения крови в сосудах, соответственно воз-

растали показатели сосудистого сопротивления. Так, при стенозе до 60% она равнялась 1,34±0,18, при 60-79% увеличивалась до 1,8±0,15, при $t=1,96$ и $p\leq 0,05$, и при стенозе более 80% — до 2,2±0,12, при $t=2,08$ и $p\leq 0,05$. При стенозе до 60% она равнялась 0,64±0,11, при 60-79% увеличивалась до 0,77±0,05, при $t=2,03$ и $p\leq 0,05$, и при стенозе более 80% — до 0,85±0,05, при $t=2,06$ и $p\leq 0,05$.

При изучении морфологического субстрата бляшки ВСА по данным УЗДГ получены следующие данные. Из 130 пациентов локальная бляшка с распространением на устье ВСА 2-3 мм наблюдалась у 50 пациентов, что составило 38,4%, продленная бляшка более 3 мм была у 80 пациентов (62%), однородная бляшка — 37 (28,4%), неоднородная бляшка без нарушения целостности покрышки — 20 (15,3%), неоднородная бляшка с нарушением целостности покрышки — 32 (25%) и неоднородная бляшка с изъязвлением — 41 (32%). Таким образом, наибольшую значимость имеют атеросклеротические бляшки около 3 мм и более, а также бляшки с изъязвлением.

У пациентов с нестабильной атеросклеротической бляшкой, по сравнению с группой пациентов со стабильной атеросклеротической бляшкой, выявлены повышение уровня таких провоспалительных агентов, как фактор некроза опухоли 15,9±1,91 пг/мл, по сравнению с 11,03±1,6 пг/мл, при $t=1,96$ и $p<0,05$, интерлейкина 6 — 16,3±1,8 пг/мл, по сравнению с 11,25±1,6 пг/мл, при $t=2,09$ и $p<0,05$, интерлейкина 10 — 4,92±0,82 пг/мл, по сравнению с 2,68±0,78 пг/мл, при $t=1,99$ и $p<0,05$, СРБ8 — 42±1,21 пг/мл, по сравнению с 5,14±1,1 пг/мл при $t=2,0$ и $p<0,05$ (табл.2).



Таблица 2

Данные цитокинов и состояния атеросклеротической бляшки

Показатель	Атеросклеротическая бляшка без нарушения целостности (стабильная)	Нестабильная атеросклеротическая бляшка
ФНО, пг/мл	11,03±1,6	15,9±1,91*
ИЛ-6, пг/мл	11,25±1,6	16,3±1,8*
ИЛ-10, пг/мл	2,68±0,78	4,92±0,82*
СРБ, пг/мл	5,14±1,1	8,42±1,21*

Примечание. * - разница между сравниваемым показателем и предыдущим $p < 0,05$; ФНО – фактор некроза опухоли; ИЛ – интерлейкин; СРБ – С-реактивный белок.

Было выполнено патогистологическое исследование атеросклеротических бляшек с частью стенки артерии, удаленной во время операции каротидной эндартеректомии: 10 бляшек с признаками деструкции, которые по данным ТС были расценены как нестабильные, и 10 бляшек без деструкции, которые отнесены в группу стабильных. После чего был проведен корреляционный анализ между данными УЗДГ, гистологического исследования и цитокинового профиля.

Наиболее сильная связь была между правильным диагнозом и гистологическим исследованием $r=1,0$ и $St. Dev.=0$. Это естественно, т.к. гистологическое заключение явилось точкой опоры. Метод УЗДГ имеет сильную корреляционную связь при постановки диагноза $r=0,9$ и $St. Dev.=0,32$. Данные цитокинового профиля имеют наименее выраженную связь между изучаемыми параметрами, при $r=0,8$ и $St. Dev.=0,42$. 100-процентный диагноз можно установить только по данным гистологического исследования, дальше наиболее диагностически значимым являются данные УЗДГ и, наконец, затем цитокинового профиля. Таким образом, между изучаемыми методами диагностики существует сильная корреляционная связь, т.к. коэффициент корреляции выше 0,7, что говорит о более 50% от общей доли дисперсии.

При атеросклеротическом поражении каротидных сосудов происходит повышение про- и противовоспалительных цитокинов. Так, четко прослеживается, что деструкция атеросклеротической бляшки сопровождается более высокими уровнями провоспалительных цитокинов ФНО, ИЛ-6 и СРБ, параллельно с этим происходит повышение концентрации противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Необходимо подчеркнуть, что ИЛ-6 в определенных ситуациях может выполнять роль про-, а иногда и противовоспалительного фактора, поэтому его роль в патогенезе атеросклероза не до конца изучена.

У всех 130 пациентов наблюдалось нарушение липидного обмена в виде повышения показателей общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП и триглицеридов.

Результаты исследования показали, что общий холестерин при нестабильности бляшки повышается с $5,73 \pm 0,5$ до $6,88 \pm 0,3$ ммоль/л при $t=2,02$ и $p < 0,05$, ЛПНП с $3,68 \pm 0,22$ до $4,32 \pm 0,13$ ммоль/л при $t=2,5$ и $p < 0,05$, ЛПОНП с $1,51 \pm 0,07$ до $1,92 \pm 0,04$ ммоль/л при $t=5,08$ и $p < 0,001$ и триглицериды с $3,56 \pm 0,12$ до $3,94 \pm 0,15$ ммоль/л при $t=1,99$ и $p < 0,05$. При этом в обоих случаях наблюдалось повышенное содержание ЛПВП, но существенного различия в группах не было (табл.3).

Таблица 3

Липидограмма у больных с атеросклеротическим повреждением сонных артерий

Показатель	Норма	Стабильная атеросклеротическая бляшка	Нестабильная атеросклеротическая бляшка
Общий холестерин	3-5,2 ммоль/л	5,73±0,5	6,88±0,3*
ЛПВП	0,9-1,45 ммоль/л	1,61±0,12	1,57±0,11
ЛПНП	До 3,36 ммоль/л	3,68±0,22	4,32±0,13*
ЛПОНП	До 1,0 ммоль/л	1,51±0,07	1,92±0,04**
Триглицериды	0,11-2,3 ммоль/л	3,56±0,12	3,94±0,15*

Примечание: * - разница между сравниваемым показателем и предыдущим $p < 0,05$; ** - разница между сравниваемым показателем и предыдущим $p < 0,001$; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности.



Выводы

Дестабилизация атеросклеротической бляшки сопровождается повышением концентрации ФНО $15,9 \pm 1,91$ пг/мл, ИЛ-6 $16,3 \pm 1,8$ пг/мл, ИЛ-10 $4,92 \pm 0,82$ пг/мл и СРБ $8,42 \pm 1,21$ пг/мл. Установлена сильная корреляционная связь между подтвержденным наличием у больного не-

стабильной атеросклеротической бляшки, данными УЗДГ и гистологического исследования, и повышенным уровнем цитокинов. Коэффициент корреляции выше 0,7. У всех пациентов наблюдалось нарушение липидного обмена в виде повышения показателей общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП и триглицеридов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мищенко Т.С. Лечение и вторичная профилактика ишемического инсульта/ Т.С. Мищенко / Журн. практ. лікаря. – 2005. – № 2. – С. 8-17.
2. Гуреш Т. Нема кого послати у Декрет!: Демографічна криза в Україні і в світі / Укр. слово. - 2000. - 18-24 трав. - С. 15.
3. Ambrose J.A. Vulnerable plaques and patients: improving prediction of future coronary events / J.A.Ambrose, S.Srikanth / Am. J.Med. – 2010. – 123. – С.10-16.
4. Holschermann H. Pathophysiology of acute coronary syndrome / H. Holschermann, H. Tillmanns, C. Bode / Hamostaseologie. – 2006. – №26. – Р. 99-103.
5. Pathology of the vulnerable plaque / R.Virmani, A.P. Burke, A. Farb [et al] / J. Am. Coll. Cardiol. - 2006. –Vol.47 (8 Suppl). – Р.13-18
6. Пигаревский П.В. Прогрессирующие атеросклеротические поражения у человека. Морфологические и иммуновоспалительные аспекты / П. В. Пигаревский, С. В. Мальцева, В. А. Снегова / Цитокины и воспаление. -2013. -№ 1.-С.8-13.
7. Shmelev V.V. The dynamics of the state of higher mental functions after surgical reconstruction of carotid stenosis using different types of anesthesia / V.V. Shmelev, M.I. Neimark / Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S. S. Korsakova. – 2013. – Vol.113.-N4. – Р.30-34. Содержание провоспалительных цитокинов, хемоаттрактантов и деструктивных металлопротеиназ в разных типах нестабильных атеросклеротических бляшек / Ю. И. Рагино, А. М. Чернявский, Я. В. Полонская [и др.] / Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. - № 1.-С.14-19.
8. Shah P.K., Sharifi B. Insights into the Molecular Mechanisms of Plaque Rupture and Thrombosis / Biochemistry of Atherosclerosis, edited by S.K. Cheema, Springer, New York, 2006. – Р.455-563.

ПОСТУПИЛА: 28.06.2015



Р.А. Садретдинов

АКТИВНОСТЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ У ФЕРТИЛЬНЫХ И БЕСПЛОДНЫХ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПРОСТАТИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАЮЩИХСЯ ПОЛОВЫМ ПУТЁМ

*Астраханский государственный медицинский университет,
Кафедра дерматовенерологии,
Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121. E-mail: likhoradka@mail.ru*

Цель: изучить активность местного и системного воспаления у фертильных и бесплодных больных хроническим простатитом (ХП) в зависимости от наличия инфекций, передающихся половым путем (ИППП).

Материалы и методы: у 140 фертильных и 140 бесплодных больных хроническим простатитом на фоне ИППП были изучены уровень интерлейкина-8 и лактоферрина в спермоплазме, уровень С-реактивного белка в сыворотке крови.

Результаты: выраженность местной и системной воспалительной реакции у бесплодных больных ХП была выше, чем у фертильных пациентов. Это указывает на роль активного хронического воспаления в развитии бесплодия у больных ХП, что подтверждалось наличием корреляционных взаимосвязей между наличием бесплодия и уровнем лактоферрина в спермоплазме ($r=0,84$; $p<0,001$), уровнем интерлейкина-8 в спермоплазме ($r=0,49$; $p<0,001$), уровнем С-реактивного белка в сыворотке крови ($r=0,6$; $p<0,001$).

Заключение: прослеживалась роль ИППП в поддержании местного и системного воспаления, как в группе фертильных, так и в группе бесплодных больных ХП. Выраженность местного воспаления в группе бесплодных больных ХП с ИППП была наибольшей.

Ключевые слова: хронический простатит, воспаление, бесплодие, инфекции, передающиеся половым путем.

R.A. Sadretdinov

THE ACTIVITY OF THE INFLAMMATORY REACTION IN FERTILE AND INFERTILE PATIENTS WITH CHRONIC PROSTATITIS DEPENDING ON THE PRESENCE OF SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS

*Astrakhan State Medical University,
Department of dermatology and venerology,
121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia. E-mail: likhoradka@mail.ru*

Purpose: to study the activity of local and systemic inflammation in fertile and infertile patients with chronic prostatitis (CP) depending on the presence of sexually transmitted infections (STIs).

Materials and Methods: we have studied the levels of interleukin-8 and lactoferrin in spermoplasma, C-reactive protein level in the serum at 140 fertile and 140 infertile patients with chronic prostatitis on the background of STIs.

Results: the severity of local and systemic inflammatory response in infertile patients with CP was higher than in fertile patients. This indicates an active role of chronic inflammation in the development of infertility in patients with CP, which was confirmed by the presence of correlated interrelations between the presence of infertility and the level of lactoferrin in spermoplasma ($r=0,84$; $p<0,001$), level of interleukin-8 in spermoplasma ($r=0,49$; $p<0,001$), C-reactive protein level in serum ($r=0,6$; $p<0,001$).

Summary: traced the role of STI in supporting local and systemic inflammation, as in the group of fertile and infertile group of patients with CP. The severity of local inflammation in the group of infertile patients with CP and STIs was highest.

Key words: chronic prostatitis, inflammation, infertility, infections, sexually transmitted diseases.



Введение

Охрана репродуктивного здоровья населения России является важнейшей государственной задачей и одной из приоритетных составляющих национального проекта «Здоровье». Современная демографическая ситуация в России характеризуется низкой рождаемостью. Это связано, в значительной степени, с высокой частотой мужского и женского бесплодия, сочетанием патологии репродуктивной сферы и экстрагенитальных заболеваний. Так, хроническим простатитом (ХП) в нашей стране страдает до 35% мужчин трудоспособного возраста [1,2]. В литературе отмечено появление новых данных об инфекциях, передающихся половым путем (ИППП), и их влиянии на репродуктивное здоровье [3].

В последнее десятилетие активно обсуждается роль иммуно-воспалительной активации в генезе различных заболеваний и дестабилизации их течения [4,5]. Пусковым механизмом данного процесса считают повреждающее воздействие провоспалительных цитокинов (в частности интерлейкина-8) и С-реактивного белка (СРБ) на сосудистый эндотелий [6,7]. В практической урологии и андрологии комплексная идентификация некоторых протеинов и цитокинового статуса в качестве маркеров регуляции иммунного и воспалительного ответа также является перспективным направлением [8].

Цель исследования — изучить активность местного и системного воспаления у фертильных и бесплодных больных хроническим простатитом в зависимости от наличия инфекций, передающихся половым путем.

Материалы и методы

Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых-кандидатов наук за проект «Хронический простатит в развитии мужского бесплодия» (МК-6729.2015.7). Проведение данного клинического исследования одобрено Региональным Независимым Этическим комитетом (заседание РНЭК от 3.10.2014, протокол №9). Поправок к исходному протоколу РНЭК не было.

Обследованы 280 пациентов с хроническим простатитом. Все больные хроническим простатитом были распределены на 4 группы: 70 фертильных больных без ИППП, 70 фертильных больных с ИППП, 70 бесплодных больных без ИППП и 70 бесплодных больных с ИППП. Группу контроля составили 50 практически здоровых мужчин репродуктивного возраста.

Средний возраст обследованных пациентов составил 34 [22; 43] года. Медиана длительности заболевания составила 12 [2; 34] лет.

Диагноз хронического простатита устанавливали на основании наличия у пациентов характерной клинической картины, результатов физикального обследования и лабораторно-инструментальных данных. Длительность хронического простатита на фоне ИППП варьировалась от 2 до 6 лет. У 23% пациентов выявлялся трихомониаз, в остальных случаях обнаруживалась микст-инфекция (трихомониаз, хламидиоз, микоплазмоз, уреаплазмоз, кандидоз в различных сочетаниях).

Бактериоскопический метод исследования реализовывались на микроскопе «Axioskop» фирмы «Karl Zeiss Jena GmbH». Исследование микрофлоры проводили в соответствии с приказом МЗ СССР № 535 от 22 апреля 1985 г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клиничко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических

учреждений». Забор материала из биологических сред для бактериологического исследования осуществлялся в бактериологической лаборатории. Для посева от каждого больного было обязательным одновременное приготовление двух мазков из одного и того же очага, откуда производился забор биоматериала.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) использовалась при диагностике урогенитального трихомониаза. Для проведения исследования методом ПЦР применяли амплификатор Perkin Elmer (USA) и отечественные диагностические наборы ООО «Литех» и «Клинибиотех».

Для количественного определения интерлейкина-8 (ИЛ-8) применялись коммерческие иммуноферментные тест-системы «ИФА-БЕСТ» фирмы ООО «Вектор-Бест», г. Санкт-Петербург, РФ. При определении уровня лактоферрина (ЛФ) использовалась моноспецифическая антисыворотка против лактоферрина человека, полученная иммунизацией кроликов по методу А.А. Николаева, и препарат лактоферрина человека, применяемый для построения калибровочных кривых. Определение уровня С-реактивного белка (СРБ) производили с применением диагностического набора «CRP (HS) Wide Range HTI» фирмы «High Technology Inc», США. Каталожный номер HTI-C7568-100.

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica 12.0 (Stat Soft Inc., США) [9].

Результаты и их обсуждение

Уровень ЛФ в спермоплазме в группе фертильных больных ХП без ИППП был статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), составив 79,8 [60,3;91,2] пг/мл против 47,2 [39,2;55,7] пг/мл соответственно. В группе фертильных больных ХП с ИППП уровень ЛФ в спермоплазме был статистически значимо выше как по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), так и по сравнению с группой фертильных больных ХП без ИППП ($p < 0,001$), составляя 97,1 [79,5;130,3] пг/мл. Увеличение уровня ЛФ в группе фертильных больных ХП с ИППП по сравнению с группой фертильных больных без ИППП вполне закономерно, так как, с одной стороны, именно ЛФ является одним из ключевых факторов противомикробной защиты. С другой стороны, увеличение уровня ЛФ в спермоплазме фертильных больных с ИППП отражает нарастание активности местного воспалительного ответа, индуцированного ИППП.

В группе бесплодных больных ХП без ИППП уровень ЛФ составил 139,4 [128,6;152,1] пг/мл, что было статистически значимо выше как по сравнению с контролем ($p < 0,001$), так и по сравнению с группой фертильных больных ХП без ИППП. В группе бесплодных больных ХП с ИППП уровень ЛФ статистически значимо ($p < 0,001$) превышал соответствующие показатели как в группе контроля, так и в группе фертильных больных ХП с ИППП, составляя 171,9 [126,4;194,8] пг/мл. Таким образом, в группе бесплодных больных ХП с ИППП выраженность местного воспаления была статистически значимо больше по сравнению с группой бесплодных больных без ИППП, а также по сравнению с группой фертильных больных с ИППП.

Уровень ИЛ-8 в спермоплазме фертильных больных ХП без ИППП составил 41,6 [30,2;51,3] пг/мл, что было статистически значимо ($p < 0,001$) выше, чем в группе контроля — 6 [5,7;6,4] пг/мл. В группе фертильных больных ХП с ИППП уровень ИЛ-8 был статистически значимо ($p < 0,001$) выше как по сравнению с группой контроля, так и по сравнению с группой фертильных больных ХП без ИППП, составляя 63,7 [55,8;75,5] пг/мл. Это указывает на важную роль ИППП в поддержании активности местного воспаления в



предстательной железе, с гиперпродукцией цитокина-хемокина ИЛ-8, даже в группе фертильных больных ХП.

В группе бесплодных больных ХП без ИППП уровень ИЛ-8 составил 57,8 [47,7;65,1] пг, что было статистически значимо ($p<0,001$) выше как по сравнению с группой контроля, так и с группой фертильных больных ХП без ИППП. В группе бесплодных больных ХП с ИППП уровень ИЛ-8 был статистически значимо выше как по сравнению с группой контроля ($p<0,001$), так и по сравнению фертильных больных с ИППП. То есть наибольшая активность местного воспаления в предстательной железе с увеличением выработки хемокина – ИЛ-8 наблюдалась в группе бесплодных больных ХП с ИППП.

Уровень СРБ в выворотке крови фертильных больных ХП как без ИППП, так и с ИППП был статистически значимо ($p<0,001$) выше, чем в группе контроля, составляя 6,5 [0,7;19] мкг/мл и 8 [0,6;21] мкг/мл против 0,7 [0,1;2,1] мкг/мл соответственно. Однако различия между группами фертильных больных ХП без ИППП и с ИППП были статистически незначимы ($p=0,099$). В группе фертильных больных наблюдались признаки системной воспалительной активации. Проследить зависимость выраженности системного воспаления от факта наличия ИППП не удалось. В то же время удалось проследить корреляционные взаимосвязи между уровнем СРБ (а значит выраженностью системного воспаления) и наличием хламидийной инфекции ($r=0,3$; $p=0,006$), трихомонадной инфекции ($r=0,33$; $p=0,006$), микст-инфекции ($r=0,54$; $p<0,001$).

В группе бесплодных больных ХП с ИППП уровень СРБ в сыворотке крови был статистически значимо ($p<0,001$) выше, чем в группе бесплодных больных ХП без ИППП, составляя 31,5 [9;45] мкг/мл против 13 [0,9;30] мкг/мл. Различия между группой бесплодных больных ХП без ИППП и группой контроля, а также группой фертильных больных без ИППП были статистически значимы ($p<0,001$). Также различия между группой бесплодных больных ХП с ИППП и группой контроля, а также группой фертильных больных без ИППП были статистически значимы ($p<0,001$). То есть выраженность системной воспалительной активации в группе бесплодных больных ХП с ИППП была наибольшей по сравнению со всеми исследуемыми группами. В группе бесплодных больных ХП прослеживалось статистически значимое влияние на выраженность системной воспалительной активации ИППП как самого факта наличия

ИППП, так и выявления микст-инфекции (корреляционная взаимосвязь между уровнем СРБ и наличием микст-инфекции $r=0,83$; $p<0,001$).

Выводы

Таким образом, как у бесплодных, так и у фертильных больных ХП, наблюдалась активация местного и системного воспаления, сопровождавшаяся увеличением уровня ЛФ и ИЛ-8 в спермоплазме и СРБ в сыворотке крови. Причем выраженность местной и системной воспалительной реакции у бесплодных больных ХП была выше, чем у фертильных пациентов. Это указывает на роль активного хронического воспаления в развитии бесплодия у больных ХП, что подтверждалось наличием корреляционных взаимосвязей между наличием бесплодия и уровнем ЛФ в спермоплазме ($r=0,84$; $p<0,001$), уровнем ИЛ-8 в спермоплазме ($r=0,49$; $p<0,001$), уровнем СРБ в сыворотке крови ($r=0,6$; $p<0,001$).

Кроме того, прослеживалась роль ИППП в поддержании местного и системного воспаления, сопровождавшегося увеличением уровня ЛФ и ИЛ-8 в спермоплазме и СРБ в сыворотке крови как в группе фертильных, так и в группе бесплодных больных ХП. Выраженность местного воспаления в группе бесплодных больных ХП с ИППП была наибольшей.

Примечания

В рамках работы были отобраны 280 пациентов, наблюдавшихся у уролога с диагнозом хронический простатит. Диагноз был выставлен ранее, согласно стандартам, на основании комплекса клинико-лабораторных показателей. Из 280 пациентов у 140 были выявлены ИППП. Хронический простатит является полиэтиологическим заболеванием, в развитии которого немаловажна роль инфекционного фактора. В нашей работе мы предприняли попытку оценить влияние ИППП на активность местного и системного воспаления у фертильных и бесплодных больных хроническим простатитом. Изменить установленный ранее диагноз на термин «простатоподобное состояние» представляется нецелесообразным, поскольку данный термин не вполне отражает нозологическую форму и не соответствует МКБ-10.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аполихин О.И. Анализ уронефрологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики / О.И. Аполихин, А.В. Сивков, Д.А. Бешлиев, Т.В. Солнцева, В.А. Комарова // Экспериментальная и клиническая урология. – 2010. – №1. – С. 4-11.
2. Лопаткин Н.А. Урология: национальное руководство / под ред. акад. РАМН Н.А. Лопаткина. – М., 2009. – 1024 с.
3. Глумов С.А. Сексуальная активность у лиц, страдающих ИППП / С.А. Глумов, И.В. Глумова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2006. – №3. – С. 51-54.
4. Кетлинский С.А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – СПб.: Фолиант, 2008. – 550 с.
5. Полунина О.С. Иммуно-воспалительная активация у больных бронхиальной астмой / О.С. Полунина, Л.П. Воронина, И.В. Севостьянова, И.Н. Полунина, Н.Ю. Перова // Астраханский медицинский журнал. – Т. 9, №1. – 2014 – С. 72-78.
6. Ахминеева А.Х. Корреляционные взаимосвязи между показателями системного воспаления и маркерами эндотелиальной дисфункции при коморбидных состояниях / А.Х. Ахминеева, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова, Л.П. Воронина // Сибирский медицинский журнал. – Т. 122, №7. – 2013. – С. 64-67.
7. Kaptoge S. Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis / S. Kaptoge, E. Di Angelantonio, G. Lowe et al. // Lancet. – 2010. – №375. – Р. 132-140.
8. Полунина А.А. Взаимосвязь между белками острой фазы воспаления и дисфункцией регионального микрососудистого эндотелия при хроническом бактериальном и застойном простатите / А.А. Полунина, В.М. Мирошников, Л.П. Воронина, А.И. Полунина // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9, №1. – С. 67-72.
9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2006. 305 с..

ПОСТУПИЛА: 13.12.2015



УДК: 618.15-002-07]

О.Г. Саркисян, З.И. Микашинович, С.А. Чепурненко

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ АТРОФИЧЕСКОГО КОЛЬПИТА У ЖЕНЩИН ПОСТРЕПРОДУКТИВНОГО ПЕРИОДА

*Ростовский государственный медицинский университет,
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29. E-mail: kbunpk-rostov@yandex.ru*

Цель: анализ ряда параметров жирнокислотного состава ткани влагалища и содержание витамина D, кальция и фосфора в крови женщин, больных атрофическим кольпитом в пострепродуктивном периоде.

Материалы и методы: исследованы ткань влагалища и кровь 35 женщин (возраст $51 \pm 2,8$ лет), имеющих объективные признаки умеренной атрофии. Группа сравнения — 35 женщин (возраст $48 \pm 3,6$ лет) без патологической урогенитальной симптоматики. Исследованы жирнокислотный состав ткани влагалища и уровень витамина D, кальция и фосфора.

Результаты: в ткани влагалища при атрофическом кольпите происходят увеличение количества ненасыщенных высших жирных кислот. На этом фоне в крови сохраняется постоянный уровень фосфорно-кальциевого обмена.

Выводы: при атрофическом кольпите формируется патогенетическая цепь, связанная с изменением направления различных метаболических путей, нарушением работы клеточных транспортных систем, приводящих к различным системным изменениям на клеточном уровне, которые могут быть связаны не только со снижением стероидогенеза, но и с нарушением гормонально-рецепторной передачи различных сигнальных систем.

Ключевые слова: атрофический кольпит, метаболизм.

O.G. Sarkisjan, Z.I. Mikashinowich, S.A. Chepurnenko

THE MECHANISMS OF ATROPHIC COLPITIS FORMATION IN WOMEN IN POST-REPRODUCTIVE PERIOD

*Rostov State Medical University,
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, Russia, 344022. E-mail: kbunpk-rostov@yandex.ru*

Purpose: to analyse a set of parameters of fatty acid composition of vaginal tissue as well as vitamin D, calcium and phosphorus content in blood of women with atrophic colpitis in the post-reproductive period.

Materials and methods: we have examined vaginal tissue and blood of 35 women (age 51 ± 2.8 years), having objective signs of moderate atrophy. Control group included 35 women (age 48 ± 3.6 years) lacking any pathological urogenital symptoms. The fatty acid composition of vaginal tissue, and also the levels of vitamin D, calcium and phosphorus in blood have been analysed.

Results: in atrophic colpitis the content of higher unsaturated fatty acids increases in vaginal tissue. At the same time the stable level of phosphorus and calcium metabolism is maintained in the blood.

Summary: in atrophic colpitis a pathogenic chain forms associated with the changes in direction of different metabolic pathways, the disruption of cell transport systems functioning. This leads to different systemic alterations on the cellular level, which can be related not only to steroidogenesis decrease, but also to the disruption of hormone-receptor transmission in differential signaling systems.

Key words: atrophic colpitis, metabolism.



Важным показателем биологического возраста и здоровья женщин является состояние половой системы и костной ткани. Общепринятая гипотеза в механизме развития остеопороза основана на представлении о защитном эффекте эстрогенов по отношению к костной ткани. Снижение уровня эстрогенных влияний различной этиологии делает костную ткань более чувствительной к рассасывающему влиянию паратгормона и/или витамина D3. Защитный эффект эстрогенов реализуется через кальцитонин, секреция которого стимулируется эстрогенами.

Урогенитальные расстройства в эстроген-зависимых тканях включают комплекс осложнений, связанных с развитием атрофических процессов во влагалищной ткани. Патогенез атрофического кольпита (АК) чаще всего связывают с эстрогенным дефицитом [1] который сопровождается снижением кровообращения во влагалище до уровня ишемии различной степени. Попытки терапии с использованием гормональных препаратов не всегда дают положительные результаты, что обуславливает необходимость поиска альтернативных подходов и более глубокого анализа патогенеза. Одним из важных моментов является неоднозначность ведущих патогенетических механизмов, за счет изменяющегося гормонально-метаболического фона в разные возрастные периоды.

Жирные кислоты определяют структурную основу мембран, влияют на мембранную реализацию гормонального сигнала, а уровень содержания витамина D чувствителен к изменению эстрогенного фона, то есть степень сохранности жирнокислотного состава, наряду с витаминным комплексом будут отражать роль гормонального компонента в механизмах формирования осложненного течения пострепродуктивного периода.

Цель исследования — анализ жирнокислотного состава влагалищной ткани в исследуемой возрастной группе, содержание витамина D и выяснение возможности корректирующего влияния витаминов и антиоксидантов на выраженность атрофических изменений у женщин, больных атрофическим кольпитом и состояния обмена костной ткани.

Материалы и методы

Клиническую группу составили 35 пациенток (средний возраст $51 \pm 2,8$ лет), страдающих урогенитальными расстройствами и имеющих объективные признаки умеренной атрофии слизистой влагалища.

Группа сравнения (контрольная группа) представлена 35 пациентками (средний возраст $48 \pm 3,6$ лет) без патологической урогенитальной симптоматики и признаков атрофии, проходивших оперативное лечение в гинекологической клинике. Из обследования методом ультразвукового сканирования были исключены пациентки с органической патологией (эндометриоз, киста яичника и др.). Все исследования проводились у пациенток в пострепродуктивном периоде с их информационного согласия.

Перед операцией пациентки проходили общеклинические, лабораторные, специальные гинекологические исследования.

Основными методами диагностики вагинальной атрофии явились определение кариопикнотического индекса, определение pH вагинального содержимого и гистологических срезов, окрашенных рутинным способом и импрегнация серебром.

Забор крови осуществляли натощак после двухдневной диеты с ограничением потребления продуктов, содержащих кальций. В сыворотке крови определяли содержание общего кальция неорганического фосфора и магния. Единицы измерения выражали в ммоль/л.

Уровень общего витамина D определяли иммунохемилюминесцентным методом (норма 6,23–49,9 нг/мл). Определение концентраций кальция и фосфора выполняли на автоматическом анализаторе «RochCobas e 602» производства компании RochDiagnosics.

Изучение спектра жирных кислот липидов проводили по методике, описанной Вигдергауз М.С. [2]. Для изучения спектра жирных кислот липидов исследуемые пробы (1 г ткани) помещали в водный раствор 2N KOH, нагревали при 100°C в течение 5–10 мин. Затем подкисляли 5N раствором соляной кислоты до pH = 1. Свободные жирные кислоты и нейтральные соединения экстрагировали гексаном, который затем выпаривали в токе сухого азота и свободные жирные кислоты метилировали 0,7N раствором серной кислоты в метаноле при температуре 78 °C в течение 30–50 мин. После окончания реакции смесь подщелачивали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и эфиры кислот экстрагировали гексаном. Для работы использовали хроматограф «Цвет-800». Идентификацию жирных кислот осуществляли с использованием внутренних стандартов и меток-свидетелей. Полученные результаты выражали в процентном соотношении отдельных жирных кислот к их общему количеству [3]. При этом за величину относительного содержания жирных кислот принимали произведение высоты пика на удерживаемый объем - отрезок от точки ввода пробы до вершины пика, соответствующего жирной кислоте.

Обработку полученных данных проводили общепринятыми методами медицинской статистики с использованием U-критерия Манна-Уитни с применением пакета прикладных программ STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., США). Статистически достоверными считали отличия, соответствующие оценке ошибки вероятности $p < 0,05$ [4].

Результаты и их обсуждение

В ткани влагалища здоровых женщин было определено 18 высших жирных кислот: лауриновая (12:0), миристиновая (14:0), миристинолленовая (14:1), пентадекановая (15:0), пентадекаеновая (15:1), пальмитиновая (16:0), пальмитолеиновая (16:1), гептадекановая (17:0), гептадекаеновая (17:1), стеариновая (18:0), олеиновая (18:1), линолевая (18:2), линоленовая (18:3), арахидовая (20:0), эйкозаеновая (20:1), эйкозодиеновая (20:3), эйкозатриеновая (20:3), арахидоновая (20:4) (табл. 1).

Жирнокислотный состав ткани влагалища при атрофическом кольпите имеет достоверные отличия, касающиеся следующих жирных кислот: миристиновая (14:0), миристинолленовая (14:1), пентадекановая (15:0), пальмитиновая (16:0), гептадекановая (17:0), гептадекаеновая (17:1), линолевая (18:2), линоленовая (18:3), арахидовая (20:0). Как видно из рисунка 12, количество миристиновой (14:0), миристинолленовой (14:1), пентадекановой (15:0), пальмитиновой (16:0), гептадекановой (17:0), гептадекаеновой (17:1), линоленовой (18:3), арахидовой (20:0) достоверно увеличивается соответственно на 43%, 22%, 239%, 27%, 456%, 203%, 486% и 131% в слизистой влагалища женщин, больных атрофическим кольпитом. При этом снижается количество пентадекаеновой (15:1) и линолевой (18:2) жирных кислот соответственно на 47% и 30% (рис. 1).



Таблица 1

Состав жирных кислот ткани влагалища при атрофическом кольпите и в группе сравнения.

Жирные кислоты (%)	Группа сравнения M±m	Атрофия M±m	p (значимость различий)
Лауриновая (12:0)	0,228±0,0	0,331±0,0	P <0.5
Миристиновая (14:0)	1,179±0,2	1,686±0,2	P <0.01
Миристинолленовая (14:1)	0,694±0,4	2,278±1,2	P <0.01
Пентадекановая (15:0)	0,503±0,0	1,707±0,7	P <0.01
Пентадекаеновая (15:1)	1,537±1,2	0,821±0,2	P <0.001
Пальмитиновая (16:0)	20,941±2,	26,575±2,	P <0.01
Пальмитолеиновая (16:1)	3,531±0,3	5,250±1,2	P <0.5
Гептадекановая (17:0)	0,494±0,0	2,747±0,7	P <0.001
Гептадекаеновая (17:1)	0,469±0,0	1,429±0,5	P <0.001
Стеариновая (18:0)	10,734±1,	9,719±0,7	P <0.5
Олеиновая (18:1)	29,455±2,	25,304±1,	P <0.5
Линолевая (18:2)	22,488±1,	15,672±1,	P <0.001
Общая линоленовая (18:3)	0,304±0,0	1,780±0,2	P <0.001
Арахидиновая (20:0)	0,715±0,0	1,654±0,2	P <0.001
Эйкозаеновая (20:1)	1,150±0,2	2,322±0,7	P <0.5
Эйкозодиеновая (20:2)	1,020±0,2	2,980	P <0.5
Эйкозатриеновая (20:3)	1,564±0,3	1,815±0,3	P <0.5
Арахидоновая (20:4)	9,953±3,1	6,533±1,6	P <0.5

Примечания: P <0.5 статистически незначимые различия; P <0.01 статистически высокозначимые различия; P <0.001 статистически высокозначимые различия.

Изменение состава жирных кислот в атрофичной ткани приводит к изменению физико-химических характеристик клеточных, ядерных, митохондриальных и других мембран. Это может сопровождаться, прежде все-

го, нарушением работы сигнальных систем, изменением соотношения оттока и притока среди продуктов клеточного метаболизма, изменением работы транспортных систем.

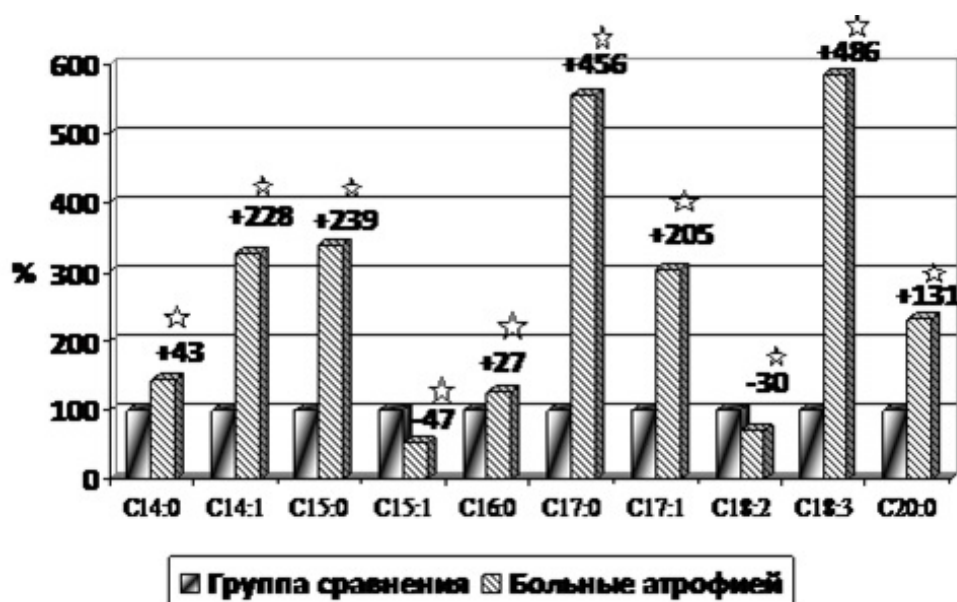


Рисунок 1. Изменение жирнокислотного состава ткани влагалища женщин, больных атрофическим кольпитом (различия статистически достоверны).



Выявленное увеличение концентрации общей линолевой кислоты (18:3) в слизистой влагалища женщин, больных атрофическим кольпитом, по сравнению с группой сравнения (контрольной группой) на 486% и снижение на ее фоне линолевой кислоты (18:2) на 30% свидетельствует о ее метаболическом превращении в γ -линоленовую кислоту (входит в состав общей линоленовой кислоты, которая складывается из суммы α -линоленовой и γ -линоленовой кислот). Линолевая и линоленовая кислоты (α и γ) являются эссенциальными компонентами. Количество этих кислот изменяет физико-химическое состояние биологических мембран.

Судя по тому, что не обнаружено изменений концентрации β -эйкозатриеновой жирной кислоты (ω -9) из которой образуются ω -9 лейкотриены, которые выражено активируют воспаление, а происходит уменьшение жирных кислот ω -6 ряда, из которого образуются ω -6 лейкотриены, обладающие меньшим воспалительным действием по сравнению с ω -9 лейкотриенами, можно констатировать, что на данном этапе атрофии воспалительные реакции не являются ведущими.

Следовательно, отсутствие дефицита эссенциальных ω -9 жирных кислот, формирует низкий потенциал воспаления, подтвержденный клинически в сравнении с высокой патогенетической ролью гипоксических сдвигов [5].

Известно, что жирные кислоты входят в состав фосфолипидов биологических мембран и влияют на микровязкость [6]. С одной стороны, повышение уровня ПНЖК на фоне повышения шиффовых оснований (ШО) на 60,86% [7]

позволяет думать о том, что клетка адаптивно «пытается» сохранить текучесть биологической мембраны для облегчения работы транспортных систем и рецепторного аппарата. Однако наличие большого количества ПНЖК может приводить к изменению структуры мембраны и даже формы клетки, а также служить субстратом для протекания перекисного окисления липидов (ПОЛ) [5]. С другой стороны изменение жирнокислотного состава приводит к нарушению транспортной и сигнальной функции клеточных мембран. Известно, что один из этапов механизма передачи гормонального сигнала в клетку происходит при участии гормонсвязывающего гликопротеина крови — транскортин и альбумина специализированными участками клеточной мембраны [7,8]. Можно предположить, что такой комплекс альбумин-транскортин-стероидный гормон содержит оптимальное для клетки соотношение гормонов и его биологическое значение заключается в обеспечении дублирующего механизма доставки гормонов за счет клеточных рецепторов к транспортным белкам. Очевидно, такие изменения в структуре мембран приводят к нарушению осуществления отбора регуляторных молекул из крови, в частности – эстрогенов. В этой ситуации процесс атрофии влагалищной ткани в данной возрастной группе может не зависеть от складывающегося гормонального фона. Такие нарушения на молекулярном уровне могут являться одним из предикторов формированию атрофических изменений во влагалищной ткани и остеопороза и отражать определенную роль Ca^{++} в поддержании метаболизма мышечной ткани (табл. 2).

Таблица 2

Показатели фосфорно-кальциевого обмена

Показатели фосфорно-кальциевого обмена	Группа сравнения M $\pm$ m	Атрофия M $\pm$ m	p (значимость различий)
Кальций, ммоль/л	2, 51 $\pm$ 0,18	2,37 $\pm$ 0,14	P < 0.5
Фосфор, ммоль/л	1,23 $\pm$ 0,19	1,08 $\pm$ 0,17	P < 0.5
Витамин D, нг/мл	23, 22 $\pm$ 1, 62	20,28 $\pm$ 1,71	P < 0.5

Активные метаболиты витамина D являются главными регулятором активного всасывания кальция в кишечнике, построения кости и экскреции его почками. Его использование увеличивает абсорбцию кальция в кишечнике в 3-4 раза, что необходимо для поддержания физиологического статуса мышечной клетки. Однако рецепторы 1,25(OH) $_2$ D $_3$, 25(OH) $_2$ D $_3$ и 24,25(OH) $_2$ D $_3$ обнаружены не только в тонкой кишке и костях, но и в почках, поджелудочной железе, скелетных мышцах, гладкой мускулатуре сосудов, клетках костного мозга, лимфатиках. По-видимому, роль метаболитов витамина D не ограничивается регуляцией уровня кальция во внеклеточной жидкости. По сравнению с контрольной группой уровень витамина D достоверно не изменяется (23,22 $\pm$ 1, 62) нг/мл, а уровни кальция и фосфора в клинической группе находились в пределах нормы.

Полученные результаты дают возможность предполагать, что в данной возрастной группе изменение состава жирных кислот в ткани приводит к возникновению нарушений в механизмах работы сигнальных систем, что приводит к созданию неадекватных условий для проте-

кания трансмембранных процессов и свидетельствует о преобладающей патогенетической роли механизмов на уровне нарушения прохождения в клетку гормонального сигнала. С другой стороны, повышение уровня полиеновых жирных кислот может приводить к повышенному образованию различных групп простагландинов во влагалищной ткани. Возможно, происходит изменение соотношения различных групп простагландинов, что тоже является одной из причин на начальном этапе формирования атрофических изменений. Полученные данные явились патогенетическим обоснованием для поиска средств, восстанавливающих биологическую полноценность мембран клеток.

Таким образом, изменение состава жирных кислот во влагалищной ткани и постоянный уровень содержания витамина D, фосфора и кальция в значительной степени отражает нарушение метаболического статуса клеток и может являться одной из причин нарушения работы клеточных сигнальных систем, которые приводят к атрофическим изменениям в ткани влагалища.



ЛИТЕРАТУРА

1. Сметник В.П. и соавт. Медицина климактерия. Ярославль: ООО «Изд. Литера», 2006. 848 с.
2. Вигдергауз М.С., Кириш С.И., Кабанов Н.Т. Хроматография в системе газ - коллоид. Нижний Новгород, 1991. С. 126-130.
3. Арутюнян Н.С. Лабораторный практикум по химии жиров / Н.С. Арутюнян, Е.П. Корнена, Е.В. Мартовщук [и др.]; под ред. проф. Арутюняна, проф. Е.П. Корненой. - 2-е изд., перераб. и доп. - СПб.: ГИОРД, 2004. - 264 с.
4. Микашинович З.И., Саркисян О.Г., Масленникова Т.С., Кулаковская Н.С., Личаева Е.И. Состояние антиоксидантной защиты ткани влагалища при атрофическом кольпите у женщин в пострепродуктивном периоде/ XI международный конгресс «Здоровье и образование в XXI веке» «Научные и прикладные аспекты здоровья и здорового образа жизни», 9-12 декабря 2010. Москва. 2010. С.276
5. Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньщикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков, И.А. Бондарь, Н.Ф. Круговых, В.А. Труфакин. - М.: Фирма «Слово», 2006. - 556 с.
6. Николаев А.Я. Биологическая химия. - 3-е изд., перераб. и доп. - М.: Медицинское информационное агентство. - 2004. - 566 с.
7. Микашинович З.И., Ковалева Э.А., Бабаева М.Л., Саркисян О.Г. Особенности микровязкости мембран ткани влагалища при атрофическом кольпите/ «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и педиатрии» Матер.науч-практ. конф., посвящ. Памяти и 60-летию со дня рожд. д.м.н, проф. Н.В. Рымашевского/ Ростов-на-Дону, 2004. С.46
8. Елисеева О.С. Исследование природы взаимодействий инсулина с поверхностью эритроцитов и состава гормонтранспортирующего комплекса плазмы крови человека / Ю.Е. Елисеева, Н.А. Киреева, А.С. Пешина, О.Л. Буторина, С.М. Бикбулатова, М.И. Гарипова / Вестник ОГУ. - 2009. - №6. - С. 476-478.
9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М., 2012.- 312 с.

ПОСТУПИЛА: 28.11.2015



**Р.В. Сидоров, А.А. Петяев, А.М. Петяев, Д.Ю. Поспелов,
Н.С. Долтмурзиева, В.Н. Щетко**

ВРЕМЕННОЕ ВНУТРИКОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ ПРИ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА В УСЛОВИЯХ ПАРАЛЛЕЛЬНОГО ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

*Ростовский государственный медицинский университет,
Россия, 433022, г. Ростов-на-Дону, пер. нахичеванский, 29. E-mail: drpetyaev@yandex.ru*

Цель: изучить влияние применения внутрисосудистых коронарных шунтов на интра- и ранний послеоперационный период у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших операцию прямой реваскуляризации миокарда в условиях параллельного искусственного кровообращения.

Материалы и методы: в исследование вошли пациенты с множественным поражением коронарных артерий с фракцией выброса $51,2\% \pm 5,3$. Пациенты были распределены методом случайной выборки на 2 группы: в I группе ($n=41$) выполнялась операция прямой реваскуляризации миокарда в условиях параллельного искусственного кровообращения с применением внутрисосудистых коронарных шунтов, во II группе ($n=52$) — без применения внутрисосудистых коронарных шунтов. Эффективность применения шунтов оценивали по изменению сегмента S-T во время и после операции, колебаниям сердечного индекса, величины сердечной фракции креатинфосфокиназы, а также осложнениям, возникшим в интра- и послеоперационном периодах.

Заключение: на основании полученных данных был сделан вывод о преимуществе применения внутрисосудистых коронарных шунтов при прямой реваскуляризации миокарда в условиях параллельного искусственного кровообращения.

Ключевые слова: внутрисосудистый коронарный шунт, параллельное искусственное кровообращение, креатинфосфокиназа, ишемическая болезнь сердца.

**R.V. Sidorov, A.A. Petyaev, A.M. Petyaev, D.Y. Pospelov,
N.S. Doltmurzieva, V.N. Shchetko**

TEMPORARY INTRALUMINAL SHUNTING UNDER CONDITIONS OF A PARALLEL CARDIOPULMONARY BYPASS

*Rostov State Medical University,
Russia, 433022, Rostov-on-Don, lane Nakhichevansky, 29. E-mail: drpetyaev@yandex.ru*

Purpose: to study the effect of application of intraluminal coronary bypass grafts on the intra- and early postoperative periods in patients with coronary artery disease, who underwent a direct myocardial revascularization under conditions of a parallel cardiopulmonary bypass.

Material and methods: the study included patients with multiple lesions of coronary arteries with an ejection fraction $51,2\% \pm 5,3$. The patients were randomised into 2 groups: in the first group ($n = 41$) the cardiopulmonary bypass operation was accompanied by using intraluminal coronary grafts; in the second group ($n = 52$) - without this procedure. The superior effectiveness of the graft procedure was assessed by lesser changes in ST-segment of ECG during and after the operation, fluctuations in cardiac index, the value of the plasma fraction of cardiac creatine phosphokinase, and a number of complications during the intra- and postoperative periods.

Summary: based on these data it was concluded the advantage of application of intraluminal coronary bypass grafts with direct revascularization in parallel artificial circulation.

Keywords: intraluminal coronary bypass grafts, parallel extracorporeal circulation, creatine phosphokinase, ischemic heart disease.



Введение

Операция аортокоронарного шунтирования (АКШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК) уже давно зарекомендовала себя как один из самых эффективных методов лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС) [1, 2, 3].

Известно, что у пациентов с низкой сократительной функцией левого желудочка (ЛЖ), прямая реваскуляризация миокарда (ПРМ) на остановленном сердце с применением фармакохолодовой кардиopleгии (ФХК) сопряжена с высоким риском развития посткардиоплегической депрессии миокарда [4,5]. Как следствие, в хирургическую практику широко внедрены операции ПРМ на работающем сердце без ИК с использованием устройств для необходимой экспозиции и стабилизации сердца [6,7,8]. Однако выполнение операций на работающем сердце при увеличенном и расширенном ЛЖ связано с высоким риском возникновения нарушений гемодинамики и острой ишемии миокарда в связи с дислокацией сердца и пережатием коронарных артерий (КА) [9,10]. Альтернативой является ПРМ в условиях ИК без ФХК - параллельное искусственное кровообращение (ПИК), при котором отсутствуют отрицательные факторы ФХК и реперфузионный синдром, а также снижается пред- и постнагрузка. И все же ПИК не устраняет риска ишемических повреждений при пережатии КА во время наложения анастомозов [11,12]. Причиной гемодинамических расстройств является локальная ишемия миокарда, возникающая непосредственно при пережатии КА на время выполнения дистального анастомоза [13]. Для предупреждения этих расстройств возможно использование интракоронарного шунта, представляющего из себя микротрубочку различного диаметра, который подбирается в соответствии с диаметром шунтируемой КА [14]. Благодаря интракоронарному шунту не прекращается кровоток по КА, не возникает локальной ишемии, создаются благоприятные условия для выполнения анастомоза [15]. Также интракоронарный шунт не только предупреждает локальную ишемию миокарда, но и значительно снижает вероятность развития интраоперационной дисфункции миокарда, что является особенно важным у больных со сниженной функцией левого желудочка (ЛЖ) [16].

Для предупреждения локальной ишемии миокарда, возникающей при пережатии КА во время наложения анастомозов при ПРМ в условиях ПИК, применено внутрисосудистое коронарное шунтирование (ВПКШ). В исследовании изучены нарушения функции миокарда, обусловленные пережатием КА при ПИК а также эффективность применения ВПКШ для профилактики этих осложнений.

Материалы и методы

Проанализированы клинические результаты лечения больных ИБС, которым выполнили ПРМ на работающем сердце в условиях ПИК. Все больные были обследованы по стандартному протоколу, включавшему рентгенографическое исследование органов грудной клетки, регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях, эхокардиографическое исследование (ЭХОКГ), суточный мониторинг ЭКГ, селективную коронарографию, вентрикулографию, клинико-биохимический исследования.

Пациенты методом случайной выборки были распределены на две группы. I группа (n=41) — пациенты, оперированные на работающем сердце в условиях ПИК с использованием ВПКШ, II группа (n=52) — пациенты, которым выполнены операции в условиях ПИК без применения ВПКШ. Все пациенты мужского пола, средний возраст — 56 ± 6 лет, имели класс стенокардии III–IV, 73% ранее перенесли инфаркт миокарда. Фракция выброса левого желудочка у пациентов обеих групп составляла в среднем $51,2 \pm 5,3$. Снижение локальной сократимости миокарда области передней стенки ЛЖ в предоперационном периоде выявлено у 89% пациентов I группы, задней стенки — 27%. Во II группе данный показатель составил 79% и 22%, соответственно. При коронарографическом исследовании достоверных различий в количестве пораженных артерий в обеих группах не выявлено. У всех пациентов в обеих группах было поражение двух и более артерий. Наряду с ишемическим поражением миокарда у 49% пациентов выявили атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий, при этом 4% больных в анамнезе имели клинические проявления нарушения мозгового кровообращения. Сахарный диабет диагностировали у 12% пациентов. Нарушения вентилиционной функции легких по обструктивному типу обнаружено у 15,6% пациентов.

Для анестезиологического пособия применялся комбинированный эндотрахеальный наркоз на основе севофлурана, (с фракцией кислорода во вдыхаемой смеси 50% и газотоком 1,0–1,5 л/мин, МАК 0,75), фентанила (кураризация — эсмерон). Всем пациентам после вводной анестезии в легочную артерию устанавливали катетер Сван-Ганса 7F через интрадюрсер, стоящий в правой яремной вене. Во время и после операции осуществлялся стандартный анестезиологический мониторинг с использованием монитора BSM-6501K (NIHON KONDEN) или AS/3 и AS/5 (DATEX-OHMEDA).

Основной этап операции выполнялся на работающем сердце в условиях нормотермического ПИК с объемной скоростью перфузии $2,4–2,5$ л/мин/м² без кардиopleгии и пережатия аорты. Подключение к аппарату искусственного кровообращения (АИК) осуществляли по схеме «аорта–правое предсердие–нижняя полая вена» с использованием двухпросветной венозной канюли. ИК продолжалось до наложения последнего проксимального анастомоза. После завершения основного этапа при удовлетворительном газообмене, стабильной гемодинамике и ЭКГ-картине искусственное кровообращение прекращалось. Продолжительность ИК в среднем составила 43 ± 16 мин.

Реваскуляризация миокарда больных обеих групп осуществлялась по единой методике с использованием одной или двух внутренних грудных артерий (ВГА), аутовенозного и артериального трансплантатов. После полной срединной стернотомии и продольного вскрытия перикарда, проводили скелетизирование ВГА и подготовку аутовенозных трансплантатов из v. saphena magna, артериального — из лучевой артерии. У 84 пациентов использовали левую ВГА, а у 8 больных использовали обе ВГА. Лучевую артерию применили у 1 пациента. Шунтирование одной коронарной артерии выполнено 19 больным, двух КА — 26, трех — у 48 пациентов. Индекс реваскуляризации составил 2,3. Для необходимой экспозиции сердца использова-



ли глубокий перикардиальный шов, а также Ostopus (Medtronic), а для ротации и вертикализации сердца применяем вакуумные держатели верхушки сердца Starfish (Medtronic). Затем на боковой отжати аорты формировали проксимальные анастомозы. После пуска кровотока по шунтам производили деканюляцию аорты и нижней полой вены с последующим послойным ушиванием раны.

Существенное отличие между исследуемой и контрольной группами заключалось в методике наложения дистальных анастомозов. В исследуемой группе применялись ВПКШ. После выполнения артериотомии в ее просвет, сначала в проксимальном, а затем в дистальном направлении, устанавливался соответствующий диаметру артерии (от 1,5 до 3,5 мм), шунт, который извлекался после выполнения анастомоза перед затягиванием лигатур.

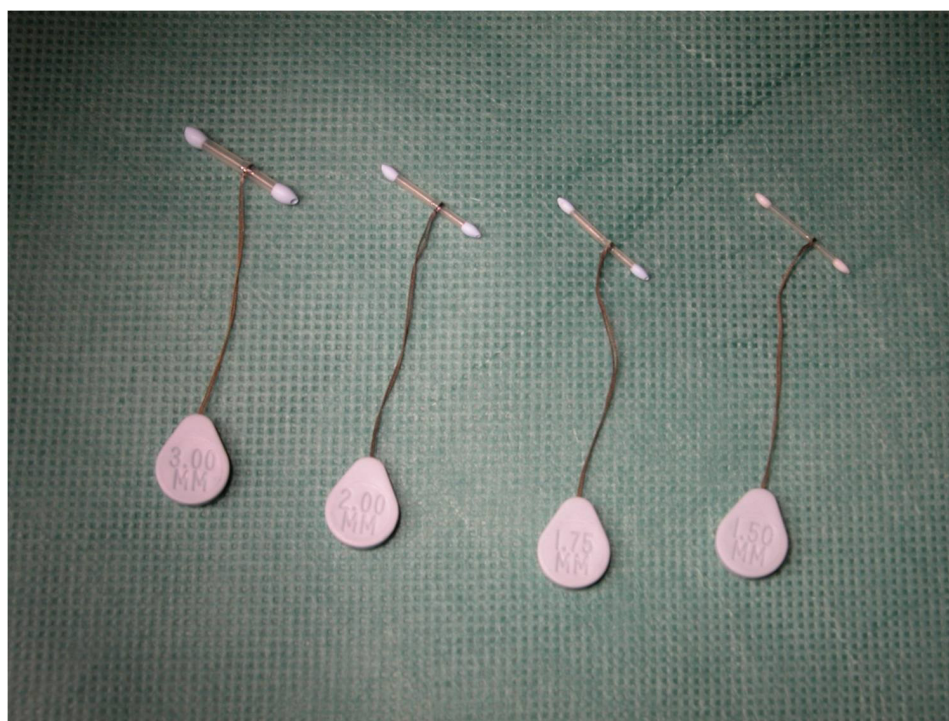


Рисунок 1. Интракоронарные шунты различного диаметра.

Во время операции и в послеоперационном периоде всем пациентам проводили мониторинг ЭКГ, фиксировали диагностически значимые изменения сегмента ST, а также определяли величину сердечного индекса (СИ) методом термодилуции. О повреждении миокарда судили по миокардиальной фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ). Учитывали жизнеопасные аритмии, необходимость поддержания гемодинамики кардиотониками, развитие острого инфаркта миокарда (ОИМ) в пери- и послеоперационном периоде.

Результаты и их обсуждение

Диагностически значимая депрессия сегмента S-T, более 1 мм, отмечена во время пережатия КА у 8 пациентов в I группе (оперированные с применением ВПКШ) и у 45 пациентов во II группе (без применения ВПКШ). При этом в послеоперационном периоде значимые изменения сегмента S-T в I группе оставались через 1 час после ИК у 7 пациентов, а к 6 часу послеоперационного периода S-T нормализовывался у всех пациентов. В то же время во II группе изменения сегмента S-T сохранялись у 44 пациентов к первому часу, у 15 пациентов — к шестому часу. Сегмент S-T возвращался к изолинии к концу первых суток у всех пациентов.

Таблица 1

Количество пациентов со значимым изменением сегмента S-T при операциях прямой реваскуляризации миокарда с применением ВПКШ (1-я группа) и без применения ВПКШ (2-я группа)

	1-я группа (n=41)	2-я группа (n=52)
Во время ИК, абс	8	45
Через 1 час после ИК, абс	7	44
Через 6 часов, абс	0	15
Через 12 часов, абс	0	0
Через 24 часа, абс	0	0

Таким образом, в группе пациентов с использованием ВПКШ реже развивается депрессия сегмента S-T в интраоперационном и остром послеоперационном периоде, ЭКГ быстрее возвращается к исходному состоянию. СИ меньше страдает в группе пациентов, оперированных с применением ВПКШ, восстановление СИ в обеих группах происходит у всех пациентов только к исходу первых суток, в первой группе быстрее.

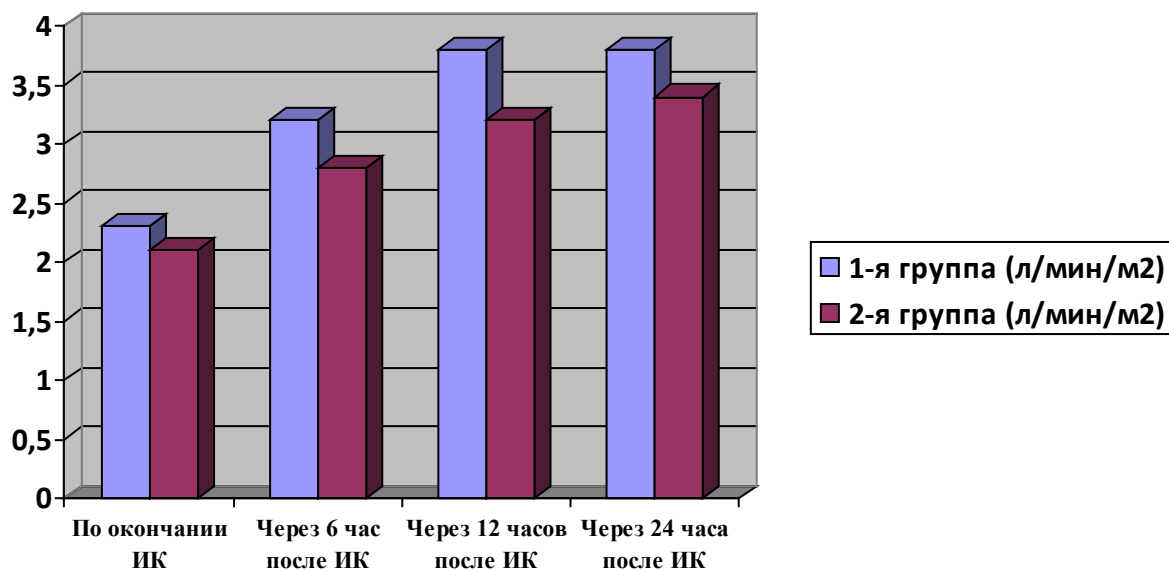


Рисунок 2. Изменение величины сердечного индекса в обеих группах пациентов.

В группе пациентов, оперированных с применением ВПКШ, уровень КФК МВ был значительно ниже, особенно через сутки после операции.

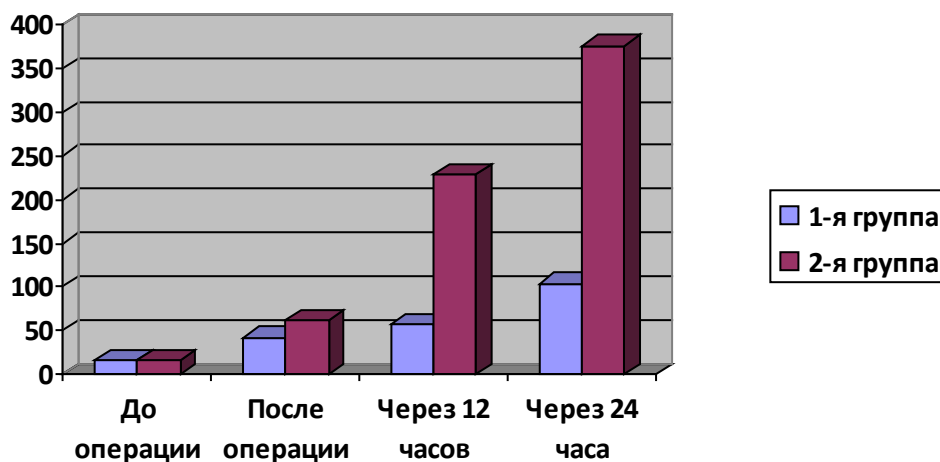


Рисунок 3. Изменение величины КФК-МВ.

Выводы

В большинстве наблюдений (45 из 52) проведение операции в условиях ПИК без применения ВПКШ, после КА появлялась диагностически значимая депрессия сегмента S-T и выраженное снижение СИ. У пациентов оперированных с применением ВПКШ диагностически значимые изменения сегмента S-T отмечались реже (8 из 41) и быстро нивелировались в послеоперационном периоде. В первой группе пациентов сохранялся более высокий СИ и, как следствие этого, снижение частоты применения кардиотоников. Восстановление СИ было

быстрее в I группе. Уровень КФК МВ в I группе пациентов был существенно ниже, что говорит о меньшей степени повреждения миокарда во время наложения анастомоза. При операциях без применения ВПКШ в 4 раза чаще регистрировались жизнеопасные аритмии, которые при применении ВПКШ, отмечены в 3 наблюдениях.

При операциях ПРМ в условиях ПИК пережатие КА приводит к ишемии миокарда и сопровождается нарушением его функции. Одним из возможных решений этой проблемы является ВПКШ. Выполненное исследование подтвердило его эффективность для профилактики интра- и послеоперационных осложнений.



ЛИТЕРАТУРА

1. Белов Ю.В. Коронарное шунтирование через миниторакотомию на работающем сердце без искусственного кровообращения // Кардиология. – 1998. – №8. – С. 12-7.
2. Жбанов И.В., Шабалкин Б.В. Повторная реваскуляризация миокарда: современное состояние проблемы. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2001. – № – 2. – С. 27-31.
3. Шнейдер Ю.А., Толкачев В.В., Жорин С.П. Множественная аутоартериальная реваскуляризация миокарда на работающем сердце // Шестой Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов. Тезисы. – 2000. – С. 162.
4. Морозов Ю.А., Чарная М.А. Влияние условий искусственного кровообращения на развитие почечной дисфункции // Центрально-азиатский журнал сердечно-сосудистой хирургии. – 2009. – № 4. – С. 172.
5. Folliguet T.A., Philippe F., Larrazet F., Dibie A., Czitrom D., Le Bret E., Bachet J., Laborde F. Beating heart revascularization with minimal extracorporeal circulation in patients with a poor ejection fraction // Heart Surgery Forum. – 2002. – Vol. 6 (1). – P. 19-23.
6. Бокерия Л.А., Беришвили И.И., Сигаев И.Ю. Реваскуляризация миокарда: меняющиеся подходы и пути развития // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 1999. – № 6. – С. 102 – 112.
7. Acuff T.E., Cheng D., Kelley I. et al. Right ventricular support improves systemic hemodynamics during beating heart surgery the ABACAB trial // Annual Meeting of the European association for cardio-thoracic surgery, 16-th. – Monaco, 2000.
8. Buffolo E., Cerola L. Coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary through sternotomy and minimally invasive procedure // Int. J. Cardiol. – 1997. – № 8. – P. 89 – 93.
9. Gaudino M., Glieda F., Alessandrini F., Nasso G., Pragliola C., Luciani N., High risk coronary artery bypass patient: incidence, surgical strategies, and results // Ann. Thorac. Surg. – 2004. – Vol. 77. – P. 574-580.
10. Mishra M., Malhotra R., Mishra A. et al. Hemodynamic changes during displacement of the beating heart using epicardial stabilization for off-pump coronary artery bypass graft surgery // J. Cardio-thorac. Surg. – 2002. – Vol. 16 (6). – P. 685 – 690.
11. Izumi Y., Magishi K., Ishikawa N., Kimura F. On-pump beating-heart coronary artery bypass grafting for acute myocardial infarction // Ann Thorac Surg. – 2006. – Vol. 81 (2). – P. 573-576.
12. Жбанов И.В., Сидоров Р.В. Тактика коронарного шунтирования больных ИБС с различной степенью хирургического риска // Медицинский вестник Юга России. – 2015. – № 4. – С. 35-41.
13. Бурмистрова И.В. Защита миокарда при операциях минимально -инвазивного коронарного шунтирования. // Дисс. канд. мед. наук. М., 2001.
14. Rivetti L.A., Gandra S.M. Initial experience using an intraluminal shunt during revascularization on the beating heart // Ann. Thorac. Surg. – 1997. – V. 63, №6. – P. 1742-1747.
15. Yeatman M., Caputo M., Narayan P. et al. Intracoronary shunts reduce transient intraoperative myocardial dysfunction during off-pump operations // Ann. Thorac. Surg. – 2002. – V. 73. – P. 1411 – 1417.
16. Luccheti V., Capasso F., Caputo F., et al. Intracoronary shunt prevents left ventricular function impairment during beating heart coronary revascularization // Eur. J. Cardio-thorac. Surg. – 1999. – V.15. – P. 255- 259.

ПОСТУПИЛА: 05.12.2015



А.Г. Хитар'ян¹, С.В. Прокудин¹, К.А. Дульеров²

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ И ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РЕКТОЦЕЛЕ

¹Ростовский государственный медицинский университет,
Кафедра хирургических болезней №3,
Россия, 344022, г.Ростов-на-Дону, пер.Нахичеванский, 29.

²Дорожная клиническая больница на ст. Ростов-главный,
Хирургическое отделение №1,
Россия, 344011, Ростов-на-Дону, Варфоломеева, 92а.

Цель: оптимизация хирургической тактики и улучшение результатов лечения ректоцеле.

Материалы и методы: клиническую группу составили 87 женщин, страдающих ректоцеле 2-3 степени. В зависимости от тактики хирургического лечения больные были разделены на две группы. В I группе (n=38) при хирургическом лечении из трансвагинального доступа выполняли леваторопластику и кольпорафию. Во II группе (n=49) пластика ректоцеле осуществлялась из комбинированного трансвагинального и трансректального доступа и заключалась в сакро-спинальной фиксации купола влагалища, кольпорафии, дополненной трансректальной «11-часовой» мукопексией на высоту до 5 см от зубчатой линии.

Результаты: соноэластометрическое изучение жесткости мышц промежности, тонометрическое исследование градиента вагинального давления покоя и напряжения являются важными диагностическими критериями функциональной недостаточности тазового дна и сопряжены с тяжестью ректоцеле. Оперативное вмешательство во II группе больных было более физиологично, сопровождалось меньшим числом развития рецидивов, более высокими параметрами качества жизни и рекомендовано больным с 3 степенью ректоцеле.

Заключение: выраженность функциональной недостаточности мышц промежности лежит в основе выбора тактики хирургического лечения пролапса.

Ключевые слова: тазовое дно, ректоцеле, хирургическое лечение.

A.G. Hitar'jan¹, S.V. Prokudin¹, K.A. Dul'erov²

IMPROVED DIAGNOSTIC AND SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH RECTOCELE

¹Rostov State Medical University,
Department of surgical diseases №3,
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, Russia, 344022.

²Railway Clinical Hospital on St. Rostov,
Department of Surgery №1,
92a Varfolomeeva st., Rostov-on-Don. 344011, Russia.

Purpose: to optimize surgical tactics and improve the results of treatment of rectocele.

Materials and methods: clinical group included 87 women suffering rectocele 2-3 degrees. Depending on the surgical treatment, the patients were divided into two groups. In Group 1 (n = 38) in the surgical treatment of transvaginal access comply with levatoroplasty and colporrhaphy. In Group 2 (n = 49) plastic rectocele was carried out from the combined transvaginal and transrectal access and was fixing domes sacrospinal vagina, colporrhaphy, augmented transrectal «time 11» mucopexy to a height of 5 cm above the dentate line.

Results: sonoelastometric study of stiffness of the muscles of the perineum, tonometric study of vaginal pressure gradient of rest and stress are important diagnostic criteria of pelvic floor functional insufficiency and severity of rectocele. Surgery in 2 patients was more physiological as, accompanied by fewer recurrences of development, higher quality of life and recommended that patients with 3 degrees of rectocele.

Summary: the severity of functional insufficiency of muscles of the perineum is the basis of choosing the tactics of surgical treatment of prolapse.

Keywords: pelvic floor, rectocele, surgical treatment.



Число рецидивов после хирургического лечения ректоцеле составляет, по данным различных авторов, от 5,0% [1] до 27,3% [2], наблюдается тенденция к повышению. Данное обстоятельство можно объяснить трудностями своевременной диагностики ректоцеле, несовершенством хирургических методов лечения и проблемой сопутствующей патологии органов малого таза. С учётом постоянного роста продолжительности жизни, увеличения доли женщин пожилого возраста, а также тенденции к омоложению дебюта ректоцеле, высокой частоты рецидивов после хирургического лечения [3] существует необходимость увеличить частоту высокотехнологичных методов диагностики и лечения ректоцеле.

На сегодняшний день при диагностике ректоцеле у женщин используется широкий арсенал клинических, функциональных и лучевых методов исследования. Каждый из них выполняет свою прикладную задачу, обеспечивая комплексную информацию для клинициста о структуре и функции всех компонентов стенок и внутренних органов малого таза. В последние годы эксплуатация современных ультразвуковых сканеров, позволяющих оценивать эластичность ткани, вызвала закономерный интерес к использованию соноэластографии (СЭГ) при оценке функционального состояния мышц промежности у женщин с тазовым пролапсом [4]. Физической основой СЭГ является оценка эластичных характеристик тканей по степени деформации при небольшой механической компрессии датчиком и локализации ультразвуковой волны. В результате, врач получает информацию о плотности исследуемой патологической ткани [5]. Возможности СЭГ сейчас активно изучаются в онкологии при диагностике опухолевых образований в железистых органах [6]. Однако вопросам диагностики тазового пролапса и ректоцеле с помощью СЭГ посвящены единичные работы [7]. Отечественные же публикации по применению соноэластоперинеографии практически отсутствуют.

Правильный выбор тактики лечения ректоцеле, в зависимости от морфофункционального состояния мышц и соединительнотканых структур тазового дна, является перспективным направлением хирургии этой области [8]. Число научных трудов, посвященных сравнительному анализу эффективности различных подходов к пластике тазового дна, недостаточны, что подчеркивает актуальность проведения разработок в этом направлении.

Цель исследования — оптимизация хирургической тактики и улучшение результатов лечения ректоцеле. Для достижения этой цели были поставлены две задачи. Во-первых, установить диагностическую ценность трансвагинальной соноэластоперинеометрии в комплексном исследовании функционального состояния мышц промежности для определения оптимальной тактики оперативного лечения и особенностей послеоперационной реабилитации. Во-вторых, сравнить ближайшие и отдаленные результаты пластик ректоцеле из трансвагинального доступа с выполнением леваторопластики и кольпорафии и пластики ректоцеле из комбинированного трансвагинального и трансректального доступа, заключающейся в сакроспинальной фиксации купола влагалища, кольпорафии, дополненной трансректальной «11-часовой» мукопексией на высоту до 5 см от зубчатой линии.

Материалы и методы

Клиническую часть работы проводили на базе хирургического отделения Дорожной клинической больницы на ст. Ростов-Главный ОАО «РЖД», а также хирургических и гинекологических отделений Республиканской больницы г. Нальчика с 2007 по 2013 гг. Клиническую группу составили 87 женщин, страдающих ректоцеле 2–3 степени. Возраст больных составил 3170 лет, в среднем составив $62,3 \pm 1,9$ лет. Длительность заболевания в среднем была $28,3 \pm 1,5$ лет. Критерием включения больных в исследование стало ректоцеле 2–3 степени. Критериями исключения — передний тазовый пролапс, цистоцеле, урогенитальные инфекции, онкологические заболевания органов брюшной полости, грыжи брюшной стенки.

В зависимости от тактики хирургического лечения больные были разделены на две группы. В I группе ($n=38$) при хирургическом лечении из трансвагинального доступа выполняли леваторопластику и кольпорафию. Во II группе ($n=49$) пластика ректоцеле осуществлялась из комбинированного трансвагинального и трансректального доступа и заключалась в сакроспинальной фиксации купола влагалища, кольпорафии, дополненной трансректальной «11 часовой» мукопексией на высоту до 5 см от зубчатой линии.

Всем пациенткам проводили предгоспитальное обследование, включающее клинический осмотр, мануальное гинекологическое и проктологическое исследование, эвакуаторную рентгеновскую проктодефекографию, дополнительно проводили тоноперинеометрию в покое и при напряжении, трансвагинальную соноэластографию зоны наружного анального сфинктера и мышц, поднимающих задний проход, до и после натуживания, МРТ органов малого таза.

При эвакуаторной рентгеновской проктодефекографии уточняли наличие и степень ректоцеле. При дефекографии выпячивание прямой кишки от 2 до 4 см свидетельствовало о 2 степени ректоцеле и более 4 см — о 3 степени. На рис.1 представлена проктодефекограмма больной с передним ректоцеле 3 степени.

Соноэластографию промежности выполняли с помощью аппарата AIXPLORER «SuperSonic Imagine» (Япония) с использованием датчика SE (12-3МГц). Биофизической основой метода являлось изменение ультразвуковой жесткости мышц тазового дна в покое и при напряжении. В результате получали объективное эластографическое изображение, где эластичность или плотность ткани кодировалась цветовыми полями. Эластичность ткани количественно определялась на основе скорости распространения в ней сдвиговой волны. Карта с цветовым кодированием в красной цветовой гамме демонстрировала плотную ткань, характеризующуюся высокими показателями в килопаскалях. Мягкая ткань с низкими показателями в килопаскалях изображалась в голубой цветовой гамме.

Отсутствие сократимости мышцы свидетельствовало о мышечных дегенеративно-дистрофических изменениях. Трансвагинальная соноэластография леваторных мышц в покое и при максимальном натуживании показала, что у здоровых женщин, а также при пролапсе 1–2 степени тяжести по POP-Q градиент жесткости указанных структур тазового дна составлял от 4 до 6 кПа. У пациенток с выраженным тазовым пролапсом 3–4 степени данный градиент не превышал 1–2 кПа либо отсутствовал полностью, что указывает на их дегенеративно-дистрофические изменения.

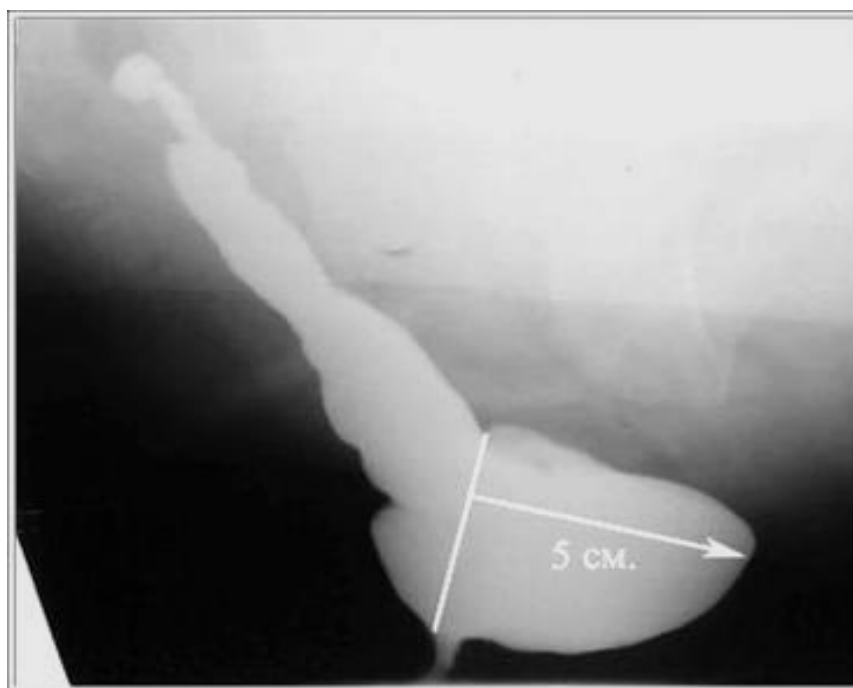


Рис. 1. Проктодефекограмма больной Д., 67 лет. Тугое наполнение, фаза натуживания. Переднее ректоцеле 3-ей степени.

На рис.2 представлена соноэластограмма пациентки Г., 61 год с ректоцеле 2 степени в покое и при функциональной пробе с натуживанием.

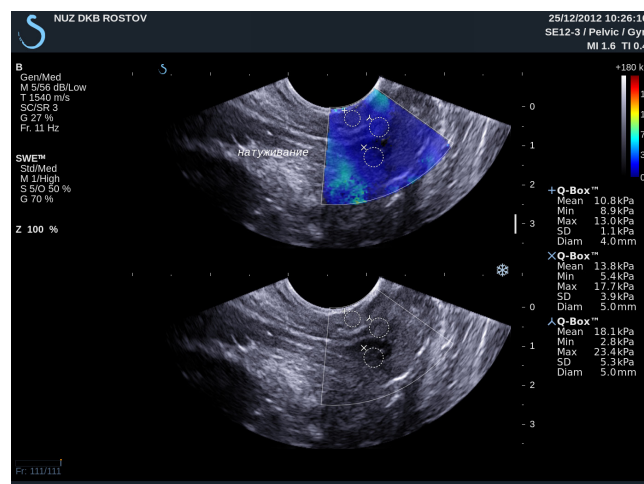
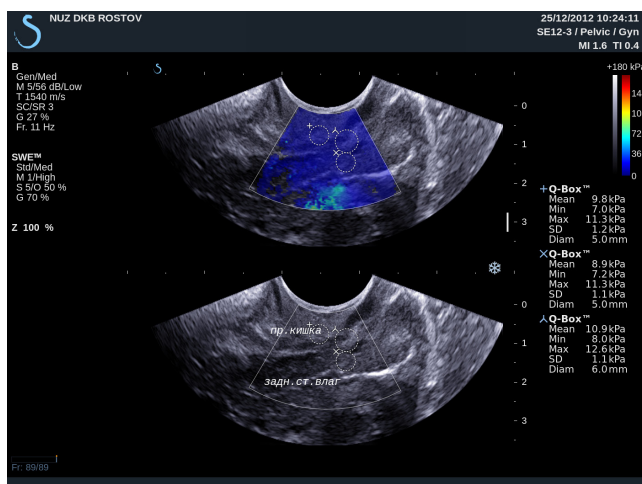


Рис. 2. Соноэластограмма ректовагинальной зоны пациентки Г., 61 год с ректоцеле 2 степени в покое и при функциональной пробе с натуживанием. Сниженный градиент эластографической жесткости промежности..

При перинеометрии измеряли силу сокращения мышц промежности по величине прироста давления при напряжении мышц тазовой диафрагмы с помощью влагалищного датчика перинеометра Peritron 9600 (Австралия). При этом уточняли степень недостаточности тонического усилия мышц промежности. Значения градиента давления 5–20 мм рт.ст. отражали умеренную недостаточность, волевое сжатие мышц промежности, при котором давле-

ние повышалось на 5 мм рт.ст. и менее, расценивалось как выраженная недостаточность тазового дна.

В норме прирост давления на 20–50 мм рт.ст. и выше (в среднем $37,2 \pm 5,3$ мм рт.ст.) свидетельствовал об отсутствии недостаточности тазового дна. Значения градиента давления 5–20 мм рт.ст. (в среднем $12,6 \pm 2,7$ мм рт.ст.) отражали умеренную морфофункциональную недостаточность. Волевое сжатие мышц промежности, при котором



давление повышалось на 5 мм рт.ст. и менее (в среднем $2,6 \pm 0,7$ мм рт.ст.), свидетельствовало о выраженной слабости мышц.

Для оценки симптомов заболевания до и после операции был использован опросник PFDI (Pelvic Floor Distress Inventory), рекомендованный для применения в клинической практике при тазовом пролапсе. Поскольку ректоцеле является проявлением заднего тазового пролапса, то в работе были использованы отдельные подкатегории PFDI — CRADI (ColoRectal-Anal Distress Inventory) и POPDI (Pelvic Organ Prolapse Distress Inventory).

По подкатегории CRADI (ColoRectal-Anal Distress Inventory) была проведена оценка отдельных симптомов расстройств кишечника и прямой кишки, а по подкатегории POPDI (Pelvic Organ Prolapse Distress Inventory) — симптомокомплекс, сопровождающий пролапс органов малого таза. CRADI включает 4 шкалы, характеризующие: 1-я — обструктивные симптомы; 2-я — симптомы недержания кала и газов; 3-я — ирриативные симптомы, 4-я — симптомы ректоцеле. POPDI объединяет 3 шкалы: 1-я — описывает общие симптомы пролапса; 2-я — характеризует симптомы пролапса, патогномоничные для опущения передней стенки влагалища; 3-я — описывает симптомы, характерные для опущения задней стенки влагалища. На каждый вопрос пациентка может дать один из четырех вариантов ответа, характеризующих степень выраженность данного симптома. В зависимости от того насколько данная проблема беспокоит пациентку, выраженность симптома ранжируют следующим образом: 1 балл — «нисколько», 2 балла — «несколько», 3 балла — «умеренно», 4 балла — «значительно». В каждой шкале суммируют общее число баллов, находят среднее значение баллов, разделив сумму на количество вопросов. Затем среднее число баллов по каждой шкале умножают на 25. Баллы по категориям находят путем суммирования баллов по соответствующим шкалам.

Количество баллов категории POPDI составило от 0 до 300 баллов и по категории CRADI — от 0 до 400 баллов. Чем больше количество полученных баллов, тем большее беспокойство доставляет данный симптом пациентке.

Баллы по категориям и шкалам опросника PFDI были ранжированы для оценки отдаленных функциональных результатов лечения тазового пролапса у женщин. По отдельным шкалам CRADI, POPDI при сумме баллов в диапазоне от 80 до 100 был сделан вывод об ухудшении функционального состояния больных. Сумма баллов 60–79 баллов ранжируется как функциональное состояние без перемен, 40–59 баллов — как улучшение, 20–39 баллов — как хороший результат и 0–19 баллов — как отличный функциональный результат. При суммарной оценке категории POPDI пользуются следующей схемой: 240–300 баллов — ухудшение состояния, 180–239 баллов — состояние без перемен, 120–179 баллов — улучшение, 60–119 баллов — хороший результат и 0–59 баллов — отличный функциональный результат лечения. При ранжировании результатов лечения по категории CRADI используется следующая система баллов: 320–400 баллов — ухудшение состояния, 240–319 баллов — состояние без перемен, 160–239 баллов — улучшение, 80–159 баллов — хороший результат и 0–79 баллов — отличный функциональный результат.

Отдаленные анатомические и функциональные ре-

зультаты оперативного лечения ректоцеле качественно оценивались как хорошие, удовлетворительные и неудовлетворительные. «Хороший» результат расценивался при отсутствии рецидива ректоцеле и заднего пролапса по классификации POP-Q, отсутствии жалоб на снижение качества жизни и дискомфорта, связанного с моторно-эвакуаторной функцией прямой кишки. «Удовлетворительный» результат отмечался при отсутствии рецидива ректоцеле и заднего пролапса, отсутствии жалоб на снижение качества жизни, но при наличии дискомфорта при дефекации. «Неудовлетворительный» результат — рецидив ректоцеле, жалобы, снижающие качество жизни, дискомфорт при дефекации.

У пациенток клинической группы на фоне основного процесса имелась сопутствующая патология прямой кишки: хронический геморрой II–IV стадий ($n=49$; 56,3%), трещины анального канала ($n=16$; 18,4%), полипы прямой кишки ($n=3$; 3,4%), а также сочетанная патология прямой кишки ($n=12$; 13,8%). Основные жалобы больных были на боли в прямой кишке (25,3%), боли в области малого таза (34,5%), чувство неполного опорожнения прямой кишки после акта дефекации (87,4%), выпадение задней стенки прямой кишки (74,7%), зуд и жжение во влагалище (17,2%), необходимость ручного пособия после акта дефекации (55,2%), диспарения (13,8%) и недержание мочи (4,6%).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладного программного обеспечения Statistica 7.0.

Результаты и их обсуждение

В I группе ($n=38$) ректоцеле 2 степени наблюдали у 17 (44,7%), а ректоцеле 3 степени — у 21 (55,3%) больных. Во II группе ($n=49$) ректоцеле 2 степени было выявлено у 21 (42,9%), а III степени — у 28 (57,1%). Таким образом, по степени основного заболевания больные двух групп не отличались.

Перинеометрия позволила уточнить степень выраженности функциональной недостаточности тазового дна. У больных I группы умеренная морфофункциональная недостаточность мышц тазового дна наблюдалась у 15 (39,5%) пациентов, а выраженная — у 23 (60,5%). Во II группе умеренная морфофункциональная недостаточность мышц тазового дна встречалась у 20 (40,8%), а выраженная — у 29 (59,2%) больных. Из 23 больных I группы с выраженной функциональной недостаточностью мышц тазового дна у 19 (82,6%) наблюдалось ректоцеле 3 степени. У 29 пациентов II группы с выраженной функциональной недостаточностью мышц тазового дна на долю ректоцеле 3 степени приходилось 22 (75,9%) пациента.

В I группе нормальный градиент эластографической жесткости наблюдался у 7 (18,4%), сниженный — у 15 (39,5%) пациентов, а у 16 (42,1%) больных он отсутствовал. Из общего количества больных I группы со сниженным эластографическим градиентом промежности при функциональной пробе с натуживанием доля пациентов с ректоцеле 2 степени составила 7 (46,7%), а с ректоцеле 3 степени — 8 больных (53,3%). Из 16 больных I группы с отсутствием градиента плотности при натуживании 13 (81,3%) приходилось на ректоцеле 3 степени.



Во II группе нормальный градиент эластографической жесткости наблюдался у 5 (10,2%), сниженный — у 20 (40,8%) пациентов, а у 24 (49%) больных он отсутствовал. Из общего количества больных II группы со сниженным эластографическим градиентом промежности при функциональной пробе с натуживанием доля пациентов с ректоцеле 2 степени составила 8 (40%), а с ректоцеле 3 степени — 12 больных (60%). Из 24 больных II группы с отсутствием градиента плотности при натуживании 15 (62,5%) приходилось на ректоцеле 3 степени. Таким образом, с повышением степени выраженности ректоцеле

градиент эластографической жесткости при натуживании прогрессивно снижался. У больных с ректоцеле 3 степени в I группе отсутствие градиента эластографической жесткости наблюдалось у 61,9% больных, а во II группе — у 53,6%. Нормальный прирост жесткости промежности при натуживании при ректоцеле 3 степени практически не наблюдался.

Исходное количество баллов по двум подкатегориям опросника PFDI в клинических группах больных с оценкой доверительной вероятности представлено в табл. 1.

Таблица 1

Количество баллов по подкатегориям опросника PFDI в клинических группах больных

Показатель	1 группа, n=38	2 группа, n=49	p
POPDI 1	64,5±3,7	69,2±2,7	0,189
POPDI 2	62,4 ±2,0	63,8±1,6	0,423
POPDI 3	68,5±3,3	65,9±2,8	0,692
POPDI сумма	194,2±6,1	198,2±4,2	0,672
CRADI 1	68,3±3,3	65,7±2,8	0,698
CRADI 2	73,0±2,0	75,9±1,3	0,312
CRADI 3	79,3±3,2	74,8±4,6	0,398
CRADI 4	74,7±3,2	65,4±3,4	0,011
CRADI сумма	294,9±5,5	292,6±4,4	0,346

Сравнительный анализ травматичности оперативно-го лечения ректоцеле в двух группах выявил следующие особенности. Длительность операции в I группе составила 50,5±1,6 мин., во II группе — 62,8±1,2 мин. То есть длительность операции во II группе была достоверно продолжительнее на 24,4% ($p<0,05$). Объем кровопотери при операции в I группе составил 120,4±4,9 мл, а во II группе был достоверно выше ($p<0,05$) и составил 139,1±5,2 мл. В двух группах повреждения органов малого таза при операции отсутствовали. Самочувствие больных в послеоперационный период было сходным в двух группах. В ранний послеоперационный период у 1 (2,6%) больной I группы и у 2 (4,1%) больных II группы развилась гематома промежности, гнойно-септические осложнения отсутствовали. Средняя длительность периода госпитализации составила в I группе 4,1±0,6 дня, а во II группе — 4,4±0,5 дня.

Отдаленные результаты лечения были прослежены в сроки от 12 мес. до 5 лет после операции, медиана 3,6 года. В I группе «хороший» результат наблюдали у 18 (47,4%) больных, «удовлетворительный» — у 14 (36,8%) и «неудовлетворительный» — у 6 (15,8%) пациенток, соответственно. Во II группе «хороший» результат был отмечен у 37 (75,5%) пациенток, «удовлетворительный» — у 12 (24,4%), «неудовлетворительный» результат отсутствовал. Таким образом, во II группе встречаемость хороших результатов была выше ($\chi^2=9,25$, $p=0,02$) по сравнению с I группой. У пациенток с удовлетворительными результатами лечения дополнительно назначали комплекс лечебной физкультуры. У всех 6 пациентов I группы с неудовлет-

ворительными отдаленными результатами наблюдалась 3 степень ректоцеле. Таким образом, при ректоцеле 3 степени выполнение сакроспинальной фиксации купола влагалища, кольпорафии, дополненной трансректальной «11-часовой» мукопексией на высоту до 5 см от зубчатой линии, из комбинированного трансвагинального и трансректального доступа более целесообразно.

У 6 (15,8%) больных I группы развился рецидив ректоцеле, во II группе рецидива заболевания не наблюдалось. Все больные с рецидивами ректоцеле при дооперационном обследовании имели 3 степень тяжести основного заболевания, выраженную функциональную недостаточность тазового дна, по данным тонопериметрии, и отсутствие градиента эластографической жесткости промежности. Данное обстоятельство говорит о том, что эта категория больных является группой риска в отношении рецидива ректоцеле и требует проведения более радикальной операции, включающей сакроспинальную фиксацию купола промежности и трансректальную 11-часовую мукопексию.

Качество жизни по всем шкалам подкатегории POPDI и большинству шкал опросника CRADI в двух группах не различались. Достоверные различия между группами были отмечены при оценке симптомов расстройств кишечника и прямой кишки CRADI в 4 подкатегории.

Результаты качественного анализа баллов при оценке функции кишечника (CRADI сумм.), симптомов пролапса (POPDI сумм.) в отдаленный период после операции в исследуемых группах представлены в табл. 2.



Таблица 2

Качественная оценка отдаленных результатов операции в клинических группах

Раздел опросника	Результат	Группа		p 1-2
		1-я (n=38) абс./%	2-я (n=49) абс./%	
CRADI	Хуже	0/0,00%	0/0,0%	-
	Без перемен	6/15,8%	0/0,0%	0,06
	Лучше	8/21,1%	0/0,0%	0,04
	Хорошо	13/34,2%	25/51,0%	0,05
	Отлично	11/28,9%	24/49,0	0,03
POPDI	Хуже	3/7,9%	0/0,0%	0,47
	Без перемен	3/7,9%	1/2,0%	0,58
	Лучше	7/18,4%	4/8,2%	0,08
	Хорошо	15/39,5%	26/53,1%	0,05
	Отлично	10/26,3%	18/36,7%	0,06

У больных двух групп после оперативного лечения симптомы ректоцеле уменьшились. Отсутствовал эффект от оперативного лечения по шкале CRADI у 6 (15,8%) женщин из I группы. Улучшение состояния, хороший и отличный результат по шкале CRADI чаще ($p<0,05$) встречались у больных II группы, по сравнению с I группой. По CRADI во II группе, в сравнении с I группой, отличные результаты наблюдались в 49% против 28,9% ($p=0,03$) и хорошие результаты в 51% против 34,2% ($p=0,05$), по POPDI хорошие результаты отмечались в 53,1% против 39,5% ($p=0,05$).

Нарастание симптомов пролапса отмечалось у 3 (7,9%) пациенток из I группы и не обнаруживалось у больных из II группы. Не было улучшений по шкале POPDI у 3 (7,9%) больных из I группы и у 1 (2,0%) пациента из II группы. Хороший результат чаще встречался у больных по шкале POPDI.

Таким образом, наилучшие результаты качества жизни по категориям опросника PFDI отмечены при хирургическом лечении ректоцеле во II группе, по сравнению с I.

У больных I группы в отдаленные сроки после операции нормальный градиент эластографической жесткости наблюдался у 8 (21,1%), сниженный — у 19 (50%) пациентов, а у 11 (28,9%) больных он отсутствовал. Во II группе нормальный градиент эластографической жесткости наблюдался у 7 (14,3%), сниженный — у 26 (53,1%) пациентов, а у 16 (32,7%) больных он отсутствовал. По сравнению с исходными дооперационными характеристиками соноэластографии достоверных изменений не произошло.

У больных в отдаленные сроки после операции результаты хирургического лечения не были сопряжены с положительной динамикой показателей соноэластографии промежности в двух группах (табл.3).

Таблица 3

Оценка сопряжения результатов хирургического лечения и динамики показателей соноэластографии

Результаты хирургического лечения	Абс./%	Динамика соноэластографии		Всего
		Положительная	Без изменений	
Хорошие	Абс.количество	11	44	55
	% от суммы по столбцу	68,75	62,0	63,2
Удовлетворительные	Абс.количество	5	20	25
	% от суммы по столбцу	31,25	28,2	28,7
Неудовлетворительные	Абс.количество	0	7	7
	% от суммы по столбцу	-	9,8	8,1
Всего:	Абс.количество	16	71	87
	% от суммы по столбцу	100,0	100,0	100,0
$\chi^2=1,71$; $p>0,05$				



У всех пациенток с рецидивом ректоцеле в до и после операции градиент эластографической жесткости промежности отсутствовал. Между тем, положительная динамика параметров жесткости промежности после хирургического лечения была ассоциирована с хорошим качеством жизни по опросникам подкатегории CRADI и POPDI ($\chi^2=4,41$; $p<0,05$ и $\chi^2=5,67$; $p<0,05$, соответственно).

Кроме того, хорошие функциональные результаты оперативного лечения, по опросникам подкатегории CRADI и POPDI, были ассоциированы с исходным нормальным градиентом эластографической жесткости промежности при натуживании ($\chi^2=6,76$; $p<0,01$ и $\chi^2=7,03$; $p<0,01$, соответственно), а ухудшение функциональных результатов — с отсутствием градиента эластографической жесткости промежности при натуживании ($\chi^2=5,11$; $p<0,05$ и $\chi^2=5,46$; $p<0,05$, соответственно). Таким образом, отсутствие либо сниженный градиент эластографической жесткости промежности при натуживании, определяемые при соноэластографии исходно до операции, являются предикторами сохранения ряда субъективных симптомов ректоцеле после операции, что требует дополнительной реабилитации после операции путем назначения комплекса упражнений по Кегелю и процедур по тренировке мышц тазового дна Биофидбек (метод биологической обратной связи). У пациенток с хорошими анатомическими результатами ректоцеле и сохранением субъективных симптомов такой вид реабилитации позволял добиться положительного эффекта и избавиться от тазового дискомфорта в 35% случаев.

Безрецидивность и улучшение отдаленных результатов хирургического лечения ректоцеле у пациенток II группы связаны с наличием точки жесткой фиксации при использовании комбинированного метода к сакроспинальной связке и выполнением 11-часовой мукопексии. Преимуществом хирургического лечения во II группе, по результатам МРТ таза, были качественная фиксация и

формирование рубца в зоне фиксации купола влагалища (после экстирпации матки) или кардинальной связки (в зоне прикрепления к шейке матки) к сакроспинальной связке. Такая фиксация была физиологической, что в последующем не затрудняло осмотра шейки матки при гинекологическом обследовании.

Выводы

1. Соноэластометрическое изучение жесткости мышц промежности, тонометрическое исследование градиента вагинального давления покоя и напряжения являются важными диагностическими критериями функциональной недостаточности тазового дна и сопряжены с тяжестью ректоцеле.

2. Сакроспинальная фиксация купола влагалища из комбинированного трансвагинального и трансректального доступа, кольпорафия, дополненная трансректальной «11-часовой» мукопексией на высоту до 5 см от зубчатой линии по сравнению с леваторопластикой и кольпорацией из трансвагинального доступа при хирургическом лечении ректоцеле более физиологична, сопровождается меньшим числом развития рецидивов (0% против 15,8%, $p=0,004$), более высокими параметрами качества жизни (по CRADI, отличные результаты 49% против 28,9%, $p=0,03$ и хорошие результаты 51% против 34,2%, $p=0,05$; по POPDI хорошие результаты 53,1% против 39,5%, $p=0,05$) и рекомендована больным с 3 степенью ректоцеле.

3. У пациенток с исходным отсутствием либо сниженным градиентом эластографической жесткости промежности при натуживании, по результатам соноэластографии, рекомендовано дополнительное назначение комплекса упражнений и процедур по тренировке мышц тазового дна после операции для улучшения функциональных результатов оперативного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Назаров Л.Х., Акопян Э.Б., Баяхчиянц А.Ю. и др. Тактика лечения ректоцеле // Клиническая хирургия. - 1991. - № 2. - С. 30-32.
2. Кузьминов А.М., Орлова Л.П., Зароднюк И.В., Королик В.Ю. и др. Эндоректальная циркулярная проктопластика в лечении ректоцеле // РЖГК. - 2011. - Т.21. - №5. - С.75-81.
3. Наврузов С.Н., Наврузов Б.С., Шаймарданов Э.К. Хирургическая коррекция ректоцеле при пролапсе тазовых органов // Колопроктология. - 2014. - Т.47, №1. - С.24-27.
4. van Raalte H., Egorov V., Lucente V. Tissue elasticity as a marker of pelvic floor conditions: Clinical results. // Proceedings of the 11th International Tissue Elasticity Conference, Deauville, France, October 2-5, 2012. - P.46.
5. Зубарев А.В., Башилов В.П., Гажонова В.Е., Картавых А.А. и др. Соноэластография в дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2011. - №5. - С.25-28.
6. Митьков В.В., Васильева А.К., Митькова М.Д. Возможности ультразвуковой эластографии в диагностике рака предстательной железы // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2012. - № 3. - С.13-21.
7. Egorov V., van Raalte H., Lucente V. Quantifying vaginal tissue elasticity under normal and prolapse conditions by tactile imaging. // International Urogynecology Journal. - 2012. - Vol. 23. - N4. - P.459-466.
8. Кайзер А.М. Колоректальная хирургия. М.: Издательство БИНОМ, 2011. - 737 с.

ПОСТУПИЛА: 15.11.2015



И.А. Хрипун, С.В. Воробьев, М.И. Коган

НОВЫЙ МАРКЕР МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У МУЖЧИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

*Ростовский государственный медицинский университет,
Кафедра эндокринологии с курсом детской эндокринологии ФПК и ППС,
Кафедра урологии и репродуктивного здоровья с курсом детской урологии и андрологии,
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: khripun.irina@gmail.com*

Цель: оценить влияние степени выраженности ожирения на метаболический профиль, показатель LAP, уровни лептина и С-реактивного белка (СРБ) у мужчин с СД 2 типа.

Материалы и методы: обследованы 120 пациентов мужского пола в возрасте 40-65 лет с ожирением и СД 2 типа (средний возраст $54,3 \pm 5,3$ лет). Для оценки влияния степени выраженности ожирения на метаболические показатели был предпринят сравнительный анализ полученных данных в зависимости от индекса массы тела (ИМТ). Метаболический профиль оценивали по показателям липидограммы, гликемии натощак, HbA1c, индексу инсулинорезистентности НОМА. Изучение концентрации лептина и СРБ производили при помощи лабораторных наборов для ИФА eBioscience (Австрия). Для интегральной оценки метаболического и кардио-васкулярного рисков использовали новый показатель — LAP индекс

Результаты: анализ не выявил достоверного различия в показателях гликемии натощак, HbA1c и уровне общего холестерина (ОХС) между группами. Во всех группах исследования выявлено нарастание индекса НОМА от первой к четвертой группе, что свидетельствует об усилении выраженности инсулинорезистентности.

Выводы: увеличение индекса массы тела является фактором, который через усиление инсулинорезистентности и продукции адипокинов, приводит к усугублению метаболических расстройств и нарастанию сердечно-сосудистого риска у мужчин с ожирением и сахарным диабетом 2 типа. Индекс LAP является более точным маркером метаболических расстройств, чем общепринятые показатели углеводного и липидного обменов.

Ключевые слова: сахарный диабет, мужчины, метаболические нарушения, продукт накопления липидов, инсулинорезистентность.

I.A. Khripun, S.V. Vorobyev, M.I. Kogan

A NEW MARKER OF METABOLIC DISORDERS IN MEN WITH TYPE 2 DIABETES

*Rostov State Medical University
Department of Endocrinology with a course of pediatric endocrinology,
Department of Urology and Reproductive Health with the course of pediatric urology and andrology,
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, Russia, 344022. E-mail: khripun.irina@gmail.com*

Purpose: to evaluate the effect of the degree of severity of obesity on metabolic profile, the LAP index, leptin levels and C-reactive protein (CRP) in men with type 2 diabetes c.

Materials and methods: 120 male patients aged 40-65 years with obesity and Type 2 diabetes (mean age 54.3 ± 5.3 years). To assess the influence of the degree of severity of obesity on metabolic parameters was undertaken a comparative analysis of the data, depending on the body mass index (BMI). The metabolic profile was evaluated in terms of lipid profile, fasting glucose, of HbA1c, insulin resistance index HOMA. The study of leptin and CRP concentrations produced using laboratory kits for ELISA eBioscience (Austria). We used a new indicator for the integrated assessment of metabolic and cardio-vascular risks — LAP index

Results: analysis revealed no significant differences in fasting glucose, HbA1c and total cholesterol (TC) between the groups. In all groups, the study revealed an increase HOMA index from the first to the fourth group, which indicates an increase in the severity of insulin resistance.

Summary: the increase in body mass index is a factor that by enhancing insulin resistance and adipokines production, leading to aggravation of metabolic disorders and the rise of cardiovascular risk in men with obesity and type 2 diabetes. LAP index is a more accurate marker of metabolic disorders than conventional carbohydrate and lipid metabolism.

Keywords: diabetes mellitus, men, metabolic disorders, lipid accumulation product, insulin resistance.



Материалы и методы

В настоящее время висцеральное ожирение считается основным фактором риска развития метаболического синдрома, обуславливающего высокую сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [1,2]. Висцеральная жировая ткань в сравнении с подкожной жировой клетчаткой обладает уникальными молекулярными свойствами и высокой липолитической активностью [2,3]. Многочисленными исследованиями показано, что уже на ранней стадии появления избыточной массы тела в висцеральных адипоцитах запускаются процессы, приводящие к избыточному поступлению в портальную венозную систему и периферический кровоток большого количества токсичных свободных жирных кислот, что, в свою очередь, способствует развитию гипертриглицеридемии и атерогенной дислипидемии, инсулинорезистентности и гиперинсулинемии [4, 5]. По мере увеличения степени ожирения все вышеперечисленные патогенетические механизмы приводят к формированию компонентов метаболического синдрома — сахарного диабета (СД) 2 типа, атеросклероза, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, неалкогольного стеатогепатоза и др. [6].

Хорошо известно, что ожирение вызывает нарушения углеводного и липидного обменов. Традиционно в клинической практике для оценки метаболического профиля используются биохимические показатели крови — уровень гликемии, гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и липидограмма. Однако данные маркеры метаболических нарушений, не отражают всей полноты взаимосвязей биохимических процессов и антропометрических данных пациентов. В последние годы ведется активный поиск новых высокоточных методик диагностики нарушений липидного и углеводного обменов у лиц с метаболическим синдромом. Возможно, одной из таких методик является исследование нового индекса — «продукта накопления липидов» (“Lipid accumulation product” (LAP)) — отражающего взаимосвязь таких параметров, как триглицериды (ТГ) и окружность талии (ОТ), характеризующую накопление именно висцерального жира [7].

На сегодняшний день оценка нового маркера метаболических нарушений и его взаимосвязь с ожирением и известными адипогормонами и предикторами сердечно-сосудистого риска у мужчин с СД 2 типа не производилась.

Цель исследования — оценка влияния степени выраженности ожирения на метаболический профиль, показатель LAP, уровни лептина и С-реактивного белка (СРБ) у мужчин с СД 2 типа.

Обследованы 120 пациентов мужского пола в возрасте 40–65 лет с ожирением и СД 2 типа (средний возраст $54,3 \pm 5,3$ лет). Для оценки влияния степени выраженности ожирения на метаболические показатели был предпринят сравнительный анализ полученных данных в зависимости от индекса массы тела (ИМТ). Для этого пациенты были разделены на 4 группы, сопоставимые по возрасту. В I вошел 41 пациент с избыточной массой тела и ИМТ от 25 до 29,9 кг/м², во II — 40 мужчин с ожирением 1 степени (ИМТ 30–34,9 кг/м²), в III — 20 лиц с ожирением 2 степени (ИМТ 35–39,9 кг/м²) и в IV группу — 19 больных с ожирением 3 степени (ИМТ более 40 кг/м²). Метаболический профиль оценивали по показателям липидограммы, гликемии натощак, HbA1c, индексу инсулинорезистентности НОМА. Для исследования биохимических показателей использовали анализатор Bayer ADVIA 1650. Определение HbA1c выполняли на аппарате Siemens Healthcare Diagnostics DCA 2000+. Изучение концентрации лептина и СРБ производили при помощи лабораторных наборов для ИФА eBioscience (Австрия). Для интегральной оценки метаболического и кардио-васкулярного рисков использовали новый показатель — LAP индекс, который рассчитывали по формуле: [окружность талии (см) – 65] x [триглицериды (ммоль/л)] [7].

Все переменные были проверены на нормальность распределения по критерию Калмогорова-Смирнова. Непараметрические данные анализировали при помощи U — критерия Маннана Уитни для двух независимых групп. Данные представлены в виде медиан, нижнего и верхнего квартилей Me [LQ; UQ]. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Статистика 11. Результаты считали статистически достоверными при значении для $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение.

Анализ не выявил достоверного различия в показателях гликемии натощак, HbA1c и уровне общего холестерина (ОХС) между группами (таблица 1). Однако ОТ, индекс инсулинорезистентности НОМА, концентрация триглицеридов (ТГ) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) показали достоверный рост значений по мере увеличения ИМТ. Следует отметить наибольшую достоверность среди изучаемых показателей индекса инсулинорезистентности НОМА.

Таблица 1.

Оценка липидного и углеводного обменов у мужчин с СД 2 типа и ожирением

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
ОХС, мм/л	5,5 [4,7; 6,5]	5,7 [4,8; 6,8]	5,7 [4,6; 6,2]	5,9 [4,9; 7,0]
ТГ, мм/л	1,6 [1,2; 2,3] p 1-2 = 0,02	2,0 [1,5; 3,2]	1,7 [1,5; 2,2]	1,8 [1,0; 3,0]
ЛОНП, мм/л	0,7 [0,5; 1,0] p 1-2 = 0,01	0,9 [0,7; 1,6]	0,8 [0,7; 1,1]	0,8 [0,5; 1,3]
ЛВП, мм/л	1,4 [1,3; 1,6]	1,5 [1,3; 1,6]	1,5 [1,3; 1,6]	1,4 [1,1; 1,6]
Глюкоза, мм/л	8,3 [6,9; 11,4]	8,2 [6,7; 10,8]	8,1 [6,5; 10,9]	8,4 [6,7; 10,2]
HbA1c, %	7,8 [6,3; 7,2]	8,2 [6,8; 9,9]	8,3 [6,7; 8,5]	8,2 [6,3; 8,9]
НОМА	3,2 [2,6; 3,9] p1-2=0,05 p1-3=0,05 p1-4=0,03	4,9 [3,9; 5,3] p2-4=0,05	5,8 [4,9; 6,0]	6,5 [5,3; 6,9]



Несмотря на отсутствие различий в уровнях гликемии натощак и HbA1c во всех группах исследования выявлено нарастание индекса НОМА от I к IV группе, что свидетельствует об усилении выраженности инсулинорезистентности. Отсутствие достоверных различий в параметрах липидного и углеводного обменов во всех группах указали на необходимость расширения спектра исследуемых маркеров. Одним из важных адипокинов, продуцируемых жировой тканью, является лептин, который не только моделирует выраженность

инсулинорезистентности, но и обладает прокоагулянтными и антифибринолитическими свойствами, поддерживает процесс тромбообразования и атерогенеза, приводя к прогрессирующему развитию эндотелиальной дисфункции и нарушению макро- и микроциркуляции [4,5]. Именно поэтому лептин, наряду с общепризнанным предиктором сердечно-сосудистых рисков (СРБ), изучался в нашем исследовании. Результаты оценки метаболических нарушений с использованием данных показателей представлены в табл. 2.

Таблица 2.

Оценка метаболических нарушений у мужчин с СД 2 типа и ожирением при помощи дополнительных маркеров

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
LAR индекс	69,6 [48,4; 94,7] p1-2=0,0003 p1-3=0,001 p1-4=0,004	112,2[78,9; 173,5] p2-4=0,002	122,2 [101,4; 146,0] p3-4=0,01	180,8 [105,4; 221,2]
Лептин, нг/мл	7,2 [4,7; 11,6] p1-2=0,003 p1-3=0,001 p1-4=0,001	12,8 [8,4; 15,0] p2-4=0,04	14,5 [11,5;16,9]	21,6 [18,6; 29,5]
СРБ, нг/мл	8,2 [3,7;12,7] p1-4=0,04	8,3 [4,7; 12,9] p2-4=0,03	10,4 [3,8; 12,4]	13,9 [12,7;14]

Таким образом, маркер LAR с высокой степенью достоверности ($p < 0,01$) показал различие между всеми четырьмя группами мужчин, и был минимальным (69,6 [48,4; 94,7]) в I группе и максимальным (180,8 [105,4; 221,2]) в IV группе, что указывает на нарастание тяжести метаболических расстройств на фоне увеличения ИМТ. Синхронно динамике LAR отмечен рост концентрации лептина и С-реактивного белка, что также характеризует усиление метаболической активности жировой ткани и сердечно-сосудистых рисков по мере увеличения ИМТ у мужчин с СД 2 типа.

Выводы

Увеличение ИМТ является фактором, который через усиление инсулинорезистентности и продукции адипокинов приводит к усугублению метаболических расстройств и нарастанию сердечно-сосудистых рисков у мужчин с ожирением и СД 2 типа. Индекс LAR является наиболее достоверным маркером метаболических расстройств, по сравнению с общепринятыми показателями углеводного и липидного обменов.

Благодарности

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, в рамках гранта № 14-25-00052.

ЛИТЕРАТУРА

- Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии / Москва: МИА. 2012. 543с.
- Canoy D. Distribution of body fat and risk of coronary heart disease in men and women // Curr. Opin. Cardiol. 2008. Vol. 23, N 6. P.591-598.
- Аметов А.С., Камынина Л.Л. Проблема висцерального ожирения в диабетологии (патогенетические, клинические и эпидемиологические аспекты) // Эндокринология. 2012. № 1. С. 1-8.
- Дедов И.И., Балаболкин М.И., Мамаева Г.Г., Клебанова Е.М., Кремьинская В.М. Инсулиновая резистентность и роль гормонов жировой ткани в развитии сахарного диабета: пособие для врачей / Эндокринологический научный центр РАМН и кафедра эндокринологии ММА им И.М. Сеченова. Москва, 2005. 88 с.
- Hoube A.J., Eringa E.C., Jonk A.M. et al. Perivascular Fat and the Microcirculation: Relevance to Insulin Resistance, Diabetes, and Cardiovascular Disease // Curr. Cardiovasc. Risk Rep. 2012. Vol. 6, N 1. P. 80-90.
- Reaven G.M. Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease // Med. Clin. North Am. 2011. Vol. 95, N 5. P. 875-892.
- Mirmiran P., Bahadoran Z., Azizi F. Lipid accumulation product is associated with insulin resistance, lipid peroxidation, and systemic inflammation in type 2 diabetic patients // Endocrinol Metab (Seoul). 2014. Vol. 29, № 4. P. 443-449.

ПОСТУПИЛА: 23.12.2015



УДК: 616-002.5-08

Л.А. Шовкун, Е.Д. Кампос, А.В. Константинова, И.М. Франчук, Н.А. Володько

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С ЭКССУДАТИВНЫМ ТИПОМ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТКАНЕВОЙ РЕАКЦИИ

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра туберкулеза*

344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29. E-mail: lshovkun@mail.ru

Цель: оценка эффективности комбинированного патогенетического лечения с применением препаратов Тубосан и Тиотриазолин у больных инфильтративным туберкулезом легких с экссудативным типом воспалительной тканевой реакции.

Материалы и методы: в исследование включены 60 больных, статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием программы Statistica 6,0 в системе Windows XP.

Результаты: применение комбинации препаратов Тубосан и Тиотриазолин в составе комплексного лечения инфильтративного туберкулеза способствует значительному улучшению клиническо-рентгенологических симптомов, показателей цитокинового и иммунного статуса, свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты. Имеются статистически значимые различия в зависимости от группы обследуемых. Доказано антиоксидантное и иммуномодулирующее действие Тубосана и Тиотриазолина.

Заключение: применение этих препаратов сопровождается выраженной положительной клинико-лабораторной динамикой, нормализацией показателей свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты, иммунного и цитокинового статуса и является обоснованным и целесообразным.

Ключевые слова: инфильтративный туберкулез, патогенетическое лечение.

L.A. Shovkun, E.D. Kampos, A.V. Konstantinova, I.M. Franchuk, N.A. Volodko

EFFICIENCY PATHOGENETIC TREATMENT OF PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS WITH EXUDATIVE TYPE INFLAMMATORY TISSUE REACTION

Rostov state medical university,

29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, Russia, 344022. E-mail: lshovkun@mail.ru

Purpose: evaluation of the effectiveness of the Tubosan and Thiotriazoline combined pathogenic treatment of patients with infiltrative pulmonary tuberculosis with exudative type of inflammatory tissue reaction.

Materials and methods: the study included 60 patients, statistical analysis of the data was performed on a PC using the software Statistica 6.0 under Windows XP.

Results: the use of a combination of drugs Tubosan and Thiotriazoline as part of an integrated treatment of infiltrative tuberculosis contributes to a significant improvement in clinical and radiological symptoms, indicators of cytokine and immune status, free radical oxidation and antioxidant protection. There are statistically significant differences depending on the surveyed group. The antioxidant and immunomodulatory effect of Tubosan and Thiotriazoline is proved. Summary: the use of these drugs is accompanied by a pronounced positive clinical and laboratory dynamics and normalization of free radical oxidation and antioxidant protection, immune and cytokine status and is reasonable and appropriate.

Keywords: infiltrative tuberculosis, pathogenetic treatment.



Патогенез туберкулеза в современных условиях обусловлен, с одной стороны, изменением биологических свойств возбудителя, увеличением числа штаммов микобактерий, полирезистентных к лекарственным препаратам, а с другой стороны, дисфункцией иммунной системы [1,2]. На смену продуктивному воспалению, преобладавшему в период эпидемиологического благополучия, в настоящее время чаще наблюдаются экссудативные тканевые реакции, зачастую сопровождающиеся массивным казеозным перерождением, что приводит к увеличению объема поражения, росту деструктивных форм туберкулеза и значительному бактериовыделению. Экссудативный тип тканевой реакции появляется при недостаточности клеточного иммунитета и преобладании гуморального иммунного ответа. Нарушается процесс формирования туберкулезной гранулемы, в крови резко увеличивается количество низкомолекулярных циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), иммуноглобулинов G, M (IgG, IgM), активируются аутоиммунные процессы, отмечается высокий уровень неспецифического нейтрофильного иммунного ответа, повышается сосудистая проницаемость, наблюдается казеозное перерождение и деструкция ткани. Для экссудативного воспаления характерно уменьшение количества CD4+, CD8+, CD25+, CD71+, индекса CD4+/CD8+, снижение концентрации ИФ-γ, что приводит к нарушению клеточных коопераций. Преобладает синтез интерлейкинов-4,5,6,8,10,13 [1,2,3,4,5,6]. Гиперэкссудации способствует также активация свободно-радикальных процессов на фоне снижения уровня антиоксидантной защиты, приводящая к повреждению клеточных мембран, усилению деструктивных процессов и воспалительных изменений.

Таким образом, возникает необходимость поиска методов патогенетического лечения, способствующих уменьшению экссудативного компонента, восстановлению иммунного статуса и антиоксидантной защиты. Одним из таких способов является применение комбинации препаратов Тубосан и Тиотриазолин. Химическая формула Тубосана состоит из пиримидинового производного (6-метилурацил), сульфоновой группы (SO₂) и антимикобактериальной группы в изониазиде. Иммуномодулирующее действие проявляется в воздействии на Т-клеточное звено иммунитета. При его применении увеличивается количество Т-лимфоцитов, улучшается соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров, повышается фагоцитарная активность мононуклеарных клеток, наблюдается повышение числа киллерных клеток, интенсифицируется антителообразование [7,8]. Наличие в структуре Тубосана пиримидиновых оснований и сульфоновой группы дает основания предполагать наличие у препарата антиоксидантных свойств. Тиотриазолин является современным высокоэффективным лекарственным препаратом, который обладает широким спектром фармакологического воздействия. Тиотриазолин быстро купирует клинические симптомы лекарственной токсической реакции, подавляет синдром цитолиза и холестаза, что подтверждается снижением уровня ферментов, нормализацией биохимических показателей, в том числе у больных туберкулезом с лекарственным поражением печени. Применение Тиотриазолина способствует восстановлению системы антиоксидантной защиты, оказывает противовоспалительное действие, что проявляется более быстрым рассасыванием инфильтрации, уменьше-

нием частоты и выраженности деструкции легочной ткани, сокращением бактериовыделения [9].

Цель исследования — оценка эффективности комбинированного патогенетического лечения с применением препаратов Тубосан и Тиотриазолин у больных туберкулезом легких с экссудативным типом воспалительной тканевой реакции.

Материалы и методы

Были обследованы 60 пациентов с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом органов дыхания с экссудативным типом воспалительной тканевой реакции, которые были разделены на основную и группу сравнения. Характер воспаления устанавливался на основании клинко-рентгенологических данных, при котором преобладали симптомы экссудативного воспаления: острое начало заболевания, выраженные проявления туберкулезной интоксикации, бактериоскопическое обнаружение микобактерий туберкулеза, деструкция легочной ткани на обзорной рентгенограмме.

Всем пациентам перед началом и после окончания исследования было проведено клинко-лабораторное и инструментальное обследование:

1. Сбор жалоб, физикальное обследование.
2. Общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови (аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспартатаминотрансфераза (АсАТ), общий билирубин, мочевины, креатинин, калий, общий белок, альбумин, эффективный С-реактивный белок, глюкоза).
3. Исследование мокроты (бактериоскопия с окраской по Цилю-Нильсену, полимеразная цепная реакция (ПЦР), посев на среду Левен-штейна-Йенсена, ускоренный культуральный метод (ВАСТЕС).
4. Рентгенологическое исследование легких (выраженность рентгенологических признаков оценивалась по вербальной аналоговой шкале: 0 — признак отсутствует, 1 — слабо выражен, 2 — умеренно выражен, 3 — резко выражен).
5. Иммунологическое исследование сыворотки крови: определение концентрации ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α, ИФ-γ методом иммуноферментного анализа (ИФА).
6. Исследование показателей свободно-радикального окисления (миелопероксидаза, хемилюминисценция), антиоксидантной защиты (каталаза плазмы крови, каталаза эритроцитов, супероксиддисмутаза в эритроцитах).

Контроль — через 2 месяца после начала лечения.

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием компьютерной программы MicrosoftOfficeExcel 2007 и Statistica 6,0 в системе Windows XP. Рассчитывали среднее значение исследуемых показателей — М (для абсолютных величин) и Р (для относительных величин), среднее квадратичное отклонение — Q, ошибку репрезентативности для средних значений величин — mM, ошибку репрезентативности для интенсивных показателей — mP. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Люминолзависимую ХЛ плазмы крови, индуцированную перекисью водорода, определяли по методу Шестакова В. А. с соавт. Светосумму хемилюминисценции регистрировали в течение 6 секунд и выражали в имп./6 сек. Активность супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах и плазме крови определяли по методу Winterburn C. C. et al. Активность фермента выражали в усл. ед./г Hb. Актив-



ность каталазы определяли по методу Королюк М. А. с соавт. и выражали в международных единицах. Определение активности миелопероксидазы (МПО) проводили колориметрически и отражали в единицах оптической плотности в расчете на 1 мг белка в минуту.

Пациенты обеих групп получали основной курс химиотерапии в соответствии со стандартным I режимом, регламентированным Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания [10]. Пациенты основной группы получали дополнительно Тубосан по 1 капсуле 2 раза в день после еды и Тиотриазолин по 1 таблетке 3 раза в день ежедневно в течение 2 месяцев.

До начала лечения астено-вегетативный синдром отмечался у 100,0% пациентов основной группы слабость — у 100,0±3,1%, потливость — у 53,3±9,1%, апатия — у 73,3±8,1%, эмоциональная лабильность — у 76,7±7,7%. В группе сравнения у 90,0±5,5% больных слабость — у 90,0±5,5%, потливость — у 56,7±9,0%, апатия — у 70,0±8,3%, эмоциональная лабильность — у 73,3±8,1%. До начала исследования повышение температуры тела отмечалось у 93,3±4,5% пациентов основной группы и у 90,0±5,5% больных группы сравнения. На фоне лечения в основной группе у всех пациентов отмечена нормализация температуры. В группе сравнения повышенная температура сохранялась у 40,0±8,9% больных. На фоне лечения у пациентов основной группы отмечено значительное уменьшение частоты астено-вегетативного синдрома, жалобы предъявляли лишь 13,3±6,2% пациентов. В группе сравнения симптомы наблюдались у 73,3±8,1% больных.

Бронхолегочная симптоматика отмечалась у 100,0% пациентов обеих групп. В основной группе кашель наблюдался у 100,0% больных, одышка — у 40,0±8,9%, боли в грудной клетке — у 50,0±9,1%, у 33,3±8,6% - кровохарканье. В группе сравнения: кашель — у 100%, одышка — у 40,0±8,9%, боли в грудной клетке — у 40,0±8,9%, у 26,7±8,1% наблюдалось кровохарканье.

На фоне лечения у больных основной группы отмечалось уменьшение частоты бронхолегочных симптомов: кашель сохранялся у 33,3±8,6% больных, полностью исчезли кровохарканье, одышка, боли в грудной клетке. В группе сравнения кашель сохранялся у 67,7±8,6% пациентов, у 13,3±6,2% больных - одышка и боли в грудной клетке, у 6,7±4,5% отмечалось кровохарканье.

До начала лечения уровни трансаминаз (АЛТ, АСТ) и общего билирубина находились в пределах нормы в обеих группах и достоверно не различались. Через 2 месяца после начала лечения у больных основной группы отмечался нормальный уровень ферментов (АЛТ, АСТ), а у 33,3±8,6% пациентов группы сравнения наблюдались повышенные показатели трансаминаз. У 13,3±6,2% больных группы сравнения также отмечалось повышение уровня прямого билирубина. В связи с этим, гепатотоксические реакции в группе сравнения потребовали прерывания курса противотуберкулезной терапии. У больных основной группы данный показатель достоверно не изменялся. Концентрация креатинина, мочевины, калия, глюкозы, общего белка до и после лечения существенно не различалась у пациентов обеих групп.

Таблица 1

Динамика рентгенологических изменений у больных инфильтративным туберкулезом легких с экссудативным типом воспалительной реакции на фоне лечения (средняя выраженность симптома в баллах)

№	Рентгенологический признак	Группа 1 (n=30)		Группа 2 (n=30)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1	Инфильтрация легочной ткани	1,86±0,07*	1,16±0,09*	1,96±0,08*	1,56±0,07*
2	Деструкция легочной ткани	1,47±0,02*	0,72±0,01*	1,52±0,05*	1,28±0,06*

* – уровень статистической значимости различий показателей – $p < 0,05$.

До начала лечения среди пациентов основной группы распространенный процесс отмечался у 70,0±8,3% больных, у 100% были выявлены признаки деструкции легочной ткани, причем у 50,0±9,1% наблюдались крупные полости распада. На фоне лечения частота деструкции сократилась до 33,3±8,6%, выраженность инфильтрации уменьшилась в 1,6 раза, деструкции — в 2 раза.

У пациентов группы сравнения до начала лечения распространенный процесс с поражением более 2 сегментов был выявлен у 63,3±8,8% больных. Деструкция легочной ткани отмечалась у 93,3±4,5% больных, крупные полости распада — у 46,7±9,1%. Через 2 месяца лечения выраженность инфильтрации и деструкции в группе сравнения снизилась всего в 1,2 раза. Частота деструкции также оставалась высокой - 60,0±8,9%.

До начала лечения бактериовыделение было установлено у 90,0±5,5% больных основной группы, причем у 60,0±8,9% МБТ были обнаружены методом световой бактериоскопии. В группе сравнения МБТ выявлялись у 93,3±4,5% больных, методом световой микроскопии — у 63,3±8,8%. На фоне лечения у пациентов получавших Тиотриазолин и Тубосан отмечалось уменьшение частоты бактериовыделения до 33,3±8,6%, полное исчезновение бактериовыделения, выявляемое методом бактериоскопии. В группе сравнения бактериовыделение сохранялось у 60,0±8,9%, у 36,7±8,8% МБТ выявлялись в мазках. Сохранение бактериовыделения у больных группы сравнения, по нашему мнению, связано с более медленным закрытием полостей распада, наличием выраженного экссудативного компонента, а также с возникновением гепатотоксических реакций на противотуберкулезные препараты.



Таблица 2

Динамика иммунологических показателей у больных инфильтративным туберкулезом легких с экссудативным типом воспалительной реакции до и после лечения

№	Показатель	Группа 1 (n=30)		Группа 2 (n=30)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1	Интерлейкин-2(пг/мл)	1,8±1,2*	**5,6±0,12*	1,4±1,1*	**0,7±0,22*
2	Интерлейкин-6 (пг/мл)	**64,2±14,8	12,7±3,3	**75,6±17,7*	23,0±4,2*
3	Интерферон-γ (пг/мл)	1,7±1,1*	**4,9±0,8*	1,2±1,4	**1,5±2,2
4	ФНО-α (пг/мл)	**27,9±3,9*	11,7±3,9*	25,2±7,6	**21,4±4,1
5	CD4/CD8	1,08±0,30*	**2,30±0,20*	1,02±0,20	**1,12±0,3
6	НСТ ст./сп.	1,32± 0,20*	**2,31± 0,16*	1,22± 0,20	**1,28± 0,30

* – уровень статистической значимости различий показателей внутри группы – $p < 0,05$.

** - уровень статистической значимости различия показателей между группами в аналогичные сроки исследования - $p < 0,05$

На фоне лечения у больных основной группы выявлено снижение уровня фактора некроза опухоли-α и интерлейкина-6, рост уровня интерлейкина-2, интерферона-γ,

иммунорегуляторного индекса и коэффициента стимуляции фагоцитоза. В группе сравнения показатели цитокинового и иммунного статуса достоверно не изменялись.

Таблица 3

Динамика показателей свободно-радикального окисления у больных инфильтративным туберкулезом легких с экссудативным типом воспалительной реакции до и после лечения

№	Показатель	Основная группа (n=30)		Группа сравнения (n=30)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1	Каталаза плазмы (мкМ H ₂ O ₂ /мин*л)	47,68 ±2,11*	**35,41 ± 2,77*	47,41 ± 2,39	**45,97 ± 2,46
2	Миелопероксидаза (у.е./мг / мин.)	2,347 ± 0,18*	**1,764 ± 0,19*	2,292 ± 0,20	**2,321 ± 0,27
3	Хемилюминесценция (имп./6 сек.)	4357,62 ± 198,16*	**3802,11 ± 114,14*	4386,21 ± 189,65	**4629,17± 151,37
4	Каталаза эритроцитов (мкМ H ₂ O ₂ /мин* мгНв)	70,06 ± 1,83*	**129,63 ± 4,88*	69,96 ± 1,82	**69,98 ± 4,78
5	Супероксиддисмутаза в эритроцитах (у.е./мгНв)	4,63 ± 2,18*	**10,65 ± 1,71*	4,57 ± 1,75	**5,96 ± 1,74

* – уровень статистической значимости различий показателей внутри группы – $p < 0,05$.

** - уровень статистической значимости различия показателей между группами в аналогичные сроки исследования - $p < 0,05$

До начала лечения у пациентов обеих групп отмечалось повышение уровня каталазы плазмы крови, миелопероксидазы и хемилюминесценции, что свидетельствовало об активном воспалении и повреждении клеток. Снижение уровня каталазы эритроцитов и супероксиддисмутаза свидетельствовало о недостаточности антиоксидантных защитных механизмов, нейтрализующих перекись водорода и супероксидный анион-радикал.

У пациентов основной группы на фоне приема Тубосана и Тиотразолина существенно снизилась интенсивность хемилюминесценции (в 1,2 раза) и активность каталазы

плазмы крови (в 1,3 раза). Повысился уровень каталазы эритроцитов – в 1,8 раз и супероксиддисмутаза – в 2,3 раза. Также была отмечена нормализация активности миелопероксидазы, являющейся прооксидантом. Таким образом, у больных основной группы, достигнуто усиление процессов антиоксидантной защиты и уменьшение признаков воспаления и повреждения клеток, что клинически проявлялось закрытием деструкций легочной ткани и абациллированием. У больных контрольной группы не было выявлено достоверных изменений по аналогичным показателям.



Анализ динамики клинико-лабораторных показателей больных инфильтративным туберкулезом легких на фоне лечения комбинацией препаратов Тубосана и Тиотриазолина в качестве средств патогенетического воздействия, показал их высокую клиническую эффективность, что подтверждается более выраженным рассасыванием инфильтрации, закрытием деструкции, уменьшением бактериовыделения, по сравнению с больными, получавшими стандартное лечение. Применение комбинации препаратов Тубосан и Тиотриазолин в составе комплексного лечения инфильтративного туберкулеза способствует улучшению показателей цитокинового и иммунного статуса, свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты, что способствует уменьшению экссудативно-пневмонических явлений в очаге поражения. Препараты хорошо переносятся больными, что сопровождается отсутствием гепатотоксических реакций на антибактериальные препараты, низким уровнем ферментемии по по-

казателям АлАТ и АсАТ, билирубина к окончанию курса лечения.

Выводы

1. Назначение комбинированного патогенетического лечения с применением препаратов Тубосан и Тиотриазолин больным инфильтративным туберкулезом легких с экссудативным типом тканевой реакции сопровождается выраженной положительной клинико-рентгенологической динамикой, что связано с иммуномодулирующим и антиоксидантным действием препаратов, проявляющимся подавлением экссудативного компонента воспаления и уменьшением частоты деструкции легочной ткани.

2. Применение Тубосана и Тиотриазолина в составе комплексного антибактериального лечения предупреждает развитие гепатотоксических реакций, что также благоприятно сказывается на эффективности лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ерохин В.В. О некоторых механизмах патогенеза туберкулеза // Проблемы туберкулеза. – 2009. – № 11. – С. 3–9.
2. Тюлькова Т.Е., Чугаев Ю.П., Кашуба Э.А. Особенности функционирования иммунной системы при туберкулезной инфекции // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 11. – С. 48–55.
3. Захарова М.В., Стаханов В.А., Мезенцева М.В. Цитокины в противотуберкулезном иммунитете // Вестн. РУДН. – 2009. – № 4. – С. 297–301.
4. Захарова М.В., Стаханов В.А., Семиошин В.В. и др. Синтез цитокинов у больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких // Вестн. уральской медалакадемической науки. – 2010. – № 2/1 (29). – С. 134–135.
5. Шовкун Л.А., Кампос Е.Д., Харсеева Г.Г. Клинико-лабораторная характеристика инфильтративного туберкулеза легких в зависимости от характера воспалительной тканевой реакции // Врач-аспирант. Научно-практический журнал. №6.2 (67), 2014г. – с.277–285
6. Шовкун Л.А., Харсеева Г.Г., Кампос Е.Д., Сылка О.И., Володько Н.А. Механизмы формирования иммунитета при лекарственно устойчивых и лекарственно чувствительных формах туберкулеза // Журнал фундаментальной медицины и биологии, 2012. – № 3. – С. 31 – 35
7. Челнокова О.Г., Кибрик Б.С., Майстат Р.В. Противотуберкулезное и иммуномодулирующее действие тубосана в эксперименте и клинической практике // Сборник докладов Юбилейной научной сессии, посвященной 90-летию Центрального НИИ туберкулеза РАМН «Актуальные вопросы борьбы с туберкулезом». – М., 2011, С. 58–61.
8. Шовкун Л.А., Кампос Е.Д., Володько Н.А. Сравнительная эффективность изониазида и Тубосана при инфильтративном туберкулезе легких // Материалы Первой международной заочной научно-практической конференции «Туберкулез – глобальная катастрофа человечества: эпидемиологические, клинико-диагностические, медико-социальные и организационно-правовые аспекты противотуберкулезной помощи в странах СНГ» г. Ростов-на-Дону, 2014г. – С.390–402
9. Шовкун Л.А., Романцева Н.Э., Кампос Е.Д. Гепатопротекторные и антиоксидантные свойства тиотриазолина при лечении больных туберкулезом легких // Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2013, №2. С.72–78
10. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. – М.- Тверь: ООО «Издательство Триада», 2014. – 56с.

ПОСТУПИЛА: 28.10.2015



Т.А. Полинская, Е.С. Бережная, Я.С. Ефимова

ОБЗОР НОВЫХ НОРМАТИВНЫХ ПРАВОВЫХ АКТОВ ПО ОБОРОТУ НАРКОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ, ПСИХОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ И ИХ ПРЕКУРСОРОВ

*Ростовский государственный медицинский университет,
Кафедра управления и экономики фармации, фармацевтической технологии,
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: socol_t@mail.ru*

Представлен обзор нормативных актов по обороту наркотических средств и психотропных веществ, вступивших в силу в 2015 г. Проведен анализ каждого нормативного документа и особо развернуто разъяснены принципиальные отличия от предыдущих редакций. Отмечено значительное упрощение правил обращения наркотических средств и психотропных препаратов, а также документооборота, связанного с выписыванием рецептов на данную группу препаратов и ведения журналов.

Ключевые слова: наркотические средства, психотропные вещества, отпуск наркотических средств, хранение наркотических средств, транспортировка наркотических средств.

T.A. Polinskaya, E.S. Berezhnaya, J.S. Efimova

AN OVERVIEW OF THE NEW REGULATIONS ON CIRCULATION OF NARCOTIC DRUGS, PSYCHOTROPIC SUBSTANCES AND THEIR PRECURSORS

*Rostov State Medical University,
the Department of management and Economics of pharmacy, pharmaceutical technology.
Russia, 344022, Rostov-on-don, the lane Nakhichevan, 29. E-mail: socol_t@mail.ru*

Presents an overview of regulations on circulation of narcotic and psychotropic substances, which entered into force in 2015. The analysis of each instrument and particularly deployed, explained the fundamental differences from previous editions. A significant simplification of the rules of circulation of narcotic drugs and psychotropic drugs, as well as the paperwork associated with prescribing this group of drugs and logging.

Keywords: narcotic drugs, psychotropic substances, the release of drugs, storage of drugs, transportation of drugs.

При проведении заседания Правительственной комиссии по вопросам социально-экономического развития Северо-Кавказского Федерального округа председатель правительства Д.А. Медведев отметил, что ситуация с обеспечением пациентов некоторыми видами препаратов, в частности обезболивающими лекарственными препаратами, довольно остро стоит на территории всей Российской Федерации. Это прежде всего касается онкологии: фактически лишь около 20% от числа нуждающихся в обезболивании пациентов смогли полностью удовлетворить свою потребность в лекарственном препарате.

Глубокий анализ и изучение данного вопроса в разрезе Ростовской области привели к выводу, что в практической работе различных подразделений системы

здравоохранения на сегодняшний день отсутствует систематизированный подход к новым нормативно-правовым актам вступивших в силу в 2015 г., знание и анализ которых необходим при осуществлении деятельности по легальному обороту наркотических средств и психотропных веществ как в условиях стационарного лечения, так и оказания помощи в сельской местности на базе ФАПов [1]. Поэтому в данной статье представлен обзор всех изменений в правовой базе в сфере легального оборота наркотических средств и психотропных веществ в системе здравоохранения с короткими комментариями и с указанием выходных данных каждого конкретного документа.

Статья представляет собой обзор новых нормативных правовых актов по обороту наркотических средств



и психотропных вещества, вступивших в силу в 2015 г.

В целях реализации прав граждан на облегчение боли, связанной с заболеваниями или медицинскими вмешательствами, в настоящее время в России упрощены требования к обороту наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров.

30 июня 2015 г. вступил в силу Федеральный закон от 31 декабря 2014 г. № 501-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «О наркотических средствах и психотропных веществах», который впервые ввел новый принцип государственной политики в сфере оборота наркотических средств и психотропных веществ — доступность наркотических средств и психотропных веществ гражданам, которым они необходимы в медицинских целях (далее НС и ПВ)

Он дал право отпускать наркотические и психотропные лекарственные препараты не только аптекам, но и медицинским организациям или обособленным подразделениям медицинских организаций, расположенных в сельских населенных пунктах и удаленных от населенных пунктов местностях, в которых отсутствуют аптечные организации. Организации должны иметь лицензии на указанный вид деятельности.

Органы исполнительной власти субъектов Российской Федерации устанавливают перечень медицинских организаций и обособленных подразделений медицинских организаций, расположенных в сельских населенных пунктах и удаленных от населенных пунктов местностях, в которых отсутствуют аптечные организации, и перечень наркотических и психотропных лекарственных препаратов, отпуск которых физическим лицам может осуществляться указанными медицинскими организациями и их обособленными подразделениями;

Федеральный закон увеличил срок действия рецепта на наркотические и психотропные лекарственные препараты Списка II с 5 до 15 дней; ввел норму запрета требовать возврата первичных упаковок и вторичных (потребительских) упаковок использованных в медицинских целях наркотических и психотропных лекарственных препаратов при повторной выписке рецепта; упростил требования по перевозке НС и ПВ путем исключения требований о наличии специализированной охраны; ввел новые понятия реализация и отпуск НС и ПВ.

Согласно новой трактовке понятия, реализацией НС и ПВ принято считать действия по продаже, передаче НС, ПВ одним юридическим лицом другому юридическому лицу для дальнейших производства, изготовления, реализации, отпуска, распределения, использования в медицинских, ветеринарных, научных, учебных целях, в экспертной деятельности; отпуском НС и ПВ — действия по передаче НС, ПВ юридическим лицом в пределах своей организационной структуры, а также физическим лицам для использования в медицинских целях [2].

Постановлением Правительства от 06.08.2015 №807 вносятся изменения в акты Правительства РФ по вопросам, связанным с оборотом НС и ПВ [3].

В Правила ведения и хранения специальных журналов регистрации операций, связанных с оборотом НС и ПВ (утв. постановлением Правительства РФ от 4 ноября 2006 г. N 644) [4]. Изменен срок хранения заполненных

журналов регистрации вместе с документами, подтверждающими осуществление операций, связанных с оборотом НС и ПВ. Теперь он составляет 5 лет после внесения в них последней записи. По истечении указанного срока журналы регистрации подлежат уничтожению по акту, утверждаемому руководителем юридического лица. Закон допускает ведение журнала и выписывание рецептурных бланков с использованием компьютерных технологий и специального программного обеспечения, что значительно оптимизирует рабочий процесс специалиста [5].

В правила перевозки НС и ПВ и их прекурсоров на территории РФ, а также оформления необходимых для этого документов (утв. постановлением Правительства РФ от 12 июня 2008 г. N 449) [6] внесены следующие изменения:

1. Юридическое лицо, осуществляющее перевозку НС и ПВ обеспечивает их сохранность (ранее было указано — охрану);
2. Указано, какие случаи перевозки НС и ПВ подлежат охране; в иных случаях перевозки НС и ПВ, внесенных в списки II и III перечня, решение о необходимости обеспечения их охраны принимается руководителем юридического лица (перевозка от аптечного предприятия к медицинской организации (организация, которая перевозит должна иметь лицензию на перевозку));
3. Маршрут перевозки НС и ПВ и прекурсоров (для случаев перевозки НС, ПВ и прекурсоров, обеспеченных охраной) оформляется на срок до 1 года. В случае необходимости изменения маршрута, он подлежит переоформлению.

В правила хранения НС и ПВ и их прекурсоров (утвержденных постановлением Правительства РФ от 31 декабря 2009 г. N 1148) [7] внесены следующие изменения:

1. Увеличены нормативы запасов НС и ПВ для аптечных организаций до 3-месячного или 6-месячного запаса (ранее месячного или 3-месячного запаса) для аптечных организаций, расположенных в сельских населенных пунктах и удаленных от населенных пунктов местностях, а в ветеринарных аптечных организациях — до 3-месячного запаса НС и ПВ.
2. Увеличены нормативы запасов для медицинских и ветеринарных организаций до 15-дневного запаса НС и ПВ, внесенных в список II перечня, и месячного запаса ПВ, внесенного в список III перечня (ранее — 10-дневный запас для всех), в медицинских организациях или обособленных подразделениях медицинских организаций для хранения НС и ПВ, производящих отпуск указанных лекарственных препаратов физическим лицам.
3. Увеличен норматив запаса ПВ внесенных в список III перечня для помещения медицинских и ветеринарных организаций, относящихся к 4-й категории, до трехдневного запаса (ранее — суточный запас).
4. Помещения медицинских организаций, предназначенные для хранения неиспользованных НС, принятых от родственников умерших больных, отнесены к помещениям 4-й категории (ранее эти помещения относились к 3-й категории).



5. Решение о необходимости организации мест временного хранения, предназначенных для хранения НС и ПВ в количестве, не превышающем суточного запаса, к которым могут быть отнесены посты среднего медицинского персонала медицинских организаций, рабочие места фармацевтических работников рецептурного отдела аптечных организаций, рабочие места специалистов ветеринарных организаций и др., принимает руководитель юридического лица.

6. Упрощены требования к хранению НС и ПВ.

В помещении, относящемся к 1-й категории, НС, ПВ и прекурсоры хранятся в запирающихся сейфах или металлических шкафах.

Допускается хранение НС, ПВ и прекурсоров на стеллажах (поддонах) в нескрытой (неповрежденной) групповой или транспортной таре либо в опечатанной таре в случае хранения больших объемов наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров, не позволяющих размещение их в сейфах (металлических шкафах).

В помещении, относящемся ко 2-й категории, НС, ПВ хранятся в запирающихся сейфах или металлических шкафах.

В помещении, относящемся к 3-й категории, НС, ПВ и прекурсоры хранятся в запирающихся насыпных или прикрепленных к полу (стене) сейфах не ниже 3-го класса устойчивости к взлому. Сейф массой менее 1000 килограммов прикрепляется к полу или стене либо встраивается в стену с помощью анкерного крепления.

В помещении, относящемся к 4-й категории НС, ПВ хранятся в запирающихся насыпных или прикрепленных к полу (стене) сейфах не ниже 3-го класса устойчивости к взлому. Сейф массой менее 1000 килограммов прикрепляется к полу или стене либо встраивается в стену с помощью анкерного крепления.

В местах временного хранения НС и ПВ хранятся в запирающихся сейфах не ниже 1-го класса устойчивости к взлому или металлических либо изготовленных из других высокопрочных материалов контейнерах.

В случае отсутствия в сельских населенных пунктах или удаленных от населенных пунктов местностях подразделений вневедомственной охраны полиции, организации, подведомственной Министерству внутренних дел Российской Федерации, либо ведомственной охраны федеральных органов исполнительной власти и организаций, в сфере ведения которых находятся указанные помещения, допускается осуществление охраны помещений, относящихся ко 2-й категории, путем привлечения юридических лиц, имеющих лицензию на осуществление частной охранной деятельности с правом оказания услуг по охране объектов путем принятия соответствующих мер реагирования на сигнальную информацию технических средств охраны, установленных на охраняемых объектах.

Приказ Минздрава России от 30.06.2015 № 386н о внесении изменения в приложения к приказу МЗ РФ от 20.12.2012 №1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения» разрешил выписку трансдермальных терапевтических систем, содержащие НС или ПВ на рецептурных

бланках формы N 148-1/у-88; предоставил врачам право увеличивать (не более чем в 2 раза) норму выписки наркотических и психотропных лекарственных препаратов не только паллиативным больным, но и другим пациентам, которым требуется длительная лекарственная терапия, врачам стационаров — право (по решению руководителя медицинской организации) при выписке пациента выдавать не только НС и ПВ, но и сильнодействующие вещества на срок приема пациентом до 5 дней или выписывать на них рецепт для последующего приобретения в аптечных организациях; упростил процедуру назначения и оформления специальных рецептов на наркотических и психотропных лекарственных препараты при первичном и повторном обращении пациента. Согласно Приказу, врач имеет право самостоятельно выписывать НС и ПВ пациентам с выраженным болевым синдромом любого генеза, а также пациентам с нарушением сна, судорожными состояниями, тревожными расстройствами, фобиями, психомоторным возбуждением; на рецептурном бланке формы N 148-1/у-04(л) и формы N 148-1/у-06(л) рецепт выписывается в двух экземплярах, с одним экземпляром которого пациент обращается в аптечную организацию (второй экземпляр рецепта приобщается к медицинской карте пациента); разрешено использование печатающих устройств при оформлении рецептурных бланков формы N 148-1/у-88 и формы N 107-1/у [8].

Приказ Минздрава России от 07.05.2015 N 228н вносит изменения в «Инструкцию по уничтожению наркотических средств и психотропных веществ, входящих в списки II и III Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации, дальнейшее использование которых в медицинской практике признано нецелесообразным» утв. Приказом МЗ РФ от 28.03.03 №127. Он предоставил право уничтожения НС и ПВ внесенных в список II Перечня муниципальным унитарным предприятиям и муниципальным учреждениям при наличии у них лицензии; определил, что списание подлежащих уничтожению НС и ПВ производится не позднее последнего рабочего дня календарного месяца (уничтожение НС ПВ осуществляется по мере накопления, но не реже одного раза в квартал); упростил требование к составу комиссии для уничтожения НС и ПВ, тем самым предоставив право руководителям организаций, самим формировать состав комиссии; определил, что при невозможности своевременного уничтожения остатков НС и ПВ обеспечивается герметичность ампул (флаконов) с использованием подручного материала (например, сургуч, пластилин, воск, парафин и иной материал), ампулы (флаконы) помещаются в любую упаковочную тару и хранятся в сейфе на отдельной полке до уничтожения (передачи на уничтожение); расширил особенности уничтожения НС и ПВ [9].

Для предметно-количественного учета, списания и уничтожения фактический объем остатков НС и ПВ во вскрытых ампулах (флаконах) высчитывается арифметически без учета возможных потерь, в том числе при наборе в шприц и подготовке к инъекции.

В контексте данного обзора материала специалистам предлагается также ознакомиться с Письмом Минздрава России от 19.06.2015 №25-4/10/2-3030, с разъяснениями применения норм Федерального закона №501-ФЗ [10].



ЛИТЕРАТУРА

1. Белоус Н.А. Прагматическая реализация коммуникативных стратегий в конфликтном дискурсе [Электронный ресурс] // Мир лингвистики и коммуникации: электрон. научн. журн. 2006. N 4. URL: http://www.tverlingua.by.ru/archive/005/5_3_1.htm (дата обращения: 15.12.2007).
2. О военном положении [Текст]: Федеральный конституционный закон от 30 янв. 2002 г. № 1-ФКЗ // Собрание законодательства. – 2002. – № 5, (4 февр.). – С. 1485 – 1498 (ст. 375).
3. Реализация лекарственных средств в сельской местности через систему фельдшерско-акушерских пунктов / Е.С. Бережная, Т.М. Бондарева, С.А. Парфейников, А. Манар, Н.В. Габриелян, А.А. Селюк // Молодые ученые в решении актуальных проблем науки: сб. работ 2 Междунар. науч. – практич. конф. – Владикавказ. – 2011. – Ч.1. – С. 282-285.
4. О внесении изменений в Федеральный закон «О наркотических средствах и психотропных веществах»: Федеральный закон от 31.12.2014 № 501-ФЗ [Электронный ресурс]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_173151/ (дата обращения: 15.05.2015).
5. О внесении изменений в некоторые акты правительства Российской Федерации по вопросам, связанным с оборотом наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, и признании утратившим силу пункта 3 положения об использовании наркотических средств и психотропных веществ в ветеринарии: Постановление Правительства Российской Федерации от 6 августа 2015 г. N 807 [Электронный ресурс]. – URL: <http://base.consultant.ru/cons/CGI/online.cgi> (дата обращения: 15.05.2015).
6. О порядке представления сведений о деятельности, связанной с оборотом наркотических средств и психотропных веществ, и регистрации операций, связанных с оборотом наркотических средств и психотропных веществ» вместе с «Правилами представления юридическими лицами отчетов о деятельности, связанной с оборотом наркотических средств и психотропных веществ», «Правилами ведения и хранения специальных журналов регистрации операций, связанных с оборотом наркотических средств и психотропных веществ»: Постановление Правительства Российской Федерации от 4 ноября 2006 г. N 644 [Электронный ресурс]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_63736/ (дата обращения: 15.05.2015).
7. Математические модели и методы при осуществлении фармацевтической деятельности (Методология. Теория. Технология) / Е.С. Бережная, Е.А. Максимкина, С.А. Парфейников, А.А. Москвитин, А.А. Подберезный, Е.Е. Витяев // Монография. РИА-КМВ. – 2014. – 252 с.
8. О порядке перевозки наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров на территории Российской Федерации, а также оформления необходимых для этого документов: Постановление Правительства Российской Федерации от 12 июня 2008 г. № 449 [Электронный ресурс]. – URL: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi> (дата обращения: 15.05.2015).
9. О порядке хранения наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров:
10. Постановление Правительства Российской Федерации от 31 декабря 2009 г. № 1148 [Электронный ресурс]. URL: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi> (дата обращения: 15.05.2015).
11. О внесении изменений в приложения к приказу министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. N 1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения»: Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 30.06.2015 № 386н [Электронный ресурс]. – URL: <http://base.consultant.ru/cons/CGI/online.cgi> (дата обращения: 15.05.2015).
12. О внесении изменений в инструкцию по уничтожению наркотических средств и психотропных веществ, входящих в списки II и III перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации, дальнейшее использование которых в медицинской практике признано нецелесообразным, утвержденную приказом Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 28 марта 2003 г. N 127 : Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 07.05.2015 N 228н [Электронный ресурс]. URL: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi> (дата обращения: 15.05.2015).
13. О разъяснении изменений, внесенных в законодательство в сфере оборота наркотических средств и психотропных веществ: Письмо Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 19.06.2015 №25-4/10/2-3030. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_182055/ (дата обращения: 15.05.2015).

ПОСТУПИЛА: 28.12.2015

Уважаемые авторы!

Обращаем Ваше внимание на то, что с 2016 года статьи будут публиковаться согласно новым требованиям. Требования будут опубликованы на сайте РостГМУ.

Правила оформления рукописей статей в научно-практическом журнале «Медицинский вестник Юга России»

1. Журнал принимает для публикации обзорные статьи по актуальным проблемам медицины, лекции, клинические исследования, рефераты зарубежных изданий, результаты оригинальных клинических и экспериментальных исследований, редкие клинические случаи, информацию о юбилейных и памятных датах, истории медицины.
2. В начале первой страницы в верхнем левом углу указывается УДК, затем по центру фамилии и инициалы авторов, название статьи (заглавными буквами), полное название учреждения и отдела (кафедры, отделения, лаборатории), в котором выполнялась работа, почтовый адрес с индексом учреждения, E-mail или телефон контактного лица.
УДК: 612.23:616.12
Микашинович З.И., Гридасова Р.А., Олемпиева Е.В., Коваленко Т.Д.
НОВЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ИНФАРКТА МИОКАРДА
Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра общей и клинической биохимии № 1,
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: olempieva@yandex.ru
3. Далее размещается краткое резюме объемом до 16 строк на русском и английском языках с указанием фамилий и инициалов авторов, названия статьи, учреждения. Текст резюме оригинальных статей следует структурировать с указанием подзаголовков: цель, материалы и методы, результаты, заключение. В резюме обзора и лекции отразить основное содержание. В конце резюме указать не более 5 ключевых слов.
4. Объем оригинальной статьи не должен превышать 10 страниц печатного текста, случая из практики 5 страниц, лекции и обзора 20 страниц.
5. Рукопись печатается в текстовом редакторе Word. Шрифт Times New Roman, размер 12, междустрочный интервал 1,5. Поля: левое – 2 см, верхнее – 2 см, нижнее – 2 см, правое – 2 см.
6. Оригинальные статьи должны содержать следующие разделы: введение (актуальность проблемы, цель исследования), материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение, краткое заключение или выводы (только по собственному материалу).
7. Таблицы и иллюстрации (рисунки, диаграммы, чертежи, фотографии) размещаются по ходу текста. Фотографии таблиц и диаграмм не принимаются. Каждая таблица и иллюстрация должны иметь порядковый номер, название и пояснение. Все пояснения, включая расшифровку аббревиатур, указываются в примечании.
8. Общее количество таблиц и иллюстраций в оригинальной статье не более трех, в лекции и обзоре не более пяти.
9. Список литературы печатается в конце статьи по требованиям ГОСТ № 7.1-2003. Все работы перечисляются в порядке цитирования, а не в алфавитном порядке. В тексте дается ссылка на порядковый номер литературного источника [в квадратных скобках]. Статья предполагает не более 10 источников, обзор – не более 40. Не допускаются ссылки на работы, которых нет в тексте статьи, на диссертации, авторефераты, неопубликованные работы, а также на работы многолетней давности (> 10 лет). Исключение составляют только редкие высокоинформативные работы.
10. В конце статьи необходимо указать фамилию, имя и отчество автора, с которым редакция может вести переписку, точный почтовый адрес с индексом, телефон, факс, адрес электронной почты.
11. В редакцию статья представляется только в электронном варианте.
12. Все статьи, принятые к рассмотрению, рецензируются независимыми экспертами. Для автора рецензия анонимна. Статья может быть опубликована только при наличии положительной рецензии.
13. Статьи следует направлять по адресу: 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, редакция журнала «Медицинский вестник Юга России». E-mail: rostgmu-journal@rambler.ru