

Сибирское медицинское обозрение

ВЫХОДИТ ШЕСТЬ
НОМЕРОВ В ГОД



Основан в 1918 году

июль - август 2018 **4**(112)

Учредитель:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора
В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Главный редактор

д. м. н., профессор И. П. Артюхов

Зам. главного редактора:

д. м. н., профессор М. М. Петрова
к. м. н. И. А. Соловьева

Первый номер журнала «Сибирское медицинское обозрение» вышел в свет в 1918 году. Это был первый медицинский журнал в Сибири. У истоков его стояли известные деятели в области клинической медицины, общественного здоровья и здравоохранения Красноярска В. М. Крутовский, П. И. Мажаров, Р. К. Пикок, П. Н. Коновалов и другие. Журнал возрожден в 2001 году по решению Ученого совета КрасГМА.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций

ПИ № ФС77-38747 от 29 января 2010 г.

Адрес редакции:

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Тел. 8 (391) 220-06-28, факс (391) 223-78-35

E-mail: rector@krasgmu.ru, sibmed-obozrenie@yandex.ru

Подписные индексы каталогов по Российской Федерации:

Пресса России: годовой — 79794, полугодовой — 41043.

Допечатная подготовка и печать типография ООО «Версо»

Адрес: 660079, г. Красноярск, ул. А. Матросова, 30к

Тел./факс (391) 235-04-89, e-mail: versona24@yandex.ru

Подписано в печать 20.07.2018 г. Дата выхода в свет 24.08.2018 г.

Формат 60×84/8, п.л. 9,5. Печать офсетная. Заказ № 563. Тираж 1000 экз.

Цена договорная. Производственно-практическое издание.

Фотография на 1-й стр. обложки Владимира Гуляева.

Редакционная коллегия

С. Н. Авдеев (Москва, Россия) – член-корр. РАН
В. В. Алямовский (Красноярск, Россия) – д. м. н., профессор
А. А. Визель (Казань, респ. Татарстан) – д. м. н., профессор
Ю. С. Винник (Красноярск, Россия) – д. м. н., профессор
М. Ю. Галактионова (Красноярск, Россия) – д. м. н., доцент
Ю. И. Гринштейн (Красноярск, Россия) – д. м. н., профессор
А. И. Грицан (Красноярск, Россия) – д. м. н., профессор
И. В. Демко (Красноярск, Россия) – д. м. н., профессор
Т. В. Докукина (Минск, Беларусь) – д. м. н., доцент
Н. В. Исаева (Красноярск, Россия) – д. м. н., профессор
В. В. Козлов (Москва, Россия) – к. м. н., доцент
Г. И. Лифшиц (Новосибирск, Россия) – д. м. н., доцент
В. Т. Манчук (Красноярск, Россия) – член-корр. РАН
Н. Н. Медведева (Красноярск, Россия) – д. м. н., профессор
А. Н. Наркевич (Красноярск, Россия) – к. м. н.
В. А. Невзорова (Владивосток, Россия) – д. м. н., профессор
О. Д. Остроумова (Москва, Россия) – д. м. н., профессор
А. А. Савченко (Красноярск, Россия) – д. м. н., профессор
А. Б. Салмина (Красноярск, Россия) – д. м. н., профессор
П. А. Самоотёсов (Красноярск, Россия) – д. м. н., профессор
Д. Б. Никитюк (Москва, Россия) – член-корр. РАН
Д. В. Черданцев (Красноярск, Россия) – д. м. н., профессор
Н. А. Шнайдер (Красноярск, Россия) – д. м. н., профессор
А. В. Шульмин (Красноярск, Россия) – д. м. н., доцент
В. Б. Цхай (Красноярск, Россия) – д. м. н., профессор

Редакционный совет

О. Л. Барбараш (Кемерово, Россия) – член-корр. РАН
А. N. Verkhatsky (Манчестер, Великобритания) – д. м. н., профессор
М. И. Воевода (Новосибирск, Россия) – член-корр. РАН
А. В. Говорин (Чита, Россия) – д. м. н., профессор
А. В. Калинин (Новосибирск, Россия) – д. м. н., профессор
Р. С. Карпов (Томск, Россия) – акад. РАН
А. Д. Куимов (Новосибирск, Россия) – д. м. н., профессор
Р. Д. Курбанов (Ташкент, Узбекистан) – д. м. н., профессор
И. О. Маринкин (Новосибирск, Россия) – д. м. н., профессор
В. А. Марков (Томск, Россия) – д. м. н., профессор
А. А. Модестов (Москва, Россия) – д. м. н., профессор
Р. Г. Оганов (Москва, Россия) – акад. РАН
В. П. Пузырев (Томск, Россия) – акад. РАН
А. В. Черных (Воронеж, Россия) – член-корр. РАН
А. Г. Чучалин (Москва, Россия) – акад. РАН
A. D. Ebert (Берлин, Германия) – д. м. н., профессор



Siberian Medical Review

July - August 2018 **4**(112)

The founders:

Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

Editor in Chief

Doctor of Medical Science, Professor I. P. Artyukhov

Deputy Chief Editors:

Doctor of Medical Science, Professor M. M. Petrova

Candidate of Medical Sciences I. A. Soloveva

The first issue of the journal "Siberian Medical Review" was published in 1918. It was the first medical journal in Siberia. At the beginnings of the journal were well-known persons of the clinical medicine, public health in Krasnoyarsk - V. M. Krutovsky, P. I. Mazharov, R. K. Peacock, P. N. Konovalov and others. The journal was revived in 2001 by the decision of the KrasSMA Academic Council.

The Journal is registered by the Federal Service for Supervision in the Sphere of Communications, Information Technologies and Mass Communications PI No. FS 77-38747 dated January 29, 2010.

The editorial office:

1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russia, 660022

Phone +7 391 220-06-28, fax +7 391 223-78-35

E-mail: rector@krasgmu.ru, sibmed-obozenie@yandex.ru

Subscription indexes in catalogs of the Russian Federation:

Media of Russia: annual - 79794, half-yearly - 41043.

Prepress and Printed in the workshops «Verso, LTD»

Address: 30k, A. Matrosova Str., Krasnoyarsk, Russia, 660079

Phone/fax: +7 391 235-04-89, e-mail: versona24@yandex.ru

Signed in printing 24.08.2018. Format 60+84/8, p.p. 9,5.

Offset printing. Ordering № 563. Print run 1000 copies.

The price is negotiable. Production and Practical Edition.

Photo on the front cover Vladimir Gulyaev.

Editorial Board

S. N. Avdeev (Moscow, Russia) – Corresponding Member of RAS
V. V. Alyamovskiy (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
A. A. Vizel (Kazan, Republic of Tatarstan) - Dr. Med. Sci., Professor
Yu. S. Vinnik (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
M. Yu. Galaktionova (Krasnoyarsk, Russia) – Dr. Med. Sci., Associate Professor
Yu. I. Grinshtein (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
A. I. Gritsan (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
I. V. Demko (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
T. V. Dokukina (Minsk, Belarus) - Dr. Med. Sci., Associate Professor
N. V. Isaeva (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
V. V. Kozlov (Moscow, Russia) – Cand. Med. Sci., Associate Professor
G. I. Lifshits (Novosibirsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Associate Professor
V. T. Manchuk (Krasnoyarsk, Russia) - Corresponding Member of RAS
N. N. Medvedeva (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
A. N. Narkevich (Krasnoyarsk, Russia) – Cand. Med. Sci.
V. A. Nevzorova (Vladivostok, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
O. D. Ostroumova (Moscow, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
A. A. Savchenko (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
A. B. Salmina (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
P. A. Samotysov (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
D. B. Nikityuk (Moscow, Russia) - Corresponding Member of RAS
D. V. Cherdantsev (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
N. A. Shnyder (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
A. V. Shulmin (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Associate Professor
V. B. Tskhay (Krasnoyarsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor

Editorial Advisory Board

O. L. Barbarash (Kemerovo, Russia) - Corresponding Member of RAS
A. N. Verkhatsky (Manchester, Great Britain) - Dr. Med. Sci., Professor
M. I. Voevoda (Novosibirsk, Russia) - Corresponding Member of RAS
A. V. Govorin (Chita, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
A. V. Kalinichenko (Novosibirsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
R. S. Karpov (Tomsk, Russia) - Acad. of RAS
A. D. Kuimov (Novosibirsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
R. D. Kurbanov (Tashkent, Uzbekistan) - Dr. Med. Sci., Professor
I. O. Marinkin (Novosibirsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
V. A. Markov (Tomsk, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
A. A. Modestov (Moscow, Russia) - Dr. Med. Sci., Professor
R. G. Oganov (Moscow, Russia) - Acad. of RAS
V. P. Puzyrev (Tomsk, Russia) - Acad. of RAS
A. V. Chernykh (Voronezh, Russia) - Corresponding Member of RAS
A. G. Chuchalin (Moscow, Russia) – Acad. of RAS
A. D. Ebert (Berlin, Germany) - Dr. Med. Sci., Professor

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Чуянова А. А., Понасенко А. В. Ассоциация полиморфизмов генов селективных и эндотелина-1 с развитием тромбоэмболии легочной артерии	5
Чулков В. С., Гаврилова Е. С., Чулков В. С., Минина Е. Е. Репродуктивное здоровье и кардиометаболический риск.....	13
Успенская Ю. А., Комлева Ю. К., Горина Я. В., Пожиленкова Е. А., Белова О. А., Салмина А. Б. Полифункциональность CD147 и новые возможности для диагностики и терапии.....	22
Шурыгина И. А., Шурыгин М. Г. Перспективы применения наночастиц металлов для целей регенеративной медицины.....	31

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Татаринцева М. П., Пузырёва Л. В., Мордык А. В., Руднева С. Н. Анализ заболеваемости туберкулезом в Омской области за 15-летний период	38
Меньшикова Л. В., Бабанская Е. Б., Бачюрина С. М. Перинатальные исходы и клиническая характеристика беременных с отягощенным акушерским анамнезом.....	46
Зыков М. В., Хрячкова О. Н., Каишалап В. В., Шибанова И. А., Барбараиш О. Л. Связь тестостерона с показателями минерально-костного обмена и метаболического синдрома у мужчин	53
Кужель Д. А., Матюшин Г. В., Савченко Е. Н., Сакович О. М. Функция левого предсердия при блокаде левой ножки пучка Гиса.....	60
Ерихова С. М. Суточный профиль артериального давления при артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких у работников, контактирующих с промышленными аэрозолями.....	69
Эвэрт Л. С., Бахшиева С. А., Потупчик Т. В., Боброва Е. И., Ахмельдинова Ю. Р. Рецидивирующие головные боли у детей и подростков с астеническим синдромом.....	76
Приходько М. Н., Приходько Л. О., Трофимова Н. П., Симонова Ж. Г. Особенности коронарного русла больных стабильной стенокардией с сочетанием <i>H. pylori</i> -ассоциированной гастродуоденальной патологией.....	83
Зубков Р. А., Расулов Р. И., Загайнов А. С., Барышников Е. С., Голодников М. А. Результаты применения приёма uncut-Roux при гастрэктомии.....	89
Анищенко В. В., Ковган Ю. М., Налбандян А. Г., Ким Д. А., Налбандян И. В. Комплексная оценка результатов эзофагокардиофундопластики при ахалазии кардии III–IV стадии	94

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Гладких Н. Н., Связов Е. А., Завадовский К. В., Баев А. Е., Горлова А. А., Васильцева О. Я., Бощенко А. А. Отхождение передней нисходящей артерии от легочного ствола у пожилой женщины. Возможности визуализации.....	102
Ваземиллер О. А., Васильева Е. М., Карпова Л. Н., Салмина А. Б., Емельянчик Е. Ю. Двухлетний катамнез ребенка с транзиторной ишемией миокарда в периоде новорожденности	107

ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

Первова О.В., Тахтобин Е.Г., Чипура А.О., Пирова А.Ш. К юбилею профессора Дмитрия Владимировича Черданцева	111
--	-----

CONTENTS

SCIENTIFIC REVIEWS

<i>Chuyanova A. A., Ponasenko A. V.</i> Association of selectin genes polymorphisms and endothelin-1 with the development of pulmonary embolism	5
<i>Chulkov V. S., Gavrilova E. S., Chulkov V. S., Minina E. E.</i> Reproductive health and cardiometabolic risk	13
<i>Uspenskaya Yu. A., Komleva Yu. K., Gorina Y. V., Pozhilenkova E. A., Belova O. A., Salmina A.B.</i> CD 147 polyfunctionality and new diagnostic and therapy opportunities	22
<i>Shurygina I. A., Shurygin M. G.</i> Perspectives of metal nanoparticles application for the purposes of regenerative medicine.....	31

ORIGINAL RESEARCH

<i>Tatarintseva M. P., Puzyryova L. V., Mordyk A. V., Rudneva S. N.</i> Analysis of tuberculosis morbidity in Omsk region for the 15-year period.....	38
<i>Menshikova L. V., Babanskaya E. B., Bachurina S. M.</i> Perinatal terminations and clinical characteristics of pregnant women with compromised obstetric history.....	46
<i>Zykov M. V., Hryachkova O. N., Kashtalap V. V., Shibanova I. A., Barbarash O. L.</i> Correlation of testosterone with mineral bone exchange indicators and metabolic syndrome in men	53
<i>Kuzhel D. A., Matyushin G. V., Savchenko E. N., Sakovich O. M.</i> Function of the left atrium with blockade of the left leg of a bunch of Gis	60
<i>Erikhova S. M.</i> Daily profile of arterial pressure in arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease in workers who contact industrial aerosols.....	69
<i>Evert L. S., Bakhshiyeveva S. A., Potupchik T. V., Bobrova E. I., Akhmeddinova Yu. R.</i> Recurrent headaches in children and adolescents with asthenic syndrome.....	76
<i>Prikhodko M. N., Prikhodko L. O., Trofimova N. P., Simonova Zh. G.</i> Peculiarities of coronary bed in patients with stable angina combined with H. Pylori-associated gastroduodenal pathology	83
<i>Zubkov R. A., Rasulov R. I., Zagajnov A. S., Baryshnikov E. S., Golodnikov M. A.</i> Results of uncut Roux application at gastrectomy	89
<i>Anishchenko V. V., Kovgan Y. M., Nalbandyan A. G., Kim D. A., Nalbandyan I. V.</i> Comprehensive estimation of the results of esophago-cardio-fundoplastics in stage III-IV achalasia cardia	94

CASES FROM PRACTICE

<i>Gladkikh N. N., Svyazov E. A., Zavadovsky K. V., Baev A. E., Gorlova A. A., Vasil'tseva O. Ya., Boshchenko A. A.</i> Anomalous origin of anterior descending artery from pulmonary artery in an elderly woman. Visualization possibilities	102
<i>Vazemiller O. A., Vasileva E. M., Karpova L. N., Salmina A. B., Emelianchik E. Iu.</i> Two-year catamnesis of a child with transient myocardial ischemia in neonatal period.....	107

ANNIVERSARIES

<i>Pervova O. V., Takhtobin E. G., Chipura A. O., Pirova A. Sh.</i> To the anniversary of professor Dmitry Vladimirovich Cherdantsev.....	111
---	-----



Научные обзоры / Scientific reviews

© ЧУЯНОВА А. А., ПОНАСЕНКО А. В.

УДК 616.131.-005.755.-151.5; 575.224.22.

DOI: 10.20333/2500136-2018-4-5-12

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ СЕЛЕКТИНОВ И ЭНДОТЕЛИНА-1 С РАЗВИТИЕМ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

А. А. Чуюнова, А. В. Понасенко

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово 650002, Российская Федерация

Резюме. В статье приведены данные обзора литературы фундаментальных и клинических исследований, посвященных молекулярным механизмам формирования эндотелиальной дисфункции при тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Несмотря на достаточное научное обоснование роли дискоординации функций клеток эндотелия при развитии тромботических процессов, молекулярно-генетические механизмы ее реализации изучены лишь с отдельных сторон. Среди биологически активных веществ, участвующих в поддержании сосудистого гомеостаза, акцентировано внимание на менее изученных предикторах ТЭЛА. Выявлены кандидатные молекулярно-генетические маркеры генов Е-селектина, Р-селектина и Эндотелина-1, имеющие научное обоснование для использования их в качестве прогностических факторов при ведении пациентов с ТЭЛА.

Ключевые слова: венозная тромбоэмболия, тромбоэмболия легочной артерии, эндотелиальная дисфункция, молекулы клеточной адгезии, селектины, эндотелин-1, одиночные нуклеотидные полиморфизмы.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Чуюнова АА, Понасенко АВ. Ассоциация полиморфизмов генов селектинов и эндотелина-1 с развитием тромбоэмболии легочной артерии. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(4):5-12. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-5-12

ASSOCIATION OF SELECTIN GENES POLYMORPHISMS AND ENDOTELIN-1 WITH THE DEVELOPMENT OF PULMONARY EMBOLISM

A. A. Chuyanov, A. V. Ponasenko

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo 650002, Russian Federation

Abstract. The article reviews the literature on fundamental and clinical studies devoted to the problems of molecular mechanisms of endothelial dysfunction formation of pulmonary embolism (PE). Despite the sufficient scientific justification of the role of discoordination of endothelial cell functions in the development of thrombotic processes, only some aspects of molecular genetic mechanisms of its realization have been studied. The main attention is paid to the less studied predictors of PE among the biologically active substances that are involved in the process of maintaining vascular homeostasis. Candidate molecular genetic markers of genes E- and P-selectin, Endothelin-1, with scientific substantiation for their use as prognostic factors while treating patients with PE, are revealed.

Key words: venous thromboembolism, pulmonary embolism, endothelial dysfunction, cell adhesion molecules, selectins, endothelin-1, single nucleotide polymorphisms.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Chuyanov AA, Ponasenko AV. Association of selectin genes polymorphisms and endothelin-1 with the development of pulmonary embolism. *Siberian Medical Review*. 2018;(4):5-12. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-5-12

Введение

Несмотря на значительные достижения современной медицины, тромбоэмболические заболевания остаются одной из ведущих причин инвалидизации и смертности населения в индустриально развитых странах и представляют, таким образом, серьезную медико-социальную проблему.

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является наиболее опасным осложнением венозной тромбоэмболии (ВТЭ), обусловленная окклюзией артериального русла легких тромботическими массами, формирующимися в венах большого круга кровообращения, правом предсердии, правом желудочке

сердца с наиболее частой фиксацией эмбола в бифуркациях сосудов легких [1]. ТЭЛА – одна из наиболее важных проблем современной клинической медицины и занимает третье место по частоте летальности от острых кардиоваскулярных заболеваний. Смертность при ТЭЛА, осложнившейся артериальной гипотензией, достигает 67 % и более даже в условиях проведения сердечно-легочной реанимации [2]. Риск неблагоприятного исхода в острой фазе варьирует в широких пределах в зависимости от клинической тяжести и наличия дисфункции правого желудочка, причем ранняя (30-дневная) смертность варьируется от 0,5 % гемодинамически стабильных, «пациентов с

низким риском», до более чем 20 % пациентов с кардиогенным шоком [3]. Более того, и что важно, риск смертности и заболеваемости, связанной с ТЭЛА, простирается далеко за пределы острой фазы заболевания. По данным исследования Focus, опубликованного в 2016 году, смертность пациентов после перенесенной ТЭЛА в течение трех лет составляет 30 % [2]. Довольно трудно оценить эпидемиологию ТЭЛА в силу ее частого асимптомного течения. Кроме того, в ряде случаев первой и единственной манифестацией ТЭЛА является внезапная смерть [4].

В последнее время существует мнение, что ТЭЛА является мультифакториальным заболеванием, в развитии которого значимую роль играют факторы неспецифического воспаления и эндотелиальной дисфункции (ЭД) [5].

Значение эндотелиальной дисфункции в патогенезе артериального тромбоза

Эндотелий представляет собой тонкий монослой эпителиальных клеток мезенхимального происхождения, отделяющий кровоток от более глубоких слоев стенки сосуда. Он выполняет не только барьерную функцию, но и является крупнейшим паракринным органом, играющим важную роль в поддержании сосудистого гомеостаза, тонуса и анатомической структуры сосудистой стенки. Эти функции эндотелия осуществляются за счет синтеза ряда биологически активных веществ, таких как оксид азота, простагландин, натрийуретический пептид, эндотелин-1, ангиотензин II, тромбоксан A₂, факторы роста и пролиферации сосудов (в том числе молекулы клеточной адгезии (САМ)) [6]. Первоначально под ЭД понимали лишь нарушение тонуса сосудов с преобладанием вазоконстрикции над вазодилатацией. В настоящее же время это понятие расширено и обозначает состояние эндотелия, сопровождающееся вазоконстрикцией и усиленной выработкой веществ, обладающих провоспалительными и протромботическими свойствами.

В частности, молекулы клеточной адгезии в нормальных условиях опосредуют взаимодействия матриксных клеток эндотелия и регулируют проницаемость сосудов. Адгезивная функция эндотелиальных клеток реализуется путем продукции селектинов, интегринов и иммуноглобулинов и других молекул межклеточной адгезии, которые участвуют в тромбообразовании на фоне атеросклеротического процесса, вызывая тяжелые осложнения в виде инфарктов миокарда, инсультов и тромбоэмболических осложнений [7]. Клеточные молекулы адгезии представляют собой вещества белковой природы, выраженные на клеточной поверхности всех тканей. Они функционируют как рецепторы, которые запускают внутриклеточные пути и участвуют в контроле основных жизненно важных процессов, таких как эмбриогенез,

миграция, клеточный рост и дифференцировка, гибель клеток, обеспечение взаимодействия клеток с окружающей средой [8].

Помимо их ключевой функции в физиологическом обеспечении целостности ткани, молекулы адгезии играют выдающуюся роль в различных патологических процессах, связанных с функционированием эндотелия и активацией лейкоцитов. При сердечно-сосудистых заболеваниях молекулы клеточной адгезии особенно вовлечены в атерогенез и прогрессирование атеросклеротической бляшки, инфаркт миокарда и реперфузионное повреждение, васкулопатию аллотрансплантата, миокардит, гипертрофическую миокардиопатию и незначительную роль в клапанных стенозах и кардиомиопатии и т. д. [7]. Сосудистый эндотелий играет ключевую роль в регуляции воспалительного ответа. Поверхностная экспрессия молекул адгезии изменяется в процессе воспаления. Таким образом, цитоадгезивные молекулы играют важную роль в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний [9], а их уровень может быть диагностическим маркером системного повреждения эндотелия.

Исследования последних лет существенно расширили наши представления о молекулярных механизмах формирования тромбофилических состояний [10-13]. Во многом это объясняется успехами в изучении такой фундаментальной составляющей эндогенного риска, как генетическая предрасположенность. Главным вектором этого поиска является концепция о полигенном характере предрасположенности к тромбозу, сформулированная в связи со значительной степенью вариабельности, т.е. полиморфизмом (SNP), генов практически всех компонентов гемостаза и постулирующая наличие в большинстве тромботических эпизодов сразу нескольких генетических факторов риска. Большинство исследователей к числу наследственных тромбофилических состояний относят лишь дефицит естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов С и S), а также мутации в генах факторов V (Лейденская мутация) и II. Мнение же о причастности к развитию ВТЭ множества других качественных или количественных дефектов системы гемостаза остается спорным [14]. Все это свидетельствует о необходимости продолжения исследований в области молекулярного патогенеза ТЭЛА с целью поиска новых генетических факторов риска этого заболевания.

В настоящее время основными классами известных молекул цитоадгезии являются интегрины, кадерины, селектины, члены суперсемейства генов иммуноглобулинов (IgSF), CD44.

Селектины являются лектинами, как связывающие трансмембранные гликопротеины, которые опосредуют начальное низкоаффинное взаимодействие

лейкоцитов и эндотелиальных клеток, которое проявляется при прокатывании (роллинге) лейкоцитов по стенке сосудов. Это временное связывание приводит к дальнейшей активации лейкоцитов и последующей адгезии фибробластов и трансэндотелиальной миграции лейкоцитов [15]. Существует три близких члена семейства селектинов: Е-селектин, L-селектин, Р-селектин. Каждый член содержит N-концевой лектиновый домен С-типа (домен распознавания углеводов), за ним следует мотив эпидермального фактора роста (EGF), варьирующееся количество коротких консенсусных повторов, сходных с таковыми в комплементарных регуляторных белках, трансмембранный домен и короткий цитоплазматический хвост.

Исследования с использованием химерных селектинов показывают, что оба домена лектина и EGF непосредственно участвуют в клеточной адгезии и могут определять специфический связующий лиганд [16]. В противоположность большинству других САМ, селектиновая роль строго ограничена взаимодействием между лейкоцитами и сосудистым эндотелием.

Е-селектин

Е-селектин представляет собой немембранный белок, кодируемый геном SELE, экспрессирующийся исключительно в активированных эндотелиальных клетках [16]. Ген SELE человека расположен на хромосоме 1q22-q25 и состоит из 12 экзонов. Е-селектин опосредует взаимодействие циркулирующих лейкоцитов в различных физиологических и патологических условиях. Связывая лейкоциты, Е-селектин способствует адгезии лейкоцитов на эндотелиальных клетках [17]. Е-селектин также участвует в активации внутриклеточных сигнальных путей, обеспечивающих трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов [18]. Разнообразные кардиохирургические процедуры вызывают полиорганные повреждения и стимуляцию эндотелия, которая приводит к гиперкоагуляции и высокому обороту Е-селектина и маркеров воспаления [19]. Кроме того, системный воспалительный ответ связан с усилением тенденции к развитию эндотелиальной дисфункции, пополнением лейкоцитов в местах повреждения тканей и активацией тромбоцитов. Так, самый высокий пик уровня Е-селектина наблюдается через 12 часов после шунтирования коронарной артерии (АКШ) и сохраняется до 3 дней [20]. Е-селектин был идентифицирован как важный регулятор образования тромбов и содержания фибрина в модели тромбоза у мышей. Масса тромбов у мышей дикого типа Е-селектина была в 3 раза выше, чем у мышей с нокаутом Е-селектина [21].

Известно несколько аллельных вариантов гена SELE, но мы рассмотрим лишь те из них, которые связаны с тромбозами. Так, S/A SNP (rs 5361) с заменой аминокислоты серина (Ser) на аргинин (Arg) в 128

позиции (Ser128Arg) связан с широким спектром нарушений, включая заболевание коронарных артерий, венозный тромбоз, ишемическое церебральное сосудистое заболевание, послеоперационный инфаркт миокарда, рестеноз после успешной коронарной ангиопластики, тяжесть атеросклеротического артериального заболевания, окклюзионное поражение периферических артерий и коронарная кальцификация [22, 23, 24, 25]. Кроме того, эндотоксин-индуцированная коагуляция, опосредуемая тканевым фактором, усиливается у людей, несущих S128R Е-селектиновый аллель [26]. Таким образом, можно предположить, что этот полиморфизм также может быть связан с увеличением частоты рецидивов ВТЭ после прекращения антикоагулянтной терапии у пациентов с предыдущим эпизодом ВТЭ. Так, в исследовании 585 пациентов с ВТЭ, Bernd Jilma et al. обнаружили, что у пациентов, гомозиготных по отношению к Arg, повышен риск преждевременного рецидива ВТЭ [24].

Следующий полиморфный сайт гена SELE представляет собой замену одного нуклеотида А>С (rs5361), приводящую к замещению аргинина (R) на серин (S) в положении 149 (S149R) внутри домена эпидермального фактора роста. Эта замена приводит к потере потребности Е-селектина в альфа-1-3-связанной фукозе, специфическому связыванию лиганда. С полиморфным сайтом S149R ассоциированы риски увеличения частоты осложнений после оперативного лечения сердечно-сосудистой патологии. На 152 пациентах было доказано, что аллель 149R ассоциируется с развитием периоперационного воспалительного ответа [27]. В исследовании Ewa Stępień et al. было обнаружено, что у носителей 149R аллеля SELE проведение аортокоронарного шунтирования оказывает значимое влияние на тромбоциты, отражающееся в увеличении их количества и усилении активации, а также сопровождается более высокими уровнями гликированного гемоглобина (bTG) в послеоперационном периоде, по сравнению с 149S гомозиготами [27]. Это явление также может быть связано с развитием ТЭЛА [29].

Р-селектин

Р-селектин представляет собой индуцибельный гранулярный мембранный белок, который экспрессируется на поверхности активированных тромбоцитов и эндотелиальных клеток и опосредует их взаимодействие с лейкоцитами. У человека ген SELP, который кодирует Р-селектин, расположен на хромосоме 1q21-q24 и состоит из 17 экзонов [30].

Р-селектин имеет молекулярную массу 140 кДа и хранится в специфических гранулах, которые присутствуют в тромбоцитах (α-гранулах) и эндотелиальных клетках (тела Weibel-Palade), откуда они могут быть быстро мобилизованы на поверхность клетки в от-

вет на различные воспалительные агенты, такие как тромбин, факторы комплемента, гистамина, свободные радикалы и цитокины [31]. Экспрессия Р-селектина на поверхности клеток обычно короткоживущая (в минутах), что делает ее идеальным кандидатом для опосредования ранних лейкоцитарно-эндотелиальных взаимодействий [16].

В целом активация Р-селектина, рассматриваемая как индикатор активации тромбоцитов, может индуцировать быструю клеточную транслокацию поверхности, приводящую к агрегации тромбоцитов и индукции прокоагулянтного состояния, а затем способствовать образованию микрососудистых тромбов. Это указывает на то, что Р-селектин может служить прямым и важным медиатором в развитии атероматозного поражения [32]. Хорошо известно, что патогенез атеросклероза включает важный воспалительный компонент, включающий рекрутирование и адгезию циркулирующих лейкоцитов к сосудистому эндотелию, как и в случае с ТЭЛА [33]. Myers et al. (2002, 2003) продемонстрировали достоверно более низкие массы тромбов у генетически модифицированных животных, у которых отсутствовали Р- и Е-селектины по сравнению с контрольными животными дикого типа, и показали, что высокие концентрации циркулирующего Р-селектина вызывают более крупные тромбы [34, 35]. Интересно, что ингибирование взаимодействия между Р-селектином и PSGL-1 ассоциировалось с сильным антитромботическим эффектом, уменьшало степень экспериментально индуцированного венозного тромбоза и способствовало лизису тромбов [36, 37].

Cihan Ay et al. обнаружили, что концентрации sP-селектина у пациентов с рецидивом ВТЭ значительно выше, чем у контрольных пациентов. У пациентов с рецидивом ВТЭ повышенная концентрация sP-селектина имела сходную или даже более важную роль, чем повышенная концентрация фактора VIII, гипергомоцистеинемия и мутация фактора V Leiden [10]. Высокие концентрации sP-селектина наблюдались при ишемической болезни сердца, атеросклерозе и остром ишемическом инсульте. Пациенты с венозной тромбоэмболией продемонстрировали увеличение концентрации sP-селектина сразу после острого события [38] и через несколько месяцев после ВТЭ [10].

Только в нескольких публикациях было рассмотрено отношение sP-селектина к ВТЭ. В исследовании лейденской тромбофилии, измерения sP-селектина в подгруппе из 89 пациентов выявили достоверно более высокие концентрации в крови у пациентов через 6 месяцев и более после острой тромбоэмболии, чем у контрольных пациентов [39].

Описано несколько вариантов гена Р-селектина (SELP), которые влияют на последовательность белка.

Один такой вариант, единичный нуклеотидный полиморфизм T/G SNP (rs 6136), который производит аминокислотную замену треонина (Thr) на пролин (Pro) в 715 позиции (Thr715Pro), стимулирует экспрессию и уровень секреции тромбоцитарного селектина [29, 40, 41]. Выявлено, что Pro715 последовательно ассоциируется с более низкими концентрациями sP-селектина в плазме. Из полученных данных в работе Cihan Ay et al. следует, что аллель Pro715 может иметь протективный эффект, обеспечивая защиту от увеличения концентрации sP-селектина, которая обычно наблюдается у гомозигот Thr 715 [10].

В исследовании J. A. Heit et al. (2011) A/G SNP (rs3917862) был ассоциирован с ВТЭ. Авторы доказали, что гаплотип, содержащий аллель T rs6025 F5 и аллель G rs3917862 SELP, связан с повышенным риском развития тромбоэмболических осложнений по сравнению с гаплотипом TA (rs6025-rs3917862) [11].

Эндотелин-1

Среди вышеперечисленных биологически активных веществ, участвующих в поддержании сосудистого гомеостаза стоит выделить эндотелин 1 (EDN1) – эндотелиальный вазоконстриктор.

Эндотелин-1 является мощным вазоконстрикторным пептидом, продуцируемым эндотелиальными и сосудистыми гладкомышечными клетками. Ген EDN1 локализован на хромосоме 6, занимает 5,5 kb и содержит 5 экзонов и 4 интрона. Вазоконстрикторный потенциал EDN1 в 10 раз выше, чем у ангиотензина II. Синтез EDN1 кодируется различными генами. Среди трех изоформ эндотелина (EDN1, -2 и -3) EDN1 является единственной изоформой, продуцируемой эндотелиальными клетками. Он был идентифицирован как ген-кандидат для сердечно-сосудистых заболеваний [42]. Кроме того, EDN1 является маркером коронарного атеросклероза и дисфункции эндотелия сосудов коронарного русла, нарушения функционирования печени, снижения функции почек. Высокие уровни EDN1 в плазме наблюдаются при различных состояниях: ишемии, после гемодиализа и сильной гипертензии, после трансплантации сердца, печени, почек и костного мозга.

Различные стимулы, такие как тромбин, медиаторы воспаления и гипоксия, увеличивают уровни EDN1, которые играют ключевую роль в регуляции сосудистой функции и действуют через гладкие мышцы, вызывая вазоконстрикцию, рост клеток и клеточную адгезию. Кроме того, полиморфный ген, кодирующий EDN1, повышает сосудистую реактивность при некоторых сосудистых расстройствах [43]. Однако, несмотря на это, роль EDN1 непосредственно в развитии венозных и артериальных тромбозов остается мало изученной.

Известно, что эндотелин регулирует уровень белковой РНК, уровни белка и активность ингибитора 1-активатора плазминогена, который ингибирует фибринолиз. Таким образом, более высокие концентрации EDN1 могут вызывать протромботическое состояние. Повышенный уровень EDN1 также был связан с каротидным атеросклерозом и бессимптомными цереброваскулярными поражениями у пациентов с гипертонической болезнью. Полиморфизм EDN T1370G расположен в 5-фланкирующей промоторной области гена и, следовательно, может участвовать в его дифференциальной транскрипционной регуляции и в увеличенном уровне EDN1. В. Kumari et al. (2016) выявили ассоциацию EDN T1370G с ВТЕ. В исследовании, проведенном на 133 пациентах и 164 здоровых людях, наблюдался большой процент пациентов, гомозиготных по 1370G аллелю, по сравнению с контролем. Среди пациентов, носители 1370G аллеля имели высокий риск развития тромбоэмболических осложнений, по сравнению с гомозиготами по 1370T [30].

Трансверсия G > T в положении 566 гена, вызывающая переход от Lys (K, лизин) к Asn (N, аспарагин) в кодоне 198 (K198N, rs3570), была связана с реактивностью артериального давления, индексом массы тела и концентрацией EDN1 в плазме. Предыдущие исследования показали, что носители аллеля T значительно увеличивают действие EDN1, что может привести к увеличению синтеза EDN1 и, таким образом, способствовать развитию ЭД и, как следствие, ТЭЛА [44]. G. Pousada с коллегами (2015) в своем исследовании подтвердил эти данные. Было также продемонстрировано, что пациенты, носители по крайней мере одного аллеля T полиморфизма K198N, имеют более высокую концентрацию в плазме EDN1 по сравнению с другими генотипами. В данном исследовании наиболее частым генотипом в контрольной группе был G/G, тогда как в группе пациентов – G/T [45].

Заключение

Таким образом, говоря о молекулярных механизмах ТЭЛА, следует отметить роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе тромбозов. Научные данные о причинно-следственных связях ТЭЛА и ЭД быстро накапливаются. Однако чтобы подтвердить мнение о том, что ассоциированные с лейкоцитами и эндотелиальными клетками биологически активные вещества, такие как эндотелины, селектины, являются критическими участниками сосудистой дисфункции и повреждения тканей, которые связаны с широким спектром воспалительных и сердечно-сосудистых заболеваний, требуются дальнейшие исследования. Кроме того, успехи в этой области научных изысканий в значительной степени обусловлены появлением новых иммунологических и молекулярно-биологических подходов к традиционным экспериментальным

стратегиям в отношении физиологии сердечно-сосудистой системы. Но, несмотря на большое число работ, посвященных изучению особенностей аллельного полиморфизма генов, кодирующих компоненты различных биохимических систем организма, четких представлений об их роли в патогенезе ЭД, в частности, у больных с ТЭЛА до сих пор нет.

В этой связи, наиболее перспективным для дальнейшей разработки диагностических панелей, а также эффективных схем лечения и профилактики эпизодов ТЭЛА представляется изучение взаимодействий между этими системами, в том числе, на генетическом уровне, с целью установления молекулярных механизмов ЭД, участвующих в возникновении и/или прогрессии тромботического процесса. Детальное понимание всех патогенетических механизмов формирования тромба при развитии ТЭЛА может предотвратить манифестацию заболевания или возможность рецидива. Такой персонифицированный подход к лечению жизнеугрожающего заболевания несомненно поможет продлить жизнь пациента и улучшить ее качество.

Литература / References

1. Кузнецов АБ, Бояринов ГА. Ранняя диагностика тромбоэмболии легочной артерии (обзор). Ссылка активна на 18.04.2017. [Kuznetsov AB, Boyarinov G A. Early diagnostics of pulmonary embolism (review). Accessed April 18, 2017. (In Russian)] <http://cyberleninka.ru/article/n/rannyaya-diagnostika-tromboembolii-legochnoy-arterii-obzor> (cited 2017 Apr 18)]
2. Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, Meyer G. Management of pulmonary embolism. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(8):976-990. DOI: [10.1016/j.jacc.2015.11.061](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.11.061)
3. Becattini C, Agnelli G, Lankeit M, Masotti L, Pruszczyk P, Casazza F, Vanni S, Nitti C, Kamphuisen P, Vedovati MC, De Natale MG, Konstantinides S. Acute pulmonary embolism: mortality prediction by the 2014 European Society of Cardiology risk stratification model. *European Respiratory Journal*. 2016;48(3):780-786. DOI: [10.1183/13993003.00024-2016](https://doi.org/10.1183/13993003.00024-2016)
4. Малышенко ЕС, Попов ВА, Хаес БЛ, Шукевич ДЛ, Плотников ГП, Херасков В Ю, Радивилко АС, Григорьев ЕВ, Барбараш ЛС. Алгоритм интенсивного лечения острых тромбоэмболий легочной артерии: акцент на инвазивность. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2015;(1):71-77. [Malyshenko ES, Popov VA, Haes BL, Shukevich DL, Plotnikov GP, Heraskov VY, Radivilko AS, Grigoryev EV, Barbarash LS. Algorithm of intensive care of acute pulmonary embolism: emphasis on the invasiveness. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2015;(1):71-77. (In Russian)] DOI: [10.17802/2306-1278-2015-1-71-77](https://doi.org/10.17802/2306-1278-2015-1-71-77)

5. Riva N, Bellesini M, Di Minno MN, Mumoli N, Pomero F, Franchini M, Fantoni C, Lupoli R, Brondi B, Borretta V, Bonfanti C, Ageno W, Dentali F. Poor predictive value of contemporary bleeding risk scores during long-term treatment of venous thromboembolism. A multicentre retrospective cohort study. *Thrombosis and Haemostasis*. 2014;112(3):511–21. DOI: 10.1160/TH14-01-0081
6. Марков ХМ. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия. *Кардиология*. 2005;(12):62–72. [Markov HM. Molecular mechanisms of vascular endothelial dysfunction. *Kardiologiya*. 2005;(12):62–72. (In Russian)]
7. Hope SA, Meredith IT. Cellular adhesion molecules and cardiovascular disease. Part I. Their expression and role in atherogenesis. *International Medicine Journal*. 2003;33(8):380–386.
8. Golias C, Tsoutsis E, Matziridis A, Makridis P, Batistatou A, Charalabopoulos K. Review. Leukocyte and endothelial cell adhesion molecules in inflammation focusing on inflammatory heart disease. *In Vivo*. 2007;21(5):757–69.
9. Borowska K, Jedrych B, Czerny K, Zabielski S. The role of integrins in the physiologic and pathogenic processes. *Polski Merkuriusz Lekarski*. 2006;21(124):362–366.
10. Ay C, Jungbauer L, Sailer T, Tengler T, Koder S, Kaidler A, Panzer S, Quehenberger P, Mannhalter C, Pabinger I. High concentrations of soluble P-selectin are associated with risk of venous thromboembolism and the P-selectin Thr715 variant. *Clinical Chemistry*. 2007;53(7):1235–43. DOI: 10.1373/clinchem.2006.085068
11. Heit JA, Cunningham JM, Petterson TM, Sebastian MS, Armasu M, Rider DN, Andrade M. Genetic variation within the anticoagulant, procoagulant, fibrinolytic and innate immunity pathways as risk factors for venous thromboembolism. *Thrombosis and Haemostasis*. 2011;9(6):1133–1142. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04272.x
12. Yadav U, Mahemuti A, Hu X, Abudurehman K, Xia Y, Tang B, Upur H. Single nucleotide polymorphisms in interleukin-6 and their association with venous thromboembolism. *Molecular Medicine Reports*. 2015;11(6):4664–4670. DOI: 10.3892/mmr.3248
13. Полякова АП, Шмелева ВМ, Блинов МН, Солдатенков ВЕ, Каргин ВД, Папаян ЛП, Капустин СИ. Роль полиморфизма генов провоспалительных цитокинов в развитии венозного тромбоэмболизма у лиц молодого возраста. *Медицинская иммунология*. 2014;16(2):155–164. [Polyakova AP, Shmeleva VM, Blinov MN, Soldatenkov BE, Kargin VD, Papayan LP, Kapustin SI. Role of pro-inflammatory cytokine gene polymorphisms in patients with early onset venous thromboembolism. *Medical Immunology*. 2014;16(2):155–164. (In Russian)]
14. Демьяненко АВ, Капустин СИ, Сорока ВВ, Чечулов ПВ Роль генетического полиморфизма компонентов плазменного звена гемостаза в патогенезе венозного тромбоэмболизма (обзор литературы). *Гематология*. 2013;(14):819–844. [Demjanenko AV, Kapustin SI, Soroka VV, Chechulov PV. The role of genetic polymorphism in plasma hemostasis components in the pathogenesis of venous thromboembolism (literature review). *Gematologiya*. 2013;(14):819–844. (In Russian)]
15. Chavakis T, Orlova V. The role of junctional adhesion molecules in interactions between vascular cells. *Methods Molecular Biology*. 2006;(341):37–50. DOI:10.1385/1-59745-113-4:37
16. Golias C, Batistatou A, Bablekos G, Charalabopoulos A, Peschos D, Mitsopoulos P, Charalabopoulos K. Physiology and pathophysiology of selectins, integrins, and IGSF cell adhesion molecules focusing on inflammation. A paradigm model on infectious endocarditis. *Cell Communication & Adhesion*. 2011;18(3):19–32. DOI: 10.3109/15419061.2011.606381
17. Jubeli E, Moine L, Vergnaud-Gauduchon J, Barratt G E-selectin as a target for drug delivery and molecular imaging. *Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society*. 2012;158(2):194–206. DOI:10.1016/j.jconrel.2011.09.084
18. van Buul JD, Hordijk PL. Endothelial adapter proteins in leukocyte transmigration. *Thrombosis and Haemostasis*. 2009, 101(4):649–655. DOI:10.1160/TH08-11-0714
19. Parolari A, Camera M, Alamanni F, Naliato M, Polvani GL, Agrifoglio M, Brambilla M, Biancardi C, Mussoni L, Biglioli P, Tremoli E. Systemic inflammation after on-pump and off-pump coronary bypass surgery: a one-month followup. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2007;84(3):823–828. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2007.04.048
20. Lehle K, Preuner JG, Vogt A, Rupprecht L, Keyser A, Kobuch R, Schmid C, Birnbaum DE. Endothelial cell dysfunction after coronary artery bypass grafting with extracorporeal circulation in patients with type 2 diabetes mellitus. *European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2007;32(4):611–6. DOI: 10.1016/j.ejcts.2007.06.027
21. Myers D Jr, Farris D, Hawley A, Wroblewski S, Chapman A, Stoolman L, Knibbs R, Strieter R, Wakefield T. Selectins influence thrombosis in a mouse model of experimental deep venous thrombosis. *The Journal of Surgical Research*. 2002;108(2):212–21.
22. Andreotti F, Porto I, Crea F, Maseri A. Inflammatory gene polymorphisms and ischaemic heart disease: review of population association studies. *Heart*. 2002;87(2):107–112.
23. Flex A, Gaetani E, Papaleo P, Straface G, Proia AS, Pecorini G, Tondi P, Pola P, Pola R. Proinflammatory genetic profiles in subjects with history of ischemic stroke. *Stroke*. 2004;35(10):2270–2275. DOI:10.1161/01.STR.0000140740.19421.fe

24. Jilma B, Kovar FM, Hron G, Endler G, Marsik CL, Eichinger S, Kyrle PA. Homozygosity in the single nucleotide polymorphism Ser128Arg in the E-selectin gene associated with recurrent venous thromboembolism. *Archives of Internal Medicine journal*. 2006;166(15):1655-1659. DOI:10.1001/archinte.166.15.1655
25. Podgoreanu MV, White WD, Morris RW, Mathew JP, Stafford-Smith M, Welsby IJ, Grocott HP, Milano CA, Newman MF, Schwinn DA. Perioperative genetics and safety outcomes study (PEGASUS) investigative team: inflammatory gene polymorphisms and risk of postoperative myocardial infarction after cardiac surgery. *Circulation*. 2006;114(1):I275-I281. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.001032
26. Jilma B, Marsik C, Kovar F, Wagner OF, Jilma-Stohlawetz P, Endler G. The single nucleotide polymorphism Ser128Arg in the E-selectin gene is associated with enhanced coagulation during human endotoxemia. *Blood*. 2005;105(6):2380-2383. DOI: 10.1182/blood-2004-09-3752
27. Stepień E, Wypasek E, Krawczyk S. The E-selectin (S149R) gene polymorphism is involved with increase in C-reactive protein levels after coronary by-pass grafting. International conference held at the European Society for Clinical Investigation: 2009 April 1-4; Frankfurt am Main, Germany. *European Journal of Clinical Investigation*. 2009;39(10):11-14.
28. Stepień E, Krawczyk S, Kapelak B, Sobczynski R, Stolinski J, Wypasek E, Undas A, Sadowski J. Effect of the E-selectin gene polymorphism (S149R) on platelet activation and adverse events after coronary artery surgery. *Archives of Medical Research*. 2011;42(5):375-81. DOI: 10.1016/j.arcmed.2011.07.007
29. Barbaux SC, Blankenberg S, Rupprecht HJ, Francomme C, Bickel C, Hafner G, Nicaud V, Meyer J, Cambien F, Tiret L. Association between P-Selectin gene polymorphisms and soluble P-Selectin levels and their relation to coronary artery disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2001;21(10):1668-1673. DOI: 10.1161/hq1001.097022.
30. Kumari B, Prabhakar A, Sahu A, Chatterjee T, Tyagi T, Gupta N, Nair V, Ashraf MZ. Endothelin-1 Gene Polymorphism and Its Level Predict the Risk of Venous Thromboembolism in Male Indian Population. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2017;23(5):429-437. DOI: 10.1177/1076029616661416
31. van Gils JM, Zwaginga JJ, Hordijk PL. Molecular and functional interactions among monocytes, platelets, and endothelial cells and their relevance for cardiovascular diseases. *Journal of Leukocyte Biology*. 2009;85(2):195-204. DOI: 10.1189/jlb.0708400
32. Lievens D, von Hundelshausen P. Platelets in atherosclerosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*. 2011;106(5):827-838. DOI: 10.1160/TH11-08-0592
33. Motawi T, Shaker O, Taha N, Abdel Raheem M. Genetic variations in E-selectin and ICAM-1: relation to atherosclerosis. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2012;8(6):381-389. DOI: 10.12659/MSM.882908
34. Myers D, Wroblewski S, Londy F, Fex B, Hawley A, Schaub R, Wakefield TW. New and effective treatment of experimentally induced venous thrombosis with anti-inflammatory rPSGL-Ig. *Thrombosis and Haemostasis*. 2002;87(3):374-82.
35. Myers DD, Hawley AE, Farris DM, Wroblewski SK, Thanaporn P, Schaub RG. P-selectin and leukocyte microparticles are associated with venous thrombogenesis. *Journal of Vascular Surgery*. 2003;38(5):1075-89. DOI: 10.1016/S0741-5214(03)01033-4
36. Eppihimer MJ, Schaub RG. P-selectin-dependent inhibition of thrombosis during venous stasis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2000;20(11):2483-8.
37. Myers DD Jr, Rectenwald JE, Bedard PW, Kaila N, Shaw GD, Schaub RG. Decreased venous thrombosis with an oral inhibitor of P selectin. *Journal of Vascular Surgery*. 2005;42(2):329-36. DOI: 10.1016/j.jvs.2005.04.045
38. Rectenwald JE, Myers DD Jr, Hawley AE, Longo C, Henke PK, Guire KE, Schmaier AH, Wakefield TW. D-dimer, P-selectin, and microparticles: novel markers to predict deep venous thrombosis: a pilot study. *Thrombosis and Haemostasis*. 2005;94(6):1312-7. DOI: 10.1160/TH05-06-0426
39. Blann AD, Noteboom WM, Rosendaal FR. Increased soluble P-selectin levels following deep venous thrombosis: cause or effect? *British Journal of Haematology*. 2000;108(1):191-3.
40. Volcik KA, Ballantyne CM, Coresh J, Folsom AR, Wu KK, Boerwinkle E. P-selectin Thr715Pro polymorphism predicts P-selectin levels but not risk of incident coronary heart disease or ischemic stroke in a cohort of 14595 participants: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Atherosclerosis*. 2006;186(1):74-9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.07.010
41. Carter AM, Anagnostopoulou K, Mansfield MW, Grant PJ. Soluble P-selectin levels, P-selectin polymorphisms and cardiovascular disease. *Thrombosis and Haemostasis*. 2003;1(8):1718-23.
42. Treiber FA, Barbeau P, Harshfield G, Kang H-S, DM Pollock, Pollock JS, Snieder H. Endothelin-1 gene LYS198ASN polymorphism and blood pressure reactivity. *Hypertension*. 2003;42(4):494-499. DOI: 10.1161/01.HYP.0000091266.41333.15
43. Vilas-Boas W, Figueiredo CVB, Pitanga TN, Carvalho MOS, Santiago RP, Santana SS, Guarda CC, Zanette AMD, Cerqueira BAV, Gonçalves MS. Endothelial Nitric Oxide Synthase (-786T>C) and Endothelin-1 (5665G>T) Gene Polymorphisms as Vascular Dysfunction Risk Fac-

tors in Sick Cell Anemia. *Gene Regulation and Systems Biology*. 2016;(10):67–72. DOI:10.4137/GRSB.S38276

44. Jin JJ, Nakura J, Wu Z, Yamamoto M, Abe M, Tabara Y, Yamamoto Y, Igase M, Kohara K, Miki T. Association of endothelin-1 gene variant with hypertension. *Hypertension*. 2003;41(1):163–7.

45. Pousada G, Balloirac A, Vilarinod C, Valverde D. K198N polymorphism in the EDN1 gene in patients with pulmonary arterial hypertension. *Medicina Clínica*. 2015;144(8):348–352. DOI: 10.1016/j.medcli.2013.11.037

Сведения об авторах

Чуянова Анна Александровна, к.б.н., младший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6; тел.: +7(384) 2644156; e-mail: mog-anna@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3010-1895>

Понасенко Анастасия Валерьевна, заведующая лабораторией геномной медицины, к.б.н., Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6; тел.: +7(384)2644156; e-mail: ponaav@kemcardio.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3002-2863>

Author information

Anna A. Chuyanov, Junior Researcher, Cand. Biol. Sci., Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnoviy blvd, Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +7(384)2644156; e-mail: mog-anna@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3010-1895>

Anastasiya V. Ponasenko, Head of the laboratory of genomic medicine, Cand. Biol. Sci., Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnoviy blvd, Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +7(384)2644156; e-mail: ponaav@kemcardio.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3002-2863>

Поступила 22.06.2017 г.

Принята к печати 05.04.2018 г.

Received 22 June 2018

Accepted for publication 05 April 2018

© ЧУЛКОВ В. С., ГАВРИЛОВА Е. С., ЧУЛКОВ В. С., МИНИНА Е. Е.

УДК: 618.1+616.12-008.9

DOI: 10.20333/2500136-2018-4-13-21

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ И КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЙ РИСК

В. С. Чулков, Е. С. Гаврилова, В. С. Чулков, Е. Е. Минина

Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск 454092, Российская Федерация

Резюме. В статье приводится обзор исследований, изучавших влияние макро- и микронутриентов на состояние репродуктивного здоровья и их потенциальное влияние на последующий кардиометаболический риск, начиная с внутриутробного развития. Уникальность действия, биологические эффекты и синергизм или антагонизм макро- и микронутриентов определяют их взаимосвязь с другими регуляторами репродуктивной функции всего организма. Представляется значимой компенсация дефицита макро- и микронутриентов, являющейся важной профилактической и лечебной опцией в рамках современных стратегий, направленных на улучшение репродуктивного здоровья. Одним из перспективных направлений, позволяющих решать эту проблему общественного здоровья, является обогащение продуктов питания витаминами и микроэлементами.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, кардиометаболический риск, фолиевая кислота, дефицит магния, мио-инозитол, витамин D, пороки развития.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Чулков ВС, Гаврилова ЕС, Чулков ВС, Минина ЕЕ. Репродуктивное здоровье и кардиометаболический риск. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(4):13-21. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-13-21

REPRODUCTIVE HEALTH AND CARDIOMETABOLIC RISK

V. S. Chulkov, E. S. Gavrilova, V. S. Chulkov, E. E. Minina

South Ural State Medical University, Chelyabinsk 454092, Russian Federation

Abstract. The article contains a review of the research works, studying the influence of macro- and micronutrients on the state of reproductive health and their potential impact on subsequent cardiometabolic risk, starting from prenatal development. Unique actions, biological effects and synergism or antagonism of macro- and micronutrients determine their correlation with other regulators of reproductive function of the whole organism. It is significant to compensate the deficit of macro- and micronutrients, which are important preventive and curative options in the framework of modern strategies, aimed at improving the reproductive health. One of the promising areas, that allow to solve the problem of public health, is the enrichment of food with vitamins and microelements.

Key words: reproductive health, cardiometabolic risk, folic acid, magnesium deficiency, myo-inositol, vitamin D, abnormalities.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Chulkov VS, Gavrilova ES, Chulkov VS, Minina EE. Reproductive health and cardiometabolic risk. *Siberian Medical Review*. 2018;(4):13-21. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-13-21

Актуальность темы. Во всем мире инициативы в области репродуктивного здоровья нацелены на решение комплекса экономических и социально-демографических мероприятий, направленных на улучшение состояния здоровья, медицинское обслуживание населения и устранение факторов, связанных с повышенным риском заболеваемости и смертности вследствие репродуктивных событий в течение всей жизни. Ежегодно во всем мире умирают почти 300 000 женщин и четыре миллиона детей в течение первого месяца жизни из-за причин, связанных с беременностью [1-3]. В дополнение к этому 10-20 миллионов женщин страдают от физических и/или умственных расстройств, связанных с осложнениями беременности [4]. Большинство этих случаев смерти, заболеваемости и инвалидности можно было бы предотвратить с помощью своевременных медицинских мероприятий, включая предупреждение ранней и нежелательной беременности. Более 50 % женщин в развивающихся странах могли бы избежать беременно-

сти, используя современные методы контрацепции. К сожалению, до сих пор более двадцати миллионов женщин ежегодно делают аборт [5]. Экономическое бремя данной проблемы определяется ежегодными вложениями около сотни миллионов долларов [6].

Понятие «репродуктивное здоровье» получило распространение в мире в 1980-х годах и своим содержанием тесно связано с правом женщин и мужчин на охрану здоровья, в том числе в сфере репродуктивной системы, и здоровый образ жизни [7].

По определению ВОЗ, «репродуктивное здоровье - это состояние физического, духовного и социального благополучия, а не просто отсутствие заболевания или немоци во всем, что касается репродуктивной системы организма и ее нормального функционирования». Репродуктивное здоровье можно понимать, как совокупность результатов, которое определяется с помощью системы взаимодействующих индивидов: девочек-подростков, женщин, их мужчин и семей, медицинских работников, а также других общественных

представителей. Лица в пределах этой кооперации должны постоянно делать выбор и принимать решения, которые влияют на репродуктивные исходы [8].

В настоящее время не вызывает сомнения важная роль макро- и микроэлементов в регуляции многообразных функций всего организма. Они участвуют в регуляции синтеза ферментов, гормонов, витаминов и многих белков [9].

Беременность – особое состояние, при котором женщина ответственна не только за свое собственное здоровье, но и за здоровье и благополучие будущего ребенка. Во время внутриутробного развития закладывается фундамент здоровья человека на всю жизнь. Нормальное потребление витаминов обуславливает снижение окислительных процессов в организме, поддерживает маточно-плацентарную систему, предотвращает формирование врожденных пороков развития [10, 11]. Дефицит потребления витаминов и минеральных веществ матерью может сказаться на развитии и заболеваемости ребенка в будущем. Согласно данным Института Медицины США, во время беременности потребность в витаминах и микроэлементах возрастает до 185 % по сравнению с небеременными женщинами. Например, потребность в фолиевой кислоте увеличивается на 150 %, в витамине В2 – на 127 %, в железе – на 146 % [12].

Первое десятилетие XXI века благодаря данным доказательной медицины ответило на ключевой вопрос нутрициологии о значимости фолатов для здоровья организма человека вне зависимости от гендерной принадлежности [13]. Дефицит фолатов стимулируют пластические процессы во всех органах, особенно эритро-, лейко- и тромбопоэз. Следовательно, нарушения метилирования ДНК вследствие дефицита фолатов будут приводить к замедлению роста одних типов клеток или, наоборот, к гиперпролиферации других типов клеток. Эти нарушения будут негативно влиять на внутриутробное развитие плода и могут привести к самым различным порокам развития [11].

Главная опасность фолиевого дефицита при беременности – дефекты нервной трубки (ДНТ) у потомства. Дефекты нервной трубки, присутствующие в виде широкого спектра фенотипов и этиологии, являются многофакторными с большим количеством неясных генетических компонентов, внешних факторов окружающей среды и их взаимодействия. Самые распространенные формы – анэнцефалию и расщелину позвоночника (spina bifida) ежегодно фиксируют у 300 000 новорожденных во всем мире. Ряд систематических обзоров и метаанализов рандомизированных клинических исследований четко продемонстрировали снижение ДНТ, как минимум, на 70 % при использовании фолатных добавок в критический период до и после зачатия [14, 15]. Коварство этих нарушений

связано с тем, что нейруляция завершается в течение первых 28 дней внутриутробного развития. Женщина в этот период может даже не подозревать о грядущем материнстве. Исходя из этого очевидно, что профилактический прием фолатов необходимо начать заблаговременно (оптимально 3 месяца до зачатия) для достижения их достаточной концентрации в крови к периоду нейруляции [16]. Клинические исследования также показали, что важным маркером осложнений беременности и ее неблагоприятного исхода служит гомоцистеин. Гипергомоцистеинемия сопряжена со значительным риском ДНТ и низкой массой тела новорожденного. Кроме того, более низкое содержание фолатов в крови матери коррелирует с преждевременными родами, а более высокие концентрации гомоцистеина – с преэклампсией [17]. Очевидно, что данная проблема потенциально может быть связана и с дефицитом других микроэлементов, важных для благоприятного исхода беременности.

Прекоцепционное и гестационное применение фолатов достоверно уменьшает риск не только врожденных пороков развития плода (ДНТ, пороков сердечно-сосудистой и мочевыделительной системы, расщелины верхнего неба, дефектов конечностей, больших артерий, пупочной грыжи и даже синдрома Дауна), но и вероятность привычного невынашивания беременности, неразвивающейся беременности, преждевременных родов, преэклампсии, хронической плацентарной недостаточности и рождения маловесных детей. Нехватка фолатов в организме беременной ассоциирована с нарушениями развития речи у ребенка в последующем. Кроме того, достоверно доказана связь фолиевого дефицита у матери и риска аутизма, а также онкологических заболеваний у ее потомства [14].

У мужчин фолиевая кислота дополнительно влияет на количество и генетическое качество сперматозоидов, для продукции которых также необходимы нуклеиновые кислоты и белок. Регулярное употребление высоких доз фолиевой кислоты препятствует анеуплоидии и образованию дефектных сперматозоидов с добавочными хромосомами, либо их нехваткой. По статистике, в сперме здоровых мужчин в среднем присутствует около 4% сперматозоидов с аномальным числом хромосом. Анеуплоидия может быть причиной бесплодия, выкидышей и рождения детей с такими заболеваниями, как синдромы Дауна и Кляйнфельтера. Ученые из Калифорнийского университета собрали информацию о пищевом рационе и употреблении витаминных добавок у 89 здоровых некурящих мужчин. Исследователи пришли к выводу, что потребление высоких доз фолиевой кислоты препятствует анеуплоидии. У мужчин, принимавших наибольшее количество витамина В9 (от 722 до 1150

мкг в день), анеуплоидию регистрировали на 20-30 % реже, чем в группе с низким уровнем потребления фолатов. В связи с этим, мужчинам детородного возраста в период планирования зачатия ребенка рекомендовано не менее 3 месяцев принимать фолиевую кислоту [14].

Патогенетически дефицит фолиевой кислоты связан с гипергомоцистеинемией. В основе развития инсультов и инфаркта миокарда чаще всего лежат атеросклеротические процессы сосудистых стенок, с которыми, как показали работы последних 15 лет, связан повышенный уровень гомоцистеина в крови. D. Djuric et al. в 2008 году установили, что регулярный прием фолиевой кислоты (в дозе около 200 мкг/сут) значительно снижает его содержание в крови и сокращает ежегодную смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [18]. Согласно метаанализу 2012 года, объединившему результаты рандомизированных клинических исследований с участием 58 804 пациентов, прием фолиевой кислоты снижает риск инсульта [19]. По данным других исследователей, прием уменьшает вероятность парезов, параличей и заболеваний сердечно-сосудистой системы у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и сочетанием хронических заболеваний почек с утолщением комплекса интима-медиа сонных артерий [20-22]. Так, результаты исследования, проведенного среди 93 803 молодых женщин 27-44 лет в США, показали, что потребление 800 мкг/сут фолатов по сравнению с 200 мкг/сут и менее достоверно снижало риск АГ на 45 % (отношение шансов – 0,55; 0,32-0,94; $p=0,03$) [23].

В регуляции репродуктивных процессов, как у женщин, так и у мужчин очень важную роль играет витамин D [24]. Данный факт обусловлен тем, что рецепторы витамина D представлены в овариальной ткани, эндометрии, фаллопиевых трубах, также как и в децидуальной оболочке и плаценте. Витамин D участвует в стероидогенезе и, по данным ряда исследований, включен в патофизиологию некоторых заболеваний у женщин репродуктивного возраста, которые подвергаются процедурам вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [25]. Обеспеченность населения РФ витамином D признается очень низкой, особенно в Северных регионах, в зонах мегаполисов и экологически неблагоприятных районах. Недостаточность витамина D у взрослых чаще всего обусловлена недостаточностью инсоляции и потреблением высокоуглеводистой пищи, не сбалансированной по соотношению в ней кальция, фосфора и магния [26].

Систематический обзор, куда вошло 290 проспективных когортных рандомизированных исследований, отразил влияние уровня витамина D на 172 основных физиологических показателя здоровья человека, связанные с риском различных возраст-ас-

социированных заболеваний. Дефицит витамина D является маркером плохого состояния здоровья, независимо от того, является ли этот дефицит фактической причиной ухудшения данного показателя здоровья или ассоциирован с другими факторами [27].

Последние эпидемиологические и экспериментальные данные [28-32] показали, что низкий уровень витамина D тесно связан с высоким риском общей смертности, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний (в основном рак молочной железы, рак предстательной железы и толстой кишки), саркопении (дефицит мышечной массы), ожирения, метаболического синдрома, а также инсулинорезистентности и сахарного диабета 1-го и 2-го типа у взрослых людей. Несмотря на свою важную роль витамина D в гомеостазе костей, развитии головного мозга и модуляции иммунной системы, его влияние в период антенатального развития до сих пор плохо изучено, что вероятнее всего связано с отсутствием стандартизации пороговых значений традиционных биомаркеров. В одном систематическом обзоре было показано, что женщины с концентрацией 25-гидроксивитамина D ($25(\text{ОН})\text{D}$) < 50 нмоль/л при беременности имеют повышенный риск развития преэклампсии, гестационного сахарного диабета, преждевременных родов и рождения маловесных детей [33].

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является наиболее распространенным эндокринным заболеванием среди женщин репродуктивного возраста. СПКЯ характеризуется повышенной секрецией андрогенов яичниками и надпочечниками, симптомами гиперандрогенизма, резистентностью к инсулину, повышенному риску развития диабета 2-го типа, нарушением менструации и репродуктивной функции женщин [34]. Исследования, касающиеся обеспеченности витамином D у пациенток с СПКЯ, показали прямую связь между уровнем витамина и метаболическими нарушениями, резистентностью к инсулину, повышением индекса массы тела, количеством триглицеридов, общего тестостерона и дегидроэпиандростерона в крови [35-37].

СПКЯ существенно повышает риск гиперплазии эндометрия, инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа, ожирения, дислипидемии, рака молочной железы, гипертонии, тромбоэмболии вследствие повышения свертываемости крови (и, следовательно, риска таких заболеваний, как инфаркт миокарда и инсульт), в том числе в молодом возрасте [38-40].

Перспективным направлением в профилактике и терапии СПКЯ является использование мио-инозитола – микронутриента, которому часто не уделяется достаточного внимания в нутритивной поддержке репродуктивного здоровья [41]. Важность мио-инозитола для регуляции физиологического протекания

широкого круга процессов в организме человека была установлена в результате систематического анализа более чем 37 000 публикаций по мио-инозитолу [42]. Основной функцией мио-инозитола и его производных является участие во внутриклеточной передаче сигнала и обеспечении функционирования таких важнейших рецепторов, как рецепторы инсулина, репродуктивных гормонов, факторов роста, катехоламинов и др. Более половины инозитолзависимых белков необходимы для поддержки функционирования сердечно-сосудистой системы, иммунитета и центральной нервной системы. Мио-инозитол является важным синергистом фолатов и других витаминов (В₅, РР) и минералов (кальций, магний).

Гиперинсулинемия причинно связана с СПКЯ, так что при преодолении гиперинсулинемии становится возможной коррекция эндокринных и репродуктивных нарушений [43-46]. Являясь так называемыми вторичными сигналами, производные мио-инозитола совместно с ионами кальция и магния осуществляют передачу сигнала по внутриклеточному каскаду от инсулинового рецептора. Каскад инсулинового рецептора представляет собой совокупность специфических белков и других молекул (в том числе производных мио-инозитола), последовательно активирующих друг друга после связывания инсулина с его рецептором. В результате эти внутриклеточные процессы приводят к повышению экспрессии транспортера глюкозы, иницируют процессы адсорбции рецептора инсулина, стимулируют переработку углеводов и жиров для поддержания энергетического метаболизма клетки [47]. Эти реакции клетки на связывание инсулина со своим рецептором принципиально необходимы для снижения риска инсулинорезистентности, диабета, избыточного веса и ожирения.

Мио-инозитол также необходим для профилактики пороков развития плода у пациенток, резистентных к фолиевой кислоте, в том числе для профилактики ДНТ [48, 49]. Пилотное двойное слепое рандомизированное клиническое исследование инозитола было проведено в Соединенном Королевстве в период с 2009 по 2013 год для того, чтобы оценить преимущества его добавления к фолиевой кислоте. В исследовании PONTI (Prevention Of Neural Tube defects by Inositol) включались женщины, имевшие один и более дефектов нервной трубки в анамнезе. Дизайн исследования включал рандомизацию равного числа беременных женщин с инозитолом (1 г в день) и фолиевой кислотой (5 мг в день) и группы плацебо с монотерапией фолиевой кислотой. Среди 99 женщин, включенных в исследование, 47 согласились быть рандомизированными. Большинство рандомизированных женщин (46 из 47) имели неблагоприятный исход предыдущей беременности (31 – spina bifida и

15 – анэнцефалию; одна женщина имела две предыдущие беременности с анэнцефалией). Среди 14 установленных беременностей в группе с инозитолом и фолиевой кислотой все дети родились без ДНТ. В то же время, среди 19 беременностей в группе плацебо с фолиевой кислотой, 18 закончились успешно, а у одного плода была диагностирована анэнцефалия при ультразвуковом исследовании [49].

В контексте профилактики ДНТ результаты недавних исследований представляются обнадеживающими, но в настоящее время эти исследования недостаточны, чтобы постулировать значимый протективный эффект инозитола. В то же время исследования для первичной профилактики ДНТ не проводились, что, в свою очередь, может определять потенциальные преимущества его применения для первичной профилактики фолат-зависимых пороков развития.

По данным многочисленных исследований, дефицит магния оказывает негативное влияние на состояние здоровья человека, способствуя формированию многочисленных хронических заболеваний, таких как избыточная масса тела, сахарный диабет, артериальная гипертензия, пролапс митрального клапана, стенокардия, уролитиаз, желчнокаменная болезнь, синдром дефицита внимания с гиперактивностью и ряд прочих [50].

Проведенный в 2013 году систематический обзор и метаанализ исследований, включавший в себя 313 041 пациентов, показал достоверную связь между риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и содержанием магния в плазме крови, поступлением его с пищей. Так, повышение уровня магния в плазме крови на 0,2 ммоль/л снижало относительный риск сердечно-сосудистых заболеваний на 30 % (ОР- 0,70; 95 % ДИ 0,56–0,88). В то же время, увеличение поступления магния с пищей на 200 мг/день снижало риск развития ишемической болезни сердца на 22 % (ОР - 0,78; 95 % ДИ 0,67–0,92) [51]. При увеличении суточного потребления магния снижается риск развития метаболического синдрома [52]. Согласно данным другого исследования, включавшего в себя 32 826 женщин, низкие уровни магния в плазме крови (<0.82 ммоль/л) повышали риск ишемического инсульта в 1,57 раз (1,09–2,27; p=0,01), а тромботического инсульта – в 1,66 раз (1,03–2,65; p=0,03) у женщин в любом возрасте [53].

Дефицит микроэлементов может быть связан с различными краткосрочными неблагоприятными исходами беременности. В то же время, их влияние на здоровье и долгосрочный прогноз, включая хронические заболевания у этих детей, в значительной степени неизвестны. В настоящее время принято считать, что в начале жизни пищевые риски в сочетании с изменениями в образе жизни во взрослой жизни, могут

привести к повышенному риску хронических заболеваний [54]. В большом обзоре, в котором рассматривались различные доказательства, включая исследования на животных, авторы пришли к выводу, что существуют сильные взаимосвязи между внутриутробным микронутриентным статусом и потенциальным риском хронических заболеваний, хотя основные механизмы остаются во многом неясными. Тем не менее, известно, что микронутриентный статус у плода и новорожденного может изменять метаболизм, сосудистую сеть и развитие органов и систем, что может иметь последствия в виде повышения риска кардио-метаболических нарушений, ожирения, измененной функции почек, а в конечном итоге - сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний [55].

Многочисленные исследования обнаружили более высокие показатели заболеваемости и смертности среди лиц, имевших недостаток питательных веществ в течение гестационного периода развития [56]. Воздействие на ранних сроках беременности в последующем было связано с нарушением толерантности к глюкозе, увеличением распространенности ишемической болезни сердца, повышением атерогенности липидного профиля, увеличением риска ожирения, повышенным риском шизофрении и нарушений свертывания крови [57]. Некоторые из этих заболеваний были найдены во втором поколении, характеризуясь более высокими показателями ожирения и ассоциированных с ним сопутствующих заболеваний [33]. Известно также, что дефицит питательных веществ во время беременности может привести к эпигенетической модификации генома человека, что приводит к изменениям в экспрессии генов, без изменений в нуклеотидной последовательности. В проспективных исследованиях повышение уровня гомоцистеина у матери во время беременности ассоциировалось с негативными гестационными исходами, а в последующем увеличивало частоту ожирения и сахарного диабета 2 типа у этих матерей и их детей [58].

Возрастающим трендом неинфекционных заболеваний является увеличение числа матерей с избыточным весом и ожирением и рождения детей с недостаточным весом, что называется «двойным бременем» недостаточного питания. Так, например, в когортном исследовании, проведенном в Дании, было показано, что женщины с ожирением имеют более высокий риск дефицита микронутриентов [59], и поэтому недостаток этих компонентов во время беременности у женщин с избыточной массой тела/ожирением становится все более серьезной проблемой в ситуациях с низким и средним уровнем дохода.

В то же время применение некоторых микронутриентов не продемонстрировало преимуществ при назначении во время беременности. Так, применение

высоких доз витамина С и витамина Е не только не предотвращало развитие преэклампсии, но и увеличивало частоту рождения детей с низким весом. Другой систематический обзор также подтвердил отсутствие положительного влияния этих витаминов на развитие преэклампсии и выявил повышенный риск развития гестационной артериальной гипертензии и преждевременного разрыва околоплодных оболочек. В связи с чем, в настоящее время отсутствуют доказательства, позволяющие безопасно применять добавки с содержанием высоких доз витаминов С и Е [33].

Одним из перспективных направлений современной нутрициологии является обогащение пищевых продуктов – фортификация, реализующая себя в рамках комплексной стратегии по улучшению питания, в том числе для беременных женщин. Примером являются программы применения йодированной соли, которые в настоящее время внедряются во многих странах мира, и последние два десятилетия продемонстрировали значительный прогресс. Так, во всем мире 76% семей теперь в достаточной мере потребляют йодированную соль. С другой стороны, около 30% детей школьного возраста, по различным оценкам, имеют недостаток поступления йода, что замедляет глобальный прогресс этой проблемы. Было также показано, что обеспечение сбалансированного белкового рациона для беременных женщин с низким весом имеет достаточные доказательства уменьшения числа рождения маловесных детей и частоты мертворождений, тогда как обогащение витамином D и цинком в сочетании со сбалансированным питанием матери, хотя и являются перспективными, но в настоящее время остаются недостаточно изученными и доказанными [60].

Обогащение зерновых железом и другими микронутриентами, такими как витамины группы В, цинк и даже селен, проводится, например, в США уже более 60 лет, а в 80-ти странах мира законодательно закреплены меры по обогащению промышленно измельченного зерна (в 79 странах обогащается пшеничная мука, в 12 странах – продукты из кукурузы, а в пяти - рис). Коста-Рика – единственная страна, которая предусматривает укрепление всех трех зерен, а Папуа-Новая Гвинея – единственная страна, в которой законодательно обогащается только рис. В 79 странах, где фортифицируется пшеничная мука, требуется добавление, по крайней мере, железа и фолиевой кислоты, за исключением Австралии, которая не включает железо. В то же время в Конго, Филиппинах, Венесуэле и Соединенном Королевстве, не добавляют фолиевую кислоту. Кроме того, в семи странах обогащается, по крайней мере, половина промышленно измельченной пшеничной муки добровольными усилиями без вмешательства

законодательства. В настоящее время считается, что примерно треть (31%) измельченной в мире пшеничной муки обогащена, по крайней мере, железом или фолиевой кислотой путем таких обязательных и добровольных усилий [60]. Другим примером может послужить обогащение сахара витамином А в Центральной Америке. Систематическая проблема заключается в том, что наиболее подверженные риску категории людей либо не могут позволить себе обогащенные продукты питания, либо они вообще недоступны для них, особенно в странах с низким доходом. Тем не менее, фортификация, вероятно, будет перспективным направлением по сокращению дефицита витаминов и питательных микроэлементов, в том числе и для беременных женщин.

Необходимость в улучшении питания для репродуктивного здоровья рекомендуется последовательно, хотя мероприятия не всегда доступны для многих молодых людей во всем мире. Следовательно, программы нутриентной поддержки, фортификации и мероприятия по здоровому питанию должны быть расширены с необходимой поддержкой социального и культурного сектора. В связи с долгосрочными результатами по влиянию на репродуктивное здоровье, в том числе в межпоколенческом аспекте, необходимо обеспечить адекватное потребление микронутриентов среди декретированных групп, особенно в детском возрасте – в первые несколько лет жизни, в подростковом возрасте, в период беременности, а также во время лактации.

Таким образом, требуется дальнейшее внедрение и изучение эффективности программ по снижению дефицита питательных микроэлементов, которые должны улучшить общий нутритивный статус женщин и мужчин, тем самым позитивно влияя как на состояние репродуктивного здоровья в рамках краткосрочного воздействия, так и на уменьшение риска сердечно-сосудистых заболеваний в концепции долгосрочных перспектив.

Литература / References

1. Ashton L, Giridhar N, Holcombe SJ, Madon T, Turner E. A review of behavioral economics in reproductive health. Berkeley, CA: Behavioral Economics in Reproductive Health Initiative, 2015. 44 p.
2. World Health Organization. World Health Statistics 2014. WHO Press, Geneva, 2014. 177 p.
3. Campbell OMR, Graham WJ. Strategies for reducing maternal mortality: getting on with what works. *Lancet*. 2006;368(9543):1284–99. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69381-1
4. Gill K, Pande R, Malhotra A. Women deliver for development. *Lancet*. 2007;370(9595):1347–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61577-3

5. Singh S, Darroch J, Ashford L, Vlassoff M, Bernstein DS, Provided HF. Adding It Up: The Costs and Benefits of Investing in Family Planning and Maternal and Newborn Health. New York: Guttmacher Institute and United Nations Population Fund, 2009. 41 p.

6. Ashton L, Giridhar N, Holcombe SJ, Madon T, Turner E. A Review of Behavioral Economics in Reproductive Health. The Center for Effective Global Action: Behavioral Economics in Reproductive Health Initiative, 2015. 44 p.

7. Goldstone J. Population and security: how demographic change can lead to violent conflict. *Journal of International Affairs*. 2002;56(1):3–21.

8. Report of the International Conference on Population and Development, UNFPA, 1995. 296 p.

9. Bailey RL, West KP Jr, Black RE. The epidemiology of global micronutrient deficiencies. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2015;66 (2):22–33.DOI: 10.1159/000371618.

10. Picciano MF. Pregnancy and lactation: physiologic adjustments, nutritional requirements and the role of dietary supplements. *The Journal of Nutrition*. 2003;(133):1997–2002.

11. Громова ОА. Актуальные вопросы витаминно-минеральной коррекции беременных и кормящих. Данные доказательной медицины. Методические рекомендации для врачей. М., 2010. 114 с. [Gromova OA. Topical issues of vitamin and mineral correction in pregnant and lactating. Evidence-based medicine data. Guidelines. Moscow, 2010. 114 p. (In Russian)]

12. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc. Washington: National Academies Press, 2001. 120 p.

13. Радзинский ВЕ. Фолаты в XXI веке вне беременности. Только доказанные факты. М.: Status Praesen; 2014. 16 с. [Radzinskiy VE. Folate in the XXI century without pregnancy. Only proven facts. Moscow: Status Praesens; 2014. 16 p. (In Russian)]

14. Czeizel AE, Dudas I, Vereczeky A, Banhidy F. Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural-tube defects and congenital heart defects. *Nutrients*. 2013;5(11):4760–75. DOI: 10.3390/nu5114760

15. Kar A, Kar T, Kanungo S, Guru L, Rath J, Dehuri P. Risk factors, organ weight deviation and associated anomalies in neural tube defects: A prospective fetal and perinatal autopsy series. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. 2015;58(3):285–91. DOI: 10.4103/0377-4929.162832

16. Wilson RD, Audibert F, Brock JA, Carroll J, Cartier L, Gagnon A. Preconception Folic Acid and Multivitamin Supplementation for the Primary and Secondary Prevention of Neural Tube Defects and Other Folic Acid-Sensitive Congenital Anomalies. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2015;37(6):534–52.

17. Чулков ВС, Вереина НК, Синицын СП. Прогностическое значение гипергомоцистеинемии у беременных с хронической артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2011; 17(4):379-83. [Chulkov VS, Vereina NK, Sinitsin SP. Predictive value of hyperhomocysteinemia in pregnant women with chronic hypertension. *Arterial Hypertension*. 2011; 17(4):379-83. (In Russian)]
18. Djuric D, Jakovljevic V, Rasic-Markovic A, Djuric A, Stanojlovic O. Homocysteine, Folic acid and coronary artery disease: possible impact on prognosis and therapy. *The Indian Journal of Chest Diseases & Allied Sciences*. 2008;(50):39-48.
19. Yan HT, Lee MM, Hong KS, Ovbiagele B, Saver JL. Efficacy of folic acid supplementation in cardiovascular disease prevention: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Internal Medicine*. 2012;23(8):745-54. DOI: 10.1016/j.ejim.2012.07.004
20. Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J, Mao G, Huo Y, Sun N, Liu L, Xu X. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;(369):1876-82. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60854-X
21. Huo Y, Qin X, Wang J, Sun N, Zeng Q, Xu X, Liu L, Xu X, Wang X. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: new insight from a meta-analysis. *International Journal of Clinical Practice*. 2012;(66):544-51. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2012.02929.x
22. Qin X, Xu M, Zhang Y, Li J, Xu X, Wang X, Xu X, Huo Y. Effect of folic acid supplementation on the progression of carotid intima-media thickness: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2012;(222):307-13. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.007
23. Forman JP, Rimm EB, Stampfer MJ, Curhan GC. Folate intake and the risk of incident hypertension among US women. *JAMA*. 2005;293(3):320-9. DOI: 10.1001/jama.293.3.320
24. Плещева АВ, Пигарова ЕА, Дзеранова ЛК. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предубеждения. *Ожирение и метаболизм*. 2012;(2):33-42. [Plesheva AV, Pigarova EA, Dzeranova LK. Vitamin D and metabolism: facts, myths and misconceptions. *Obesity and Metabolism*. 2012;(2):33-42. (In Russian)]
25. Калинин СЮ, Жиленко МИ, Гусакова ДА, Тюзиков Р, Мсхалая ГЖ, Саблин КС, Дымова АВ. Витамин D и репродуктивное здоровье женщин. *Проблемы репродукции*. 2016;22(4):28-36. [Kalinchenko SY, Zhilenko MI, Gusakova DA, Tjuzikov IA, Mshalaja GZ, Sablin KS, Dymova AV. Vitamin D and reproductive health of women. *Problemy Reproduktsii*. 2016;22(4):28-36. (In Russian)] DOI:10.17116/repro201622428-36
26. Громова ОА, Торшин ИЮ, Джиджихия ЛК, Гоголева ИВ. Роли витамина D в профилактике и лечении женского бесплодия. *Гинекология*. 2016;18(3):34-9. [Gromova OA, Torshin IYu, Dzhidzhikhia LK, Gogoleva IV. Roles of vitamin D in the prevention and treatment of female infertility. *Gynecology*. 2016;18(3):34-9. (In Russian)]
27. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2014;(2):76-89. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70165-7. Epub 2013 Dec 6
28. Gandini S, Boniol M, Haukka J, Byrnes G, Cox B, Sneyd MJ, Mullie P, Autier P. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. *International Journal of Cancer*. 2011;128(6):1414-24. DOI: 10.1002/ijc.25439
29. Xu Y, He B, Pan Y, Deng Q, Sun H, Li R, Gao T, Song G, Wang S. Systematic review and meta-analysis on vitamin D receptor polymorphisms and cancer risk. *Tumor Biology*. 2014;35(5):4153-69. DOI: 10.1007/s13277-013-1544-y
30. Xu Y, Shao X, Yao Y, Xu L, Chang L, Jiang Z, Lin Z. Positive association between circulating 25-hydroxyvitamin D levels and prostate cancer risk: new findings from an updated meta-analysis. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2014;140(9):1465-77. DOI: 10.1007/s00432-014-1706-3
31. Zittermann A, Prokop S. The role of vitamin D for cardiovascular disease and overall mortality. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2014;(810):106-19.
32. Ford JA, MacLennan GS, Avenell A, Bolland M, Grey A, Witham M, RECORD Trial Group. Cardiovascular disease and vitamin D supplementation: trial analysis, systematic review, and meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2014;100(3):746-55.
33. Darnton-Hill I, Mkpuru UC. Micronutrients in pregnancy in low- and middle-income countries. *Nutrients*. 2015;7(3):1744-68. DOI: 10.3390/nu7031744
34. Ozkan S, Jindal S, Greenesid K, Shu J, Zeitlian G, Hickmon C, Pal L. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*. 2010;94(4):1314-19. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.05.019
35. Мальцева ЛИ, Полукеева АС, Гарифуллова ЮВ. Роль витамина D в сохранении здоровья и репродуктивного потенциала женщин. *Практическая медицина*. 2015;1(86):26-31. [Maltseva LI, Polukeeva AS, Garifullova YuV. The role of vitamin D for women's health and reproductive potential. *Practical Medicine*. 2015;1(86):26-31. (In Russian)]
36. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;(94):26-34. DOI: 10.1210/jc.2008-1454

37. Anagnostis P, Karras S, Goulis DG. Vitamin D in human reproduction: a narrative review. *International Journal of Clinical Practice*. 2013;67(3):225-235. DOI: 10.1111/ijcp.12031
38. Гаврилова ЕС, Яшина ЛМ, Яшин ДА, Сумеркина ВА. Распространенность биологических факторов риска хронических неинфекционных заболеваний и тревожно-депрессивной симптоматики во взаимосвязи с уровнем лептина сыворотки крови среди студенческой молодежи. *Фундаментальные исследования*. 2015;1(3):478-82. Ссылка активна на 01.10.2017. [Gavrilova ES, Yashina LM, Yashin DA. Prevalence of biological risk factors of chronic noncommunicable disease and alarm and depression in their interconnection with level of leptin among students. *Fundamental Research*. 2015;1(3):478-82. Accessed October 01, 2017. (In Russian)] <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=37042> (cited 2017 Oct 1)
39. Гаврилова ЕС, Яшина ЛМ, Яшин ДА. Распространенность основных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний и их взаимосвязь с показателями функции эндотелия и метаболическими нарушениями среди студенческой молодежи. *Современные проблемы науки и образования*. 2014; (3). Ссылка активна на 01.10.2017. [Gavrilova ES, Yashina LM, Yashin DA. Prevalence of main risk factors of chronic noncommunicable diseases and their interconnection with endothelial function and metabolic malfunction among students. *Modern Problems of Science And Education*. 2014; (3). Accessed October 01, 2017. (In Russian)] <http://www.science-education.ru/117-13797>
40. Чулков ВлС, Сумеркина ВА, Чулков ВС. Маркеры дисфункции эндотелия и содержание адипокинов у молодых женщин с артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением. *Уральский медицинский журнал*. 2015;6(129):118-21. [Chulkov VLS, Sumerkina VA, Chulkov VS. Markers of endothelial dysfunction and adipokines in young women with hypertension and abdominal obesity. *Ural Medical Journal*. 2015;6(129):118-21. (In Russian)]
41. Saha L, Kaur S, Saha PK. Pharmacotherapy of polycystic ovary syndrome: an update. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2012; 26(1):54-62.
42. Лиманова ОА, Громова ОА, Торшин ИЮ, Громов АН, Гришина ТР. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов мио-инозитола: данные молекулярной биологии, экспериментальной и клинической медицины. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;28(3):32-41. [Limanova OA, Gromova OA, Torshin IJ, Gromov AN, Grishina TR. Systematic analysis of the molecular and physiological effects of myo-inositol: data of molecular biology, experimental and clinical medicine. *Effective Pharmacotherapy*. 2013;28(3):32-41. (In Russian)]
43. Musacchio MC, Cappelli V, Di Sabatino A, Morgante G, De Leo V. Evaluation of the myo-inositol-monacolin K association on hyperandrogenism and on the lipidic metabolism parameters in PCOS women. *Minerva Ginecologica*. 2013;65(1):89-97.
44. Whiting L, Danaher RN, Ruggiero K, Lee CC, Chaussade C, Mulvey T, Phillips A, Loomes KM. D-chiro-inositol attenuates epinephrine-stimulated hepatic glucose output in the isolated perfused liver independently of insulin. *Hormone and Metabolic Research*. 2013;45(5):394-7. DOI: 10.1055/s-0032-1330016
45. Unfer V, Carlomagno G, Dante G, Facchinetti F. Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. *Gynecological Endocrinology*. 2012; 28(7):509-15. DOI: 10.3109/09513590.2011.650660
46. Iuorno MJ, Jakubowicz DJ, Baillargeon JP, Dillon P, Gunn RD, Allan G, Nestler JE. Effects of d-chiro-inositol in lean women with the polycystic ovary syndrome. *Endocrine Practice*. 2002;8(6):417-23. DOI: 10.4158/EP8.6.417
47. Minozzi M, Nordio M, Pajalich R. The Combined therapy myo-inositol plus D-Chiro-inositol, in a physiological ratio, reduces the cardiovascular risk by improving the lipid profile in PCOS patients. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2013;17(4):537-40.
48. Cavalli P, Copp AJ. Inositol and folate resistant neural tube defects. *Journal of Medical Genetics*. 2002;39(2):E5. DOI: 10.1136/jmg.39.2.e5
49. Greene ND, Leung KY, Gay V, Burren K, Mills K, Chitty LS, Copp AJ. Inositol for the prevention of neural tube defects: a pilot randomised controlled trial. *British Journal of Nutrition*. 2016; (115):974-983. DOI: 10.1017/S0007114515005322.
50. Ткачева ОН, Громова ОА, Мишина ИЕ, Клеменов АВ. Макро- и микроэлементный статус при беременности. Дефицит магния и его коррекция при артериальной гипертензии у беременных. М.: Медпрактика-М; 2007. 132 с. [Tkacheva ON, Gromova OA, Mishina IE, Klemenov AV. Macro- and micronutrient status during pregnancy. Magnesium deficiency and its correction in pregnant women with arterial hypertension. Moscow: Medpraktika-M; 2007. 132 p. (In Russian)]
51. Del Gobbo LC, Imamura F, Wu JH, de Oliveira Otto MC, Chiuve SE, Mozaffarian D. Circulating and dietary magnesium and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2013;98(1):160-73. DOI: 10.3945/ajcn.112.053132. Epub 2013 May 29.
52. Ford ES, Li C, McGuire LC, Mokdad AH, Liu S. Intake of dietary magnesium and the prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(5):1139-46. DOI: 10.1038/oby.2007.628

53. Akarolo-Anthony SN, Jiménez MC, Chiuve SE, Spiegelman D, Willett WC, Rexrode KM. Plasma magnesium and risk of ischemic stroke among women. *Stroke*. 2014;45(10):2881-6. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.005917. Epub 2014 Aug 12
54. Barker DJ. Developmental origins of chronic disease. *Public Health Nutrition*. 2012;(126):185-9. DOI: 10.1016/j.puhe.2011.11.014
55. Christian P, Stewart CP. Maternal micronutrient deficiency, fetal development, and risk of chronic disease. *The Journal of Nutrition*. 2010;(140):437-45. DOI: 10.3945 / jn.109.116327
56. Lindeboom M, Portrait F, van den Berg GJ. Long-run effects on longevity of a nutritional shock early in life: The Dutch Potato famine of 1846-1847. *Journal of Health Economics*. 2010;(29):617-29. DOI: 10.1016/j.jhealeco.2010.06.001
57. Lumey LH, Stein AD, Kahn HS, Romijn JA. Lipid profiles in middle-aged men and women after famine exposure during gestation: The Dutch Hunger Winter Families Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2009; (89):1737-43. DOI: 10.3945/ajcn.2008.27038
58. Kim MW, Ahn KH, Ryu KJ, Hong SC, Lee JS, Nava-Ocampo AA, Oh MJ, Kim HJ. Preventive effects of folic acid supplementation on adverse maternal and fetal outcomes. *PLoS One*. 2014;(9): e97273. DOI: 10.1371/journal.pone.0097273
59. Bhutta ZA, Das JK, Rizvi A, Gaffey MF, Walker N, Horton S, Webb P, Black RE. Evidence-based interventions for improvement of maternal and child nutrition: What

can be done and at what cost? *Lancet* 2013; (382):452-477. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60996-4

60. Food Fortification Initiative. Why fortify? Improved health. Accessed October 01, 2017. http://www.ffinetwork.org/why_fortify/health.html

Сведения об авторах

Чулков Василий Сергеевич, д.м.н., доцент, Южно-Уральский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64; тел.: +7(351)2536911; e-mail: vschulkov@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0952-6856>

Гаврилова Елена Сергеевна, ассистент, Южно-Уральский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64; тел.: +7(351)2684139; e-mail: helengavrilova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7137-6935>

Чулков Владислав Сергеевич, ассистент, Южно-Уральский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64; тел.: +7(351)2536912; e-mail: chulkichan@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1948-8523>

Минина Елена Евгеньевна, к.м.н., ассистент, Южно-Уральский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64; тел.: +7(351)7284911; e-mail: emina79@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1405-251X>

Author information

Vasilii S. Chulkov, Dr.Med.Sci., Associate Professor, South Ural State Medical University; Address: 64, Vorovsky Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454092; Phone: +7(351)2536911; e-mail: vschulkov@rambler.ru <http://orcid.org/0000-0002-0952-6856>

Elena S. Gavrilova, Assistant, South Ural State Medical University; Address: 64, Vorovsky Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454092; Phone: +7(351)2684139; e-mail: helengavrilova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7137-6935>

Vladislav S. Chulkov, Assistant, South Ural State Medical University; Address: 64, Vorovsky Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454092; Phone: +7(351)2536912; e-mail: chulkichan@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1948-8523>

Elena E. Minina, Cand.Med.Sci., Assistant, South Ural State Medical University; Address: 64, Vorovsky Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454092; Phone: +7(351)7284911; e-mail: emina79@mail.ru <http://orcid.org/0000-0002-1405-251X>

Поступила 04.03.2017 г.
Принята к печати 05.04.2018 г.

Received 03 March 2018
Accepted for publication 05 April 2018

© УСПЕНСКАЯ Ю. А., КОМЛЕВА Ю. К., ГОРИНА Я. В., ПОЖИЛЕНКОВА Е. А., БЕЛОВА О. А., САЛМИНА А. Б.

УДК 616.8-092

DOI: 10.20333/2500136-2018-4-22-30

ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНОСТЬ CD147 И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

Ю. А. Успенская¹, Ю. К. Комлева^{1,2}, Я. В. Горина^{1,2}, Е. А. Пожиленкова^{1,2}, О. А. Белова², А. Б. Салмина^{1,2}

¹НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, Красноярск 660022, Российская Федерация

²Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

Резюме. В обзоре представлены современные представления об открытии, характеристике, молекулярной структуре, особенностях экспрессии в клетках различной природы, биологических функциях и регуляторных механизмах CD147 у человека в физиологических и патологических условиях. Обсуждается роль CD147 в регуляции активности клеток центральной нервной системы в норме и при нейродегенерации. Рассматривается участие CD147 в патологии центральной нервной системы, в частности в патогенезе болезни Альцгеймера. Описаны механизмы, с помощью которых CD147 регулируют уровень бета-амилоида. Представлены сведения о возможности применения CD147 в качестве мишени для фармакотерапии заболеваний центральной нервной системы.

Ключевые слова: CD147, матриксные металлопротеиназы, сигнальная трансдукция, центральная нервная система, нейродегенерация, болезнь Альцгеймера, γ -секретазный комплекс.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Успенская ЮА, Комлева ЮК, Горина ЯВ, Пожиленкова ЕА, Белова ОА, Салмина АБ. Полифункциональность CD147 и новые возможности для диагностики и терапии. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(4):22-30. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-22-30

CD147 POLYFUNCTIONALITY AND NEW DIAGNOSTIC AND THERAPY OPPORTUNITIES

Yu. A. Uspenskaya¹, Yu. K. Komleva^{1,2}, Y. V. Gorina^{1,2}, E. A. Pozhilenkova^{1,2}, O. A. Belova², A. B. Salmina^{1,2}

¹Research Institute of Molecular Medicine & Pathobiochemistry, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

²Professor V. F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

Abstract. The review presents modern ideas concerning the discovery, characterization, molecular structure, features of expression in cells of different nature, biological functions and CD147 regulatory mechanisms in humans in physiological and pathological conditions. The role of CD147 in the regulation of central nervous system cells activity in normal conditions and in neurodegeneration is discussed. The participation of CD147 in the pathology of central nervous system, in the pathogenesis of Alzheimer's disease, in particular, is considered. The mechanisms, regulating the level of beta-amyloid by CD147 are described. Data on the possibility of CD147 use as a target for pharmacotherapy of central nervous system diseases are presented.

Key words: CD147, matrix metalloproteinases, signal transduction, central nervous system, neurodegeneration, Alzheimer's disease, γ -secretase complex.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Uspenskaya YuA, Komleva YuK, Gorina YV, Pozhilenkova EA, Belova OA, Salmina AB. CD 147 polyfunctionality and new diagnostic and therapy opportunities. *Siberian Medical Review*. 2018;(4):22-30. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-22-30

Особенности экспрессии CD147 в клетках различной природы в (пато)физиологических условиях

CD147 (кластер дифференцировки 147), или базигин, также известен как HAb18G у человека [1]. У мышей CD147 обозначается как gp42 [2], у крыс – OX47 [3] и у кур – 5A11, HT7 или нейротелин [4]. Первоначально CD147 был назван фактором стимуляции коллагеназы опухолевых клеток (TCSF), а затем переименован в EMMPRIN [5]. Молекулярная масса CD147 составляет 50-60 кДа. Ген, кодирующий CD147, локализован в хромосоме 19p13.3 и содержит 1797 пар нуклеотидов (п.н.) [6]. В 5'-области гена CD147 присутствует фрагмент длиной 30 п.н. (от 142 до 112 п.н.), который содержит сайты связывания с

Sp1-транскрипционным фактором (Sp1), AP1TFII и транскрипционным фактором EGR-2, которые важны для транскрипции CD147 [6]. Ген CD147/базигин мыши состоит приблизительно из 950 оснований и является высококонсервативным. Этот ген также содержит три участка Sp1 и два сайта связывания транскрипционного фактора AP2 в 5'-области. Кодирующая область CD147 содержит 269 аминокислотных остатков, которые образуют два сильно гликозилированных иммуноглобулин-подобных домена типа C2 в N-концевой внеклеточной части, 24 аминокислотных остатка, расположенных в трансмембранной области, и 39 аминокислотных остатков в C-концевой внутриклеточной части [6]. В 3'-области гена CD147 также имеются сайты связывания для гипоксия-индуциру-

емого фактора транскрипции (HIF) [7]. Кроме того, в структуре гидрофобных доменов трансмембранной области CD147 имеются 21 высококонсервативных аминокислотных остатков, которые являются сигнальной последовательностью и мембранным якорем [3].

Аминокислотная последовательность предполагаемой трансмембранной области CD147 и ее соседних остатков является высококонсервативной, причем заряженный остаток – глутаминовая кислота – присутствует в середине предполагаемого трансмембранного домена и не обнаруживается ни в каких известных субстратах γ -секретазы. Известно, что такие заряженные остатки обычно не встречаются в трансмембранных белках [8]. Поэтому эта структурная особенность предполагает, что CD147 ассоциируется с другими мембранными белками, чтобы существовать в энергетически стабильном состоянии. Действительно, CD147 ассоциируется с другими белками для общей сигнальной трансдукции при регуляции физиологических функций, например, с интегрином $\alpha 3$ - $\beta 1$ [9], $\alpha 6$ - $\beta 1$ [10] или лактатным транспортером MCT1 [11].

Две иммуноглобулиноподобные структуры во внеклеточной области CD147 активируют матриксные металлопротеиназы (MMPs) [12]. Наконец, имеется три сайта гликозилирования Asn во внеклеточной области CD147. Обработка CD147 гликозидазой приводит к образованию белков с молекулярной массой от 28000 до 60000 дальтон, что указывает на то, что N-конец CD147 высоко гликозилирован. Димеризация в кристаллической структуре CD147 обеспечивает его участие в регуляции продукции MMP2 [13].

Вторая изоформа CD147 названа CD147 Ig0-Ig1-Ig2 и содержит один дополнительный иммуноглобулиновый домен во внеклеточной части [14]. Кроме того, были исследованы структура и биологическая функция домена Ig1-Ig2 и домена Ig0 у CD147. Специфические внеклеточные формы, полученные из первичной изоформы CD147, называются CD147 Ig1-Ig2. В частности, внеклеточные формы CD147 стимулируют его собственную экспрессию, а также влияют на высокий уровень секреции как MMP, так и провоспалительных цитокинов. CD147 был обнаружен первоначально в тканях глаза одновременно как клеточный, так и внеклеточный белок, участвующий в нормальном развитии сетчатки, а также в прогрессии ретинобластомы (RB) [15]. Huang et al. [16] обнаружили новую изоформу CD147, названную EMMPRIN-2, которая является основной изоформой в плоскоклеточной карциноме головы и шеи (HNSCC). EMMPRIN-2 также может стимулировать MMP2 и активатор плазминогена урокиназного типа (uPA), регулируя развитие и миграцию клеток HNSCC. Однако, домен CD147 Ig0 сам по себе стимулирует высвобождение интерлейки-

на (IL)-6, секретируемого из клеток HEK293. CD147 Ig0 может иметь свой собственный особый рецептор, отличный от рецептора других Ig-подобных доменов CD147, но специфический рецептор не идентифицирован [14]. Кроме того, димер CD147 Ig0 является функциональной единицей, необходимой для проявления активности [14]. Более того, показано, что домены CD147 Ig1-Ig1-Ig2, CD147 Ig1-Ig2 и CD147 Ig0 не взаимодействуют друг с другом [14], поэтому могут существовать некоторые косвенные взаимодействия, но их механизмы пока не известны. Интересно, что растворимые формы CD147 были обнаружены в глазной жидкости, синовиальной жидкости, клетках карциномы гортани человеческого эпителия HEP-2 и тромбоцитах или плазме человека [17]. В дальнейшем следует дополнительно подтвердить наличие сходства между функциями этих растворимых форм и известных трансмембранных белков.

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что CD147 играет важную роль в ряде систем органов, включая систему групп крови [18], сердечно-сосудистую систему [19], нервную систему [20] и иммунную систему [21]. Известно, что CD147 экспрессируется на эпителиальных клетках, эндотелиальных клетках, фибробластах [22], мононуклеарных клетках периферической крови при псориазе [23], эритроцитах, тромбоцитах, клетках цитотрофобласта [24], базальном слое эпителия, содержащем стволовые клетки [25], в гиппокампе, миндалине, сердце и плаценте [26], в эктопической эндометриальной ткани [27], в коже при системной красной волчанке [28], в синовиальной суставной ткани при ревматоидном артрите (RA) [29], в плазме пациентов с волчаночным нефритом [30], в моноцитах периферической крови и Т-лимфоцитах пациентов с анкилозирующим спондилоартритом [31].

В работах на модели энцефаломиелита у мышей [32] было обнаружено, что CD147 участвует в миграции клеток, опосредованной матриксной металлопротеиназой, через базальную мембрану в паренхиму центральной нервной системы (ЦНС). Другое исследование также показало, что CD147 играет решающую роль в адгезии лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, что является первой стадией миграции иммунных клеток в ЦНС. При рассеянном склерозе в отделах мозга, охваченных воспалением, блокада CD147 уменьшает экспрессию интегрин 4 на Т-лимфоцитах за счет ингибирования транслокации ядерного фактора κB (NF- κB) в ядро [21]. CD147 влияет на адгезию лейкоцитов, изменяя экспрессию интегрин 4 через NF- κB -зависимый сигнальный путь. Кроме того, CD147 играет важную роль в миграции половых клеток и их выживаемости/апоптозе в процессе сперматогенеза [33]. У пациентов с острым коронар-

ным синдромом с нестабильными бляшками в коронарных артериях экспрессия CD147 увеличивается на макрофагах и гладкомышечных клетках, однако генетический полиморфизм CD147 не является важным фактором при инсульте, развивающемся вследствие облитерации сосудов атеросклеротическими бляшками [34]. Аберрантная экспрессия CD147 может быть патогенетически связана с развитием отека головного мозга, вызванного субарахноидальным кровоизлиянием (SAH) [35], но доказательства прямого участия CD147 в генезе SAH требуют дальнейшего подтверждения.

CD147 регулирует продукцию MMPs при различных физиологических и патологических условиях. Результаты биопсии при RA показали, что синовиальная мембрана и соседние фибробласты продуцируют различные MMP [36], и эти белки регулируют распознавание большого количества разновидностей иммунных клеток, а также клеточную дифференцировку в костной и хрящевой ткани. Уровень экспрессии CD147 на CD14⁺ моноцитах у пациентов с RA значительно ниже уровня контроля [29]. При циррозе печени трансформирующий фактор роста- β 1 (TGF- β 1) стимулирует экспрессию CD147, которая, в свою очередь, индуцирует секрецию коллагена I и MMP2, активирующих липоциты; примечательно, что снижение экспрессии CD147 соответствует редуцированию выраженности патологического процесса [22]. CD147 способствует и развитию фиброза легочной ткани, но насколько это похоже по механизму участия на развитие цирроза печени, не ясно. В матке экспрессия CD147 увеличивается при стимуляции рецептора 30, сопряженного с G-белком, (G protein-coupled receptor 30 (GPR30)) в эпителиальных клетках матки человека, что впоследствии активирует продукцию MMP [37]. CD147 регулирует экспрессию нескольких изоформ фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и плацентарного фактора роста (PLGF) [38] и влияет на функцию клеток трофобласта. CD147, экспрессируемый эпителиальными клетками, модулирует функции бычьих эндометриальных клеток во время беременности путем регуляции секреции MMPs в эндометрии, а некоторые стероиды яичников, такие как прогестерон, могут увеличивать экспрессию CD147 [39]. Кроме того, CD147 изменяет профиль экспрессии генов в стромальных клетках матки, которые важны для имплантации.

Регуляция экспрессии CD147 и CD147-сопряженные механизмы сигнальной трансдукции

С повышенной экспрессией CD147 в клетках различных тканей коррелирует экспрессия некоторых цитокинов и белков, таких как IGF-I (инсулиноподобный фактор роста-I) [40], TGF- β 1 [22], EGF (эпи-

дермальный фактор роста) [41], cPLA2 ϵ (цитозольная фосфолипаза A2 ϵ) [42], галектин-3 [43] и лейкотриен B4 (LTB4) [34]. К основным факторам, влияющим на экспрессию CD147, относят гипоксическое микроокружение, факторы транскрипции, эстрадиол, гормоны и рецепторы GPR30. Например, блокирование CD147 и интегрин- β 1 на поверхности клеток пигментного эпителия сетчатки (retinal pigmented epithelium, RPE) ингибирует связывание с галектином-3, сопровождающееся подавлением прикрепления и распространения клеток RPE, что свидетельствует о регуляторном влиянии галектина-3 на образование кластера CD147/интегрин- β 1.

В последние годы внимание сфокусировано на факторах транскрипции, регулирующих экспрессию CD147, таких как Sp1, EGR-2 (транскрипционный фактор-2 раннего ростового ответа) и HIF-1. Так, определен сайт связывания Sp1 и подтверждена его важная роль в повышении активности промотора гена CD147 [44]. Анализ данных показывает, что в различных тканях разные регуляторные молекулы (гормоны, цитокины) влияют на экспрессию CD147. Например, эстрадиол, действуя через рецептор GPR30, может увеличивать экспрессию CD147 в клетках матки [37, 40], тогда как окисленные липопротеины низкой плотности усиливают экспрессию CD147 в тромбоцитах человека и в гладкомышечных клетках коронарных сосудов, а липопротеины высокой плотности или моноклональные антитела анти-LOX-1 уменьшают экспрессию CD147 [17]. Применение миноциклина значительно снижает активность CD147 и MMPs в атеросклеротических бляшках.

При нормальных физиологических процессах или при заболеваниях неопухолевой природы CD147 функционально сопряжен с МСТ (монокарбоксилат-транспортёрами) и выступает в качестве рецептора для других белков, которые взаимодействуют с CD147 для выполнения своих функций. Например, монокарбоксилатные МСТ транспортеры важны для развития пигментного эпителия сетчатки (RPE), поэтому в сетчатке мышей в плазматической мембране работает белковый комплекс, сформированный CD147 и МСТ. Кроме того, при подавлении экспрессии CD147 мыши теряют зрение, так как в RPE прекращается перенос питательных веществ в результате отсутствия сопряжения МСТ с мембраной и нарушения транспорта лактата, пирувата [45]. В экспериментах на изолированном сердце крысы Zhu et al. обнаружил повышение экспрессии МСТ4 при глобальной ишемии, усиление экспрессии МСТ1 на ранних стадиях реперфузии и увеличение экспрессии CD147 при ишемически-реперфузионном повреждении [11]. Kanyenda et al. [20] показал, что повышенная экспрессия CD147 в культуре кортикальных нейронов кры-

сы защищает их от токсичности A β 42 (амилоида- β), но только при добавлении к культуре нейронов рекомбинантного белка циклофилина А (Сур-А). Как показали исследования с использованием антител к CD147 или siRNA, CD147 экспрессируется на клетках трофобласта человека и регулирует имплантацию. Показано, что экспрессия CD147 ярко выражена в клетках яйценосного бугорка, а также в эндометриальном эпителии матки и трофобласте бластоцисты, взаимодействующих между собой во время имплантации [46]. Хотя механизм, лежащий в основе развития преэклампсии в результате снижения экспрессии CD147 в плаценте, неясен, было высказано предположение, что ингибирование ферментативной активности MMP2, MMP9 и uPA может вызвать такой эффект [24]. Интересно, что CD147 опосредует адгезию зародышевых клеток к клеткам Сертоли и имеет важное значение для сперматогенеза, у CD147-нокаутных мышей экспрессия молекулы снижается [47], что может являться причиной мужского бесплодия. Наконец, недавно было установлено, что CD147 является рецептором для PfRh5, имеющим важное значение для инвазии в эритроциты большинства штаммов *Plasmodium falciparum*, наиболее опасного вида малярийных плазмодиев, которые вызывают малярию у человека [48]. CD147 является также важным рецептором организма-хозяина для PilE и PilV (менингококковых белков пилинов) при менингите, вызванном *Neisseria meningitidis*, который приводит к развитию септического шока [49].

Недавние исследования выявили новые сигнальные пути для объяснения регуляторных механизмов CD147 в норме и при патологии. Например, CD147 участвует в активации сигнального пути NF- κ B, отвечающего за процессы воспаления при ревматоидном артрите (РА). Новые данные свидетельствуют о том, что в тканях суставов пациентов с РА наблюдаются взаимодействия между внеклеточной формой циклофилина А (Сур-А), синтезированной фибробластоподобными синовиоцитами, и CD147, экспрессированного макрофагами, что может способствовать развитию артрита [36]. Установлено, что внеклеточная форма Сур-А стимулирует фосфорилирование ERK1/2 (экстрацеллюлярной сигнал-регулируемой киназы 1/2) и NF- κ B, вероятно, тем самым модулируя процессы повреждения ткани при развитии воспаления. Циклоспорин ингибирует экспрессию CD147, влияя при этом на экспрессию MCT1, поскольку CD147 регулирует MCTs путем связывания с циклофилинами и FKBP (FK506-связывающими белками) [50]. Циклоспорин А-индуцированное подавление экспрессии CD147 сопровождается уменьшением активированных (фосфорилированных) форм IKK γ (IKB киназы γ) и p65 (белка семейства NF- κ B) в ответ

на потерю соли у крыс, подвергнутых воздействию нефротоксических факторов [50]. Наконец, CD147 является мощным индуктором экспрессии мРНК IL-18 и белков в кардиомиоцитах взрослых мышей (АСМ), главным образом, путем индуцирования сайтов связывания NF- κ B и AP1 (активирующего протеина-1) с промотором гена IL-18 через Ras1-опосредованную PI3K/Akt/IKK (фосфоинозитид-3-киназа/киназа АКТ/киназа IKK)-зависимую деградацию I κ B- α (ингибиторного белка I κ B киназа α) и MKK7/JNK (киназа MKK7/c-Jun-N-терминальная киназа)-сопряженную активацию AP1 [51]. Эти результаты демонстрируют способность CD147 и IL-18 совместно формировать ответный механизм при повреждении миокарда, приводящий к его ремоделированию. CD147 также активирует цАМФ-связывающий белок и регулирует в дозозависимой манере экспрессию MMPs и тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (TIMPs) в АСМ, но детальный механизм этих процессов неизвестен [51].

CD147 также был признан в качестве рецептора, имеющего важное значение для инфицирования малярией, который, возможно, может быть использован в профилактике и лечении малярии, включая анти-CD147 терапию лекарственно-устойчивой малярии [48].

Интересны перспективы применения CD147 в кардиологической практике. Так, CD147 является потенциальной терапевтической мишенью при неблагоприятном ремоделировании миокарда [51]. Коль скоро экспрессия CD147 усиливается на макрофагах и гладкомышечных клетках у пациентов с острым коронарным синдромом с нестабильными бляшками в коронарных артериях, а лейкотриен B4 (LTB4) может стимулировать экспрессию CD147 на THP-1 моноцитарных клетках человека, было высказано предположение о том, что CD147 участвует в образовании нестабильных бляшек и прогрессировании атеросклеротического процесса [34]. Поэтому перспективным является изучение эффективности блокаторов или модуляторов активности CD147 в лечении пациентов с острым коронарным синдромом.

CD147 в регуляции активности клеток центральной нервной системы в норме и при нейродегенерации

Многочисленные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что CD147, экспрессируясь в ткани головного мозга, выполняет важные регуляторные функции. Экспрессия этой молекулы регистрируется в нейронах, клетках глии, а также в клетках эндотелия церебральных микрососудов. Известно, что CD147 способствует выживанию и сохранению функции фоторецепторов благодаря поддержанию экспрессии MCTs в плазматической мембране фоторецепторов

[52] и возрастанию активности GLUT1 (транспортёра глюкозы I типа) в колбочках сетчатки [53]. Кроме того, повреждение гена CD147 у мышей и дрозофил (*D. melanogaster*) приводит к нечувствительности к раздражающим запахам [54]. Особого внимания заслуживает экспрессия CD147 на клетках церебрального эндотелия, которая, вероятно, участвует в регуляции проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и, как свидетельствуют экспериментальные данные, увеличивается после повреждения головного мозга [55]. С учетом предполагаемой роли лактата, продуцируемого периваскулярной астроглией, в контроле структурно-функциональной целостности ГЭБ, весьма логичным представляется участие CD147, сопряженного с МСТ клеток эндотелия, в регуляции астроцит-эндотелиального взаимодействия.

Показано, что у CD147-дефицитных мышей проявляются различные поведенческие аномалии, некоторые из которых могут быть объяснены дефицитом экспрессии в сенсорных органах. Эти сведения согласуются со сверхэкспрессией CD147 в некоторых подобластях коры головного мозга, включая гиппокамп и миндалину [54]. Что касается молекулярных основ действия CD147 в нервной системе, то взаимодействие с МСТs также важно, как и взаимодействие нейронов и глиальных клеток в обмене энергии в процессе выделения-потребления лактата. Кроме того, известно, что в синапсах *Drosophila melanogaster* CD147 имеет важное значение в процессах регуляции распределения и высвобождения синаптических пузырьков [56]. У мутантных форм дрозофил эти регуляторные функции CD147 нарушены с сопутствующими нарушениями сети актиновых филаментов.

Установлено, что CD147 играет роль в патологии центральной нервной системы. Болезнь Альцгеймера (БА), рассеянный склероз, гипоксия/ишемия сопровождаются повышением уровня экспрессии CD147, коррелирующего с продукцией MMPs в ткани головного мозга [57]. Имеются убедительные доказательства того, что экспрессия CD147 модулирует уровень бета-амилоида (A β), нейротоксического пептида, вовлеченного в дегенерацию нейронов при болезни Альцгеймера [58]. При исследовании влияния CD147 на активность гамма-секретазы установлено, что нокдаун CD147 приводит к заметному увеличению продукции бета-амилоидных пептидов. Кроме того, «выключение» гена CD147 у мышей приводит к потере памяти и дезориентации, что характерно для болезни Альцгеймера.

Механизмы, с помощью которых CD147 регулируют уровень A β , остаются до конца невыясненными. Было высказано предположение и получены первые экспериментальные подтверждения того, что CD147, экспрессируемый клетками эндотелиальной и астро-

глиальной природы в ГЭБ, может выступать в качестве молекулы-«хаба», интегрирующей несколько сигнальных путей, активированных при реализации механизмов ангиогенеза и барьерогенеза (МСТ-опосредованный транспорт лактата, гамма-секретазы-опосредованный синтез бета-амилоида, экспрессия матриксных металлопротеиназ MMP). Считается, что CD147 может быть участником нейрон-глиальных взаимодействий и регулировать процессы нейровоспаления [8].

Установлено, что CD147 оказывает влияние на активность γ -секретазного (пресенилинового) комплекса, который осуществляет внутримембранный эндопротеолиз белка-предшественника амилоида [59], однако как реализуется такое взаимодействие до конца не расшифровано. Вместе с тем, известно, что такое влияние не сопряжено с изменением процессов транспорта амилоида [8].

Будучи структурной единицей гамма-секретазного комплекса, CD147 подавляет продукцию бета-амилоида, а снижение экспрессии CD147 в клетках головного мозга вызывает увеличение продукции этого белка [8]. В этом контексте интересно отметить, что делеция гена, кодирующего CD147, у мышей приводила к различным неврологическим нарушениям, включая серьезные дефекты развития нервной системы, выраженные дефициты пространственного обучения в тестировании в водном лабиринте Морриса и дефицит рабочей памяти. Иными словами, у таких мышей был определен фенотип поведения, аналогичный наблюдаемому в трансгенных экспериментальных моделях болезни Альцгеймера [60].

С открытием CD147 в качестве интегральной субъединицы нативного комплекса γ -секретазы, получение деталей молекулярного механизма участия CD147 в процессинге белка-предшественника амилоида станет решающим шагом в понимании молекулярных процессов развития хронической нейродегенерации и в разработке терапевтических средств для лечения нейродегенерации альцгеймеровского типа [58].

К сожалению, имеется критически мало информации о возможности применения CD147 в качестве мишени для фармакотерапии заболеваний центральной нервной системы. Так, показано, что подавление экспрессии CD147 может использоваться для лечения отека головного мозга после субарахноидального кровоизлияния (SAH) [35], а анти-CD147 терапия может препятствовать проникновению лейкоцитов в ЦНС при терапии рассеянного склероза [21]. Привлекательной является возможность модуляции экспрессии и активности CD147 в клетках церебральных сосудов для коррекции тонуса и проницаемости сосудистой стенки или для коррекции нейровоспаления.

Необходимы дополнительные экспериментальные и клинические наблюдения для оценки эффективности способов снижения амилоидогенной активности в ткани головного мозга, а также коррекции метаболических нарушений и локальной инсулинорезистентности за счет регуляции экспрессии CD147 при нейродегенерации альцгеймеровского типа.

Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ РФ (НШ-10241.2016.7).

Литература / References

- Jiang JL, Zhou Q, Yu MK, Ho LS, Chen ZN, Chan HC. The involvement of HAb18G/CD147 in regulation of store-operated calcium entry and metastasis of human hepatoma cells. *The Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(50):46870-7.
- Miyauchi T, Masuzawa Y, Muramatsu T. The basigin group of the immunoglobulin superfamily: Complete conservation of a segment in and around transmembrane domains of human and mouse basigin and chicken HT7 antigen. *Journal of Biochemistry*. 1991;110(5):770-4.
- Fossum S, Mallett S, Barclay AN. The MRC OX-47 antigen is a member of the immunoglobulin superfamily with an unusual transmembrane sequence. *European Journal of Immunology*. 1991;21(3):671-9.
- Seulberger H, Unger CM, Risau W. HT7, Neurothelin, Basigin, gp42 and OX-47 – many names for one developmentally regulated immuno-globulin-like surface glycoprotein on blood-brain barrier endothelium, epithelial tissue barriers and neurons. *Neuroscience Letters*. 1992;140(1):93-7.
- Biswas C, Zhang Y, DeCastro R, Guo H, Nakamura T, Kataoka H, Nabeshima K. The human tumor cell-derived collagenase stimulatory factor (renamed EMMPRIN) is a member of the immunoglobulin superfamily. *Cancer Research*. 1995;55(2):434-9.
- Liang L, Major T, Bocan T. Characterization of the promoter of human extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN). *Gene*. 2002;282(1-):75-86.
- Yang H, Zou W, Chen B. Overexpression of CD147 in ovarian cancer is initiated by the hypoxic microenvironment. *Cell Biology International*. 2013;37(10):1139-42. DOI: 10.1002/cbin.10131
- Zhou S, Zhou H, Walian PJ, Jap BK. CD147 is a regulatory subunit of the gamma-secretase complex in Alzheimer's disease amyloid beta-peptide production. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102(21):7499-504. DOI: 10.1073/pnas.0502768102
- Tang J, Wu YM, Zhao P, Yang XM, Jiang JL, Chen ZN. Overexpression of HAb18G/CD147 promotes invasion and metastasis via alpha3beta1 integrin mediated FAK-paxillin and FAK-PI3K-Ca2+ pathways. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2008;65(18):2933-42. DOI: 10.1007/s00018-008-8315-8
- Dai JY, Dou KF, Wang CH, Zhao P, Lau WB, Tao L, Wu YM, Tang J, Jiang JL, Chen ZN. The interaction of HAb18G/CD147 with integrin $\alpha 6 \beta 1$ and its implications for the invasion potential of human hepatoma cells. *BMC Cancer*. 2009;(9):337. DOI: 10.1186/1471-2407-9-337
- Zhu Y, Wu J, Yuan SY. MCT1 and MCT4 expression during myocardial ischemic-reperfusion injury in the isolated rat heart. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2013;32(3):663-74. DOI: 10.1159/000354470.
- Biegler B, Kasinrerker W. Reduction of CD147 surface expression on primary T cells leads to enhanced cell proliferation. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. 2012;30(4):259-67.
- Cui HY, Guo T, Wang SJ, Zhao P, Dong ZS, Zhang Y, Jiang JL, Chen ZN, Yu XL. Dimerization is essential for HAb18G/CD147 promoting tumor invasion via MAPK pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2012;419(3):517-22. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.02.049
- Redzic JS, Armstrong GS, Isern NG, Jones DN, Kieft JS, Eisenmesser EZ. The retinal specific CD147 Ig0 domain: from molecular structure to biological activity. *Journal of Molecular Biology*. 2011;411(1):68-82. DOI: 10.1016/j.jmb.2011.04.060
- Adithi M, Nalini V, Kandalam M, Krishnakumar S. Expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in retinoblastoma. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2007;29(6):399-405.
- Huang Z, Tan N, Guo W, Wang L, Li H, Zhang T, Liu X, Xu Q, Li J, Guo Z. Overexpression of EMMPRIN isoform 2 is associated with head and neck cancer metastasis. *PLoS One*. 2014;9(4):e91596. DOI: 10.1371/journal.pone.0091596
- Yang SH, Li YT, Du DY. Oxidized low-density lipoprotein-induced CD147 expression and its inhibition by high-density lipoprotein on platelets in vitro. *Thrombosis Research*. 2013;132(6):702-11. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.10.003
- Spring FA, Holmes CH, Simpson KL, Mawby WJ, Mattes MJ, Okubo Y, Parsons SF. The Oka blood group antigen is a marker for the M6 leukocyte activation antigen, the human homolog of OX-47 antigen, basigin and neurothelin, an immunoglobulin superfamily molecule that is widely expressed in human cells and tissues. *European Journal of Immunology*. 1997;27(4):891-7.
- Seizer P, Gawaz M, May AE. Cyclophilin A and EMMPRIN (CD147) in cardiovascular diseases. *Cardiovascular Research*. 2014;102(1):17-23. DOI: 10.1093/cvr/cvu035

20. Kanyenda LJ, Verdile G, Martins R, Meloni BP, Chieng J, Mastaglia F, Laws SM, Anderton RS, Boulous S. Is cholesterol and amyloid- β stress induced CD147 expression a protective response? Evidence that extracellular cyclophilin A mediated neuroprotection is reliant on CD147. *Journal of Alzheimer's disease*. 2014;39(3):545-56. DOI: 10.3233/JAD-131442
21. Agrawal SM, Williamson J, Sharma R, Kebir H, Patel K, Prat A, Yong VW. Extracellular matrix metalloproteinase inducer shows active perivascular cuffs in multiple sclerosis. *Brain*. 2013; 136(Pt 6):1760-77. DOI: 10.1093/brain/awt093
22. Zhang DW, Zhao YX, Wei D, Li YL, Zhang Y, Wu J, Xu J, Chen C, Tang H, Zhang W, Gong L, Han Y, Chen ZN, Bian H. HAB18G/CD147 promotes activation of hepatic stellate cells and is a target for antibody therapy of liver fibrosis. *Journal of Hepatology*. 2012;57(6):1283-91. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.07.042
23. Zhao S, Chen C, Liu S, Zeng W, Su J, Wu L, Luo Z, Zhou S, Li Q, Zhang J., Kuang Y, Chen X. CD147 promotes MTX resistance by immune cells through up-regulating ABCG2 expression and function. *Journal of Dermatological Science*. 2013;70(3):182-9. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2013.02.005
24. L, Lam MP, Lam KK, Leung CO, Pang RT, Chu IK, Wan TH, Chai J, Yeung WS, Chiu PC. Identification of CD147 (basigin) as a mediator of trophoblast functions. *Human Reproduction*. 2013;28(11):2920-9. DOI: 10.1093/humrep/det355.
25. Richard V, Pillai MR. The stem cell code in oral epithelial tumorigenesis: 'the cancer stem cell shift hypothesis'. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2010;1806(2):146-62. DOI: 10.1016/j.bbcan.2010.06.004.
26. Kanyenda LJ., Verdile G, Boulous S, Krishnaswamy S, Taddei K, Meloni BP, Mastaglia FL, Martins RN. The dynamics of CD147 in Alzheimer's disease development and pathology. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2011;26(4):593-605. DOI: 10.3233/JAD-2011-110584
27. Jin A, Chen H, Wang C, Tsang LL, Jiang X, Cai Z, Chan HC, Zhou X. Elevated expression of CD147 in patients with endometriosis and its role in regulating apoptosis and migration of human endometrial cells. *Fertility and Sterility*. 2014;101(6):1681-7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.007
28. Pistol G, Matache C, Calugaru A, Stavaru C, Tanaseanu S, Ionescu R, Dumitrache S, Stefanescu M. Roles of CD147 on T lymphocytes activation and MMP-9 secretion in systemic lupus erythematosus. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2007;11(2):339-48
29. Wang ZZ, Wang Y, Li JM, Mou FX, Wu H. Significance of serum MMP-3, TIMP-1, and monocyte CD147 in rheumatoid arthritis patients of damp-heat Bi-syndrome and of cold-damp Bi-syndrome. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2013;33(6):770-3.
30. Maeda-Hori M, Kosugi T, Kojima H, Sato W, Inaba S, Maeda K, Nagaya H, Sato Y, Ishimoto T, Ozaki T., Tsuboi N, Muro Y, Yuzawa Y, Imai E, Johnson RJ, Matsuo S, Kadomatsu K, Maruyama S. Plasma CD147 reflects histological features in patients with lupus nephritis. *Lupus*. 2014;23(4):342-52. DOI: 10.1177/0961203314520840
31. Wang M, Huang ZX, Pan YF, Zhang FC, Zheng BR, Deng WM, Li TW, Gu JR. Expressions of CD147 in peripheral monocytes and T lymphocytes of patients with ankylosing spondylitis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2010;90(41):2902-6.
32. Agrawal SM, Silva C, Tourtellotte WW, Yong VW. EMMPRIN: a novel regulator of leukocyte transmigration into the CNS in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *The Journal of Neuroscience*. 2011;31(2):669-77. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3659-10.2011
33. Chen H, Lam Fok K, Jiang X, Chan HC. New insights into germ cell migration and survival/apoptosis in spermatogenesis: Lessons from CD147. *Spermatogenesis*. 2012;2(4):264-72. DOI: 10.4161/spmg.22014
34. Wang B, Xu SS, Jiang JJ, Lu XB, Xue YS, Wang JC, Mi YF, Zhu M, Ge WL, Tang LJ. Expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer in the unstable plaque of patients with acute coronary syndrome. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2012;40(5):416-20.
35. Tu Y, Fu J, Wang J, Fu G, Wang L, Zhang Y. Extracellular matrix metalloproteinase inducer is associated with severity of brain oedema following experimental subarachnoid haemorrhage in rats. *The Journal of International Medical Research*. 2012;40(3):1089-98. DOI: 10.1177/147323001204000328
36. Nishioku T, Dohgu S, Koga M, Machida T, Watanabe T, Miura T, Tsumagari K, Terasawa M, Yamauchi A, Kataoka Y. Cyclophilin A secreted from fibroblast-like synoviocytes is involved in the induction of CD147 expression in macrophages of mice with collagen-induced arthritis. *Journal of Inflammation*. 2012;9(1):44. DOI: 10.1186/1476-9255-9-44.
37. Burnett LA, Light MM, Mehrotra P, Nowak RA. Stimulation of GPR30 increases release of EMMPRIN-containing microvesicles in human uterine epithelial cells. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012;97(12):4613-22. DOI: 10.1210/jc.2012-2098
38. Singh M, Kindelberger D, Nagymanyoki Z, Ng SW, Quick CM, Yamamoto H, Fichorova R, Fulop V, Berkowitz RS. Vascular endothelial growth factors and their receptors and regulators in gestational trophoblastic diseases and normal placenta. *The Journal of Reproductive Medicine*. 2012;57(5-6):197-203.
39. Mishra B, Kizaki K, Koshi K, Ushizawa K, Takahashi T, Hosoe M, Sato T, Ito A, Hashizume K. Expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) and its expected roles in the

bovine endometrium during gestation. *Domestic Animal Endocrinology*. 2012;42(2):63-73. DOI: 10.1016/j.domaniend.2011.09.004

40. Chen Y, Gou X, Ke X, Cui H, Chen Z. Human tumor cells induce angiogenesis through positive feedback between CD147 and insulin-like growth factor-I. *PLoS One*. 2012;7(7):e40965. DOI: 10.1371/journal.pone.0040965

41. Menashi S, Serova M, Ma L, Vignot S, Mourah S, Calvo F. Regulation of extracellular matrix metalloproteinase inducer and matrix metalloproteinase expression by amphiregulin in transformed human breast epithelial cells. *Cancer Research*. 2003;63(22):7575-80.

42. Capestrano M, Mariggio S, Perinetti G, Egorova AV, Iacobacci S, Santoro M, di Pentima A, Iurisci C, Egorov MV, di Tullio G., Buccione R., Luini A., Polishchuk RS. Cytosolic phospholipase A2 ϵ drives recycling through the clathrin-independent endocytic route. *Journal of Cell Science*. 2014; 127(Pt 5):977-93. DOI: 10.1242/jcs.136598

43. Mauris J, Woodward AM, Cao Z, Panjwani N, Argüeso P. Molecular basis for MMP9 induction and disruption of epithelial cell-cell contacts by galectin-3. *Journal of Cell Science*. 2014; 127(Pt 14):3141-8. DOI: 10.1242/jcs.148510

44. Kong LM, Liao CG, Fei F, Guo X, Xing JL, Chen ZN. Transcription factor Sp1 regulates expression of cancer-associated molecule CD147 in human lung cancer. *Cancer Science*. 2010;101(6):1463-70. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2010.01554.x

45. Philp NJ, Ochrietor JD, Rudoy C, Muramatsu T, Linser PJ. Loss of MCT1, MCT3, and MCT4 expression in the retinal pigment epithelium and neural retina of the 5A11/basigin-null mouse. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2003;44(3):1305-11

46. Yang JM, O'Neill P, Jin W, Foty R, Medina DJ, Xu Z, Lomas M, Arndt GM, Tang Y, Nakada M., Yan L, Hait WN. Extracellular matrix metalloproteinase inducer (CD147) confers resistance of breast cancer cells to Anoikis through inhibition of Bim. *The Journal of Biological Chemistry*. 2006;281(14):9719-27.

47. Bi J, Li Y, Sun F, Saalbach A, Klein C, Miller DJ, Hess R, Nowak RA. Basigin null mutant male mice are sterile and exhibit impaired interactions between germ cells and Sertoli cells. *Developmental Biology*. 2013;380(2):145-56. DOI: 10.1016/j.ydbio.2013.05.023

48. Muramatsu T. Basigin: A multifunctional membrane protein with an emerging role in infections by malaria parasites. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2012;16(10):999-1011. DOI: 10.1517/14728222.2012.711818

49. Bernard SC, Simpson N, Join-Lambert O, Federici C, Laran-Chich MP, Maïssa N, Bouzinba-Ségaré H, Morand PC, Chretien F, Taouji S., Chevet E, Janel S, Lafont F, Coureuil M, Segura A, Niedergang F, Marullo S, Couraud PO, Nassif X, Bourdoulous S. Pathogenic

Neisseria meningitidis utilizes CD147 for vascular colonization. *Nature Medicine*. 2014;20(7):725-31. DOI: 10.1038/nm.3563

50. Klawitter J, Klawitter J, Schmitz V, Brunner N, Crunk A, Corby K, Bendrick-Pearl J, Leibfritz D, Edelstein CL, Thurman JM., Christians U. Low-salt diet and cyclosporine nephrotoxicity: changes in kidney cell metabolism. *Journal of Proteome Research*. 2012;11(11):5135-44. DOI: 10.1021/pr300260e

51. Venkatesan B, Valente AJ, Prabhu SD, Shanmugam P, Delafontaine P, Chandrasekar B. EMMPRIN activates multiple transcription factors in cardiomyocytes, and induces interleukin-18 expression via Rac1-dependent PI3K/Akt/IKK/NF- κ B and MKK7/JNK/AP-1 signaling. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2010;49(4):655-63. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2010.05.007

52. Philp NJ, Ochrietor JD, Rudoy C, Muramatsu T, Linser PJ. Loss of MCT1, MCT3, and MCT4 expression in the retinal pigment epithelium and neural retina of the 5A11/basigin-null mouse. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2003;44(3):1305-11

53. Ait-Ali N, Fridlich R, Millet-Puel G, Clérin E, Delalande F, Jaillard C, Blond F, Perrocheau L, Reichman S, Byrne LC, Olivier-Bandini A, Bellalou J, Moyse E, Bouillaud F, Nicol X, Dalkara D, van Dorsselaer A, Sahel JA, Léveillard T. Rod-derived cone viability factor promotes cone survival by stimulating aerobic glycolysis. *Cell*. 2015;161(4):817-32. DOI: 10.1016/j.cell.2015.03.023

54. Muramatsu T. Basigin (CD147), a multifunctional transmembrane glycoprotein with various binding partners. *Journal of Biochemistry*. 2016;159(5):481-90. DOI: 10.1093/jb/mvv127

55. Wei M, Li H, Shang Y, Zhou Z, Zhang J. Increased CD147 (EMMPRIN) expression in the rat brain following traumatic brain injury. *Brain Research*. 2014;1585:150-8. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.06.018

56. Besse F, Mertel S, Kittel RJ, Wichmann C, Rasse TM, Sigrist SJ, Ephrussi A. The Ig cell adhesion molecule Basigin controls compartmentalization and vesicle release at *Drosophila melanogaster* synapses. *The Journal of Cell Biology*. 2007;177(5):843-55. DOI: 10.1083/jcb.200701111

57. Kaushik DK, Hahn JN, Yong VW. EMMPRIN, an upstream regulator of MMPs, in CNS biology. *Matrix Biology*. 2015;44-46:138-46. DOI: 10.1016/j.matbio.2015.01.018

58. Vetrivel KS, Zhang X, Meckler X, Cheng H, Lee S, Gong P, Lopes KO, Chen Y, Iwata N, Yin K-J, Lee J-M, Parent AT, Saido TC, Li Y-M, Sisodia SS, Thinakaran G. Evidence that CD147 modulation of β -amyloid (A β) levels is mediated by extracellular degradation of secreted A β . *The Journal of Biological Chemistry*. 2008;283(28):19489-98. DOI: 10.1074/jbc.M801037200

59. Nahalkova J, Volkmann I, Aoki M, Winblad B, Bogdanovic N, Tjernberg LO, Behbahani H. CD147, a

gamma-secretase associated protein is upregulated in Alzheimer's disease brain and its cellular trafficking is affected by presenilin-2. *Neurochemistry International*. 2010;56(1):67-76. DOI: 10.1016/j.neuint.2009.09.003

60. Higgins GA, Jacobsen H. Transgenic mouse models of Alzheimer's disease: phenotype and application. *Behavioural Pharmacology*. 2003;14(5-6):419-38.

Сведения об авторах

Успенская Юлия Александровна, научный сотрудник, д.б.н., доцент, НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2280769; e-mail: uspenskaya.yulia@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5714-3462>

Комлева Юлия Константиновна, доцент, к.м.н., НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2280769; e-mail: yuliakomleva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5742-8356>

Горина Яна Валерьевна, доцент, к. фарм. н., НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2280769; e-mail: yana_20@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3341-1557>

Пожилёнок Елена Анатольевна, доцент, к.б.н., НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2280769; e-mail: Elena.a.pozhilenkova@gmail.com

Белова Ольга Анатольевна, ассистент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2201609; e-mail: ulyabelova@mail.ru

Салмина Алла Борисовна, д.м.н., профессор, НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2280769; e-mail: allasalmina@mail.ru, ResearcherID: L-7977-2013

Author information

Yulia A. Uspenskaya, researcher, Dr.Med.Sci, assistant professor, Research Institute of Molecular Medicine & Pathobiochemistry, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2280769; e-mail: uspenskaya.yulia@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5714-3462>

Yulia K. Komleva, Dr.Med.Sci, assistant professor, Research Institute of Molecular Medicine & Pathobiochemistry, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2280769; e-mail: yuliakomleva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5742-8356>

Yana V. Gorina, Dr.Med.Sci, assistant professor, Research Institute of Molecular Medicine & Pathobiochemistry, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2280769; e-mail: yana_20@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3341-1557>

Elena A. Pozhilenkova, Dr.Med.Sci, assistant professor, Research Institute of Molecular Medicine & Pathobiochemistry, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2280769; e-mail: Elena.a.pozhilenkova@gmail.com

Olga A. Belova, assistant, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2201609; e-mail: ulyabelova@mail.ru

Alla B. Salmina, Dr.Med.Sci, Professor, Research Institute of Molecular Medicine & Pathobiochemistry, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2280769; e-mail: allasalmina@mail.ru, ResearcherID: L-7977-2013

Поступила 02.10.2017 г.
Принята к печати 05.04.2018 г.

Received 02 October 2017
Accepted for publication 05 April 2018

© ШУРЫГИНА И. А., ШУРЫГИН М. Г.

УДК 615.038:616-003.93

DOI: 10.20333/2500136-2018-4-31-37

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ НАНОЧАСТИЦ МЕТАЛЛОВ ДЛЯ ЦЕЛЕЙ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

И. А. Шурыгина, М. Г. Шурыгин

Иркутский научный центр хирургии и травматологии, г. Иркутск 664003, Российская Федерация

Резюме. В обзоре обсуждена возможность использования наночастиц металлов и их оксидов, а также селена для целей регенеративной медицины. Показано, что наночастицы серебра, золота, платины, селена и меди, а также оксидов цинка, тантала, железа и диоксида титана обладают потенциальным терапевтическим эффектом. Очерчены перспективы применения серебра в наноразмерной форме для заживления ран. Показано, что наночастицы благородных металлов, таких как золото, палладий и платина, действуют как антиоксиданты благодаря их высокой каталитической активности. Продemonстрировано значительное влияние матрицы на свойства нанокompозитного материала, в частности на его токсичность и биодоступность. Таким образом, фармацевтические нанотехнологии с применением наночастиц металлов перспективны для использования в регенеративной медицине в ближайшем будущем.

Ключевые слова: нанокompозит, наночастицы серебра, наночастицы золота, наночастицы селена, заживление ран, регенеративная медицина, биодоступность.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Шурыгина ИА, Шурыгин МГ. Перспективы применения наночастиц металлов для целей регенеративной медицины. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(4):31-37. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-31-37

PERSPECTIVES OF METAL NANOPARTICLES APPLICATION FOR THE PURPOSES OF REGENERATIVE MEDICINE

I. A. Shurygina, M. G. Shurygin

Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Irkutsk 664003, Russia

Abstract. The review discusses the possibility of application, for the purposes of regenerative medicine, of nanoparticles of metals and their oxides, as well as selenium. It is shown that nanoparticles of silver, gold, platinum, selenium and copper, as well as oxides of zinc, tantalum, iron and titanium dioxide have potential therapeutic effect. Perspectives of silver application in nanoscale form for wound healing are outlined. It has been shown that noble metal nanoparticles, such as gold, palladium and platinum, act as antioxidants due to their high catalytic activity. A significant influence of matrix on the properties of nanocomposite material, on its toxicity and bioavailability in particular, is demonstrated. Thus, pharmaceutical nanotechnologies with application of metal nanoparticles are promising for the use in regenerative medicine in the nearest future.

Key words: nanocomposite, silver nanoparticles, gold nanoparticles, selenium nanoparticles, wound healing, regenerative medicine, bioavailability.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Shurygina IA, Shurygin MG. Perspectives of metal nanoparticles application for the purposes of regenerative medicine. *Siberian Medical Review*. 2018;(4):31-37. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-31-37

Нанотехнологии в настоящее время находят все более широкое применение в различных сферах жизни. Не осталась в стороне и медицина. За последние годы данные технологии все шире применяются для регенеративной медицины, разработки новых способов стимуляции регенерации [1]. Заживление ран и регенерация – одно из наиболее динамично развивающихся направлений регенеративной медицины. В управлении регенерацией наиболее часто используются наночастицы серебра, золота, платины, селена, тантала и меди, а также оксиды цинка, тантала, железа как потенциальные терапевтические агенты.

Наиболее широкий круг исследований посвящен применению серебра в наноформе для заживления ран. Способность наночастиц серебра оказывать

выраженный антибактериальный эффект хорошо известна в медицине [2-5].

Применение серебра в наноформе в составе мазей, повязок [6-9] именно для целей профилактики инфицирования раны [10], либо для лечения инфицированной раны [11] описано в большом числе работ. Авторы отмечают высокую эффективность наночастиц серебра как антибактериальных агентов [12, 13], а также нанокompозитов, в состав которых входит серебро в наноразмерной форме [14, 15] и нановолокон [16, 17].

Однако некоторым исследователям удалось комбинировать антибактериальный и пролиферативный эффекты нанокompозитов серебра. При этом в качестве наностабилизирующей матрицы применялись различные полимеры, способные дополнять антибактериальные свойства наночастиц серебра способно-

стью усиливать репаративный эффект, ускорять эпителизацию раны.

В частности показано, что наночастицы серебра, стабилизированные мексидолом и поливинилпирролидоном, значительно снижают микробную контаминацию и ускоряют заживление раны при использовании на модели формирования некротических очагов у крыс введением 10% раствора хлорида кальция в подчелюстную область [18].

В другом исследовании показано, что наночастицы серебра-пиридоксина не только активны в отношении микробных агентов, наиболее часто выделяемых из ожоговой раны, но и способны индуцировать пролиферацию и миграцию кератиноцитов и фибробластов, способствуют ускорению заживления раны у мышей, страдающих диабетом [19].

Аналогичные результаты продемонстрировали Abdel-Mohsen et al. (2017) при применении нанокompозита серебра на гиалуронане для лечения раневого процесса у крыс, страдающих и не страдающих сахарным диабетом [20].

Установлено, что наночастицы серебра, стабилизированные хитозаном и поливиниловым спиртом, не только ингибируют рост бактерий, но и обладают способностью ускорять репарацию раны [21]. Авторы связывают данное явление с дополнительными свойствами, которые придают хитозан и поливиниловый спирт, входящие в состав нанокompозита. Авторами раскрыт и предполагаемый механизм действия – повышение уровня экспрессии генов, активируемых сигнальным путем TGFβ1 (трансформирующий фактор роста-бета1) / Smad, таких как TGFβ1, TGFβRI, TGFβRII, коллаген I, коллаген III, pSmad2 и pSmad3 [22].

В оригинальном исследовании, представленном R. Zhang et al. (2015), показано, что наночастицы серебра способствуют пролиферации мезенхимальных стволовых клеток и остеогенной дифференцировке *in vitro*. Наночастицы серебра, инкапсулированные в коллаген, способствовали формированию костной мозоли в зоне перелома на модели повреждения бедренной кости мыши. Авторы считают, что наночастицы серебра могут способствовать образованию костной мозоли как за счет хемоаттрактантного действия и привлечения в зону перелома мезенхимальных стволовых клеток и фибробластов, так и за счет индукции пролиферации мезенхимальных стволовых клеток и индукции остеогенной дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток через активацию TGFβ / BMP (костный морфогенетический протеин) [23].

Установлено, что наночастицы серебра, стабилизированные дендримером, проявляют выраженные противовоспалительные свойства. Данный эффект

был обнаружен как на модели клеточных линий RAW264.7 и J774.1, стимулированных введением липополисахарида, так и на модели ожоговой раны у мышей [24].

Нанокompозит серебра на основе оригинальной матрицы - катионного биополимерного гуарового алкиламина - на модели раневого процесса у грызунов продемонстрировал ускорение заживления и улучшение эстетического вида послеоперационного рубца. Авторы делают вывод, что данный материал индуцирует пролиферацию и миграцию кератиноцитов в зону повреждения [25].

Для нанокompозитов серебра характерна корреляция между концентрацией раствора композита и антибактериальными и цитотоксическими свойствами. Так, [26] показали, что для композита серебра на сополимере поли-L-молочной кислоты и поли-ε--капролактона концентрация 0.25 wt% наночастиц серебра не токсична для культуры клеток фибробластов, клетки сохраняют свою морфологию и хорошо делятся. Эта же концентрация достаточна для реализации антимикробной активности в отношении *Staphylococcus aureus* and *Salmonella enterica*.

Дозозависимый антибактериальный и цитотоксический эффект наночастиц серебра в отношении мезенхимальных стволовых клеток и остеобластов отметили L. Pauksch et al. (2014). После 21 дня инкубации клеток с наночастицами серебра снижение жизнеспособности мезенхимальных стволовых клеток и остеобластов наблюдалось при концентрации наночастиц 10 мкг / мл [27].

Нашими исследованиями показано, что бактериостатическая концентрация наночастиц нуль-валентного металлического серебра, стабилизированные сульфатированным арабиногалактаном, в отношении *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* ATCC 29213, *P. aeruginosa* ATCC 27853 варьируется в интервале от 3 до 100 мкг/мл и выше, бактерицидная – от 10 до 100 мкг/мл и выше, при этом концентрации нанокompозита, токсичные в отношении изолированных лимфоцитов периферической крови человека, составляют 5 мкг/мл [4, 28].

Оригинальный нанокompозит серебра, в котором наночастицы серебра ассоциированы с наноразмерными силикатными пластинками в отношении наночастицы серебра/силикатные пластики равном 7/93 [29], продемонстрировал низкую цитотоксичность. На моделях ожоговой раны и хирургической раны продемонстрированы антибактериальные свойства нанокompозита, ускорение заживления раны.

Было обнаружено, что наночастицы серебра локализуются в митохондриях в клеточной линии Нер G2. IC 50 для них составляет 251 мкг/мл. Установлено, что, несмотря на то, что наночастицы серебра

вызывают окислительный стресс, клеточные антиоксидантные системы запускаются и предотвращают окислительное повреждение (снижаются содержания глутатиона, супероксиддисмутазы, каталазы). Кроме того определено, что наночастицы серебра индуцируют апоптоз в концентрациях до 250 мкг/мл, что может благоприятствовать репарации. Исследования острой дермальной токсичности на гелях, содержащих наночастицы серебра, на крысах Sprague-Dawley показали полную безопасность для местного применения [30].

Нами изучена возможность применения гидрофильного геля наночастиц серебра, стабилизированного арабиногалактаном или его сульфатированным производным, для лечения ран и ожогов. На модели неинфицированной линейной кожно-мышечной раны у самок крыс линии Wistar установлено, что применение 1% нанокompозита серебра на арабиногалактане уменьшило выраженность нейтрофильной инфильтрации в области раны по сравнению с контрольной группой, снизило отек, ускорило эпителизацию раны - на 3 сутки раневого процесса, в то же время сроки эпителизации в группе контроля - на 7 сутки процесса. На модели ожоговой раны установлено, что применение гелей, содержащих 1% нанокompозит серебра на арабиногалактане или 1% нанокompозит серебра на сульфатированном арабиногалактане ускоряет процесс эпителизации ожоговой раны как по сравнению с контрольной группой [31].

Рассматривается возможность применения наночастиц благородных металлов для целей регенеративной медицины. Полагают, что наночастицы благородных металлов, такие как наночастицы золота, палладия и платины, могут действовать как антиоксиданты благодаря их высокой каталитической активности.

В частности, как перспективное средство рассматриваются наночастицы золота. Однако потенциальная токсичность данных наночастиц делает необходимой разработку материалов, содержащих наночастицы золота, с контролируемой реализацией наночастиц из композитов и сниженной токсичностью.

Продemonстрировано, что наночастицы золота, окруженные оболочкой из кремния, могут способствовать пролиферации эмбриональных фибробластов мыши линии NIH / 3T3. При этом наночастицы удерживаются матрицей нанокompозита и не проникают внутрь фибробластов. На модели кожной асептической раны показано, что данный наноматериал может стимулировать заживление раны, что потенциально связано с противовоспалительным и антиоксидантным действием наночастиц золота [32].

Наночастицы золота в качестве антиоксидантных средств с успехом испытаны на модели кожной раны у мышей, страдающих сахарным диабетом. Показа-

но, что смесь наночастиц золота, эпигаллокатехина галлата и α -липоевой кислоты ускоряет заживление ран и снижает экспрессию конечных продуктов гликолиза. В течение 7 дней лечения значительно повышается уровень вазоэндотелиального фактора роста, снижается уровень ангиопоэтина-2. Экспрессия CD68 значительно снижалась со 3-го дня по 7-й день. Результаты показывают, что комбинация наночастиц золота, эпигаллокатехина галлата и α -липоевой кислоты ускоряет заживление кожной раны при диабете через регуляцию ангиогенеза и противовоспалительные эффекты [33].

Наночастицы палладия и платины перспективны для целей регенеративной медицины. Препарат, содержащий наночастицы палладия и платины, получен в Японии еще в 1936 г. доктором Ishizuka. Данный раствор наночастиц носит имя PAPLAL (Toyokose Pharmaceuticals, Japan). PAPLAL состоит из смеси наночастиц палладия в концентрации 0,3 мг/мл и наночастиц платины - 0,2 мг/мл. Shibuya S. et al. (2014) исследовали защитные эффекты PAPLAL против возрастных изменений кожи у мышей при трансдермальном применении. Показано, что данный препарат восстанавливает толщину кожи, снижает перекисидацию липидов, нормализует уровни экспрессии генов *Col1a1*, *Mmp2*, *Has2*, *Tnf- α* , *Il-6*, and *p53* в коже [34].

Имеются единичные работы, посвященные применению оксида цинка для регенерации и заживления ран [35]. Так, показано, что нановолокна, покрытые цефазолином и оксидом цинка, демонстрируют большую активность в отношении *Staphylococcus aureus* по сравнению с отдельным применением наночастиц цинка оксида и цефазолина. Применение этих же нановолокон ускоряет заживление ран у крыс линии Wistar. Гистологические исследования показали, что данный композитный материал улучшает адгезию клеток, миграцию эпителия, ускоряет синтез коллагена [36].

P. T. Kumar et al. (2012) применяли повязки, содержащие композит гидрогеля хитозана и наночастицы оксида цинка. Продemonстрирована хорошая антибактериальная активность данной повязки, не токсичность для фибробластов кожи человека. В исследованиях *in vivo* у крыс Sprague-Dawley установлено, что эти нанокompозитные материалы улучшают заживление ран и способствуют более ранней реэпителизации раны и синтезу коллагена [37].

Гидрогели наночастиц цинка оксида на основе альгината натрия показали значительное антибактериальное действие в отношении *Pseudomonas aeruginosa* и *Bacillus cereus* и биосовместимость с мононуклеарными клетками периферической крови и фибробластами [35]. Доказано ранозаживляющее действие наночастиц титана оксида [38].

Достаточно перспективно применение селена в наноформе для целей регенеративной медицины. Известно, что наноселен является высокоэффективным антиоксидантом длительного действия.

Наночастицы селена в форме 5 % мази показали хороший ранозаживляющий эффект на модели кожного дефекта крыс линии Wistar, ускорив заживление до 85 % в течение 18 дней по сравнению со стандартной мазью [39].

В нашем исследовании [40, 41] использован нанокompозит селена и арабиногалактана, содержащий 0.54% селена [42]. Методами конфокальной и флуоресцентной микроскопии изучено воздействие оригинального нанокompозита элементного селена и гетерополисахарида арабиногалактана на скорость кальцификации костной мозоли при травматическом повреждении в эксперименте. Установлено, что при локальном повышении концентрации селена в зоне травматического повреждения наблюдается низкая интенсивность минерализации формирующейся костной мозоли, замедление формирования костного регенерата.

Установлено, что наночастицы меди модулируют клетки, цитокины и факторы роста, участвующие в заживлении ран, лучше, чем ионы меди [43].

Нанокompозит меди на основе хитозана на модели кожного дефекта у крыс Wistar значительно ускорял заживление ран. При этом наблюдались повышенная концентрация фактора роста эндотелия сосудов и TGF- β 1. Концентрация фактора некроза опухоли α была значительно снижена, а интерлейкина-10 -увеличена. Гистологическая оценка показала более активную пролиферацию фибробластов, отложение коллагена и реэпителизацию после лечения нанокompозитом меди на основе хитозана. Таким образом, нанокompозит меди на основе хитозана эффективно улучшает заживление кожных ран путем модуляции различных клеток, цитокинов и факторов роста в течение различных фаз процесса заживления [43].

У наночастиц оксида меди доказано наличие антибактериальной активности в отношении *Klebsiella pneumoniae*, *Shigella dysenteriae*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium* и *Escherichia coli*, а также способности ускорять заживление ран у крыс Wistar [44].

Благодаря своим специфическим особенностям наночастицы, такие как нанокapsулы, полимеросомы, липидные наночастицы и полимерные нанокompлексы, являются идеальными носителями для улучшения доставки лекарств (факторов роста и т. д.), направленных на заживление ран [45].

Очень перспективным направлением является использование свойств магнитных наночастиц для целевой доставки биологически активных веществ,

лекарственных средств для целей регенеративной медицины [46]. Например, применяли магнитные наночастицы для целевой доставки антиоксидантных ферментов (каталазы и супероксиддисмутазы) в эндотелиальные клетки [47].

Таким образом, нанотехнологии находят все более широкое применение в регенеративной медицине. Судя по росту количества публикаций, посвященных данной проблеме, в ближайшее время фармацевтические нанотехнологии будут все шире применяться для целей регенеративной медицины, эксплуатируя не только прямые эффекты нанокompозитов, но и их способность целевой адресной доставки лекарственных средств в зону повреждения.

Литература / References

1. Kalashnikova I, Das S, Seal S. Nanomaterials for wound healing: scope and advancement. *Nanomedicine (Lond)*. 2015;10(16):2593-612. DOI: 10.2217/NNM.15.82
2. Shurygina IA, Sukhov BG, Fadeeva TV, Umanets VA, Shurygin MG, Ganenko TV, Kostyro YA, Grigoriev EG, Trofimov BA. Bactericidal action of Ag(0)-antithrombotic sulfated arabinogalactan nanocomposite: coevolution of initial nanocomposite and living microbial cell to a novel nonliving nanocomposite. *Nanomedicine*. 2011;7(6):827-33. DOI: 10.1016/j.nano.2011.03.003
3. Шурыгина ИА, Сухов БГ, Фадеева ТВ, Уманец ВА, Шурыгин МГ, Верещагина СА, Ганенко ТВ, Костыро ЯА, Трофимов БА. Механизм бактерицидного действия Ag(0)-нанобиокompозита: эволюция исходного композита и живой микробной клетки в новый нанокompозит. *Известия высших учебных заведений. Физика*. 2011;54(2):285-8. [Shurygina IA, Sukhov BG, Fadeeva TV, Umanets VA, Shurygin MG, Vereshagina SA, Ganenko TV, Kostyro YA, Trofimov BA. Mechanism of bactericidal action Ag (0)- nanobiocomposite: the evolution of the original composite and live microbial cells in the new nanocomposite. *Russian Physics Journal*. 2011;54(2):285-8. (in Russian)]
4. Fadeeva TV, Shurygina IA, Sukhov BG, Rai MK, Shurygin MG, Umanets VA, Lesnichaya MV, Konkova TV, Shurygin DM. Relationship between the structures and antimicrobial activities of argentic nanocomposites. *Bulletin of the Russian Academy of Sciences*. 2015;79(2):273-5. DOI: 10.3103/S1062873815020094
5. Kon K, Rai M, editors. Antibiotic resistance. Mechanisms and new antimicrobial approaches. Amsterdam : Elsevier Academic Press; 2016. 436 p.
6. Pei Z, Sun Q, Sun X, Wang Y, Zhao P. Preparation and characterization of silver nanoparticles on silk fibroin/carboxymethylchitosan composite sponge as anti-bacterial wound dressing. *Bio-Medical Materials and Engineering*. 2015;26(1):111-8. DOI: 10.3233/BME-151296

7. Fries CA, Ayalew Y, Penn-Barwell JG, Porter K, Jeffery SL, Midwinter MJ. Prospective randomized controlled trial of nanocrystalline silver dressing versus plain gauze as the initial post-debridement management of military wounds on wound microbiology and healing. *Injury*. 2014;45(7):1111-6. DOI: 10.1016/j.injury.2013.12.005
8. Jenwitheesuk K, Surakunprapha P, Chowchuen B. The use of nanocrystalline silver for the treatment of massive soft tissue defects with exposed bone. *Journal of the Medical Association of Thailand-Medical Materials and Engineering*. 2013;96(4):177-84.
9. Guthrie KM, Agarwal A, Tackes DS, Johnson KW, Abbott NL, Murphy CJ, Czuprynski CJ, Kierski PR, Schurr MJ, McAnulty JF. Antibacterial efficacy of silver-impregnated polyelectrolyte multilayers immobilized on a biological dressing in a murine wound infection model. *Annals of Surgery*. 2012;256(2):371-7. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318256ff99
10. Keen JS, Desai PP, Smith CS, Suk M. Efficacy of hydrosurgical debridement and nanocrystalline silver dressings for infection prevention in type II and III open injuries. *International Wound Journal*. 2012;9(1):7-13. DOI: 10.1111/j.1742-481X.2011.00822.x
11. Asz J, Asz D, Moushey R, Seigel J, Mallory SB, Foglia RP. Treatment of toxic epidermal necrolysis in a pediatric patient with a nanocrystalline silver dressing. *Journal of Pediatric Surgery*. 2006;41(12):e9-12
12. Dhapte V, Kadam S, Moghe A, Pokharkar V. Probing the wound healing potential of biogenic silver nanoparticles. *Journal of Wound Care*. 2014;23(9):431-6. DOI: 10.12968/jowc.2014.23.9.431
13. Hebeish A, El-Rafie MH, El-Sheikh MA, Seleem AA, El-Naggar ME. Antimicrobial wound dressing and anti-inflammatory efficacy of silver nanoparticles. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2014;65:509-15. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2014.01.071
14. Singh D, Singh A, Singh R. Polyvinyl pyrrolidone/carrageenan blend hydrogels with nanosilver prepared by gamma radiation for use as an antimicrobial wound dressing. *Journal of Biomaterials Science. Polymer Edition*. 2015;26(17):1269-85. DOI: 10.1080/09205063.2015.1087366
15. Im AR, Kim JY, Kim HS, Cho S, Park Y, Kim YS. Wound healing and antibacterial activities of chondroitin sulfate- and aacharan sulfate-reduced silver nanoparticles. *Nanotechnology*. 2013; 24(39):395102. DOI: 10.1088/0957-4484/24/39/395102
16. Ghavami Nejad A, Rajan Unnithan A, Ramachandra Kurup Sasikala A, Samarikhalaj M, Thomas RG, Jeong YY, Nasser S, Murugesan P, Wu D, Hee Park C, Kim CS. Mussel-inspired electrospun nanofibers functionalized with size-controlled silver nanoparticles for wound dressing application. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2015;7(22):12176-83. DOI: 10.1021/acsami.5b02542
17. Wu J, Zheng Y, Wen X, Lin Q, Chen X, Wu Z. Silver nanoparticle/bacterial cellulose gel membranes for antibacterial wound dressing: investigation in vitro and in vivo. *Biomedical Materials*. 2014;9(3):035005. DOI: 10.1088/1748-6041/9/3/035005
18. Ляховський ВІ, Лобань ГА, Ганчо ОВ, Важнича ОМ, Коломієць СВ, Джабер ВХО. Динаміка бактеріологічних та планіметричних показників рани під дією наночастинок срібла, стабілізованих мексидолом та полівінілпіролідом. *Клиническая хирургия*. 2016;(4):67-9. [Lyakhovskiy VI, Lobahn GA, Gancho OV, Vazhnycha OM, Kolomiyets SV, Jaber VKh. Dynamics of bacteriological and planimetric indices of the wound under the action of the silver nanoparticles, stabilized by mexidol and polyvinylpyrrolidone. *Klinicheskaya Khirurgia*. 2016;(4):67-9. (In Ukrainian)]
19. Rangasamy S, Tak YK, Kim S, Paul A, Song JM. Bifunctional therapeutic high-valence silver-pyridoxine nanoparticles with proliferative and antibacterial wound-healing activities. *Journal of Biomedical Nanotechnology*. 2016;12(1):182-96.
20. Abdel-Mohsen AM, Jancar J, Abdel-Rahman RM, Vojtek L, Hyršl P, Dušková M, Nejezchlebová H. A novel in situ silver/hyaluronan bio-nanocomposite fabrics for wound and chronic ulcer dressing: In vitro and in vivo evaluations. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017;520(1-2):241-53.
21. Li C, Fu R, Yu C, Li Z, Guan H, Hu D, Zhao D, Lu L. Silver nanoparticle/chitosan oligosaccharide/poly(vinyl alcohol) nanofibers as wound dressings: a preclinical study. *International Journal of Nanomedicine*. 2013(8):4131-45. DOI: 10.2147/IJN.S51679
22. Li CW, Wang Q, Li J, Hu M, Shi SJ, Li ZW, Wu GL, Cui HH, Li YY, Zhang Q, Yu XH, Lu LC. Silver nanoparticles/chitosan oligosaccharide/poly(vinyl alcohol) nanofiber promotes wound healing by activating TGFβ1/Smad signaling pathway. *International Journal of Nanomedicine*. 2016;(11):373-86. DOI: 10.2147/IJN.S91975
23. Zhang R, Lee P, Lui VC, Chen Y, Liu X, Lok CN, To M, Yeung KW, Wong KK. Silver nanoparticles promote osteogenesis of mesenchymal stem cells and improve bone fracture healing in osteogenesis mechanism mouse model. *Nanomedicine*. 2015;11(8):1949-59. DOI: 10.1016/j.nano.2015.07.016
24. Liu X, Hao W, Lok CN, Wang YC, Zhang R, Wong KK. Dendrimer encapsulation enhances anti-inflammatory efficacy of silver nanoparticles. *Journal of Pediatric Surgery*. 2014;49(12):1846-51.
25. Ghosh Auddy R, Abdullah MF, Das S, Roy P, Datta S, Mukherjee A. New guar biopolymer silver nanocomposites for wound healing applications. *BioMed Research International*. 2013;(2013):912458. DOI: 10.1155/2013/912458

26. Jin G, Prabhakaran MP, Nadappuram BP, Singh G, Kai D, Ramakrishna S. Electrospun Poly(L-Lactic Acid)-co-Poly(ϵ -Caprolactone) nanofibres containing silver nanoparticles for skin-tissue engineering. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. 2012;23(18):2337-52. DOI: 10.1163/156856211X617399.
27. Pauksch L, Hartmann S, Rohnke M, Szalay G, Alt V, Schnettler R, Lips KS. Biocompatibility of silver nanoparticles and silver ions in primary human mesenchymal stem cells and osteoblasts. *Acta Biomaterialia*. 2014;10(1):439-49. DOI: 10.1016/j.actbio.2013.09.037
28. Shurygina IA, Shurygin MG, Dmitrieva LA, Fadeeva TV, Ganenko TV, Tantsyrev AP, Sapozhnikov AN, Sukhov BG, Trofimov BA. Bacterio- and lymphocytotoxicity of silver nanocomposite with sulfated arabinogalactan. *Russian Chemical Bulletin*. 2015;64(7):1629-32. DOI: 10.1007/s11172-015-1052-x
29. Chu CY, Peng FC, Chiu YF, Lee HC, Chen CW, Wei JC, Lin JJ. Nanohybrids of silver particles immobilized on silicate platelet for infected wound healing. *PLoS One*. 2012;7(6): e38360. DOI: 10.1371/journal.pone.0038360
30. Jain J, Arora S, Rajwade JM, Omray P, Khandelwal S, Paknikar KM. Silver nanoparticles in therapeutics: development of an antimicrobial gel formulation for topical use. *Molecular Pharmaceutics*. 2009;6(5):1388-401. DOI: 10.1021/mp900056g
31. Патент РФ на изобретение № 2513186/20.04.2014. Бюл. № 11. Костыро ЯА, Алексеев КВ, Петрова ЕН, Гуменникова ЕН, Романко ТВ, Романко ВГ, Лепехова СА, Шурыгина ИА, Корякина ЛБ, Фадеева ТВ, Верещагина СА, Коваль ЕВ, Шурыгин МГ, Бабкин ВА, Ганенко ТВ, Грищенко ЛА, Остроухова ЛА, Сухов БГ, Трофимов БА. Средство для лечения ран и ожогов. Ссылка активна на 30.03.2018 [Patent RU № 2513186/ April 20, 2014. Bull. № 11. Kostyroya YA, Alekseev KV, Petrova EN, Gumennikova EN, Romanko TV, Romanko VG, Lepekhova SA, Shurygina IA, Korjakina LB, Fadeeva TV, Vereshchagina SA, Koval' EV, Shurygin MG, Babkin VA, Ganenko TV, Grishchenko LA, Ostroukhova LA, Sukhov BG, Trofimov BA. Agent for burn and wound healing. Accessed March 30, 2018 (In Russian)]. http://www1.fips.ru/wps/portal/IPS_Ru#1522408130517
32. Li X, Wang H, Rong H, Li W, Luo Y, Tian K, Quan D, Wang Y, Jiang L. Effect of composite SiO₂@AuNPs on wound healing: in vitro and vivo studies. *Journal of Colloid and Interface Science*. 2015;(445):312-9. DOI: 10.1016/j.jcis.2014.12.084
33. Chen SA, Chen HM, Yao YD, Hung CF, Tu CS, Liang YJ. Topical treatment with anti-oxidants and Au nanoparticles promote healing of diabetic wound through receptor for advance glycation end-products. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2012;47(5):875-83. DOI: 10.1016/j.ejps.2012.08.018
34. Shibuya S, Ozawa Y, Watanabe K, Izuo N, Toda T, Yokote K, Shimizu T. Palladium and platinum nanoparticles attenuate aging-like skin atrophy via antioxidant activity in mice. *PLoS One*. 2014;9(10):e109288. DOI: 10.1371/journal.pone.0109288
35. Raguvaran R, Manuja BK, Chopra M, Thakur R, Anand T, Kalia A, Manuja A. Sodium alginate and gum acacia hydrogels of ZnO nanoparticles show wound healing effect on fibroblast cells. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2017;(96):185-191.
36. Rath G, Hussain T, Chauhan G, Garg T, Goyal K. Development and characterization of cefazolin loaded zinc oxide nanoparticles composite gelatin nanofiber mats for postoperative surgical wounds. *Materials Science & Engineering. C, Materials for Biological Applications*. 2016;(58):242-53. DOI: 10.1016/j.msec.2015.08.050
37. Kumar PT, Lakshmanan VK, Anilkumar TV, Ramya C, Reshmi P, Unnikrishnan AG, et al. Flexible and microporous chitosan hydrogel/nano ZnO composite bandages for wound dressing: in vitro and in vivo evaluation. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2012;4(5):2618-29. DOI: 10.1021/am300292v
38. Sankar R, Dhivya R, Shivashangari KS, Ravikumar V. Wound healing activity of *Origanum vulgare* engineered titanium dioxide nanoparticles in Wistar Albino rats. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2014;25(7):1701-8. DOI: 10.1007/s10856-014-5193-5
39. Ramya S, Shanmugasundaram T, Balagurunathan R. Biomedical potential of actinobacterially synthesized selenium nanoparticles with special reference to anti-biofilm, anti-oxidant, wound healing, cytotoxic and anti-viral activities. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2015;(32):30-9. DOI: 10.1016/j.jtemb.2015.05.005
40. Shurygina IA, Rodionova LV, Shurygin MG, Popova LG, Dremina NN, Sukhov BG, Kuznetsov SV, Popova LG, Dremina N. Using confocal microscopy to study the effect of an original pro-enzyme Se/arabinogalactan nanocomposite on tissue regeneration in a skeletal system. *Bulletin of the Russian Academy of Sciences*. 2015;79(2):256-8. DOI: 10.3103/S1062873815020276
41. Родионова ЛВ, Шурыгина ИА, Самойлова ЛГ, Сухов БГ, Шурыгин МГ. Влияние внутрикостного введения нанобиокомпозита селена и арабиногалактана на показатели основного обмена при репаративной регенерации костной ткани. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2016;110(4):104-8. [Rodionova LV, Shurygina IA, Samoilova LG, Sukhov BG, Shurygin MG. Effect of intraosseous introduction of selenium/arabinogalactan nanoglycoconjugate on the main indicators of primary metabolism in consolidation of bone fracture. *Bulletin East Siberian Science Center RAMS*. 2016;110(4):104-8. (In Russian)]
42. Rodionova LV, Shurygina IA, Sukhov BG, Popova LG, Shurygin MG, Artemev AV, Pogodaeva NN, Kuznetsov SV, Gusarova NK, Trofimov BA. Nanobiocomposite based

on selenium and arabinogalactan: synthesis, structure, and application. *Russian Journal of General Chemistry*. 2015;85(2):485-7. DOI: 10.1134/S1070363215020218

43. Gopal A, Kant V, Gopalakrishnan A, Tandan SK, Kumar D. Chitosan-based copper nanocomposite accelerates healing in excision wound model in rats. *European Journal of Pharmacology*. 2014;(731):8-19. DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.02.033

44. Sankar R, Baskaran A, Shivashangari KS, Ravikumar V. Inhibition of pathogenic bacterial growth on excision wound by green synthesized copper oxide nanoparticles leads to accelerated wound healing activity in Wistar Albino rats. *J Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2015;26(7):214. DOI: 10.1007/s10856-015-5543-y

45. Oyarzun-Ampuero F, Vidal A, Concha M, Morales J, Orellana S, Moreno-Villoslada I. Nanoparticles for the treatment of wounds. *Current Pharmaceutical Design*. 2015;21(29):4329-41.

46. Sensenig R, Sapir Y, MacDonald C, Cohen S, Polyak B. Magnetic nanoparticle-based approaches to locally target therapy and enhance tissue regeneration in vivo. *Nanomedicine (Lond)*. 2012;7(9):1425-42.

47. Chorny M, Hood E, Levy RJ, Muzykantov VR. Endothelial delivery of antioxidant enzymes loaded into non-polymeric magnetic nanoparticles. *Journal of Controlled Release*. 2010;146(1):144-51. DOI: 10.1016/j.jconrel.2010.05.003

Сведения об авторах

Шурыгина Ирина Александровна, д.м.н., проф. РАН, Иркутский научный центр хирургии и травматологии; адрес: Российская Федерация, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел.: +7(3952)290369; e-mail: irinashurygina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3980-050X>

Шурыгин Михаил Геннадьевич, д.м.н., Иркутский научный центр хирургии и травматологии; адрес: Российская Федерация, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел.: +7(3952)290369; e-mail: mshurygin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5921-0318>

Author information

Irina A. Shurygina, Dr.Med.Sci., prof. RAS, Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; Address: 1, Bortsov Revolutsii Str., Irkutsk, Russian Federation 664003; Phone: +7(3952)290369; e-mail: irinashurygina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3980-050X>

Mikhail G. Shurygin, Dr.Med.Sci., Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; Address: 1, Bortsov Revolutsii Str., Irkutsk, Russian Federation 664003; Phone: +7(3952)290369; e-mail: mshurygin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5921-0318>

Поступила 01.06.2017 г.
Принята к печати 05.04.2018 г.

Received 01 June 2017
Accepted for publication 05 April 2018



Оригинальные исследования / Original research

© ТАТАРИНЦЕВА М.П., ПУЗЫРЁВА Л.В., МОРДЫК А.В., РУДНЕВА С.Н.

УДК: 616-002.5-036.2 (571.13) «2001-2015»

DOI: 10.20333/2500136-2018-4-38-45

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В ОМСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 15-ЛЕТНИЙ ПЕРИОД

М.П. Татаринцева¹, Л.В. Пузырёва², А.В. Мордык², С.Н. Руднева¹

¹Клинический противотуберкулезный диспансер, Омск 644058, Российская Федерация

²Омский государственный медицинский университет, Омск 644099, Российская Федерация

Эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в Российской Федерации нельзя считать абсолютно благополучной. Ухудшают эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу пациенты с хроническими процессами в легочной ткани и наличием множественной лекарственной устойчивости возбудителя, что создает дополнительный резервуар туберкулезной инфекции.

Целью исследования явился анализ заболеваемости всеми формами и внелегочным туберкулезом в Омской области в сравнении с показателями Сибирского федерального округа и России для прогнозирования ситуации.

Материал и методы. Использовались основные отчетные статистические формы.

Результаты. Показатели заболеваемости по туберкулезу на территории Омской области предприняли тенденцию к снижению с 2010 г., что на 9 лет позже, чем по России в целом. Установлено влияние освободившихся из пенитенциарных учреждений на заболеваемость туберкулезом, особенно в настоящее время в связи с высокой частотой регистрации больных с ВИЧ-инфекцией. В отдельные годы каждый четвертый больной туберкулезом в Омской области заболел специфическим процессом в местах лишения свободы. В 2015 г. – каждый пятый заболел туберкулезом в исправительно-трудовых колониях. Заболеваемость внелегочными формами туберкулеза до 2005 г. в Омской области была высокой. В дальнейшем отмечено снижение заболеваемости, без стойкой тенденции, что говорит об отсутствии стабильности по данному параметру. На фоне снижения заболеваемости туберкулезом в Омской области выявлен рост заболеваемости туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

Заключение. Таким образом, при анализе заболеваемости легочным и внелегочным туберкулезом отмечена тенденция к их снижению, но при этом прогноз свидетельствует об увеличении среди впервые выявленных пациентов форм туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и сочетающихся с ВИЧ-инфекцией.

Ключевые слова: туберкулез, заболеваемость, внелегочный туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, наклон, линейный тренд.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Татаринцева МП, Пузырёва ЛВ, Мордык АВ, Руднева СН. А=Анализ заболеваемости туберкулезом в Омской области за 15-летний период. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(4):38-45. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-38-45

ANALYSIS OF TUBERCULOSIS MORBIDITY IN OMSK REGION FOR THE 15-YEAR PERIOD

M. P. Tatarintseva¹, L. V. Puzyryova², A. V. Mordyk², S. N. Rudneva¹

¹ Clinical antituberculous dispensary, Omsk 644058, Russian Federation

² Omsk State Medical University, Omsk 644099, Russian Federation

The epidemiological situation regarding tuberculosis in the Russian Federation can not be considered absolutely safe. Patients with chronic processes in pulmonary tissue and with multiple drug resistance of the pathogen worsen the epidemiological situation on tuberculosis, which creates additional reservoir of tuberculosis infection.

The aim of the research was the analysis of morbidity with all forms and extra pulmonary tuberculosis in Omsk Region in comparison with the indicators of Siberian Federal District and Russia for forecasting the situation.

Material and methods. The main statistical report forms were used.

Results. The morbidity rate on tuberculosis in Omsk Region tends to decline from 2010, that is 9 years later than totally in Russia. The influence of the released from penitentiary institutions on tuberculosis morbidity was established, especially nowadays due to the high frequency of patients with HIV-infections registration. In some years, every fourth patient with tuberculosis in the Omsk Region fell ill with the specific process in places of liberty deprivation. In 2015, one out of five fell ill with tuberculosis in corrective labour colonies. Before 2005 morbidity of extra pulmonary forms of tuberculosis in Omsk Region was high. Subsequently, morbidity decrease was noted, but without any stable tendency, which indicates the lack of stability in this parameter. On the background of the decrease in tuberculosis morbidity in Omsk Region, the increase in tuberculosis morbidity with multiple drug resistance of pathogen has been revealed.

Conclusion. Therefore, while analysing pulmonary and extra pulmonary tuberculosis morbidity, a tendency for their reduction has been registered, but, meanwhile, the forecast indicates the increase in the number of newly diagnosed forms of multidrug-resistant tuberculosis as well as the ones combined with HIV- infections among newly diagnosed patients.

Key words: tuberculosis, morbidity, extra pulmonary tuberculosis, multiple drug resistance, slope, linear trend.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Tatarintseva MP, Puzyryova LV, Mordyk AV, Rudneva SN. Analysis of tuberculosis morbidity in Omsk region for the 15-year period. *Siberian Medical Review*. 2018;(4):38-45. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-38-45

Введение

На территории Российской Федерации отмечается стойкая тенденция к снижению заболеваемости всеми формами туберкулеза [1]. Однако ситуацию не следует считать благоприятной в виду роста ВИЧ-ассоциированного туберкулеза [2-5]. Отмечается увеличение случаев туберкулеза, вызванных лекарственно-устойчивыми штаммами возбудителя заболевания, особенно к основным противотуберкулезным препаратам изониазиду и рифампицину [6], как у ВИЧ-инфицированных пациентов, так и у больных туберкулезом без иммуносупрессии. Недостаточная эффективность лечения впервые выявленных больных, низкая мотивация к лечению, отсутствие законодательной базы по поводу принудительного лечения социально дезадаптированных пациентов препятствуют уменьшению резервуара туберкулезной инфекции [7].

В современных условиях реже стал выявляться внегочный туберкулез, скрывающийся под масками различных заболеваний, сложно диагностируемый не только по причине отсутствия патогномичных симптомов, но и из-за сложности обнаружения возбудителя заболевания [8-10]. С другой стороны, внегочные локализации часто встречаются у пациентов с ВИЧ-инфекцией [3, 11]. Но ВИЧ-ассоциированный туберкулез с множественными очагами специфического поражения, когда одновременно с органами дыхания в процесс вовлекается центральная нервная система, костный скелет, лимфатические узлы, в системе учета регистрируется по одной локализации заболевания, наиболее значимой [12, 13]. И развитие генерализованного или полиорганного туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией не находит отражение в существующих отчетных формах [14, 15].

Представляется интересным сопоставление заболеваемости всеми формами туберкулеза постоянного населения области и всех случаев в территории, внегочным туберкулезом в сравнении с ситуацией в федеральном округе и в целом по стране.

Цель исследования: определить динамику изменения первичной заболеваемости всеми формами туберкулеза постоянного населения и всех случаев и внегочным туберкулезом в Омской области за период с 2001 по 2015 гг. в сравнении с Сибирским Федеральным округом (СФО) и Российской Федерацией (РФ).

Материал и методы

Исследование простое, ретроспективное. Проведен анализ показателей заболеваемости всеми формами туберкулеза, постоянного населения региона и

всех случаев, и внегочным туберкулезом в Омской области за период с 2001 (2002) по 2015 гг., с прогнозированием дальнейшего развития ситуации.

Для анализа использованы отчетные формы: форма № 8 «Сведения о заболевании активным туберкулезом», форма № 33 «Сведения о больных туберкулезом», предоставленные сотрудниками организационно-методического кабинета Казенного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический противотуберкулезный диспансер» (КУЗОО КПТД).

Для оценки и наглядности иллюстрации тенденций использовалась линия тренда. Прямая линия тренда наилучшим образом описывает простой линейный набор данных. Она применяется в случаях, когда точки данных расположены близко к прямой. Иначе говоря, прямая линия тренда хорошо подходит для величины, которая возрастает или убывает с постоянной скоростью. Также рассчитывалась величина достоверности аппроксимации R^2 , значения которой свидетельствуют о степени совпадении расчетной линии с данными [16]. В формуле: $y = \text{значение}^1 \cdot x + \text{значение}^2$, где значение¹ является показателем наклона, значение² – смещение, y – последовательность значений, x – номер периода.

Оценка динамики осуществлялась на основе интенсивных показателей и построением линии тренда [16-18]. Полученные данные обработаны с помощью программного средства MICROSOFT EXCEL.

Результаты и обсуждение

Заболеваемость туберкулезом в РФ в течение 15-летнего периода наблюдения снизилась с 88,5 до 57,7 случаев на 100 тыс. населения, темп снижения составил 34,8 %. Наиболее высокий уровень заболеваемости зарегистрирован в 2001 году. На территории СФО, в целом, также отмечалась тенденция к снижению заболеваемости со 127,8 в 2001 г. до 97,6 на 100 тыс. населения в 2015 г., с темпом снижения 23,6 %, меньшим, чем по РФ, в 1,6 раза. С 2001 г. на территории округа намечалась слабая тенденция к снижению заболеваемости, но к 2005 г. она выросла до 133 на 100 тыс. населения. В последующие два года до 2007 г. наблюдалось снижение исследуемого показателя, однако в последующем, в 2008 г. он вновь увеличился от предыдущего и составил 132,8 случая на 100 тыс. населения. В дальнейшем, заболеваемость туберкулезом на территории СФО постепенно снижалась.

Заболеваемость туберкулезом всех форм на территории Омской области занимала промежуточное положение между среднероссийским показателем и показателем на территории округа в целом, так, в

2001 г. заболеваемость была 110,6, а в 2015 г. – 82,5 случая на 100 тыс. населения. Темп снижения за 15 лет составил 25,4 %, соответствуя окружному. Однако, прежде чем достичь указанного результата, в области в течение 8 лет наблюдался неуклонный рост заболеваемости туберкулезом среди всего населения, с 2001 по 2009 гг. прирост заболеваемости на территории Омской области составил 18,1 % (рис. 1).

За последние 15 лет эпидемический процесс туберкулезной инфекции имел различные тенденции. Изменение социально-экономических условий жизни населения, увеличение миграционных процессов, рост численности социально-дезадаптированных групп населения и контингентов пенитенциарных учреждений, а также резкое сокращение финансирования лечебных и профилактических противотуберкулезных мероприятий явились основными причинами ухудшения эпидемиологической обстановки. Территориальный показатель первичной заболеваемости населения, при подсчете которого учитываются все новые случаи туберкулеза, независимо от ведомственной принадлежности, характеризовался отсутствием стабильности до 2010 г.

Таким образом, если в РФ тенденция к снижению заболеваемости туберкулезом среди населения наблюдалась с 2001 г., в СФО с 2009 г., то в Омской области снижение данного показателя заболеваемости началось только с 2010 г.

О вкладе пенитенциарных учреждений в заболеваемость туберкулезом указано во многих научных работах [19-22], его особенно актуально оценивать в настоящее время в связи с высокой частотой регистрации больных с ВИЧ-инфекцией среди заключенных, у которых при отказе от антиретровирусной терапии с высокой вероятностью может развиваться туберкулез [23-25]. На территории региона учреждения уголовно-исполнительной системы оказывают влияние на заболеваемость туберкулезом, о чем можно судить по сопоставлению заболеваемости постоянного населения (форма 33) и заболеваемости, зарегистрированной в территории (форма 8), разница между которыми в отдельные годы составляла 26,8 случаев на 100 тыс. населения, в 2015 году – 13,7 случая на 100 тысяч (рис. 2).

В 2008 г. при регистрации заболеваемости туберкулезом всех случаев, зарегистрированных на территории региона с включением заболевших в исправительно-трудовых учреждениях, показатель составил 130,6 случая на 100 тыс. населения, при этом показатель заболеваемости постоянного населения был 103,8 случая на 100 тыс. населения, то есть каждый четвертый пациент заболевал туберкулезом в местах лишения свободы. После 2008 г. отмечено снижение заболеваемости, как территориального показателя, так и всех случаев туберкулеза, зарегистрированных в территории. В 2010 г. доля заболевших в местах лишения свободы в структуре первичной заболеваемо-

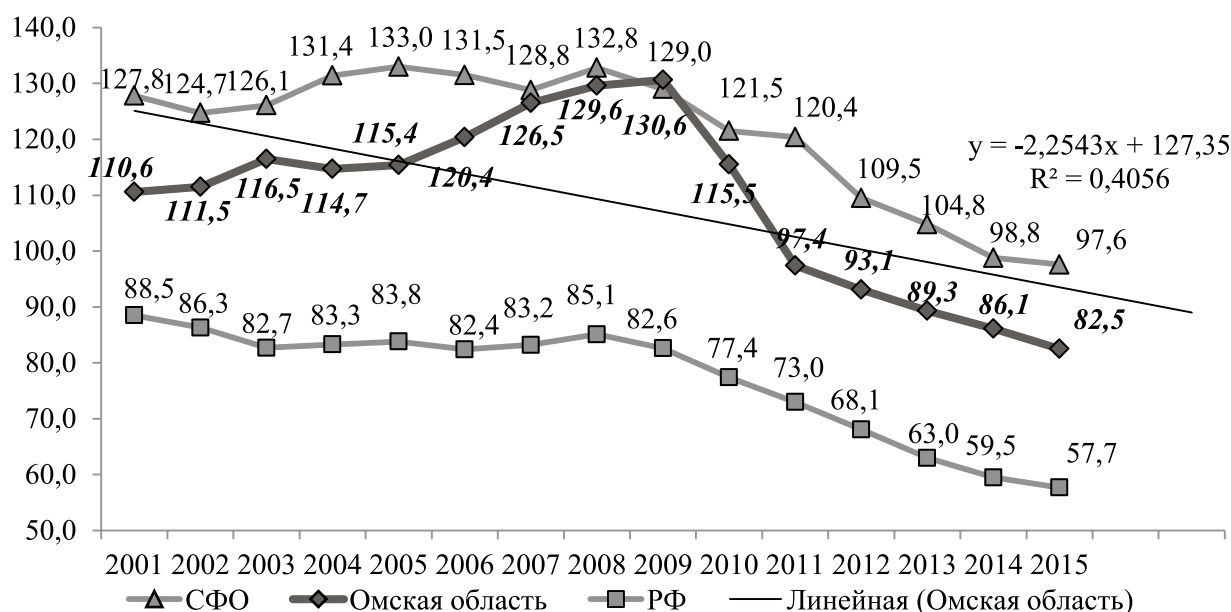


Рисунок 1. Заболеваемость всеми формами туберкулеза на территориях РФ, СФО и Омской области за период с 2001 по 2015 гг. (на 100 тыс. населения).

Figure 1. Morbidity with all forms of tuberculosis in territories of the Russian Federation, Siberian Federal District and Omsk Region for the period from 2001 to 2015. (per 100,000 population).

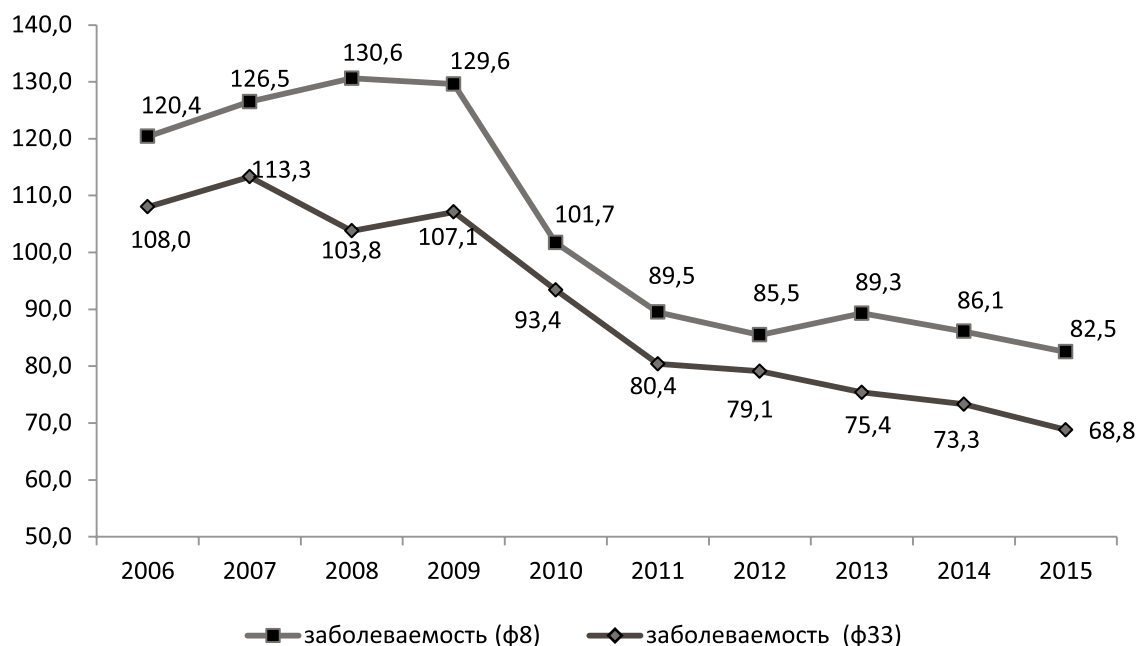


Рисунок 2. Заболеваемость туберкулезом в Омской области ф. 33 и ф. 8 (с УФСИН) за период с 2006 по 2015 гг (на 100 тыс населения).

Figure 2. Tuberculosis morbidity in Omsk Region f. 33 and f. 8 (with Federal Penal Correction Service) for the period from 2006 to 2015 (per 100,000 population).

сти по региону составила 8,2 %, в 2011 г. – 10,2 % с последующим увеличением. Так, в 2013 г. – 15,6 %, а в 2015 г. – 16,6 % пришлось на лиц, не зарегистрированных в территории, большая часть из которых заболели, отбывая срок в учреждениях исполнения наказания.

Заболеваемость внелегочными формами туберкулеза до 2005 г. наиболее высокой была в Омской области, затем до 2011 г. – в СФО. В 2011 г. на территории области заболеваемость внелегочными формами возросла до 4,2 случая на 100 тыс. населения, что в 1,8 раза было выше, чем по России и в 1,2 раза, чем в СФО. С 2012 г. данный показатель в области снижался и в 2014 г составил 2,3 на 100 тыс. населения – самый низкий показатель за исследуемый временной период. Однако в 2015 г. заболеваемость внелегочными формами в Омской области возросла и составила 2,7 случая на 100 тыс. населения, что говорит об отсутствии стабильности по данному параметру (рис. 3). Многие авторы указывают на высокий процент регистрации внелегочных форм у пациентов с ВИЧ-инфекцией [4, 5, 6, 7, 11], что возможно и объясняет имеющиеся значения показателя в период эпидемии ВИЧ-инфекции в Омской области [2, 12, 13].

На фоне снижения заболеваемости туберкулезом в Омской области, отмечается рост заболеваемости туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя.

Так с 2004 г., когда заболеваемость туберкулезом с МЛУ МБТ составляла 3,5 на 100 тыс. населения, наблюдался рост данного показателя до 2006 г. (6,9 на 100 тыс. населения). В последующем, ритмично, через каждые два года наблюдался рост заболеваемости туберкулезом с МЛУ среди всего населения в сравнении от предыдущего периода (2008 г. – 7,6; 2010 г. – 7,6; 2012 г. – 7,8 на 100 тыс.), что может служить косвенным признаком наличия резервуара туберкулезной инфекции с МЛУ-возбудителя. И если в 2014 г. заболеваемость туберкулезом с МЛУ МБТ составила 7,2, то в 2015 г. – 8,8 на 100 тыс. населения (рис. 4). Такая периодичность, возможно, связана с большим количеством скоплений учреждений службы исполнения наказания на территории Омской области: 9 исправительных колоний, два следственных изолятора, лечебно-исправительное учреждение для лиц, страдающих наркоманией и ВИЧ-инфекцией, лечебно-исправительное учреждение для осужденных, больных туберкулезом и одно лечебно-профилактическое учреждение.

К сожалению, не представляется возможным оценить вклад МЛУ возбудителя в заболеваемость внелегочным туберкулезом в виду редкого обнаружения бактериовыделения при данных локализациях специфического процесса.

Увеличение заболеваемости ВИЧ-инфекцией в регионе отражается на заболеваемости туберкулезом в

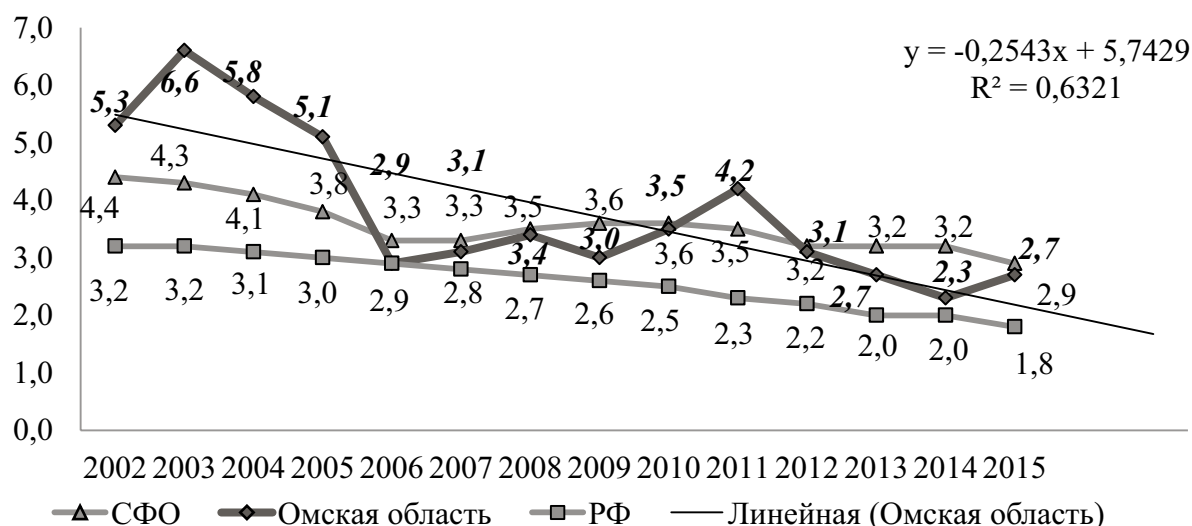


Рисунок 3. Заболеваемость внелегочными формами туберкулеза на территориях РФ, СФО и Омской области за период с 2002 по 2015 гг. (на 100 тыс. населения).

Figure 3. Extra pulmonary forms of tuberculosis morbidity in the territories of the Russian Federation, Siberian Federal District and Omsk Region for the period from 2002 to 2015. (per 100,000 population).

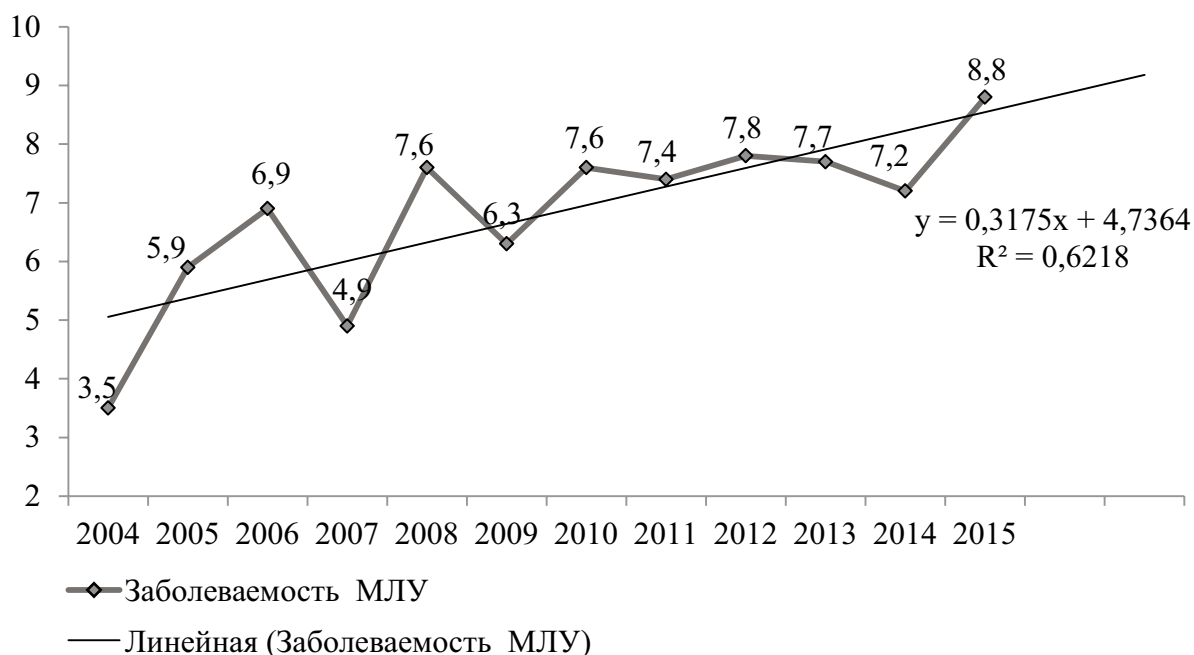


Рисунок 4. Заболеваемость всеми формами туберкулеза с наличием МЛУ на территории Омской области за период с 2004 по 2015 гг. (на 100 тыс. населения).

Figure 4. Morbidity with all forms of tuberculosis with the presence of multiple drug resistance in Omsk Region for the period from 2004 to 2015. (per 100,000 population).

области. Так заболеваемость ВИЧ-ассоциированным туберкулезом составила к 2015 г. – 16,5 на 100 тыс. населения.

При анализе прогностических данных на территории Омской области были получены следующие данные. Заболеваемость туберкулезом имеет четкую тен-

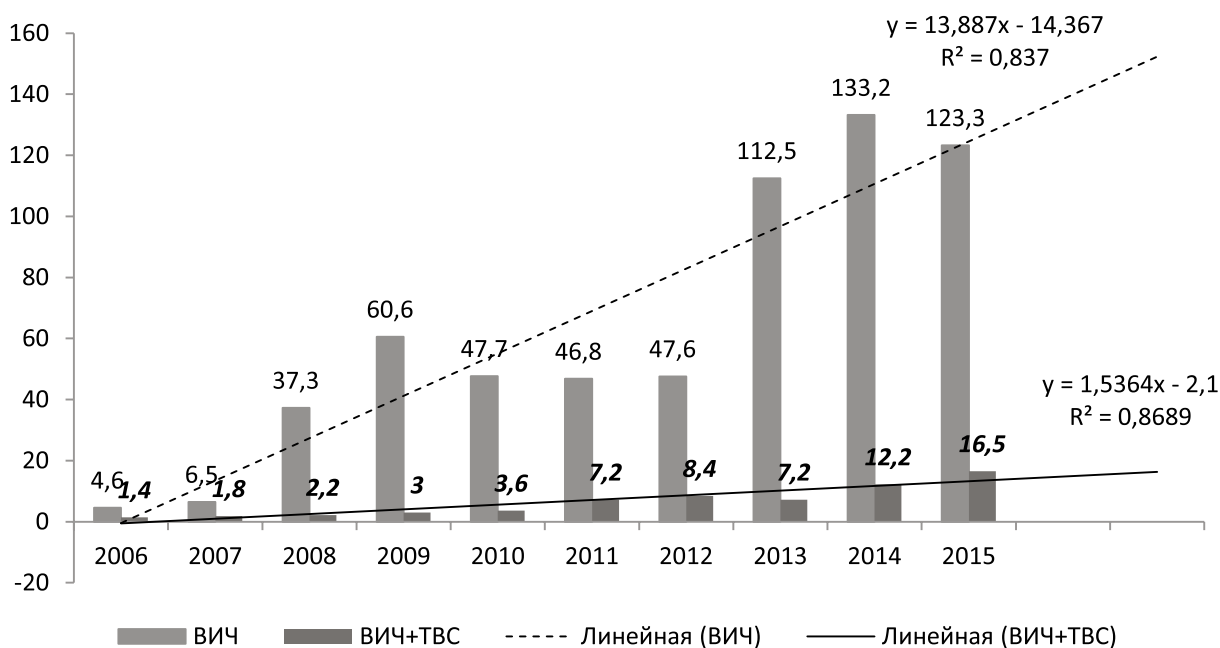


Рисунок 5. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией и сочетанных форм (ВИЧ+ТВС) на территории Омской области за период с 2006 по 2015 гг. (на 100 тыс. населения).

Figure 5. Morbidity with HIV- infections and their associated forms (HIV + TVS) in Omsk region for the period from 2006 to 2015. (per 100,000 population).

денцию к снижению, что подтверждается значением $b = -2,2543$, вероятность чего составляет 40 % (рис. 1). Также, заболеваемость внелегочными формами имеет тенденцию к снижению ($b = -0,2543$, вероятность расчетов – 63 %)(принимался во внимание уровень аппроксимации) (рис. 3).

Регистрация форм туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью среди впервые выявленных пациентов на ближайшее время будет увеличиваться, о чем свидетельствуют полученные показатели наклона ($b = 0,3175$; вероятность расчетов – 62%) (рис. 5). Прогностически заболеваемость ВИЧ-инфекцией на территории Омской области на следующие два года будет значительно увеличиваться ($b=13,887$). Также будет отмечаться увеличение и заболеваемости ко-инфекции ВИЧ+ТВС ($b=1,5364$) (рис.5).

Выводы

При анализе эпидемиологической ситуации на территории Омской области выявлена тенденция к снижению заболеваемости всеми формами и внелегочным туберкулезом. Наличие на территории региона исправительно-трудовых учреждений вносит значительный вклад в территориальный показатель заболеваемости. В свою очередь подтвержден неблагоприятный прогноз на увеличение количества впервые выявленных больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, роста ВИЧ-инфекции и заболеваемости туберкулезом иммунокомпромети-

рованного населения, что говорит об отсутствии стабильности по туберкулезу на территории региона.

Литература / References

1. Нечаева ОБ, Бирагова ОК. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Российской Федерации. Социальные аспекты здоровья населения. 2013;5(33):11. [Nechayeva OB, Biragova OK. Tuberculosis epidemic situation in the Russian Federation. *Social Aspects of Health of the Population*. 2013;5(33):11. (In Russian)]
2. Довгополук ЕС, Пузырева ЛВ, Сафонов АД, Мордык АВ, Тюменцев АТ, Левахина ЛИ, Калачева ГА. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Сибирском федеральном округе в 2014 году. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2016;(2):37-41. [Dovgopolyuk ES, Puzyreva LV, Safonov AD, Mordyk AV, Tyumensev AT, Levakhina LI, Kalachev GA. An epidemic situation on HIV infection in Siberian Federal District in 2014. *Journal of a Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2016; (2): 37-41. (In Russian)]
3. Нечаева ОБ. Ситуация по туберкулезу и ВИЧ-инфекции. Туберкулез и болезни легких. 2014;(6):9-15. [Nechayeva OB. A situation on tuberculosis and HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2014;(6):9-15. (In Russian)]
4. Пузырева ЛВ, Мордык АВ. Эпидемиологическая ситуация по внелегочному туберкулезу в Омской об-

ласти за 10 летний период наблюдения (2003-2012). *Медицина и образование в Сибири*. 2013;(5):9. [Puzyreva LV, Mordyk AV. An epidemiological situation on extra pulmonary tuberculosis in the Omsk region for the 10th summer period of observation (2003-2012). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2013;(5):9. (In Russian)]

5. Корецкая НМ, Наркевич АН. Выявление и характеристика туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией. *Академический журнал Западной Сибири*. 2013;9(1):52-53. [Koretskaja NM, Narkevich AN. Identification and the characteristic of tuberculosis of respiratory organs at patients with HIV infection. *Academic Journal of Western Siberia*. 2013;9(1): 52-53. (In Russian)]

6. Корецкая НМ, Наркевич АН. Впервые выявленный туберкулез органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией. *Медицинский альянс*. 2015;(1):171-172. [Koretskaja NM, Narkevich AN. For the first time the revealed tuberculosis of respiratory organs at patients with HIV infection. *Medical Alliance*. 2015;(1):171-172. (In Russian)]

7. Корецкая НМ, Большакова ИА. Характеристика первичной лекарственной устойчивости и жизнеспособности микобактерий у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;2(95):16-20. [Koretskaja NM, Bolshakova IA. The characteristic of primary medicinal stability and viability of micobacteria at TB patients in combination with HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;2(95):16-20. (In Russian)]

8. Кульчавеня ЕВ, Жукова ИИ. Внегочный туберкулез – вопросов больше, чем ответов. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;2(95):59-63. [Kulchavenya EV, Zhukova II. Extra pulmonary tuberculosis – questions is more, than answers. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;2(95):59-63. (In Russian)]

9. Кульчавеня ЕВ, Жукова ИИ, Алексеева ТВ, Шевченко СЮ. Заболеваемость внегочным туберкулезом и ВИЧ-инфекция. *Медицина и образование в Сибири*. 2016;(4):1. [Kulchavenya EV, Zhukova AI, Alekseeva TV, Shevchenko SU. Incidence of extra pulmonary tuberculosis and HIV infection. *Medicine and Education in Siberia*. 2016;(4):1. (In Russian)]

10. Кульчавеня ЕВ, Краснов ВА, Мордык АВ. Альманах внегочного туберкулеза. Новосибирск: Сибпринт; 2015:247 с. [Kulchavenya EV, Krasnov WA, Mordyk AV. Almanac of extra pulmonary tuberculosis. Novosibirsk: Sibprint; 2015:247 p. (In Russian)]

11. Нарышкина СЛ, Ревякина ОВ, Алексеева ТВ. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией в Сибирском Федеральном округе в 2012-2012 гг. *Туберкулез и болезни легких*. 2014;(5):50-54. [Naryshkina SL, Revyakina OV, Alekseeva TV. Tuberculosis, combined with HIV infection in Siberian Federal District in 2012-2012. *Tuberculosis and Lulmonary Diseases*. 2014;(5):50-54. (In Russian)]

12. Мордык АВ, Пузырёва ЛВ, Ситникова СВ, Иванова ОГ. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией на территории Омской области за период с 2008 по 2012 год. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2014;2(6):106-109. [Mordyk AV, Puzyryova LV, Sitnikova SV, Ivanova OG. Tuberculosis in combination with HIV infection in the territory of the Omsk region from 2008 for 2012. *HIV Infection and Immunosuppressions*. 2014;2(6):106-109. (In Russian)]

13. Мордык АВ, Ситникова СВ, Пузырева ЛВ, Радул ВВ. Эпидемическая ситуация по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в Омской области с 1996 по 2013 гг. *Медицинский альманах*. 2014;2(32):62-64. [Mordyk AV, Sitnikova SV, Puzyreva LV, Radul VV. An epidemic situation on tuberculosis and HIV infection in the Omsk region from 1996 to 2013. *Medical Almanac*. 2014;2(32):62-64. (In Russian)]

14. Нечаева ОБ. Смертность от инфекционных социально значимых заболеваний в России. *Медицинский алфавит*. 2016;32(295):31-36. [Nechayeva OB. Infectious socially important diseases mortality in Russia. *Medical Alphabet*. 2016;32(295):31-36. (In Russian)]

15. Мордык АВ, Пузырева ЛВ, Десенко АС, Русанова НН. Туберкулез центральной нервной системы и мозговых оболочек в Омской области за 2009-2012 года. *Медицина и образование в Сибири*. 2013;(5):10. [Mordyk AV, Puzyreva LV, Desenko AS, Rusanova NN. Tuberculosis of the central nervous system and brain envelopes in the Omsk region for 2009-2012. *Medicine and Education in Siberia*. 2013;(5):10. (In Russian)]

16. Гудинова ЖВ, Жернакова ГН, Толькова ЕИ. Дружелюбная статистика: статистический анализ медицинских баз данных: пошаговые инструкции. Выпуск I. Омск: ОмГМА; 2014:112 с. [Gudinova ZhV, Zhernakova GN, Tol'kova EI. Friendly statistics: statistical analysis of medical databases: step-by-step instructions. Release of I. Omsk: OmGMA; 2014:112 p. (In Russian)]

17. Новоселов МВ. Медицинская статистика. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2013;2(3):474. [Novocelov MV. Medical statistics. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2013;2(3):474. (In Russian)]

18. Мамаев АН. Основы медицинской статистики. Москва:Практическая медицина; 2011:121 с. [Mamayev AN. Fundamentals of medical statistics. Moscow: Applied medicine; 2011:121 p. (In Russian)]

19. Золотарев ЮВ, Золотарева ЛВ, Шаханина ИЛ, Золотых СВ. Туберкулез в пенитенциарных учреждениях Орловской области. *Ученые записки Орловского государственного университета. Серия: Естественные, технические и медицинские науки*. 2008;(4):56-62. [Zolotarev YuV, Zolotareva LV, Shakhanina IL, Zolotih SV. Tuberculosis in penal institutions of the Oryol region. *Scientific notes of the Oryol state university. Series: Natural, technical and medical science*. 2008;(4):56-62. (In Russian)]

20. Корецкая НМ, Левина ЕБ, Пыринова НВ. Впервые выявленный туберкулез легких в пенитенциарных учреждениях. *Электронный научно-образовательный вестник Здоровье и образование в XXI веке*. 2007;10 (9):380. [Koretskaya NM, Levina EB, Pyrinova NV. For the first time the revealed pulmonary tuberculosis in penal institutions. *The Electronic Scientific and Educational Health Bulletin and Education in the 21st century*. 2007;10 (9):380. (In Russian)]

21. Сон ИМ, Одинцов ВЕ, Стерликов СА. Туберкулез в учреждениях уголовно-исправительной системы России в 2012 г. *Туберкулез и болезни легких*. 2014;7(91):21-24. [Son IM, Sterlikov SA. Tuberculosis in institutions of criminal and corrective system of Russia in 2012. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2014;7(91):21-24. (In Russian)]

22. Владимиров КБ, Зайцева ЕВ, Марфина ГЮ, Иванов АК. Лекарственная устойчивость микобактерий у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в пенитенциарных учреждениях Санкт-Петербурга. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2014;2(6):110-117. [Vladimirov CB, Zaytseva EV, Marfina GYu, Ivanov AK. Medicinal stability of micobacteria at TB patients and HIV infection in penal institutions of St. Petersburg. *HIV Infection and Immunosuppressions*. 2014;2(6):110-117. (In Russian)]

23. Михайлова ЮВ, Нечаева ОБ, Самарина ЕА, Тихонова ЮВ, Шикина ИБ. Инфекционные социально-значимые заболевания в местах лишения свободы. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2017;1(61):29-35. [Mikhaylova YuV, Nechayeva OB, Samarina EA, Tikhonova YuV, Shikina IB. Infectious socially important diseases in places of detention. *Health care of the Russian Federation*. 2017;1(61):29-35. (In Russian)]

24. Фролова ОП, Щукина ИВ, Новоселова ОА, Волик МВ, Стаханов ВА, Казенный АБ. Состояние контингента больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в Российской Федерации, межсекторальное и межведомственное взаимодействие при организации противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких*.

2014;4(91):26-31. [Frolova OP, Schukina IV, Novoselova OA, Volik MV, Stakhanov WA, Kazenny AB. A condition of the contingent of TB patients, combined with HIV infection, in the Russian Federation, intersectoral and interdepartmental interaction at the organization of antituberculous care by the patient with HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2014;4(91):26-31. (In Russian)]

25. Михайлова НР, Калинина ТН, Вяльцин СВ, Аникеев АА. Туберкулез как причина смерти осужденных с ВИЧ-инфекцией в исправительных учреждениях города Оренбурга. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2013;12(161):150-153. [Mikhaylova NR, Kalinina TN, Vyaltzin SV, Anikeev AA. Tuberculosis as a cause of death of convicts with HIV infection in correctional facilities of the city of Orenburg. *Bulletin of the Orenburg State University*. 2013;12(161):150-153. (In Russian)]

Сведения об авторах

Татаринцева Марина Петровна, главный врач, Клинический противотуберкулезный диспансер; адрес: Российская Федерация, 644058, г. Омск, ул. Целинная 2, тел.: (3812)422215, e-mail: kptd_mail@minzdrav.omskportal.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7934-927X>

Пузырёва Лариса Владимировна, к.м.н., ассистент, Омский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 644099, г. Омск, ул. Ленина 12, тел.: (3812)532666, e-mail: puzirevalv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0495-3645>

Мордык Анна Владимировна, д.м.н., доцент, Омский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 644050 г. Омск, ул. Химиков 8А, тел.: (3812)653015, e-mail: amordik@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6196-7256>

Руднева Светлана Николаевна, заместитель главного врача по организационно-методической работе, Клинический противотуберкулезный диспансер; адрес: Российская Федерация, 644058, г. Омск, ул. Целинная 2, тел.: (3812)422215, e-mail: sansan-omsk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7370-9537>

Author information

Marina P. Tatarintseva, the chief physician, Clinical antituberculous clinic; Address: 2, Tselinnaya Str., Omsk, Russian Federation 644058; Phone: (3812)422215; e-mail: kptd_mail@minzdrav.omskportal.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7934-927X>

Larisa V. Puziryova, Cand.Med.Sci, Assistant, Omsk State Medical University; Address: 12, Lenin Str., Omsk, Russian Federation 644099; Phone: (3812)532666; e-mail: puzirevalv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0495-3645>

Anna V. Mordyk, Dr.Med.Sci, Associate Professor, Omsk State Medical University; Address: 12, Lenin Str., Omsk, Russian Federation 644099; Phone: (3812)653015; e-mail: amordik@mail.ru <https://orcid.org/0000-0001-6196-7256>

Svetlana N. Rudneva, deputy chief physician, Clinical antituberculous clinic; Address: 2, Tselinnaya Str., Omsk, Russian Federation 644058; Phone: (3812)422215; e-mail: sansanoms@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7370-9537>

Поступила 24.04.2017 г.
Принята к печати 05.04.2018 г.

Received 24 April 2017
Accepted for publication 05 April 2018

© МЕНЬШИКОВА Л. В., БАБАНСКАЯ Е. Б., БАЧЮРИНА С. М.

УДК 618.3

DOI: 10.20333/2500136-2018-4-46-52

ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕРЕМЕННЫХ С ОТЯГОЩЕННЫМ АКУШЕРСКИМ АНАМНЕЗОМ

Л. В. Меньшикова¹, Е. Б. Бабанская¹, С. М. Бачюрина^{1,2}

¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, Иркутск 664079, Российская Федерация

²Иркутская городская клиническая больница № 1, Иркутск 664009, Российская Федерация

Цель исследования. Изучить клиническую характеристику беременных женщин с отягощенным акушерским анамнезом, проанализировать перинатальные исходы и состояние новорожденных.

Материал и методы. Всего включен в анализ данные 716 беременных, было выделено две группы для изучения: 1 группа с отягощенным акушерским анамнезом (ОАА) – 46,6 % (334 женщины) и 2 группа без отягощенного акушерского анамнеза – 53,4 % (382). Учитывался возраст женщин, акушерско-гинекологический анамнез, количество беременностей, данные объективного осмотра, лабораторного и инструментального исследования, выявленная или имеющаяся соматическая патология, исходы беременности и методы родоразрешения, состояние новорожденного.

Результаты. У беременных с ОАА в 7 раз чаще встречались инфекционные заболевания, включая ВИЧ, заболевания, передающиеся половым путем в 2,3 раза, 13,5 раз чаще TORCH инфекции, заболевания крови в 1,3 раза по сравнению с группой сравнения, а также ожирение и курение. Экстрагенитальная патология диагностировалась у половины беременных в обеих группах. Определены различия по ультразвуковым характеристикам, оценивающих состояние плода и плаценты по развитию фето-плацентарной недостаточности и угрозе ее возникновения, нарушению маточно-плацентарного кровотока и задержке внутриутробного развития плода. По исходам беременности и тактике родоразрешения женщины с отягощенным акушерским анамнезом чаще имели показания к кесареву сечению и риск преждевременных родов.

Заключение. Проведенный анализ показал насколько действительно оправдано выделение в отдельную группу риска беременных, относящихся к категории женщин с отягощенным акушерским анамнезом. Полученная информация будет наиболее полезна врачам общей практики (семейным врачам) и терапевтам, оказывающих совместно с гинекологами медицинскую помощь беременным женщинам в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: беременные, отягощенный акушерский анамнез, соматическая патология, инфекционные заболевания, анемия, ожирение, курение, перинатальные исходы.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Меньшикова ЛВ, Бабанская ЕБ, Бачюрина СМ. Перинатальные исходы и клиническая характеристика беременных с отягощенным акушерским анамнезом. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(4):46-52. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-46-52

PERINATAL TERMINATIONS AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF PREGNANT WOMEN WITH COMPROMISED OBSTETRIC HISTORY

L.V. Menshikova¹, E.B. Babanskaya¹, S.M. Bachurina^{1,2}

¹Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk 664079, Russian Federation

²Irkutsk Clinical Hospital №1, Irkutsk 664079, Russian Federation

The aim of the research is to study clinical characteristics of pregnant women with compromised obstetric history, to analyse perinatal terminations and the state of the new-borns.

Material and methods. In general, data on 716 pregnant women were included in the analysis, two groups were identified for the study: the 1-st group with compromised obstetrical history (COH) – 46.6 % (334 women) and the 2-nd group with non-compromised obstetrical history – 53.4 % (382). The age of women, obstetric-gynaecological history, number of pregnancies, objective examination data, laboratory and instrumental examination data, revealed or available somatic pathology, pregnancy terminations and methods of delivery, the condition of the new-borns were taken into consideration.

Results. Pregnant women with COH were in 7 times more likely to have infectious diseases, including HIV, sexually transmitted diseases – in 2.3 times, TORCH infections – in 13.5 times, blood diseases – in 1.3 times against the comparison group, as well as obesity and smoking. Extra genital pathology was diagnosed in half of pregnant women in both groups. Differences in ultrasound characteristics, assessing the condition of fetus and placenta concerning the development of fetoplacental insufficiency and the threat of its occurrence, violation of utero-placental blood flow and the delay in intrauterine development of the fetus have been determined. In regard with pregnancy terminations and methods of delivery, women with compromised obstetrical history more often had indications for Cesarean operation and the risk of premature birth.

Conclusion. The analysis justified allocation of a particular risk group of pregnant women belonging to the category of the ones with compromised obstetrical history. The information obtained will be mostly useful for general practitioners (family doctors) and therapists, providing medical care for pregnant outpatients along with gynaecologists.

Key words: pregnant women, compromised obstetrical history, somatic pathology, infectious diseases, anemia, obesity, smoking, perinatal terminations.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Menshikova LV, Babanskaya EB, Bachurina SM. Perinatal terminations and clinical characteristics of pregnant women with compromised obstetric history. *Siberian Medical Review*. 2018;(4):46-52. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-46-52

Введение

К отягощенному акушерскому анамнезу (ОАА), в соответствии с приказом Министерства Здравоохранения Российской Федерации №572н от 1 ноября 2012 г. (об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология») относятся следующие состояния: возраст до 18 лет, первобеременные старше 35 лет, невынашивание беременности, бесплодие, случаи перинатальной смерти, рождение детей с высокой и низкой массой тела, рубец на матке, преэклампсия, эклампсия, акушерские кровотечения, операции на матке и придатках, рождение детей с врожденными пороками развития, пузырный занос, прием тератогенных препаратов. Считается, что наличие ОАА влияет на течение беременности, развитие плода и перинатальные исходы [1]. Поэтому все беременные с ОАА нуждаются в более пристальном и углубленном наблюдении, позволяющем нивелировать всевозможные факторы риска неблагоприятного исхода беременности. И, как указано в приказе Минздрава России от 12 января 2016 г. №5н («О внесении изменений в порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» №572н), основной задачей диспансерного наблюдения женщин в период беременности является предупреждение прерывания беременности при отсутствии медицинских и социальных показаний и ее сохранение, профилактика и ранняя диагностика возможных осложнений беременности, родов, послеродового периода и патологии новорожденных.

Поэтому в соответствии с установленным порядком оказания медицинской помощи в период беременности, женщины с ОАА (наряду с лицами, имеющими экстрагенитальную патологию, акушерские осложнения и патологию развития плода) направляются в консультативно-диагностические отделения перинатальных центров.

Целью данного исследования стало изучение соматического статуса, перинатальных исходов и состояния новорожденных у беременных, имеющих отягощенный акушерский анамнез.

Материал и методы

Проведен анализ информации, содержащейся в медицинских картах беременных, наблюдавшихся гинекологами и терапевтами в женской консультации г. Иркутска в течение одного календарного года. Учитывался возраст женщин, акушерско-гинекологический анамнез, количество беременностей, данные объективного осмотра, лабораторного и инструментального исследования, выявленная или имеющаяся соматическая патология, исходы беременности и методы родоразрешения, состояние новорожденного. Все показатели заносились в специально разработанную карту и далее в электронную таблицу для последующей статисти-

стической обработки. Анализировались параметры в двух группах беременных: с ОАА и не имеющих ОАА. В исследование были включены данные 716 женщин в возрасте от 16 лет до 41 года включительно. Группу с ОАА составили 334 беременных – 46,6 %.

Статистический анализ выполнялся в программе STATISTICA 6.0. Данные проверялись на нормальность распределения. Для определения характера распределения использовались критерии Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Все количественные данные не подчинялись закону нормального распределения и представлялись в виде медианы (Me), 1 и 3 квартилей [Q₁; Q₃]. Сравнение выборок по количественным показателям производили с помощью U-критерия Манна-Уитни, по качественным показателям – критерия χ^2 (если число наблюдений в одной из ячеек таблицы сопряженности было меньше 10, применялась поправка Йейтса, меньше 5 – точный критерий Фишера). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Если значение p было меньше 0,001, то p указывали в формате $<0,001$. Для описания качественных признаков использовалась относительная частота (%).

Результаты и обсуждение

Отягощенный акушерский анамнез в соответствии с возрастными критериями определялся у 8 беременных. Таким образом, 97,6 % беременных с ОАА состояли на учете уже с повторной беременностью. Возрастное распределение беременных в исследуемых группах представлено в таблице 1. В возрастных группах до 20 лет и 20-24 года беременных с ОАА было значимо меньше – в 2,7 раз ($p=0,003$; $\chi^2=8,6$) и 1,8 раз ($p<0,001$; $\chi^2=24,6$) соответственно. В возрасте 25-28 лет группы не отличались ($p=0,38$; $\chi^2=0,75$). Количество беременных с ОАА преобладало в более старших группах – 30-34 года – в 1,6 раз ($p=0,003$; $\chi^2=8,81$) и 35-39 лет – в 4 раза ($p<0,001$; $\chi^2=22,29$).

Таблица 1

Повозрастное распределение беременных в группах с ОАА и без ОАА

Table 1

Age-based distribution of pregnant women in groups with COH and without COH

Возраст	Всего беременных (n=716)		Группа 1 ОАА (n=334)		Группа 2 Без ОАА (n=382)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
До 20 лет	41	5,7	10	2,9	31	8,1*
20-24 года	243	34,0	82	24,6	161	42,1*
25-28 лет	237	33,1	116	34,7	121	31,7
30-34 года	138	19,3	80	24,0	58	15,2*
35-39 лет	51	7,1	40	12,0	11	2,9*
Старше 40 лет	6	0,8	6	1,8	-	-

Примечание: * - $p < 0,05$.

Note: * - $p < 0,05$.

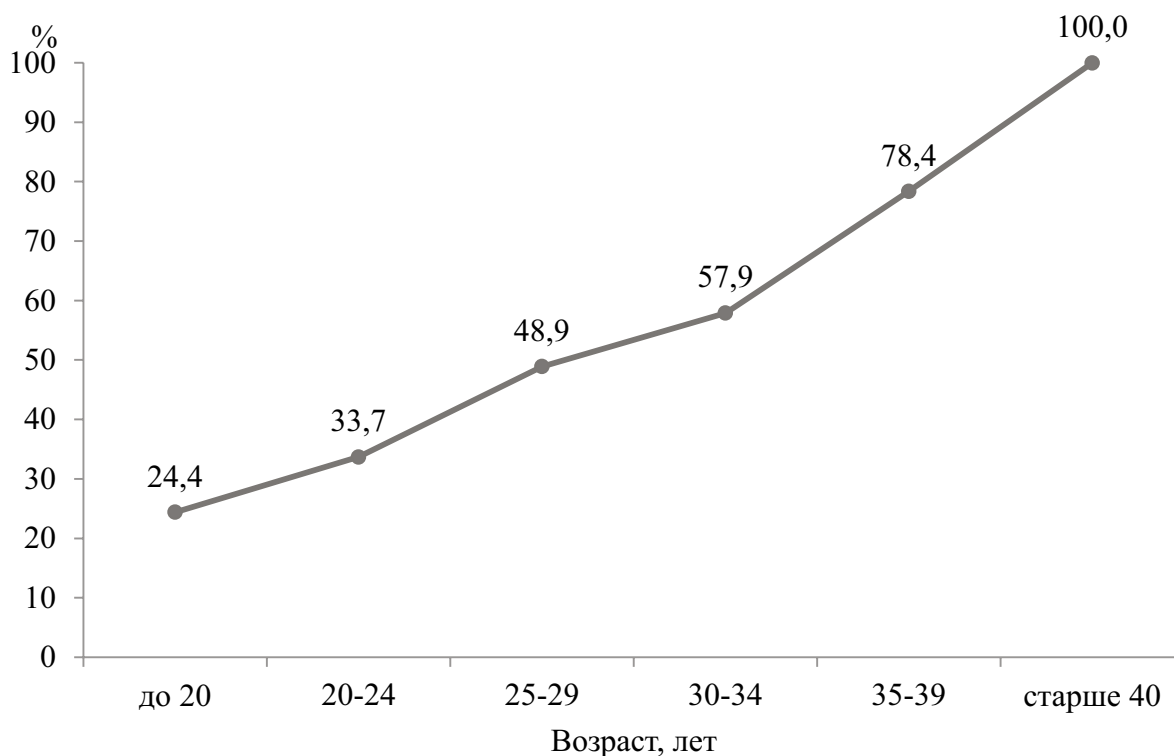


Рисунок 1. Повозрастная частота беременных с отягощенным акушерским анамнезом.
Figure 1. Age-specific frequency of pregnant women with compromised obstetrical history.

Медиана возраста беременных с ОАА и не имеющих ОАА составила 28 [24; 32] лет и 24 [22; 28] года соответственно ($p < 0,001$).

График частоты ОАА в каждом возрастном периоде представлен на рисунке 1.

Соматическая патология в группе ОАА встречалась у 70,6 % (236 чел.) против 75,1 % (287 чел.) у беременных, не имеющих ОАА ($p = 0,17$; $\chi^2 = 1,8$). Частота экстрагенитальных заболеваний составила 48,2 % (161 чел.) и 49,2 % (188 чел.) ($p = 0,78$; $\chi^2 = 0,07$), гинекологических заболеваний – 35,9 % (120 чел.) против 50,0 % (191 чел.) ($p = 0,002$; $\chi^2 = 14,36$) и инфекционных заболеваний – 19,2 % (64 чел.) против 2,6 % (10 чел.) ($p < 0,001$; $\chi^2 = 50,86$). Заболевания, принадлежащие к вышеперечисленным разделам, представлены в таблице 2. По заболеваниям желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, мочевыводящей системы, органа зрения, костно-мышечной системы, нервной системы и невоспалительным заболеваниям женских половых органов различий между группами не было. В группе с ОАА чаще встречалась следующая патология: заболевания крови в 1,3 раза по сравнению с группой сравнения ($p = 0,01$; $\chi^2 = 6,12$), по заболеваниям, передающимся половым путем (ЗППП) – в 2,3 раза ($p = 0,005$; $\chi^2 = 7,89$), в 13,5 раз чаще по TORCH инфекциям ($p < 0,001$; $\chi^2 = 39,4$), в 7,2 раза по ВИЧ. Хронический вирусный гепатит (ХВГ) был диагностирован только у одной беременной в группе без

ОАА и у 22 в группе с ОАА ($p = 0,066$). И единственная группа гинекологических заболеваний, относящихся к воспалительной патологии половых органов, чаще встречалась у беременных без ОАА, чем в группе с ОАА – в 1,4 раза ($p < 0,001$; $\chi^2 = 15,74$).

Ожирение диагностировалось при наличии индекса массы тела ≥ 30 кг/м² на момент наступления беременности, в данном исследовании учитывалось как самостоятельное состояние, которое было выявлено у 6,3 % беременных (45 чел.), при этом, его частота у лиц с ОАА составила 10,2 % (34 чел.) против 2,9 % (11 чел.) без ОАА ($p < 0,001$; $\chi^2 = 16,12$).

Среди всей группы продолжали курить во время беременности 7,5 % (54 чел.).

Курящих беременных с ОАА было больше, чем в группе без ОАА – 12,2 % (41 чел.) и 3,4% (13 чел.) соответственно ($p < 0,001$; $\chi^2 = 20,12$).

Проводился анализ ультразвуковых показателей по данным скринингов, характеризующих состояние развития плода и плаценты (табл. 3). Частота встречаемости таких признаков (в порядке убывания) как угроза прерывания беременности (УПБ), маловодие, низкое прикрепление плаценты, краевое предлежание хориона, снижение темпов развития плода, преждевременное старение плаценты, дистресс плода и врожденные пороки развития (ВПР) не отличалась в обеих группах. Значимые отличия, которые чаще регистрировались у беременных с отягощенным аку-

Таблица 2

Группы соматических заболеваний у беременных с ОАА и без ОАА

Table 2

Groups of somatic diseases in pregnant women with COH and without COH

Заболевания	Всего беременных (n=716)		Группа 1 ОАА (n=334)		Группа 2 Без ОАА (n=382)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Желудочно-кишечного тракта	198	27,7	87	26,0	111	29,1
Мочевыводящей системы	131	18,3	68	20,4	63	16,5
Органа зрения	58	8,1	29	8,7	29	7,6
Костно-мышечной системы	12	1,7	6	1,8	6	1,6
Нервной системы	8	1,1	4	1,2	4	1,0
Органов дыхания	7	1,0	-	-	7	1,8
Эндокринной системы	6	0,8	6	1,8	-	-
Заболевания крови	210	29,3	113	33,8	97	25,4*
Сердечно-сосудистой системы	37	5,2	23	6,9	14	3,7
ВИЧ	14	2,0	12	3,6	2	0,5
ЗППП	45	6,3	30	9,0	15	3,9*
ХВГ (В/С)	23	3,2	22	6,6	1	0,3
TORCH инфекции	62	8,7	53	15,9	9	2,4*
Воспалительные заболевания половых органов	296	41,3	112	33,5	184	48,2*
Невоспалительные заболевания половых органов	15	2,9	9	2,7	6	2,1

Примечание: * - $p < 0,05$.Note: * - $p < 0.05$.

Таблица 3

Ультразвуковые характеристики плода и плаценты

Table 3

Ultrasonic characteristics of fetus and placenta

УЗИ-признаки	Всего беременных (n=716)		Группа 1 ОАА (n=334)		Группа 2 Без ОАА (n=382)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
УПБ	284	39,7	124	37,1	160	41,9
Многоводие	59	8,2	22	6,6	37	9,7
Маловодие	121	16,9	58	17,4	63	16,5
Угрожаемая ФПН	95	13,3	68	20,4	27	7,1*
ФПН	62	8,7	40	12	22	5,8*
Преждевременное старение плаценты	26	3,6	12	3,6	14	3,7
Низкое прикрепление плаценты	73	10,2	41	12,3	32	8,4
Краевое предлежание хориона	78	10,9	31	9,3	47	12,3
НМПК	75	10,5	48	14,4	27	7,1*
Снижение темпов развития плода	51	7,1	28	8,4	23	6,0
Повышение темпов развития плода	39	5,4	25	7,5	14	3,7*
ЗВРП	47	6,6	13	3,9	34	8,9*
Дистресс плода	12	1,7	6	1,8	6	1,6
ВПР плода	5	0,7	2	0,6	3	0,8

Примечание: * - $p < 0,05$.Note: * - $p < 0.05$.

шерским анамнезом, были получены по следующим шести показателям: повышение темпов развития плода в 2 раза чаще встречалось в 1 группе, чем во второй ($p=0,02$; $\chi^2=5,05$), фето-плацентарная недостаточность (ФПН) вдвое чаще диагностировалась ($p=0,003$; $\chi^2=8,71$) и угроза ФПН – в 2,9 раз ($p<0,001$; $\chi^2=21,24$), в 2 раза больше – нарушение маточно-плацентарного кровотока (НМПК) ($p=0,002$; $\chi^2=10,4$), задержка внутриутробного развития плода (ЗВРП) – в 2,3 раза ($p=0,007$; $\chi^2=7,29$),

Беременность, закончившаяся естественными родами, была у 81,2 % (310 чел.) в группе без ОАА и у 65,7 % (220 чел.) в группе с ОАА ($p<0,001$; $\chi^2=21,65$). Оперативное родоразрешение выполнено у 24,3 % и у 12,0 % женщин из первой группы (81 чел.) и у 12,0 % (46 чел.) во второй группе ($p<0,001$; $\chi^2=18,21$). Преждевременные роды случились у 8,1 % (27 чел.) в 1 группе и 0,8 % (3 чел.) во второй ($p<0,001$; $\chi^2=21,86$). По случаям замершей беременности, выкидышам и проведению медицинского аборта 1 и 2 группы были сопоставимы – 2,7 % (9 чел.) против 1,8 % (7 чел.), 1,2 % (4 чел.) и 3,1 % (12 чел.) и 1,5 % (5 чел.) и 2,1 % (8 чел.).

Различия по антропометрическим характеристикам и клиническому состоянию новорожденных в исследуемых группах не было выявлено. Медиана роста детей в обеих группах составила 51 [49; 53] см, медиана веса – 3265 [2820; 3580] грамм в первой группе и 3250 [2900; 3540] грамм во второй группе, медиана балла по шкале Апгар – 8 баллов. При этом новорожденных с массой меньше 2500 грамм в 1-ой группе было 10,2 %, а во 2-ой группе в 2,5 раза меньше – 4,1 % ($p=0,006$; $\chi^2=7,53$).

В результате проведенного анализа выявлено, что на долю женщин с отягощенным акушерским анамнезом приходится практически половина всех беременных, состоящих под наблюдением в женской консультации. Несмотря на значительную частоту данного контингента беременных, ни в одной форме статистической отчетности данная группа не выделяется. Из всех беременных с ОАА только 2,4 % имели возрастную категорию, позволяющую отнести их к данной группе и 97,6 % составили женщины с повторной беременностью. Учитывая, что возраст повторно беременных и первично беременных отличается, то медиана возраста женщин в группе с ОАА была на 4 года больше, чем в группе без ОАА (28 лет и 24 года соответственно, что соответствует статистическим данным [2]). Анализ распределения по возрасту показал преобладание беременных женщин из 1 группы над беременными со 2-ой группы, принадлежавших к возрастным периодам старше 30 лет, достигая наибольших значений в возрасте 35-39 лет. А частота ОАА в каждой исследуемой возрастной группе, показала значительный рост с возрастом беременной, до-

стигая 100 % в возрастной группе старше 40 лет, что согласуется с литературными данными, изучающих т.н. «позднобеременных» женщин, относящих их к «проблемной беременности» [3].

Разнообразная соматическая патология у беременных с ОАА встречалась достаточно часто – у 2/3 женщин (70,6 %), что было сопоставимо с контрольной группой (75,1 %). На первом месте в первой группе были экстрагенитальные заболевания (48,2 %), чуть меньше – гинекологические заболевания (35,9 %), и на третьем месте – инфекционные заболевания (19,2 %). И если в целом экстрагенитальная патология диагностировалась у половины беременных в обеих группах, то женщин с гинекологическими заболеваниями во второй группе было больше в 1,4 раза. При этом инфекционные заболевания в целом (которые более прогностически неблагоприятны для исходов беременности и новорожденного) значительно преобладали у беременных с ОАА – в 7,4 раза, что согласуется с данными других авторов [4- 8]. Частота ВИЧ инфицированных беременных была в 7 раз выше в группе с ОАА, также в несколько раз был превышен показатель по сравнению с группой сравнения по ЗППП, TORCH-инфекциям и хроническим вирусным гепатитам. Среди экстрагенитальной патологии ведущее место занимали заболевания крови, представленные в 99,5 % случаев анемией (диагностированной при уровне Нв меньше 110 г/л), которая встречалась также значимо чаще в 1 группе (33,8 %), чем во второй (25,4 %). Данные соответствуют сведениям, говорящим о значительной распространенности анемии у беременных, что позволяет выделять ее в самостоятельную проблему, заслуживающей большего внимания клиницистов [2, 9]. Часто выявлялись заболевания желудочно-кишечного тракта (26,0 %) и мочевыводящей системы (20,4 %), причем по частоте указанных заболеваний различий в исследуемых группах не было.

При анализе частоты таких факторов риска хронических неинфекционных заболеваний как курение и ожирение, выявлено их значительное преобладание у беременных с ОАА – в 3,5 раза. По данным литературы ожирение разнообразно и негативно влияет на течение беременности и родов, прогноз зависит от степени ожирения и сочетании с другой экстрагенитальной патологией. Наибольшая проблема у беременных с ожирением отмечается в связи с невынашиванием, развитием преэклампсии, несвоевременным излитием околоплодных вод и слабостью родовой деятельности [10-12]. Влияние хронической никотиновой интоксикации на перинатальные исходы, течение беременности и плод указывает ряд авторов [13-15]. В работе мы проводили учет только тех курящих, которые продолжали злоупотреблять никотином, не-

смотря на беременность. Возможно, таких женщин больше, так как не все беременные готовы озвучивать данную вредную привычку в настоящее время и в прошлом.

Среди ультразвуковых показателей у беременных с ОАА наиболее часто регистрировалась угроза прерывания беременности - у каждой третьей (37,1 %), угрожаемая ФПН - 20,5 % и маловодие (17,4 %). При сравнении с группой без ОАА выявлены отличия в преобладании более чем в два раза по ФПН, угрожаемой ФПН, задержке внутриутробного развития плода и нарушении маточно-плацентарного кровотока. В 2 раза чаще женщинам из первой группы проводилось оперативное родоразрешение кесаревым сечением. По количеству естественного родоразрешения они уступали беременным из 2-ой группы в 1,2 раза. Несмотря на относительно небольшое количество случаев преждевременных родов, была определена наибольшая разница (в 10 раз) среди беременных первой группы с ОАА.

При выявленных отличиях в исследуемых группах в частоте патологии, УЗИ признакам и перинатальным исходом, в целом отличий в клинических характеристиках новорожденных выявлено не было, за исключением низкой массы тела новорожденных (меньше 2500 г) которых в 2,6 раз было больше в группе с ОАА.

Заключение

Таким образом, проведенный нами анализ показал, насколько действительно оправдано выделение в отдельную группу риска беременных, относящихся к категории женщин с отягощенным акушерским анамнезом. Были выявлены отличия у беременных с ОАА и без ОАА по частоте инфекционных заболеваний, анемии, курению и ожирению. Определены различия по ультразвуковым характеристикам, оценивающих состояние плода и плаценты по развитию фето-плацентарной недостаточности и угрозе ее возникновения, нарушению маточно-плацентарного кровотока и задержке внутриутробного развития плода. По исходам беременности и тактике родоразрешения женщины с отягощенным акушерским анамнезом чаще имели показания к кесареву сечению и преждевременные роды. Полученная информация будет наиболее полезна врачам общей практики (семейным врачам) и терапевтам, оказывающих совместно с гинекологами медико-профилактическую помощь беременным женщинам в амбулаторных условиях.

Литература/ References

1. Аманова АМ, Бегматова ДШ. Перинатальные исходы у беременных с отягощенным анамнезом по поводу неразвившейся беременности. *Вестник Кыргызско-Русского Славянского Университета*. 2015;

15(11): 23-25. [Amanova AM, Begmatova DSh. Perinatal outcomes at pregnant women with non developing pregnancy in the anamnesis. *Bulletin of the Kyrgyz-Russian Slavic University*. 2015; 15(11): 23-25. (In Russian)]

2. Демографический ежегод. сборник России. 2017: Статистический сборник. Росстат: Moscow; 2017:263. Ссылка активна на 25.01.2018. [Demographic Yearbook of Russia. 2017: Stat. sbornik. Rosstat: Moscow; 2017:263. Accessed January 25, 2018. (In Russian)] <http://www.gks.ru/>

3. Подзолкова НМ, Назарова СВ, Анташова МА. Беременность и роды у женщин старше 40 лет – объективная реальность современного акушерства. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2011; 10(1): 44-50. [Podzolkova NM, Prilepina IA, Antashova MA. Pregnancy and childbirth in women over 40 -objective reality of modern obstetrics. *Problems, Obstetrics of Gynecology and Perinatology*. 2011; 10(1): 44-50. (In Russian)]

4. Корнева МЮ, Коровина НА, Заплатников АЛ, Шипулина О Ю, Науменко ЛЛ. Состояние здоровья внутриутробно инфицированных детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2005;(2): 48-52. [Korneva MYu, Korovina N A, Zaplatnikov AL, Shipulina OYu, Naumenko LL. The health status of intrauterine infected babies. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2005;(2): 48-52. (In Russian)]

5. Mullick S, Watson-Jones D, Beksinska M, Mabey D. Sexually transmitted infections in pregnancy: prevalence, impact on pregnancy outcomes, and approach to treatment in developing countries. *Sexually Transmitted Infections*. 2005;(81):294–302. DOI: 10.1136/sti.2002.004077

6. Белькова ЮА. ИППП при беременности: влияние на ее исход, возможности профилактики и лечения. *Фарматека*. 2006;(14):59-66. [Belkova SA. STIs in pregnancy: influence on the outcome, the possibilities of prevention and treatment. *Farmateka*. 2006;(14):59-66 (In Russian)]

7. Кузьмин В.Н. Инфекции, передаваемые половым путем, в проблеме репродуктивного здоровья женщин. *Лечащий врач*. 2009;(11):29-31. [Kuzmin VN. Sexually transmitted infections in reproductive health of women. *Lechaschi Vrach*. 2009;(11):29-31 (In Russian)]

8. Садова НВ, Заплатников АЛ, Шипулина ОЮ, Доманова ЭА, Карасева ЛН, Бесчетнова ЕБ, Подкопаев ВН, Фомина СГ. «TORCH синдром»: клиническая диагностика и этиологическая верификация. *Русский Медицинский Журнал*. 2014; (3): 194-196. [Sadova NV, Zaplatnikov AL, Shipulina OY, Domanova EA, Karasev LN, Beschethnova EB, Podkopaev VN, Fomina SG. "TORCH syndrome": clinical diagnosis and etiological verification. *Russian Medical Journal*. 2014; (3): 194-196. (In Russian)]

9. Коноводова ЕН, Бурлеев ВА, Серов ВН, Кан НЕ, Тютюнник ВЕ. Федеральные клинические рекоменда-

ции. Диагностика, профилактика и лечение железо-дефицитных состояний у беременных и родильниц. 2013;26. Ссылка активна 25.01.2018. [Konovodova EN, Burlev VA, Serov VN, Kang NE, Tyutyunnik VE. Federal clinical recommendations. Diagnosis, prevention and treatment of iron-deficiency states in pregnant and postpartum. 2013;26. Accessed January 25, 2018. (In Russian)] women.http://moag.pro/

10. Комшилова КА, Дзгоева ФХ. Беременность и ожирение. *Ожирение и метаболизм*. 2009;(4): 9–13. [Komshilova KA, Dzgoeva F. Kh. Pregnancy and obesity. *Obesity and metabolism*. 2009(4): 9-13. (In Russian)]

11. Коваленко ТВ, Зернова ЛЮ, Попова НН. Ожирение у беременных и перинатальные исходы. *Здоровье, демография, экология финно-угорских народов*. 2010;(2):51-54. [Kovalenko TV, Zernova LYu, Popova NN. Obesity of pregnant and perinatal outcomes. *Health, Demography, Ecology of Finno-Ugric People*. 2010;(2):51-54. (In Russian)]

12. Покусаева ВН, Масютина ОВ, Нечаевская ИВ. Акушерские и перинатальные исходы у пациенток с избыточной массой тела и ожирением. *Вестник Смоленской государственной академии*. 2009; (4): 11-13. [Pokusaeva VN, Masyutin S, Nechaev EV. Obstetric and perinatal outcomes in patients with overweight and obesity. *Bulletin of the Smolensk State Academy*. 2009; (4): 11-13. (In Russian)]

13. Vik T, Jacobsen G, Vatten L, Bakketeig LS. Pre- and postnatal growth in children of women who smoked in pregnancy. *Early Human Development*. 1996; (45): 245–255.

14. Семенова ТВ, Аржанова ОН, Беспалова ОН, Зубжицкая ЛБ, Милутина ЮП, Прокопенко ВМ, Арутюнян АВ. Особенности течения беременности и исходов родов при табакокурении. *Журнал аку-*

шерства и женских болезней. 2014; LXIII(2):50-58. [Semenova TV, Arzhanova ON, Bepalova ON, Milyutina YuP, Prokopenko V M, Zubzhitskaya LB, Arutyunyan AV. Peculiarities of pregnancy course and pregnancy outcomes in tobacco smoking. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2014; LXIII(2):50-58. (In Russian)]

15. Котикова ИВ, Никифоровский НК, Покусаева ВН, Беденкова ГА. Особенности течения беременности у курящих пациенток. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2010; 10 (1): 46-55. [Kotikova IB, Nikiforovskii NK, Pokusaeva VN, Bedenkova HA. Features of pregnancy in smokers patients. *The Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist*. 2010; 10 (1): 46-55. (In Russian)]

Сведения об авторах

Меньшикова Лариса Васильевна, д.м.н., профессор, Иркутская государственная академия последипломного образования; адрес: Российская Федерация, 664079, г. Иркутск, микр. Юбилейный, 100; тел.: +7(3952)465326; e-mail: larproff@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1525-2003>

Бабанская Евгения Борисовна, к.м.н., Иркутская государственная академия последипломного образования; адрес: Российская Федерация, 664079, г. Иркутск, микр. Юбилейный, 100; тел.: +7(3952)465326; e-mail: hoart-forst@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7197-4679>

Бачурина Светлана Михайловна, к.м.н., Иркутская государственная академия последипломного образования; адрес: Российская Федерация, 664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; тел.: +7(3952)465326; Иркутская городская клиническая больница №1; адрес: Российская Федерация, 664009, пр. Авиаторов, 13; тел.: +7 (3952) 705420; e-mail: 79148998728@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7022-5411>

Author information

Larisa V. Menshikova, Dr.Med.Sci, Professor, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education; Address:100, Yubileinyi, Irkutsk, Russian Federation 664079; Phone: +7(3952)465326; e-mail: larproff@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1525-2003>

Evgenia B. Babanskaya, Dr.Med.Sci Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education; Address:100, Yubileinyi, Irkutsk, Russian Federation 664079; Phone: +7(3952)465326; e-mail: hoart-forst@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7197-4679>

Svetlana M. Bachurina, Cand.Med.Sci, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education; Address:100, Yubileinyi, Irkutsk, Russian Federation 664079; Phone: +7(3952)465326; e-mail: 79148998728@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7022-5411>; Irkutsk Clinical Hospital №1; Address: 13, Aviatorov Str., Irkutsk, Russian Federation 664079; Phone: +7 (3952) 705420; e-mail: 79148998728@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7022-5411>

Поступила 18.02.2018 г.
Принята к печати 05.04.2018 г.

Received 18 February 2018
Accepted for publication 05 April 2018

© ЗЫКОВ М. В., ХРЯЧКОВА О. Н., КАШТАЛАП В. В., ШИБАНОВА И. А., БАРБАРАШ О. Л.

УДК 616.127-004.616.71-003.84

DOI: 10.20333/2500136-2018-4-53-59

СВЯЗЬ ТЕСТОСТЕРОНА С ПОКАЗАТЕЛЯМИ МИНЕРАЛЬНО-КОСТНОГО ОБМЕНА И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У МУЖЧИН

М. В. Зыков¹, О. Н. Хрячкова¹, В. В. Кашталап^{1,2}, И. А. Шибанова¹, О. Л. Барбараш^{1,2}¹Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово 650002, Российская Федерация²Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово 650029, Российская Федерация

Цель исследования. Изучение связи тестостерона с различными показателями нарушения минерально-костного обмена и маркерами метаболического синдрома у пациентов с ИБС мужского пола.

Материал и методы. В исследование включено 111 мужчин со стабильной стенокардией II-III функционального класса без клинически значимой сопутствующей патологии и запланированной открытой реваскуляризацией миокарда методом коронарного шунтирования. Помимо общеклинических методов у всех пациентов до операции проводили забор крови натощак. Из полученной плазмы или сыворотки в последующем помимо ряда стандартных биохимических показателей (липидограммы, ионизированного кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, гликемии, инсулина) определяли следующие биологические маркеры: общий тестостерон и эстрадиол, кальцитонин, остеокальцин, паратиреоидный гормон (ПТГ), остеопротегерин, остеоопонтин и костный изофермент щелочной фосфатазы.

Результаты. При анализе вышеописанных биохимических маркеров установлена корреляционная связь между уровнями общего тестостерона с одной стороны и инсулином ($r = -0,20$; $p = 0,047$), ПТГ ($r = 0,34$; $p = 0,0002$) - с другой. Из всех показателей липидограммы обнаружена достоверная отрицательная связь концентрации общего тестостерона только с уровнем триглицеридов (ТГ): $r = -0,19$; $p = 0,047$. У пациентов моложе 60 лет и не имеющих ни ожирения, ни сахарного диабета 2 типа корреляционные связи общего тестостерона с инсулином и ТГ значительно возросли: $r = -0,38$ ($p = 0,017$) и $r = -0,33$ ($p = 0,046$). При этом в данной подгруппе не выявлено какой-либо связи с другими исследуемыми показателями, а связь с ПТГ стала недостоверной ($p = 0,29$). Однако, при частном корреляционном анализе с последовательным введением поправок на возраст, индекс массы тела, сахарный диабет достоверная связь общего тестостерона с ПТГ сохранилась: коэффициент корреляции (r) составил от 0,30 до 0,29 при $p = 0,002$.

Заключение. В настоящем исследовании установлено, что у мужчин с ИБС имеется положительная связь концентрации общего тестостерона с уровнем ПТГ и отрицательная - с инсулином и ТГ.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, мужчины, тестостерон, минерально-костные нарушения, метаболический синдром, инсулин.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Зыков МВ, Хрячкова ОН, Кашталап ВВ, Шибанова ИА, Барбараш ОЛ. Связь тестостерона с показателями минерально-костного обмена и метаболического синдрома у мужчин. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(4):53-59. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-53-59

CORRELATION OF TESTOSTERONE WITH MINERAL-BONE EXCHANGE INDICATORS AND METABOLIC SYNDROME IN MEN

M.V. Zykov¹, O.N. Hryachkova¹, V.V. Kashtalap^{1,2}, I.A. Shibanova¹, O.L. Barbarash^{1,2}¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo 650002, Russian Federation²Kemerovo State Medical University, Kemerovo 650029, Russian Federation

The aim of the research is to study correlation of testosterone with various indicators of mineral-bone metabolism disturbance and metabolic syndrome markers in male patients with IHD.

Material and methods. The study included 111 men with stable angina of II-III functional class without clinically significant concomitant pathology and planned open myocardial revascularization by coronary artery bypass grafting. Along with general clinical methods, all patients underwent blood sampling on an empty stomach prior to surgery. The following biological markers (total testosterone and estradiol, calcitonin, osteocalcin, parathyroid hormone (PTH), osteoprotegerin, osteopontin and bone isoenzyme of alkaline phosphatase) were determined from the obtained plasma or serum, in addition to a number of standard biochemical indices (lipidograms, ionized calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, glycaemia, insulin):

Results. When analysing biochemical markers described above, a correlation has been established between the levels of total testosterone, on the one hand, and insulin ($r = -0,20$, $p = 0,047$), PTH ($r = 0,34$, $p = 0,0002$), on the other. From all lipidogram parameters, a significant negative bond of total testosterone concentration was found only with the level of triglycerides (TG): $r = -0,19$; $p = 0,047$. In patients younger than 60, and having neither obesity nor type 2 diabetes, the correlation of total testosterone with insulin and TG increased significantly: $r = -0,38$ ($p = 0,017$) and $r = -0,33$ ($p = 0,046$). At the same time, there was no correlation with other investigated parameters in this subgroup, and the correlation with PTH became unreliable ($p = 0,29$). However, in a particular correlation analysis with consequent introduction of age, body mass index, diabetes corrections reliable bond of total testosterone with PTH has remained: correlation coefficient (r) varied from 0.30 to 0.29 at $p = 0,002$.

Conclusion. In the present study, it was found that in men with IHD there is a positive bond between concentration of total testosterone with the level of PTH and negative one with insulin and TG.

Key words: ischemic heart disease, men, testosterone, mineral-bone disorders, metabolic syndrome, insulin.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Zykov MV, Hryachkova ON, Kashtalap VV, Shibanova IA, Barbarash OL. Correlation of testosterone with mineral bone exchange indicators and metabolic syndrome in men. *Siberian Medical Review*. 2018;(4):53-59. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-53-59

Учитывая сохраняющиеся высокие показатели смертности и инвалидизации у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в настоящее время продолжается выявление новых факторов риска развития неблагоприятного течения данного заболевания [1]. Одним из актуальных направлений в кардиологии стало изучение влияния коморбидной и гендер-ассоциированной патологии на течение ИБС, поиск маркёров, опосредующих их связь [2, 3]. Одной из таких патологий, имеющей как самостоятельную социально-экономическую значимость [4], так и играющую неблагоприятную роль в развитии и течении ИБС [5], является нарушение минерально-костного обмена (минерально-костные нарушения - МКН). При этом неотъемлемым патогенетическим связующим звеном в данном процессе может выступать метаболический синдром (МС) и гипогонадизм у мужчин. Одним из биохимических показателей, показавших связь с развитием и течением всех трех нозологий, является уровень тестостерона в крови у мужчин. Однако, единое мнение на предмет клинико-прогностической значимости половых гормонов у мужчин в отношении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в настоящее время отсутствует, что делает поиск реализации патологического влияния гипогонадизма на разные патологические состояния особенно актуальным.

Цель исследования – изучение связи тестостерона с различными показателями нарушения минерально-костного обмена и маркёрами МС у пациентов с ИБС мужского пола.

Материал и методы

В исследование включено 111 пациентов-мужчин с верифицированным диагнозом ИБС и стабильной стенокардией II-III функционального класса без клинически значимой сопутствующей патологии и запланированной открытой реваскуляризацией миокарда методом коронарного шунтирования. Решение о включении больного в исследование осуществлялось после подписания им информированного согласия. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ КПССЗ». Клиническая характеристика исследуемой группы представлена в таблице 1.

Помимо общеклинических методов у всех пациентов до операции проводили забор крови натощак. Из полученной плазмы или сыворотки в последующем помимо ряда стандартных биохимических показателей (липидограммы, ионизированного кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, гликемии, инсулина) определяли следующие биологические маркёры:

общий тестостерон и эстрадиол (метод твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), реактивы Diagnostics Biochem Canada Inc.), кальцитонин (метод ИФА, реактивы Calcitonin ELISA, Biomerica, США), остеокальцин (метод ИФА, реактивы N-MIDTM Osteocalcin ELISA, IDS, США), паратиреоидный гормон (ПТГ) (метод ИФА, реактивы DSL-10-8000 ACTIV 1-PHT, Diagnostic System Laboratories, США), остеопротегерин (метод ИФА, реактивы Human Osteoprotegerin Instant ELISA, OPG, Biomerica, США), остеоопонтин (метод ИФА, реактивы OPN Enzo, США), костный изофермент щелочной фосфатазы (BAP) (метод ИФА, реактивы Metra BAP, QUIDEL, США). Всем пациентам проведены: денситометрия бедренной кости и поясничного отдела позвоночника, коронарная ангиография, мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий. Рассчитывался балл по шкалам Syntax (среднее значение составило 22 (20-24)), а также степень коронарного кальциноза по методу Agatston с помощью программы CaScore. Остеопороз выявлен у 31 (27,9±4,3 %) пациента, остеопения – у 58 (52,2±4,7 %) больных (среднее значение составило 781 (625-934)). Гипогонадизм (концентрация тестостерона менее 3 нг/мл) регистрировался у 9 (8,1±2,6 %) пациентов. Средний возраст пациентов составил 61 (55-65) год. Курение в анамнезе выявлено в 59,5±4,7 % случаев, артериальная гипертензия – в 79,3±3,8 % случаев, перенесенный ранее инфаркт миокарда – 79,3±3,8 % случаев. Перенесенный ранее инсульт зарегистрирован у 6 пациентов (5,4±2,1 %). Каждый пятый пациент страдает сахарным диабетом (18,0±3,6 %).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы SPSS Statistics версии 22.0.0.0 компании IBM Corp. (США). Количественные показатели представлены в виде среднего значения с 95 %-ным доверительным интервалом (ДИ). Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных частот, выраженных в процентах, и ошибок репрезентативности. Сравнение количественных данных между группами осуществлялось с использованием критерия Стьюдента для независимых групп.

Для выявления связей половых гормонов с показателями МКН и МС проводился как однофакторный анализ с расчётом коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ), так и многофакторный с применением алгоритма линейной регрессии.

Результаты анализа считались статистически значимыми при уровне значимости (p) менее 0,05.

Таблица 1

Средние значения исследуемых лабораторных показателей
и частота отклонения от нормативных значений

Table 1

Average values of laboratory parameters under the study and the frequency of deviation from normative values

Показатели	Среднее значение с 95% ДИ	Частота (%) < нормы	Частота (%) > нормы
Общий холестерин, ммоль/л	4,94 (4,73-5,14)	-	79,1±3,9
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	2,87 (2,67-3,06)	-	89,1±3,0
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	1,07 (1,01-1,13)	44,6±4,7	-
ТГ, ммоль/л	1,90 (1,69-2,11)	-	51,5±4,7
ВАР, Е/л	22,92 (20,60-25,23)	30,6±4,4	5,4±2,1
Инсулин, нг/мл	6,14 (4,03-8,24)	-	33,3±4,5
Эстрадиол, пг/мл	43,93 (36,96-50,90)	-	9,0±2,7
Тестостерон общий, нг/мл	5,03 (4,54-5,52)	8,1±2,6	1,8±1,3
Остеокальцин, нг/мл	21,96 (19,29-24,63)	13,5±3,2	8,1±2,6
Остеопонтин, нг/мл	7,06 (6,41-7,71)	-	-
Остеопротегерин, пг/мл	134,47 (114,61-154,32)	-	-
Кальцитонин, пг/мл	11,16 (9,03-13,29)	-	0,9±0,9
Кальций общий, ммоль/л	2,30 (2,25-2,34)	28,6±4,3	9,5±2,8
Кальций ионизированный, ммоль/л	0,94 (0,92-0,96)	100	-
Фосфор, ммоль/л	0,95 (0,92-0,99)	32,4±4,4	-
Щелочная фосфатаза, Е/л	126,63 (109,44-143,82)	14,6±3,3	4,8±2,0
Мочевая кислота, мкмоль/л	369,09 (347,79-390,38)	-	19,3±3,7
Креатинин, мкмоль/л	76,11 (72,58-79,63)	38,7±4,6	2,7±1,5
СКФ по формуле CKD-EPI	104,23 (97,92-110,55)	3,6±1,8	-

Результаты и обсуждение

Согласно данным, представленным в таблице 1, обращает на себя внимание крайне низкая частота (3,6 %) выявления почечной дисфункции (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м²), у каждого второго пациента регистрировалась гипертриглицеридемия, а у каждого третьего – гиперинсулинемия.

Корреляционный анализ концентрации общего тестостерона с уровнем минеральной плотности проксимального отдела бедренной кости, с баллами тяжести коронарного атеросклероза по шкале Syntax, с кальциевым индексом коронарных артерий не показал каких-либо достоверных данных. При анализе вышеописанных биохимических маркеров установлена корреляционная связь между уровнями общего тестостерона с одной стороны и инсулином ($r=-0,20$; $p=0,047$), ПТГ ($r=0,34$; $p=0,0002$) - с другой (рисунок 1).

Из всех показателей липидограммы обнаружена статистически значимая отрицательная связь концентрации общего тестостерона только с уровнем триглицеридов (ТГ): $r=-0,19$; $p=0,047$. С целью исключе-

ния влияния дополнительных клинических факторов тяжести сформирована группа пациентов моложе 60 лет и не имеющих ни ожирения (индекс массы тела – ИМТ < 30 кг/м²), ни сахарного диабета (СД) 2 типа. Таким образом, во вновь сформированной группе ($n=38$) корреляционные связи общего тестостерона с инсулином и ТГ значительно возросли: $r=-0,38$ ($p=0,017$) и $r=-0,33$ ($p=0,046$) (рисунок 2).

При этом в данной подгруппе не выявлено какой-либо связи с другими исследуемыми показателями, а связь с ПТГ стала статистически не значимой ($p=0,29$). Однако, при частном корреляционном анализе с последовательным введением поправок на возраст, ИМТ, СД статистически значимая связь общего тестостерона с ПТГ сохранилась: коэффициент корреляции (r) составил от 0,30 до 0,29 при $p=0,002$.

Линейный регрессионный анализ с первичным введением всех ранее перечисленных лабораторно-инструментальных показателей установил, что предиктором повышения общего тестостерона является только ПТГ.

Вариант данного анализа с применением пошагового отбора приведен в таблице 2.

Таблица 2

Переменные в уравнении линейной регрессии с пошаговым отбором факторов, ассоциированных с уровнем тестостерона у больных ИБС

Table 2

Variables in the linear regression equation with step-by-step selection of factors, associated with testosterone levels in patients with IHD

Переменные	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	р	95 % ДИ для В	
	В	Стд. ошибка			Нижняя	Верхняя
Константа	3,513	0,562		<0,001	2,399	4,626
ПТГ, пг/мл	0,040	0,013	0,282	0,003	0,014	0,067

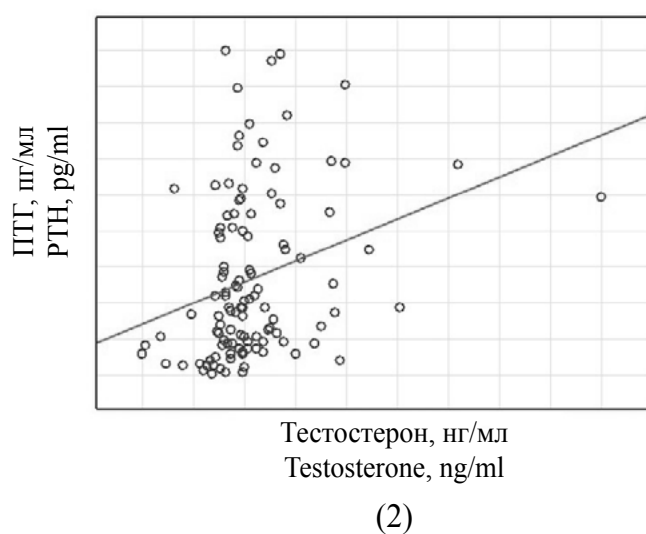
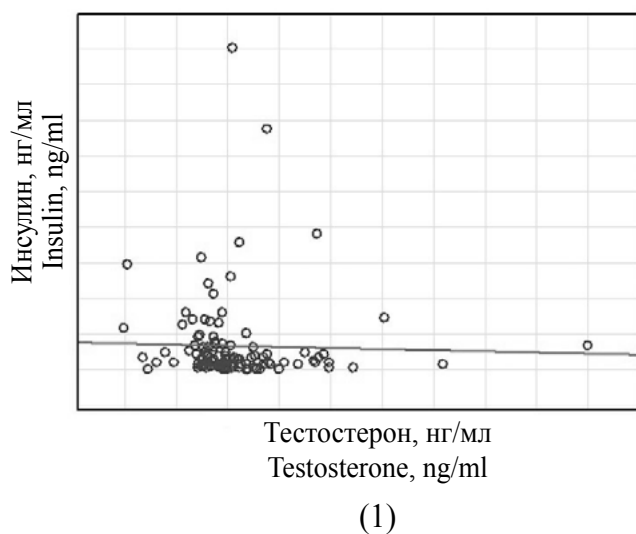


Рисунок 1. Связь (корреляционный анализ Спирмена) уровня тестостерона с инсулином (1) и паратиреоидальным гормоном (2).

Figure 1. Correlation (Spearman correlation analysis) of testosterone with insulin level (1) and parathyroid hormone (2)

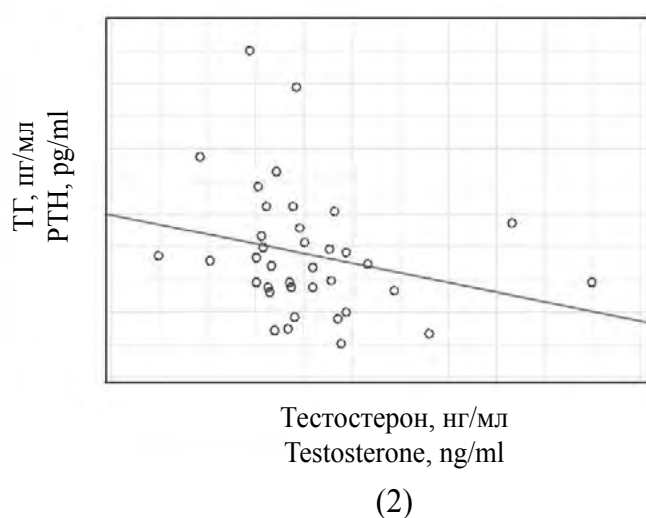
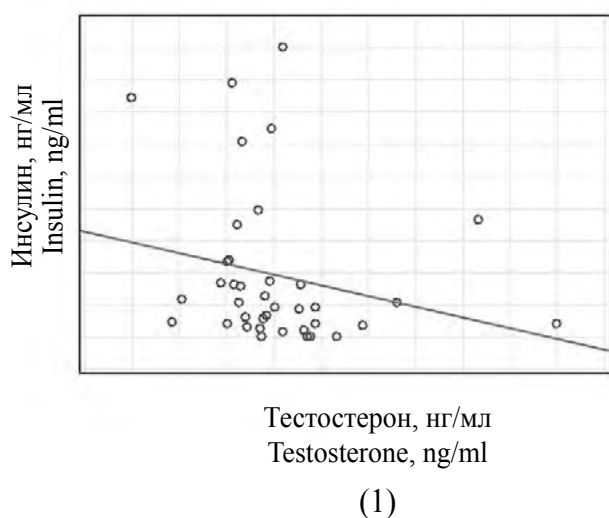


Рисунок 2. Связь (корреляционный анализ Спирмена) уровня тестостерона с инсулином (1) и ТГ (2) у мужчин с ИБС моложе 60 лет без ожирения и СД.

Figure 2. Correlation (Spearman correlation analysis) of testosterone with insulin level (1) and parathyroid hormone (2) in men with IHD, under 60, without obesity and DM.

Таким образом, в настоящем исследовании установлено, что у мужчин с ИБС имеется положительная связь концентрации общего тестостерона с уровнем ПТГ и отрицательная - с инсулином и ТГ.

В настоящем исследовании проведена попытка установить патогенетическую связь у пациентов-мужчин со стабильными проявлениями ИБС, двух патологий – МКН и МС. При этом в качестве связующего маркера нами выбран общий тестостерон в виду того факта, что его дефицит у мужчин не только ассоциируется с множеством факторов риска, но и имеет самостоятельного неблагоприятное воздействие [6].

Андрогенный дефицит (мужской гипогонадизм) – это функциональная недостаточность яичек, сопровождающаяся лабораторными проявлениями в виде снижения уровня тестостерона в крови и характерными клиническими проявлениями [7]. Под гипогонадизмом следует понимать нарушения синтеза тестостерона в яичках независимо от их развития и размеров. Термин «андрогенный дефицит» чаще используется для обозначения всех нарушений синтеза, метаболизма и биологических эффектов тестостерона, а не только для снижения его синтеза в яичках [8]. Связь данной патологии с развитием остеопенического синдрома многогранна и может объясняться следующими факторами: 1) непосредственным снижением стимуляции андрогенных рецепторов; 2) уменьшением абсорбции кальция в кишечнике ввиду более низкого уровня витамина D; 3) низкой концентрацией лютеинизирующего гормона, что приводит к снижению активности остеобластов [6]. Однако, по данным собственного исследования, не выявлена связь тестостерона с минеральной плотностью кости. В доступных литературных источниках данные на этот счет противоречивы. Имеются исследования, как установившие связь уровня общего тестостерона с минеральной плотностью кости [9], так и не подтвердившие токовую [10]. В исследовании NHANES III, как и собственном, уровень тестостерона не ассоциировался с концентрацией сывороточного кальция [11].

ПТГ – это хорошо известный биомаркер, который отвечает за гомеостаз кальция и фосфора через воздействие на костную ткань, почки и кишечник. Тем не менее, все большее число исследований показывают, что ПТГ также участвует в развитии целого ряда хронических заболеваний [12]. Повышение ПТГ ассоциируется с артериальной гипертензией [13], ИБС [14], сердечной недостаточностью [15] и МКН [16]. Hagström et al. в проспективном популяционном когортном исследовании было обнаружено, что у пожилых мужчин более высокий уровень ПТГ даже в пределах нормы был связан с возрастанием риска сердечно-сосудистой летальности на 38 % [17].

Из всех описанных выше биохимических маркеров МКН нами выявлена только статистически значимая

положительная связь общего тестостерона с ПТГ. Данные литературы на это счёт противоречивы. Имеются исследования, не установившие данную ассоциацию, свидетельствующие об отрицательной корреляционной связи между проявлениями этих заболеваний [18], или о положительной корреляции [19]. Возможно, это обусловлено влиянием общего тестостерона на реабсорбцию и экскрецию кальция почками, которая также зависит от пола и возраста пациента [20]. Имеются данные о различных отсроченных эффектах гипогонадизма на экскрецию кальция почками и формирование нефропатии [21]. Показано, что тестостерон противоположно влияет на уровень кальция крови в зависимости от разного состояния организма посредством изменения гормональной регуляции его уровня (стресс или стабильное состояние) [22]. Тем не менее, наиболее приемлемым объяснением данных собственного исследования, свидетельствующих о прямой связи тестостерона и ПТГ, является то, что дефицит общего тестостерона непосредственно приводит к стимуляции резорбции костной ткани и последующей гиперкальциемии, что, в свою очередь, сопровождается подавлением секреции ПТГ.

При анализе ассоциаций уровня тестостерона с критериями МС была установлена отрицательная связь только с концентрациями инсулина и ТГ. Связь гипогонадизма и гипертриглицеридемии неоднократно обсуждалась в литературе [23, 24, 25]. Обратная связь концентрации общего тестостерона с уровнем ТГ может объясняться ингибирующим эффектом тестостерона на активность липопротеинлипазы, ответственной за разрушение циркулирующих ТГ [24].

Известно, что согласно российским рекомендациям к дополнительным критериям МС относится гипертриглицеридемия и нарушения углеводного обмена без учета уровня инсулина крови [25]. Однако *Европейской группой* по изучению инсулинорезистентности (European Group for Study of Insulin Resistance - EGIR) рекомендовано использовать еще один критерий – концентрацию инсулина крови выше 75-го перцентиля [26]. В литературе связь уровня тестостерона с МС широко обсуждается, однако однозначного мнения на счет профиля компонентов МС нет [27], при этом имеются данные, что заместительная терапия андрогенами приводила к значимому снижению гликемии, ТГ и окружности талии, повышению липопротеидов высокой плотности [28].

Связь общего тестостерона с уровнем инсулина крови до сих пор до конца не ясна. Гиперинсулинемия приводит к снижению выработки глобулина, связывающего половые гормоны в печени, что ведет к изменению уровня свободного тестостерона [29]. Также имеются данные о прямом ингибирующем эффекте инсулина и лептина на выработку тестостерона [29, 30]. С другой

стороны, имеются данные о том, что тестостерон изменяет чувствительность тканей к инсулину у мужчин, что снижает эффективность утилизации глюкозы преимущественно миоцитами и гепатоцитами [6, 29].

Таким образом, выявленные противоречивые результаты постулируют необходимость дальнейшего изучения связи функционального гипогонадизма с МКН и МС.

Заключение

Настоящее исследование, особенностью которого был одновременный анализ многочисленных лабораторно-инструментальных показателей, выявило статистически значимую обратную связь уровня тестостерона с концентрациями инсулина и ТГ крови, как показателей МС. При этом с другой стороны нами доказано, что со снижением уровня тестостерона снижается и концентрация ПТГ, что и свидетельствует о сложной патогенетической роли гипогонадизма в неблагоприятном течении сердечно-сосудистого континуума.

Литература / References

1. Самородская ИВ, Кондрикова НВ, Казачек ЯВ, Барбараш ОЛ, Бойцов СА. Нозологическая структура смертности от болезней системы кровообращения в 2006 и 2013 годах. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2015;(4):67-72. [Samorodskaya IV, Kondrikova NV, Kazachek YaV, Barbarash OL, Boytsov SA. The nosological structure of mortality from circulatory system diseases in 2006 and 2013. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2015;(4):67-72. (In Russian)]
2. Поликутина ОМ, Слепынина ЮС, Баздырев ЕД, Каретникова ВН, Барбараш ОЛ. Частота выявления атеросклероза у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких легкой и средней степени тяжести. *Кардиология*. 2015;(7):26-31. [Polikutina OM, Slepynina YuS, Bazdyrev ED, Karetnikova VL, Barbarash OL. Rate of Detection of Atherosclerosis in Patients With ST Elevation Myocardial Infarction and Concomitant Chronic Obstructive Pulmonary Disease of Light or Moderate Degree of Severity. *Kardiologiya*. 2015;(7):26-31. (In Russian)]
3. Зыков МВ. Особенности течения и стратификации риска осложнений острого коронарного синдрома в сочетании с почечной дисфункцией и различной стратегией лечения (обзор литературы). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2015;(3):68-78. [Zykov MV. The course and risk stratification of acute coronary syndrome in conjunction with renal dysfunction and various treatment strategies. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2015;(3):68-78. (In Russian)]
4. Dempster DW, Luckey M, Cauley JA. Osteoporosis. Elsevier; 2013. 2116 p.
5. Veronese N, Stubbs B, Crepaldi G, Solmi M, Cooper C, Harvey NC, Reginster JY, Rizzoli R, Civitelli R, Schofield P, Maggi S, Lamb SE. Relationship between low bone mineral density and fractures with incident cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2017;(32):1126-35. DOI: 10.1002/jbmr.3089
6. Кашталап ВВ, Хрячкова ОН, Барбараш ОЛ. «Новый» патологический континуум: гипогонадизм, остеопороз и кальцинирующий атеросклероз. Общие факторы формирования и прогрессирования. *Атеросклероз*. 2016;12(4):68-78. [Kashtalap VV, Hryachkova ON, Barbarash OL. "New" pathological continuum: a hypogonadism, an osteoporosis and the calcinating atherosclerosis. General factors of formation and progression. *Ateroskleroz*. 2016;12(4):68-78. (In Russian)]
7. Jackenhovel F. Male Hypogonadism. Auflage- Bremen: Uni-Med; 2004. 185 p.
8. Yeap BB. Androgens and cardiovascular disease. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2010;17(3):269-76. DOI: 10.1097/med.0b013e3283383031
9. Mohamad NV, Soelaiman IN, Chin KY. A concise review of testosterone and bone health. *Clinical Interventions in Aging*. 2016;(1):1317-1324.
10. Hsu B, Seibel MJ, Cumming RG, Blyth FM, Nagathan V, Bleicher K, Le Couteur DG, Waite LM, Handelsman DJ. Progressive temporal change in serum SHBG, but not in serum testosterone or estradiol, is associated with bone loss and incident fractures in older men: the concord health and ageing in men project. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2016;31(12):2115-2122. DOI: 10.1002/jbmr.2904
11. Van Hemelrijck M, Michaelsson K, Nelson WG, Kanarek N, Dobs A, Platz EA, Rohrmann S. Association of serum calcium with serum sex steroid hormones in men in NHANES III. *Aging Male*. 2013;16(4):151-8. DOI: 10.3109/13685538.2013.772133
12. Paik JM, Farwell WR, Taylor EN. Demographic, dietary, and serum factors and parathyroid hormone in the National Health and Nutrition Examination Survey. *Osteoporosis International*. 2012;23(6):1727-37. DOI:10.1007/s00198-011-1776-x
13. Taylor E, Curhan G, Forman J. Parathyroid hormone and the risk of incident hypertension. *Journal of Hypertension*. 2008;26(7):1390-4. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3282ffb43b
14. Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R. Serum parathyroid hormone levels predict coronary heart disease: the Tromsø Study. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*. 2004;11(1):69-74. DOI: 10.1097/01.hjr.0000114706.27531.01
15. Sugimoto T, Tanigawa T, Onishi K, Fujimoto N, Matsuda A, Nakamori S, Matsuoka K, Nakamura T, Koji T, Ito M. Serum intact parathyroid hormone levels predict hospitalisation for heart failure. *Heart*. 2009;95(5):395-8. DOI: 10.1136/hrt.2008.147652

16. Pluijm S, Visser M, Smit J, Popp-Snijders C, Roos J, Lips P. Determinants of bone mineral density in older men and women: body composition as mediator. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2001;16(11):2142-51. DOI: 10.1359/jbmr.2001.16.11.2142
17. Hagström E, Hellman P, Larsson T, Ingelsson E, Berglund L, Sundström J, Melhus H, Held C, Lind L, Michaëlsson K, Arnlov J. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation*. 2009;119(21):2765-71. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.808733
18. Stagi S, Di Tommaso M, Manoni C, Scalini P, Chiarelli F, Verrotti A, Lapi E, Giglio S, Dosa L, de Martino M. Bone mineral status in children and adolescents with Klinefelter syndrome. *International Journal of Endocrinology*. 2016;(2016):3032759. DOI: 10.1155/2016/3032759
19. Ott J, Wattar L, Kurz C, Seemann R, Huber JC, Mayerhofer K, Vytiska-Binstorfer E. Parameters for calcium metabolism in women with polycystic ovary syndrome who undergo clomiphene citrate stimulation: a prospective cohort study. *European Journal of Endocrinology*. 2012;166(5):897-902. DOI: 10.1530/EJE-11-1070
20. Hsu YJ, Dimke H, Schoeber JP, Hsu SC, Lin SH, Chu P, Hoenderop JG, Bindels RJ. Testosterone increases urinary calcium excretion and inhibits expression of renal calcium transport proteins. *Kidney International*. 2010;77(7):601-8. DOI: 10.1038/ki.2009.522
21. Murras N, Hayes VY, Vieira NE, Yergey AL, O'Brien KO. Profound hypogonadism has significant negative effects on calcium balance in males: a calcium kinetic study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1999;14(4):577-82. DOI: 10.1359/jbmr.1999.14.4.577
22. Беляев НГ, Болотова ЕГ. Влияние тестостерона на кальциевый обмен и его гормональную регуляцию. *Вестник ТвГУ. Серия: Биология и экология*. 2010;(20):16-22. [Belyaev NG, Bolotova EG. Effect of testosterone on calcium metabolism and its hormonal regulation. *Herald of Tver State University. Series: Biology and Ecology*. 2010; (20): 16-22. (In Russian)]
23. Fernández-Miró M, Chillarón JJ, Pedro-Botet J. Testosterone deficiency, metabolic syndrome and diabetes mellitus. *Medicina Clínica (Barc)*. 2016;146(2):69-73. DOI: 10.1016/j.medcli.2015.06.020
24. Jones TH. Testosterone associations with erectile dysfunction, diabetes, and the metabolic syndrome. *European Urology*. 2007;(6):847-857. DOI: 10.1016/j.eursup.2007.07.002
25. Рекомендации экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома (Второй пересмотр). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2009;8(6S2):1-29. [Society of Cardiology of the Russian Federation: Guidelines on diagnosis and treatment of the metabolic syndrome (2nd revision). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2009;8(6S2):1-29. (In Russian)]
26. Parikh RM, Mohan V. Changing definitions of metabolic syndrome. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2012;16(1):7-12. DOI: 10.4103/2230-8210.91175
27. Chrysoshoou C, Panagiotakos D, Pitsavos C, Siasos G, Oikonomou E, Varlas J, Patialakas A, Lazaros G, Psaltopoulou T, Zaromitidou M, Kourkouti P, D Tousoulis, Stefanadis C. Low Total Testosterone Levels are Associated With the Metabolic Syndrome in Elderly Men: The Role of Body Weight, Lipids, Insulin Resistance, and Inflammation; The Ikaria Study. *The Review of Diabetic Studies*. 2013;10(1):27-38. DOI: 10.1900/RDS.2013.10.27
28. Corona G, Monami M, Rastrelli G, Aversa A, Tishova Y, Saad F, Lenzi A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study. *The Journal of Sexual Medicine*. 2011;8(1):272-283. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2010.01991.x
29. Caldas AA, Porto AL, da Motta LDC, Casulari LA. Relationship between insulin and hypogonadism in men with metabolic syndrome. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2009;53(8):1005-11. DOI: 10.1590/s0004-27302009000800015
30. Muraleedharan V, Jones TH. Testosterone and the metabolic syndrome. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2010;1(5):207-23. DOI: 10.1177/2042018810390258

Сведения об авторах

Зыков Михаил Валерьевич, д.м.н., Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновский бульвар, д. 6; тел.: +7(862)2615130; e-mail: mvz83@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0954-9270>

Хрячкова Оксана Николаевна, мл. науч. сотрудник, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновский бульвар, д. 6; тел.: +7(862)643802; e-mail: oksana_hryachkova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6620-5960>

Кашталов Василий Васильевич, д.м.н., доцент, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновский бульвар, д. 6; тел.: +7(862)643153; e-mail: v_kash@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3729-616X>

Шибанова Ирина Александровна, к.м.н., ст. науч. сотрудник, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновский бульвар, д. 6; тел.: +7(862)643153; e-mail: shibia@kemcardio.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8418-8140>

Барбараш Ольга Леонидовна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; адрес: Российская Федерация, 650002, г. Кемерово, Сосновский бульвар, д. 6; Кемеровский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 650039, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; тел.: +7(862)643308; e-mail: olb61@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>

Author information

Mikhail V. Zikov, Dr.Med.Sci., Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnoviyi blvd, Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +7(862)2615130; e-mail: mvz83@mail.ru

Oksana N. Hryachkova, Junior Researcher, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnoviyi blvd, Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +7(862)643802; e-mail: oksana_hryachkova@mail.ru

Vasily V. Kashalov, Dr.Med.Sci., Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnoviyi blvd, Kemerovo, Russian Federation 650002; Kemerovo State Medical University; Address: 22a, Voroshilova Str., Kemerovo, Russian Federation 650029; Phone: +7(862)643153; e-mail: v_kash@mail.ru

Irina A. Shibanova, Cand.Med.Sci., Senior Researcher, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnoviyi blvd, Kemerovo, Russian Federation 650002; Phone: +7(862)643153; e-mail: shibia@kemcardio.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8418-8140>

Olga L. Barbarash, Dr.Med.Sci., Professor, Director, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Address: 6, Sosnoviyi blvd, Kemerovo, Russian Federation 650002; Kemerovo State Medical University; Address: 22a, Voroshilova Str., Kemerovo, Russian Federation 650029; Phone: +7(862)643308; e-mail: olb61@mail.ru

Поступила 29.05.2017 г.

Принята к печати 05.04.2018 г.

Received 29 May 2017

Accepted for publication 05 April 2018

© КУЖЕЛЬ Д. А., МАТЮШИН Г. В., САВЧЕНКО Е. Н., САКОВИЧ О. М.

УДК 616.124.2-06:616.124.7

DOI: 10.20333/2500136-2018-4-60-68

ФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ ПРИ БЛОКАДЕ ЛЕВОЙ НОЖКИ ПУЧКА ГИСА

Д. А. Кужель^{1,2}, Г. В. Матюшин¹, Е. Н. Савченко¹, О. М. Сакович¹

¹Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

²Красноярская краевая больница №2, Красноярск 660049, Российская Федерация

Цель исследования. Изучить функцию левого предсердия (ЛП), скручивание левого желудочка (ЛЖ) и установить возможное их взаимоотношение при нарушении внутрисердечного проведения без очевидных кардиальных заболеваний.

Материал и методы. Обследовано 52 пациента без известных кардиальных заболеваний. Все пациенты были разделены на группу БЛНПГ со средней продолжительностью QRS 153 ± 24 мс и группу контроля с нормальным внутрисердечным проведением. В группу БЛНПГ вошли 34 пациента (14 (41 %) мужчин и 20 (59 %) женщин), в группу контроля вошли 18 лиц (8 (44 %) мужчин и 10 (56 %) женщин). Всем лицам была выполнена коронароангиография, эхокардиография (ЭхоКГ) с определением показателей гемодинамики, продольной деформации ЛЖ и ЛП, вращения и скручивания ЛЖ в состоянии покоя и после проведения нагрузочной пробы.

Результаты. В группе БЛНПГ в состоянии покоя по сравнению с контролем наблюдалось снижение глобальной продольной деформации ЛЖ (соответственно, $-15,6 \pm 4,7$ % и $-18,4 \pm 3,1$ %, $p=0,037$), глобальной продольной деформации ЛП «etotal» ($31,8 \pm 15,1$ % и $44,3 \pm 11,7$ %, $p=0,0086$) и скручивания ЛЖ ($9,08 \pm 4,59$ ° и $13,96 \pm 4,61$ °, $p=0,0156$), тогда как различия по показателям фракции выброса, конечного систолического и конечного диастолического объема ЛЖ отсутствовали. После проведения нагрузочной пробы в группе БЛНПГ по сравнению с контролем отсутствовал прирост скручивания ЛЖ Δ torsion (соответственно, $-2,05 \pm 8,35$ % и $4,66 \pm 8,49$ %, $p=0,0463$). Описанные изменения скручивания ЛЖ при проведении нагрузочной пробы были получены на фоне сохраняющихся изменений глобальной продольной деформации ЛП ($43,5 \pm 13,3$ % и $56,9 \pm 14,7$ %, $p=0,0286$) и изменении систолической фракции потока легочных вен ($57,6 \pm 4,4$ % и $66,5 \pm 4,2$ %, $p=0,0127$).

Заключение. Снижение скручивания ЛЖ в покое и отсутствие адекватного прироста во время стресс теста при БЛНПГ может сопровождаться изменениями потока легочных вен и деформационных свойств ЛП.

Ключевые слова: эхокардиография, деформация, скручивание левого желудочка, состояние гемодинамики, функция левого предсердия, блокада левой ножки пучка Гиса.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Кужель ДА, Матюшин ГВ, Савченко ЕН, Сакович ОМ. Функция левого предсердия при блокаде левой ножки пучка Гиса. Сибирское медицинское обозрение. 2018;(4):60-68. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-60-68

FUNCTION OF THE LEFT ATRIUM WITH BLOCKADE OF THE LEFT LEG OF A BUNCH OF GIS

D. A. Kuzhel^{1,2}, G. V. Matyushin¹, E. N. Savchenko¹, O. M. Sakovich¹

¹ Professor V. F. Voino-Yasnetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

²Regional state hospital №2, Krasnoyarsk 660049, Russian Federation

The aim of the research is to study the function of the left atrium (LA), left ventricular twist (LV) and to establish their possible correlation in cases of intraventricular conduction without obvious cardiac diseases.

Material and methods. 52 patients without known cardiac diseases were examined. All patients were divided into BLLBG group with average duration of QRS 153 ± 24 ms and a control group with normal intraventricular conduction. BLLBG group included 34 patients (14 (41%) men and 20 (59%) women), 18 persons (8 (44%) men and 10 (56%) women) were included in control group. Coronary ventriculography, echocardiography (echocardiography) with determination of hemodynamic parameters, longitudinal deformation of LV and LP, rotation and LV twisting at rest and after the loading test were performed in all patients.

Results. In BLLBG group, there was noted a decrease in global longitudinal deformation of the LV ($-15.6 \pm 4.7\%$ and $-18.4 \pm 3.1\%$, $p = 0.037$), global longitudinal deformation of the LA «etotal» ($31.8 \pm 15.1\%$ and $44.3 \pm 11.7\%$, $p = 0.0086$) and LV twisting ($9.08 \pm 4.59^\circ$ and $13.96 \pm 4.61^\circ$, $p = 0.0156$), whereas differences in the parameters of the ejection fraction, end systolic and terminal diastolic LV volume were absent. After conducting loading test in BLLBG group, there was no increase in torsion of LV Δ torsion (respectively, $2.05 \pm 8.35\%$ and $4.66 \pm 8.49\%$, $p = 0.0463$) in comparison with the control one. The described changes in the LV twist during loading test were obtained against the background of persistent changes in the global longitudinal strain of LA ($43.5 \pm 13.3\%$ and $56.9 \pm 14.7\%$, $p = 0.0286$) and changes in the systolic fraction of the pulmonary veins ($57.6 \pm 4.4\%$ and $66.5 \pm 4.2\%$, $p = 0.0127$).

Conclusion. Decrease in LV twisting at rest and lack of adequate growth during stress test in BLLBG can be accompanied by changes in pulmonary veins flow and LA properties deformation.

Key words: echocardiography, deformation, left ventricular twist, hemodynamic state, left atrial function, blockade of left leg of a bunch of Gis.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Kuzhel DA, Matyushin GV, Savchenko EN, Sakovich OM. Function of the left atrium with blockade of the left leg of a bunch of His. Siberian Medical Review. 2018;(4):60-68. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-60-68

Введение

Патогенез развития систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) при блокаде левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) остается предметом дискуссий в течение длительного времени [1, 2]. Успешное внедрение в широкую практику методики ресинхронизирующей терапии (CRT) выдвинули на первый план теорию развития внутрижелудочковой диссинхронии, как основной причины развития сердечной недостаточности. В то же время, отсутствие эффекта у достаточно большого числа пациентов предполагает возможное наличие других механизмов, способствующих появлению и прогрессированию недостаточности ЛЖ [3]. Появление в последние годы новых технологий, таких как методика «speckle tracking imaging», позволяет оценить так называемые деформационные свойства миокарда и определить состояние критически важного для сокращения сердца механизма «скручивания» (torsion) ЛЖ, что открывает новые возможности в исследовании кардиальной функции [4, 5]. Наконец с помощью этой методики стало возможным изучить состояние деформации левого предсердия, являющейся маркером развития неблагоприятных событий при многих кардиоваскулярных заболеваниях [6]. Однако влияние собственно БЛНПГ на состояние скручивания ЛЖ и функцию левого предсердия остается малоизученным, поэтому целью нашей работы было исследовать выше названные функции в покое и при физической нагрузке среди лиц с нарушением внутрижелудочкового проведения без явных кардиальных заболеваний.

Материал и методы

В исследование было включено 52 пациента. Всем больным было проведено стандартное клиническое обследование с выполнением объективного осмотра, оценкой анамнеза, ЭКГ и коронаровентрикулографией. Критериями исключения служили: фракция выброса менее 45 %, наличие в анамнезе инфаркта миокарда или реваскуляризации миокарда, стеноз одной или более коронарной артерии свыше 50 %, органическое поражение клапанов сердца, перенесенный инсульт менее 6 месяцев, системная артериальная гипертензия ($> 160/100$ мм рт. ст.), частые алкогольные эксцессы в анамнезе, стойкие наджелудочковые тахикардии, системные заболевания, болезни перикарда, врожденные пороки сердца, легочное сердце. Все лица были разделены на две группы. Группу БЛНПГ составили 34 пациента с поражением проводящей системы сердца без очевидных кардиальных заболеваний, со средней продолжительностью QRS 153,1 мс. Группу контроля составили 18 пациентов также без

известных заболеваний сердца с нормальным внутрижелудочковым проведением. Половое распределение было следующим: в группу БЛНПГ было включено 14 (41 %) мужчин и 20 (59 %) женщин, в группе контроля было 8 (44 %) мужчин и 10 (56 %) женщин. У всех включенных в исследование пациентов, были подписаны информированные согласия на проведение эхокардиографии (ЭхоКГ) и анализ исследования в режиме off-line.

Исследование сердца производилось на ультразвуковом аппарате «Vivid-S6» с использованием матричного секторного фазированного датчика M4S (1,5 - 4,3 MHz). С целью изучения вращательного движения ЛЖ выполнялась ЭхоКГ в двухмерном режиме по стандартной методике из парастерального доступа по короткой оси ЛЖ на уровне фиброзного кольца митрального клапана и верхушки. В режиме кинопетли регистрировались три сердечных цикла, затем выполнялась оценка вращения и скручивания ЛЖ с помощью ультразвуковой технологии 2D - Speckle Tracking Imaging с использованием soft-программы (Echopac PC, GE Healthcare). По кривым, полученным на уровне митрального клапана и верхушки, рассчитывалось вращение ЛЖ в конце систолы на базальном (Rot_{MV}) и апикальном уровнях (Rot_{apex}), выраженное в градусах (рис. 1А). Результирующее скручивание ЛЖ (torsion) оценивалось количественно как выраженная в градусах разница между ротацией верхушки и ротацией на базальном уровне [4].

Помимо вращения определялись стандартные ЭхоКГ показатели. В апикальной позиции на уровне 4-х и 2-х камер определялись конечный диастолический и конечный систолический объемы (КДО, КСО), рассчитывалась ФВ ЛЖ по методике Simpson, оценивалось систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), согласно общепринятому подходу в режиме одномерной ЭхоКГ рассчитывалась масса миокарда ЛЖ. Также в позиции 4-х и 2-х камер определялись максимальный и минимальный объемы ЛП (LAVmax и LAVmin), а также его фракция опустошения ($LAV_{ef} = LAV_{max} - LAV_{min} / LAV_{max}$) [7].

Диастолическая функция ЛЖ оценивалась по трансмитральному кровотоку из апикальной 4-х камерной позиции в режиме импульсно-волнового Допплера [8]. Определялась максимальная скорость раннего (E_{mitr}) и позднего (A_{mitr}) наполнения, их отношение (E_{mitr}/A_{mitr}), время изоволюмического расслабления (IVRT). В режиме импульсно-волновой тканевой доплерографии регистрировалась усредненная скорость движения базального сегмента боковой стенки и межжелудочковой перегородки в период

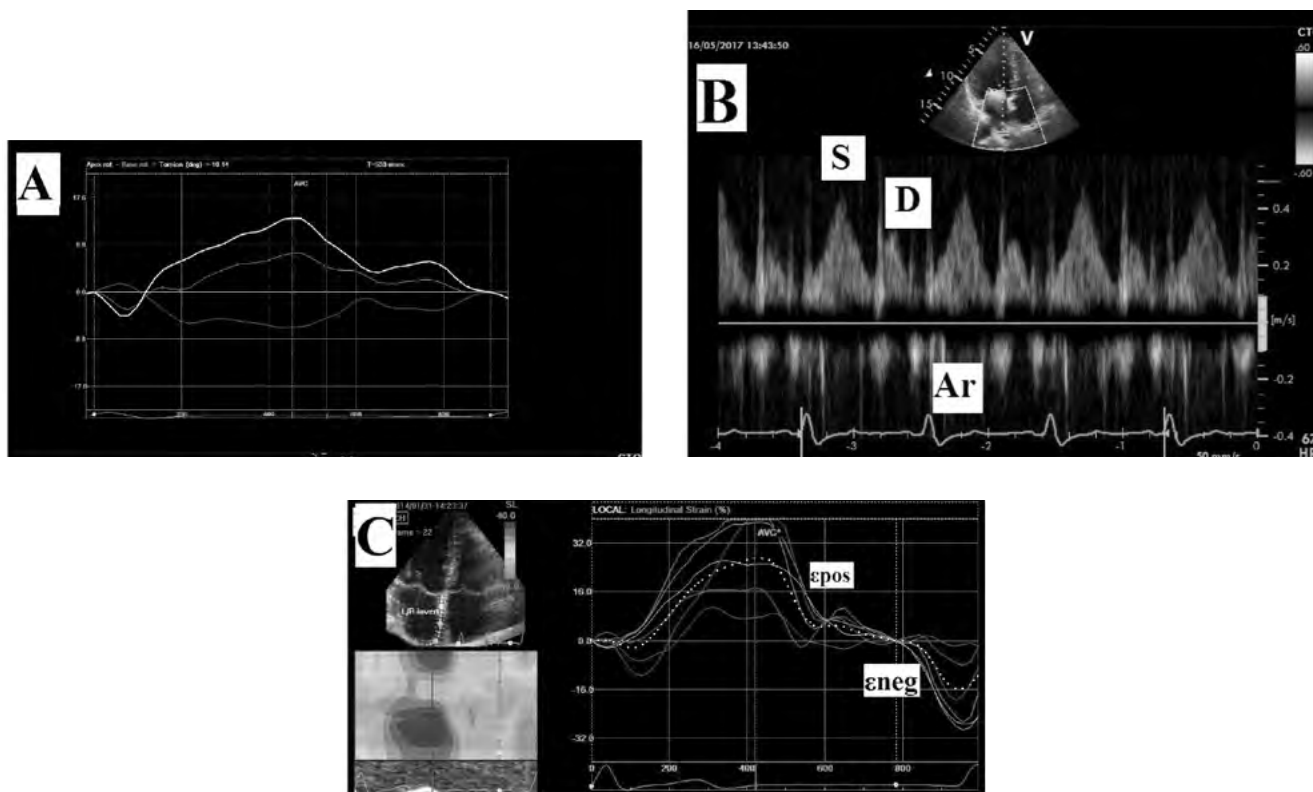


Рисунок 1.

А. Нормальное физиологическое вращение базальных отделов (направленная вниз фиолетовая линия) и верхушки (направленная вверх салатная линия). Результирующее скручивание указывается белой линией.

В. Нормальный поток легочных вен. Систолическая волна (S), во время которой левое предсердие получает основную порцию наполнения, приходится на сегмент ST и зубец Т на ЭКГ с явным доминированием над идущей следом диастолической (D) волной. Последующая отрицательная волна (Ar) потока легочных вен, регистрируется во время систолы предсердий.

С. 2D strain левого предсердия. Анализ деформации, рассчитан как усредненный показатель (линия белых точек) от 6 сегментов левого предсердия.

В качестве нулевой точки принят зубец Р на электрокардиограмме. Первый положительный пик деформации (ϵ_{pos}) регистрируется во время систолы левого желудочка и представляет фазу трубопровода. Последующий за ним отрицательный пик (ϵ_{neg}) соответствует фазе сокращения левого предсердия и является производным от функции насоса. Абсолютная сумма величины положительного и отрицательного пика представляет глобальную продольную деформацию (ϵ_{total}) левого предсердия и отражает функцию бассейна. AVC – временной интервал закрытия аортального клапана, указывающий окончание систолы желудочков.

Figure 1.

А. Normal physiological rotation of basal sections (downward directed purple line) and apex (upward-directed salad line). Resulting twist is indicated by a white line.

В. Normal pulmonary veins flow. The systolic wave (S), during which the left atrium receives the main filling portion, falls on the ST-segment and the T-wave on the ECG, with obvious dominance over following it diastolic (D) wave. The next negative wave (Ar) of pulmonary veins flow is recorded during the atrial systole.

С. 2D strain of the left atrium. Deformation analysis is calculated as average indicator (line of white dots) from 6 segments of the left atrium.

Wave P is taken as zero point on electrocardiogram. The first positive deformation peak (ϵ_{pos}) is recorded during left ventricular systole and represents pipeline phase. Following it negative peak (ϵ_{neg}) corresponds to the phase of left atrium contraction and it is a derivative of the pump function. The absolute sum of positive and negative peak values represents global longitudinal deformation (ϵ_{total}) of the left atrium and reflects the function of the basin. AVC – temporary interval for aortic valve closing, indicating the end of ventricles systole.

раннего наполнения ЛЖ ($Av. e'$), отношение $E_{mitr} / Av. e'$. С помощью импульсно-волнового Допплера по динамике потока в легочных венах также определялись дополнительные показатели диастолической функции ЛЖ (рис. 1B), такие как скоростно-временной интеграл систолической (VTI S PV) и диастолической (VTI D PV) волны потока легочных вен, а также фракция систолического наполнения ЛП (SFF).

Оценка деформации ЛЖ проводилась по серошкальным изображениям (при частоте кадров (frame rate) 36 и более в секунду), которые автоматически «замораживались» в конце систолы с последующим оконтуриванием границ эндокарда и автоматическим определением глобальной продольной деформации из позиций 4-х, 2-х и 5-ти камер (GlSt). Оценка деформации ЛП (ϵ) определялась из апикального доступа позиции 4-х и 2-х камер (рис. 1C). В качестве нулевой точки использовался зубец Р. Регистрировалась максимальная отрицательная деформация во время систолы ЛП (ϵ_{neg}), соответствующая функции насоса, положительный пик ϵ (ϵ_{pos}) как результат функции трубопровода и их сумма (ϵ_{total}) представляющая функцию бассейна [9].

Нагрузочная проба выполнялась на велоэргометре посредством ступенчато возрастающей нагрузки с исходной нагрузкой 25 Вт и последующими приращениями 25 Вт. Критериями прекращения пробы являлось достижение субмаксимальной ЧСС ($0,85 \times (220 - \text{возраст})$), отказ или физическая невозможность продолжать пробу, повышение АД выше 220/100 мм рт ст, частые одиночные или групповые желудочковые нарушения ритма, выраженная одышка или дискомфорт в грудной клетке [10]. Повторное ультразвуковое исследование сердца выполнялось спустя 1 минуту после прекращения нагрузки [11]. По итогам повторного исследования изучалась динамика результирующего скручивания ($\Delta torsion$) и прирост СДЛА, определяемые как разница до физической нагрузки и после.

При статистической обработке данных гипотеза о гауссовском распределении по критериям Колмогорова-Смирнова в форме Лиллиефорса (Lilliefors) и Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk) была отвергнута, поэтому был выполнен тест Манна-Уитни (Manna-Whitney U test). Оценка корреляционных связей между парами количественных признаков осуществлялась с использованием непараметрического рангового коэффициента Спирмена. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. Результаты представлены в виде медианы (Me), нижней и верхней квартилей.

Результаты и обсуждение

Как видно из представленных в таблице 1 данных, хотя изучаемые группы не различались по основ-

ным показателям гемодинамики, характеризующим геометрию ЛЖ, систолическую и диастолическую функции, за исключением IVRT, необходимо отметить значимое снижение глобальной продольной деформации ЛЖ (GlSt) в группе с БЛНПГ. Наконец различия в показателях результирующего скручивания ЛЖ (torsion) наблюдались между группой БЛНПГ и контролем уже в состоянии покоя, сопровождаясь значимо меньшими показателями в группе нарушения внутрижелудочкового проведения. Объемные показатели ЛП в состоянии покоя также не различались, однако в параметрах, отражающих деформационные свойства, были получены значимые различия. Уже в состоянии покоя были выявлены различия в механике ЛП в систолу ЛЖ (ϵ_{pos}) и в общей продольной деформации (ϵ_{total}) отражающей функцию бассейна.

При выполнении нагрузочной пробы в исследуемых группах, несмотря на одинаковые показатели, характеризующие систолическую функцию (КДО, КСО, ФВ ЛЖ), различия в скручивании ЛЖ сохранялись, тогда как различия в глобальной продольной деформации ЛЖ нивелировались (табл. 2). Кроме того, необходимо отметить разнонаправленную динамику изменения скручивания при выполнении физической нагрузки в группе контроля (прирост) и группе БЛНПГ (отсутствие прироста). Также на фоне физической нагрузки не только сохранялась разница в показателях IVRT, но и появились различия в других параметрах, которые отражали некоторое ухудшение диастолической функции в группе БЛНПГ. Эти изменения касались увеличения отношения $E_{mitr} / Av. e'$ и меньших показателей систолической фракции потока легочных вен (VTI S PV и SEF). Несмотря на очевидные изменения в диастолической функции, различий в объемных показателях ЛП выявлено не было, тогда как параметры деформации сохраняли различия, которые наблюдались и в покое. На этом фоне группа контроля выполнила существенно больший объем работы (нагрузка Wt) и показала меньшие параметры СДЛА.

При анализе корреляционных связей была показана зависимость всех параметров деформации ЛП во время систолы ЛЖ, систолы ЛП и общей продольной деформации с показателями скручивания (torsion), соответственно, для ϵ_{pos} 0,4216 ($p=0,0005$), для ϵ_{neg} -0,2717 ($p=0,0299$) и для ϵ_{total} 0,4228 ($p=0,0005$). При выполнении нагрузочной пробы была получена корреляция скручивания только с продольной деформацией в систолу ЛЖ (ϵ_{pos} 0,4588, $p=0,0123$).

Во время физической нагрузки у здоровых лиц скручивание ЛЖ нарастает. Систолическое скручивание и раскручивание ЛЖ могут почти удвоиться при кратковременной нагрузке в результате увеличения вращения базальных и апикальных отделов [12].

Таблица 1

Исходные гемодинамические показатели у пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса и в контроле

Table 1

Initial hemodynamic parameters in patients with blockade of left leg of a bunch of Gis and in test ones

Параметры	Блокада левой ножки пучка Гиса (n=34)				Контроль (n=18)		Уровень значимости
	Me	Нижний квартиль	Верхний квартиль	Me	Нижний квартиль	Верхний квартиль	
Возраст, лет	56,0	52,0	70,0	55,0	48,0	66,0	0,4533
ЧСС, уд/мин	70,5	61,0	78,0	60,0	57,0	63,0	0,07
КДО, мл	101,0	79,0	147,0	91,5	79,0	103,0	0,1472
КСО, мл	41,0	31,0	62,0	35,0	31,0	41,0	0,2032
ФВ, %	59,0	54,0	69,0	64,5	59,0	70,0	0,2361
ММЛЖ (гр)	196,5	180,0	241,0	188,0	172,5	220,5	0,6291
IVRT, мс	103,0	97,0	122,0	86,0	86,0	114,0	0,0438
Emitr/Amitr	0,82	0,64	1,11	0,8	0,69	1,25	0,5349
Emitr / Av. e'	7,35	6,1	8,5	6,8	6,4	7,85	0,6535
GlSt, %	-16,7	-18,1	-12,7	-18,5	-20,1	-16,8	0,037
VTI S PV, см	13,8	12,2	16,1	16,3	15,4	16,7	0,075
VTI D PV, см	9,5	7,4	11,1	8,6	7,8	9,8	0,7551
SEF, %	61,5	55,3	66,5	66,0	60,0	68,0	0,2235
LAVmax, мл	53,0	42,0	79,0	54,0	34,0	71,0	0,5635
LAVmin, мл	23,0	16,0	40,0	23,0	15,0	28,0	0,3857
LAVef, %	55,0	40,0	62,0	60,0	53,0	69,0	0,0986
εpos, %	11,4	8,8	27,4	26,7	19,6	35,2	0,0015
εneg, %	-16,0	-20,7	-13,9	-16,7	-19,4	-13,5	0,6391
εtotal, %	28,2	20,0	46,1	44,0	31,3	57,6	0,0086
Torsion, %	9,1	6,0	11,1	12,5	9,8	17,1	0,0156
СДЛА, мм рт ст	29,0	27,0	32,8	27,5	25,0	28,0	0,1034

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений, КДО – конечный диастолический объем левого желудочка, КСО – конечный систолический объем левого желудочка, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, E_{mitr}/A_{mitr} – отношение скорости раннего трансмитрального наполнения к скорости наполнения в систолу предсердий, $E_{mitr}/Av. e'$ – отношение скорости раннего трансмитрального наполнения к усредненной скорости движения базального сегмента боковой стенки и межжелудочковой перегородки в период раннего наполнения левого желудочка, GlSt – глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении, IVRT – время изоволюмического расслабления левого желудочка, LAVmax – максимальный объем левого предсердия, LAVmin – минимальный объем левого предсердия, LAVef – фракция опустошения левого предсердия, S-EF – систолическая фракция потока легочных вен, Torsion – скручивание ЛЖ, VTI D PV – скоростно-временной интеграл диастолического потока легочных вен, VTI S PV – скоростно-временной интеграл систолического потока легочных вен, εneg – деформация левого предсердия во время систолы, εpos – деформация левого предсердия во время систолы левого желудочка, εtotal – глобальная деформация левого предсердия.

Note: ЧСС – heart beat rate, КДО – end diastolic volume of the left ventricle, КСО – end systolic volume of the left ventricle, ММЛЖ – left ventricular myocardial mass, СДЛА – systolic pressure in pulmonary artery, ФВ ЛЖ – left ventricular ejection fraction, Emitr / Amitr – ratio of early transmittal filling rate to the filling rate in atrial systole, Emitr / Av. e' – ratio of early transmittal filling speed to the average movement speed of basal segment of lateral wall and interventricular septum during early filling of the left ventricle, GlSt – global LV deformation in longitudinal direction, IVRT – time of isovolumic relaxation of the left ventricular, LAVmax – maximum volume of the left atrium, LAVmin – minimum volume of the left atrium, LAVef – left atrial emptying fraction, S-EF – systolic fraction of the pulmonary veins stream, Torsion – LV twisting, VTI D PV – speed-time integral of diastolic pulmonary venous flow, VTI S PV – speed-time integral of systolic pulmonary venous flow, εneg – deformation of the left atrium during systole, εpos – deformation of the left atrium during systole of the left ventricle, εtotal – global deformation of the left atrium.

Таблица 2

**Гемодинамические показатели у пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса
и в контроле после выполнения нагрузочной пробы**

Table 2

**Hemodynamic parameters in patients with blockade of left leg of a bunch of His
and in test ones after conducting loading test**

Параметры	Идиопатическая блокада левой ножки пучка Гиса (n=34)			Контроль (n=18)			Уровень значимости
	Me	Нижний квартиль	Верхний квартиль	Me	Нижний квартиль	Верхний квартиль	
ЧСС, уд/мин	108,5	94	121	110	101	122	0,3791
Нагрузка (Wt)	75,0	50	75	100,0	100	125	0,007
КДО, мл	104,0	76,0	124,0	86,0	67,0	128,0	0,6789
КСО, мл	33,0	26,0	52,0	30,0	17,0	34,0	0,2353
ФВ, %	64,0	58,0	75,0	71,0	59,0	75,0	0,503
GlSt%	-17,2	-19,7	-14,8	-19,6	-22,7	-14,7	0,2414
IVRT, мс	89,0	70,0	103,5	70,0	61,0	87,0	0,0257
Emitr/Amitr	0,66	0,55	0,89	0,73	0,69	1,23	0,0723
Emitr / Av. e'	7,0	5,75	10,05	6,0	4,8	7,0	0,0368
VTI S PV, см	13,8	9,4	14,9	17,75	15,15	21,25	0,0264
VTI D PV, см	9,6	7,4	11,3	9,05	7,95	10,05	0,5139
S-EF, %	57,0	54,0	61,0	66,5	63,0	70,0	0,0127
LAVmax, мл	44,0	35,0	55,0	35,0	25,0	60,0	0,3240
LAVmin, мл	16,0	10,0	27,0	15,0	9,0	25,0	0,6905
LAVef, %	60,5	52,0	70,0	56,0	53,0	62,0	0,4204
εpos, %	22,0	14,5	28,7	31,3	23,6	41,7	0,0056
εneg, %	-23,05	-25,6	-16,15	-22,7	-23,6	-17,7	0,7548
εtotal, %	44,5	31,2	54,2	56,8	45,2	64,4	0,0286
Torsion, %	4,7	1,1	12,8	17,6	14,2	19,4	0,0002
ΔTorsion, %	-2,4	-5,8	2,5	4,0	1,4	5,5	0,0463
СДЛА, мм рт ст	40,0	35,0	50,0	32,0	30,5	33,5	0,0201
ΔСДЛА, мм рт ст	9,0	7,0	13,6	4,5	4,0	6,0	0,026

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений, КДО – конечный диастолический объем левого желудочка, КСО – конечный систолический объем левого желудочка, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ΔСДЛА – прирост систолического давления в легочной артерии после нагрузочной пробы, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, Emitr/Amitr – отношение скорости раннего трансмитрального наполнения к скорости наполнения в систолу предсердий, Emitr / Av. e' – отношение скорости раннего трансмитрального наполнения к усредненной скорости движения базального сегмента боковой стенки и межжелудочковой перегородки в период раннего наполнения левого желудочка, GlSt – глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении, IVRT – время изоволюмического расслабления левого желудочка, LAVmax – максимальный объем левого предсердия, LAVmin – минимальный объем левого предсердия, LAVef – фракция опустошения левого предсердия, S-EF – систолическая фракция потока легочных вен, Torsion – скручивание ЛЖ, ΔTorsion – прирост скручивания после нагрузочной пробы, VTI D PV – скоростно-временной интеграл диастолического потока легочных вен, VTI S PV – скоростно-временной интеграл систолического потока легочных вен, εneg – деформация левого предсердия во время систолы, εpos – деформация левого предсердия во время систолы левого желудочка, εtotal – глобальная деформация левого предсердия.

Notes: ЧСС – heart beat rate, КДО – end diastolic volume of the left ventricle, КСО – end systolic volume of the left ventricle, ММЛЖ – left ventricular myocardial mass, СДЛА – systolic pressure in pulmonary artery, ΔСДЛА – increase of systolic pressure in pulmonary artery after loading test, ФВ ЛЖ – left ventricular ejection fraction, Emitr / Amitr – ratio of early transmittal filling rate to the filling rate in atrial systole, Emitr / Av. e' – ratio of early transmittal filling speed to the average movement speed of basal segment of lateral wall and interventricular septum during early filling of the left ventricle, GlSt – global LV deformation in longitudinal direction, IVRT – time of isovolumic relaxation of the left ventricular, LAVmax – maximum volume of the left atrium, LAVmin – minimum volume of the left atrium, LAVef – left atrial emptying fraction, S-EF – systolic fraction of the pulmonary veins stream, Torsion – LV twisting, ΔTorsion – twist increase after loading test, VTI D PV – speed-time integral of diastolic pulmonary venous flow, VTI S PV – speed-time integral of systolic pulmonary venous flow, εneg – deformation of the left atrium during systole, εpos – deformation of the left atrium during systole of the left ventricle, εtotal – global deformation of the left atrium.

В представленной работе физиологический прирост скручивания был продемонстрирован в группе контроля, тогда как в группе БЛНПГ положительная динамика не только отсутствовала, но и наблюдалась тенденция к ухудшению этого показателя.

Принято считать, что в отсутствие патологии митрального клапана давление в ЛП и ЛЖ в диастолу связаны напрямую. Поэтому увеличение объема ЛП может быть признаком высокого давления наполнения. Это объясняет связь между расширением ЛП и неблагоприятными клиническими результатами, показанными в ряде исследований [13, 14]. Основная задача ЛП заключается в обеспечении наполнения желудочка, поэтому эффективная работа предсердия самым непосредственным образом связана с нормальной функцией ЛЖ. Поскольку эти камеры взаимодействуют на протяжении всего кардиоцикла, собственно вся работа ЛП может быть разложена на три составляющие. Во время систолы ЛЖ, когда происходит смещение закрытого митрального клапана к верхушке, в результате быстрого падения давления в ЛП возникает «присасывающий момент», что обеспечивает эффективное наполнение ЛП посредством систолической фракции потока легочных вен, поэтому эта камера функционирует как бассейн (reservoir). Во время ранней диастолы ЛП осуществляет функцию трубопровода (conduit), когда кровь, поступающая из легочных вен уже при открытом митральном клапане, протекает непосредственно в ЛЖ. Наконец, во время поздней диастолы, при активном сокращении предсердных мышечных волокон, ЛП нагнетает кровь в ЛЖ и обеспечивает насосную (booster pump) функцию [9].

Эффективная функция ЛП модулируется несколькими факторами. Так, функция бассейна управляется способностью к растяжению (compliance) ЛП во время систолы ЛЖ, а также степенью смещения основания ЛЖ к верхушке во время систолы ЛЖ, то есть его сократительными свойствами. Функция трубопровода также обеспечивается предсердным растяжением и тесным образом связана с функцией бассейна, однако также зависит от расслабления и растяжимости ЛЖ. Функция насоса, в свою очередь, отражает величину и продолжительность сократимости ЛП, при этом зависит от степени венозного возврата (преднагрузка ЛП), конечного диастолического давления ЛЖ (посленагрузка ЛП) [15].

Полученные в представленном исследовании в состоянии покоя и при физической нагрузке результаты показали значимые различия в изучаемых группах в показателях скручивания и параметрах продольной деформации ЛП во время систолы ЛЖ. Кроме того, при физической нагрузке были выявлены изменения также и в потоке легочных вен. Можно предпо-

ложить, что наличие БЛНПГ в результате асинхронного возбуждения ЛЖ, нарушает нормальную физиологию сокращения ЛЖ посредством ухудшения скручивания, а также препятствует адекватному его приросту во время физической нагрузки. Это, в свою очередь, вызывает снижение «присасывающего» действия систолы ЛЖ и уменьшает поток легочных вен в этот период кардиоцикла, что негативно влияет на функцию ЛП как резервуара и, вероятно, ухудшает последующее диастолическое наполнение. Подтвержденная при корреляционном анализе связь между скручиванием ЛЖ и продольной деформацией ЛП (ε_{pos}), также указывает на их очевидную взаимную зависимость.

Другим возможным отрицательным результатом БЛНПГ на функцию ЛЖ при нагрузочной пробе было вероятное, поскольку эти процессы взаимосвязаны, уменьшение амплитуды раскручивания ЛЖ в диастолу. Этот процесс играет важную роль в обеспечении быстрого падения давления в ЛЖ в раннюю диастолу [16], поэтому наблюдаемое некоторое ухудшение диастолических показателей в группе БЛНПГ при стресс-нагрузке возможно также является отражением отсутствия адекватного прироста скручивания.

Как известно нарушение диастолических свойств ЛЖ, в конечном счете, ведет к повышению давления в ЛП. Для того чтобы поддержать адекватное заполнение происходит увеличение функции насоса, что в итоге вызывает напряжение стенки предсердия и расширение его полости [17]. Начальные этапы диастолической дисфункции характеризуются снижением функции бассейна, тогда как в случае развития систолической дисфункции происходит снижение и функции бассейна и функции насоса [18]. В представленном исследовании в изучаемых группах, как в покое, так и при нагрузке наблюдались различия в деформации ЛП, характерные именно для начальных стадий диастолической дисфункции. С другой стороны, отсутствие различий в показателях деформации ЛП в фазу насоса (ε_{neg}) можно расценить как возможный компенсаторный механизм обеспечения адекватного наполнения ЛЖ. Нужно отметить, что различия в показателях деформации ЛП, были получены в отсутствие значимых различий его объемов. Можно предположить, что деформационные свойства ЛП являются более чувствительным маркером в выявлении тонких нарушений условий функционирования левых отделов по сравнению традиционными параметрами, рекомендуемыми для рутинной оценки работы сердца [19].

Заключение

Таким образом, снижение скручивания ЛЖ в покое и отсутствие адекватного прироста во время стресс теста при БЛНПГ может сопровождаться из-

менениями потока легочных вен посредством снижения систолической фракции и ухудшением деформационных свойств ЛП.

Литература / References

1. Wong B, Rinkenberger R, Dunn M, Goodyer A. Effect of intermittent left bundle branch block on left ventricular performance in the normal heart. *The American Journal of Cardiology*. 1977;(39):459.
2. Kuhn H, Breithardt G, Knieriem HJ, Köhler E, Lösse B, Seipel L, Loogen F. Prognosis and possible presymptomatic manifestations of congestive cardiomyopathy (COCM). *Postgraduate Medical Journal*. 1978;54(633):451–461.
3. Павлюкова ЕН, Кужель ДА, Матюшин ГВ, Лыткина ВС. Блокада левой ножки пучка Гиса и скручивание левого желудочка при низкой фракции выброса. *Клиническая медицина*. 2015;93(11):15–21. [Pavlyukova EN, Kuzhel DA, Matyushin GV, Lytkina VS. Left Gis bundle branch block associated with left ventricular torsion and reduced ejection fraction. *Clinical Medicine*. 2015;93(11):15–21. (In Russian)]
4. Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, Lysseggen E, Amundsen BH, Smith HJ, Rosen BD, Lima JA, Torp H, Ihlen H, Smiseth OA. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. *Circulation*. 2005;(112):3149–56. DOI: 10.1161/circulationaha.104.531558
5. Esch BT, Warburton DE. Left ventricular torsion and recoil: implication for exercise performance and cardiovascular disease. *Journal of Applied Physiology*. 2009;106(2):362–369. DOI: 10.1152/japphysiol.00144.2008
6. Vieira MJ, Teixeira R, Goncalves L, Gersh BJ. Left Atrial Mechanics: Echocardiographic Assessment and Clinical Implications. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2014;(27):463–78. DOI: 10.1016/j.echo.2014.01.021
7. Lang R, Badano L, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf F, Foster E, Goldstein S, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard M, Rietzschel E, Rudski L, Spencer K, Tsang W, Voigt J. Recommendations for Cardiac Chamber quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;(28):1–39. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003
8. Nagueh SF, Smiseth OF, Appleton CP, Byrdn BF, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Popescu BA, Waggoner AD. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;(29):277–314. DOI:10.1016/j.echo.2016.01.011
9. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, Galderisi M, Marwick T, Nagueh SF, Sengupta PP, Sicari R, Smiseth OA, Smulevitz B, Takeuchi M, Thomas JD, Vannan M, Voigt JU, Zamorano JL. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2011;(24):277–313. DOI: 10.1093/ejehocardi/jer021
10. Fletcher G, Balady G, Amsterdam E, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, Froelicher VF, Leon AS, Piña IL, Rodney R, Simons-Morton DA, Williams MA, Bazzarre T. Exercise Standards for Testing and Training: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2001;(104):1694. DOI: 10.1161/hc3901.095960
11. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, Voigt JU, Zamorano JL. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement—Executive Summary European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *European Heart Journal*. 2009;30(3):278–289. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn492
12. Zócalo Y, Bia D, Armentano RL, Arias L, López C, Etchart C, Guevara E. Assessment of training-dependent changes in the left ventricle torsion dynamics of professional soccer players using speckle-tracking echocardiography. *Conference proceedings : Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference*. 2007;(1):2709–12. DOI: 10.1109/IEMBS.2007.4352888
13. Møller JE, Hillis GS, Oh JK, Seward JB, Reeder GS, Wright RS, Park SW, Bailey KR, Pellikka PA. Left atrial volume: A powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003;(107):2207–12. DOI: 10.1161/01.CIR.0000066318.21784.43
14. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiological expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *The American Journal of Cardiology*. 2002;(90):1284–9.
15. Hoit BD. Left Atrial Size and Function. Role in Prognosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;(63):493–505. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.055
16. Notomi Y. Enhanced ventricular untwisting during exercise: a mechanistic manifestation of elastic recoil described by Doppler tissue imaging. *Circulation*.

tion. 2006;(113):2524–33. DOI: 10.1161/circulationaha.105.596502

17. D'Andrea A, Caso P, Romano S, Scarafile R, Cuomo S, Salerno G, Riegler L, Limongelli G, Di Salvo G, Romano M, Liccardo B, Iengo R, Ascione L, Del Viscovo L, Calabrò P, Calabrò R. Association between left atrial myocardial function and exercise capacity in patients with either idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy: a two-dimensional speckle strain study. *International Journal of Cardiology*. 2009;(132):354–63. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.11.102

18. Gottdiener JS, Kitzman DW, Aurigemma GP, Arnold AM, Manolio TA. Left atrial volume, geometry, and function in systolic and diastolic heart failure of persons > or = 65 years of age (the Cardiovascular Health Study). *The American Journal of Cardiology*. 2006;(97):83–9. DOI:10.1016/j.amjcard.2005.07.126

19. Yoon EY, Oh I-Y, Kim S-A, Park KH, Kim SH, Park JH, Kim JE, Lee SP, Kim HK, Kim YJ, Sohn DW, Cho GY. Echocardiographic Predictors of Progression to Persistent or Permanent Atrial Fibrillation in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation (E6P Study). *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;(28):709–17. DOI: 10.1016/j.echo.2015.01.017

Сведения об авторах

Кузель Дмитрий Анатольевич, к.м.н., доцент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; Красноярская краевая больница №2; адрес: Российская Федерация, 660049, г. Красноярск, ул. Карла Маркса, д. 43, тел.: 8(391)2026772; e-mail: dakushel@yandex.ru

Матюшин Геннадий Васильевич, д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; тел.: 8 (391) 2201550; e-mail: matyushin1@yandex.ru

Савченко Елена Александровна, к.м.н., доцент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; e-mail: lenasavchenko@rambler.ru

Сакович Ольга Михайловна, к.м.н., доцент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; e-mail: olgasakov@cloud.com

Author information

Dmitry A. Kuzhel, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; the Head of Functional Diagnostics Department, Regional State Hospital №2, Address: 43, Karl Marx Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660049; Phone: 8(391)2026772, e-mail: dakushel@yandex.ru

Gennady V. Matyushin, Dr.Med.Sci., Professor, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: 8(391)2201550; e-mail: matyushin1@yandex.ru

Elena A. Savchenko, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; e-mail: lenasavchenko@rambler.ru

Olga M. Sakovitch, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; e-mail: olgasakov@cloud.com

Поступила 23.08.2017 г.

Принята к печати 05.04.2018 г.

Received 23 August 2017

Accepted for publication 05 April 2018

© ЕРИХОВА С. М.

УДК 616.12-008.331.1+616.839:616.2-036.12]

DOI: 10.20333/2500136-2018-4-69-75

СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У РАБОТНИКОВ, КОНТАКТИРУЮЩИХ С ПРОМЫШЛЕННЫМИ АЭРОЗОЛЯМИ

С. М. Ерихова

Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск 630091, Российская Федерация

Цель исследования. Изучить суточный профиль артериального давления (СПАД) у работников с артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), контактирующих с промышленными аэрозолями (ПА).

Материал и методы. Обследовано 210 мужчин с диагнозом АГ I-II степени, риск 1-2. Из них 160 человек имели производственный контакт с ПА токсико-химического действия и были разделены на 2 подгруппы, из которых у 80 человек диагностирована только АГ, у остальных 80 АГ была в сочетании с ХОБЛ I стадией, категориями А и В (группы 1 и 2). Группу сравнения (группа 3) составили 50 человек с АГ I-II степени, риск 1-2, не имевших контакта с ПА. Распределение больных по степени АГ во всех трех группах не имело значимых отличий. Все пациенты были сопоставимы по возрасту (средний возраст - $42,8 \pm 4,4$ гг.) и по стажу курения (средний стаж курения $9,7 \pm 3,5$ гг.). Стаж работы при экспозиции к ПА варьировал в среднем составлял $9,3 \pm 3,2$ гг., длительность АГ - $7,9 \pm 2,8$ гг. Диагноз АГ установлен в соответствии с клиническими рекомендациями ВНОК 2013, ESH/ESC 2013. Суточное мониторирование АД (СМАД) проведено на аппарате BPLab («Петр Телегин», Россия). Диагноз ХОБЛ установлен на основании критериев Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease (2016). Спирография проведена пациентам с ХОБЛ (2 группа) на спирографе микропроцессорном «СМП-21/01-«Р-Д».

Результаты. Результаты СМАД показали, что у больных с АГ и с сочетанной патологией в дневные часы параметры среднего систолического АД (САД) - $127,43 \pm 0,63$ мм рт. ст. и $128,31 \pm 0,74$ мм рт. ст. статистически достоверно превышали значения группы сравнения ($p < 0,05$). Показатели диастолического АД (ДАД) в группе лиц с коморбидной патологией имели достоверные отличия от значений группы сравнения ($81,22 \pm 0,58$ мм рт.ст.). Индекс времени (ИВ) САД и ИВ ДАД (показатели, характеризующие процент времени, в течение которого АД превышает критический уровень за соответствующий период времени) также статистически значимо ($p < 0,01$ и $p < 0,05$) были повышены у лиц с АГ и с коморбидной патологией. Показатели ИВ САД и ИВ ДАД в большей степени при сочетанной патологии были повышены относительно значений группы сравнения ($p < 0,01$; $p < 0,05$). У пациентов всех трех групп превалировал вариант СМАД Non-dippers.

Заключение. Данные СМАД у больных с АГ в сочетании с ХОБЛ при контакте с ПА показали более значимое повышение среднего САД и ДАД, индекса времени САД и индекса времени ДАД, показателей вариабельности САД и ДАД, повышение утреннего подъема САД и ДАД, высокую скорость утреннего подъема САД и ДАД, а также высокую частоту повышенной вариабельности САД и ДАД. При сочетанной патологии превалируют патологические типы СМАД Non-dippers.

Ключевые слова: артериальное давление, хроническая обструктивная болезнь легких, суточный профиль артериального давления, промышленные аэрозоли, вариабельность.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Ерихова СМ. Суточный профиль артериального давления при артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких у работников, контактирующих с промышленными аэрозолями. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(4):69-75. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-69-75

DAILY PROFILE OF ARTERIAL PRESSURE IN ARTERIAL HYPERTENSION AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN WORKERS WHO CONTACT INDUSTRIAL AEROSOLS

S. M. Erikhova

Novosibirsk state medical University, Novosibirsk 630091, Russian Federation

The aim of the research is to study daily profile of arterial pressure (DPAP) in workers with arterial hypertension (AH) combined with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) who contact industrial aerosols (IA).

Material and methods. 210 men diagnosed AH I-II degree, risk 1-2 were examined. Among them, 160 people had industrial contact with IA of toxic and chemical action and were divided into 2 subgroups, 80 of whom were diagnosed with only AH, the remaining 80 had AH combined with COPD, stage I, categories A and B (Groups 1 and 2). The comparison group (group 3) comprised 50 people with AH I-II degree, risk 1-2, having no contact with IA. Distribution of patients by AH degree in all three groups did not differ significantly. All patients were comparable in age (average age - 42.8 ± 4.4 years) and smoking experience (average length of smoking - 9.7 ± 3.5 years). Work experience with IA exposure varied on average 9.3 ± 3.2 years, AH duration lasts 7.9 ± 2.8 years. AH was diagnosed in accordance with clinical recommendations of the RSC 2013, ESH / ESC 2013. Daily monitoring of blood pressure (DMBP) was performed on BPLab ("Petr Telegin", Russia). COPD diagnosis is based on the criteria of Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2016). Spirography was performed in patients with COPD (group 2) on microprocessor-based spiograph "SMP-21 / 01-R-D".

Results. The results of SMAD showed that in patients with AH and with combined pathology in day time, parameters of average systolic AP (SAP) were 127.43 ± 0.63 mm Hg. Art. and 128.31 ± 0.74 mm Hg. Art. statistically exceeded significantly the values of the comparison group ($p < 0.05$). The indices of diastolic AP (DAP) in the group of people with comorbid pathology had significant differences from the values of the comparison group (81.22 ± 0.58 mm Hg). The time index (TI) of SAP and IV DAP (indicators, characterizing the percentage of time during which the AP exceeds the critical level for certain period of time), that was also statistically significant ($p < 0.01$ and $p < 0.05$), were increased in people with AH and with a comorbid pathology. The parameters of TI of SAP and TI of DAP combined with pathology were mainly increased in reference to the values of comparison group ($p < 0.01$; $p < 0.05$). In patients of all three groups, variant of SMAD Non-dippers prevailed.

Conclusion. SMAD data in patients with AH, combined with COPD with IA contact, showed more significant increase of average SAP and DAP, time index of SAP and time index of DAP, SAP and DAP variability, morning SAP and DAP rise, high speed of morning SAP and DAP increase, as well as high frequency of increased variability of SAP and DAP. With the combined pathology, the pathological types of SMAD Non-dippers prevail.

Key words: arterial pressure, chronic obstructive pulmonary disease, hypertension, daily blood pressure profile, industrial aerosols, variability.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Erikhova SM. Daily profile of arterial pressure in arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease in workers who contact industrial aerosols. *Siberian Medical Review*. 2018;(4):69-75. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-69-75

Введение

Современные исследования свидетельствуют о высокой частоте встречаемости артериальной гипертензии (АГ) среди работников различных промышленных предприятий [1, 2]. По данным В. А. Вавиловой и соавторов [3], у 74,7 % работающих в условиях повышенной запыленности выявляется патология сердечно-сосудистой системы, среди которой в 34,0 % случаев диагностируется АГ. При этом более высокая частота АГ (до 60,0 % и выше) наблюдается при ее сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [4, 5].

Основными патогенетическими механизмами, приводящими к развитию АГ при этом заболевании, по мнению В. С. Задионченко с соавт. [6], являются хроническая гипоксия тканей; резкие колебания интраторакального давления во время приступов удушья, сопровождающиеся активацией симпатической нервной системы; а также прием β -адреномиметиков и глюкокортикостероидов. Одной из причин повышения АД у лиц, имеющих ХОБЛ, является также синдром обструктивного апноэ сна [7]. В связи с высокой частотой встречаемости данной коморбидной патологии среди работающего населения [8, 9], важное значение имеет их своевременная диагностика, выявление факторов риска и первичная профилактика этих заболеваний.

Как известно, наиболее объективным методом диагностики АГ является суточное мониторирование АД (СМАД), позволяющее оценить динамику показателей в течение 24 часов, а также эффективность проводимой антигипертензивной терапии [10, 11]. Однако до настоящего времени не исследованы показатели СМАД среди работников, имеющих АГ в сочетании с ХОБЛ, в условиях воздействия промышленных аэрозолей (ПА). Указанное явилось основанием для проведения настоящего исследования.

Цель работы: изучить суточный профиль артериального давления (СПАД) у работников с артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), контактирующих с промышленными аэрозолями (ПА).

Материал и методы

Обследовано 210 мужчин с диагнозом АГ I-II степени, риск 1-2. Из них 160 человек имели производственный контакт с ПА токсико-химического действия и были разделены на 2 подгруппы, из которых у 80 человек диагностирована только АГ, у остальных 80 АГ была в сочетании с ХОБЛ I стадией, категориями А и В (группы 1 и 2). Группу сравнения (группа 3) составили 50 человек с АГ I-II степени, риск 1-2, не имевших контакта с ПА. Распределение больных по степени АГ во всех трех группах не имело значимых различий: АГ I степени имели 57,5%; 60,0% и 60,0% пациентов; II степени – 42,5%; 40,0; и 40,0% соответственно. Указанное позволило объединить пациентов с АГ I-II степени в единые группы.

Большинство пациентов с АГ I-II степени принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) в сочетании с индапамидом (33,8 % - 56,0 %), реже бета-блокаторы (β -блокаторы) и индапамид (5,0 % - 20,0 %). У 12,5 % - 23,8 % больных с АГ I-II степени схемы антигипертензивной терапии включали иАПФ, β -блокаторы и индапамид, а при сочетании АГ с ХОБЛ (2 группа) - иАПФ, антагонисты кальция и индапамид (25,0%). Часть пациентов всех трех групп получали монотерапию в виде β -блокаторов, либо иАПФ или индапамида (2,5 % - 18,7 %). Среднее количество антигипертензивных препаратов на 1 пациента при АГ I-II степени в группе лиц с АГ в сочетании с ХОБЛ в условиях воздействия ПА было наибольшим - $2,14 \pm 0,19$ ($p < 0,05$), тогда как в группе 1 (АГ и ПА) это количество оказалось ниже и составило $2,09 \pm 0,16$ (табл. 1).

Таблица 1
Схемы антигипертензивной терапии
у больных с АГ I-II степени

Table 1
Antihypertensive therapy schemes
in patients with AH I-II degree

Группы лекарственных препаратов	АГ I - II степени		
	Группа 1 АГ и ПА (n 80)	Группа 2 АГ+ХОБЛ и ПА (n 80)	Группа 3 АГ без ПА (n 50)
ИАПФ+ индапамид	27 (33,8 %)	27 (33,8 %)	28 (56,0 %)
В-блокаторы +индапамид	16 (20,0 %)	4 (5,0 %)	6 (12,0 %)
ИАПФ+ β-блокаторы + индапамид	19 (23,8 %)	10 (12,5 %)	7 (14,0 %)
ИАПФ+ антагонисты кальция+ индапамид	-	20 (25,0 %)	-
В-блокаторы	2 (2,5 %)	4 (5,0 %)	2 (4,0 %)
ИАПФ	6 (7,5 %)	15 (18,7 %)	5 (10,0 %)
Индапамид	4 (5,0 %)	-	-
Число больных, получающих препараты	74 (92,6 %)	80 (100,0 %)	48 (96,0 %)
Количество антигипертензивных препаратов на 1 больного	2,09±0,16	2,14±0,19*	2,00±0,17

Примечание: * $p < 0,05$ - значения величин, статистически значимо отличающихся от показателей группы контроля.

Note: * $p < 0.05$ – values of quantities that statistically significantly differ from the ones of control group.

Все пациенты были сопоставимы по возрасту (средний возраст - 42,8±4,4 гг.) и по стажу курения (средний стаж курения 9,7±3,5 гг.). Среди работников, подверженных воздействию ПА, в 28,8 % и 31,3 % соответственно была избыточная масса тела, что практически не отличалось от значений группы сравнения. Абдоминальное ожирение I степени диагностировано в 17,5 %; 18,8 % и 18,0 % случаев соответственно. По результатам липидограммы повышение уровня холестерина-липопротеидов низкой плотности более 2,9 ммоль/л отмечено в 30,0 % и 32,5 % в группах 1 и 2, что также не отличалось от показателей группы сравнения. Стаж работы при экспозиции к ПА варьировал от 9,5 до 13,1 гг. (в среднем 9,3±3,2 гг.), длительность АГ – от 8,7 до 12,5 гг. (в среднем 7,9±2,8 гг.).

Диагноз АГ установлен в соответствии с клиническими рекомендациями ВНОК 2013 [12], ESH/ESC 2013 [13, 14]. Диагноз ХОБЛ верифицирован на основании критериев Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease – Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ: соотношение показателей объема форсированного выдоха за 1 сек. и

форсированной жизненной емкости легких <0,7 [15]. Всем пациентам с ХОБЛ (2 группа) проведена спирография микропроцессорном спирографе «СМП-21/01-«Р-Д». Наличие длительной экспозиции к ПА и продолжительного стажа курения в группе пациентов с коморбидной патологией, вероятно, обусловили более низкие значения индекса Тиффно (67,15±4,22 % без бронхолитика и 71,53±5,21 % после пробы с бронхолитиком).

У пациентов первых двух групп в течение многих лет был производственный контакт с различными токсико-химическими ПА: минеральной, органической и металлической пылям, газам и кислотам, согласно приложению 1 Приказа № 302н от 12.04.2011 [16], и по профессии они являлись электрогазосварщиками, электросварщиками, шлифовщиками, малярами, полировщиками, рабочими лакокрасочных производств.

Для записи ЭКГ использован 6-канальный электрокардиограф (модель CardiovitAT-2; Schiller, Швейцария). При анализе ЭКГ также рассчитывался индекс Соколова-Лайона, при величине которого > 38 мм определялась гипертрофия левого желудочка. Суточное мониторирование АД (СМАД) проведено на аппарате BPLab («Петр Телегин», Россия). По степени ночного снижения АД выделялись варианты АГ: «dippers», «non-dippers», «over-dippers» и «night-peakers».

Текст информированного согласия пациентов утвержден локальным Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. У всех пациентов получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программы Statistica 9.0. Соответствие данных нормальному распределению определено методом Колмогорова-Смирнова. Во всех случаях распределение признаков соответствовало закону нормального распределения. Различия показателей определялись по критерию Стьюдента и считались статистически значимым при $p < 0,05$ (при 5 %-м уровне значимости). Средняя и стандартная ошибка средней ($M \pm m$) рассчитаны для количественных переменных, для качественных переменных определены их доли.

Результаты и обсуждение

Наиболее выраженные изменения на ЭКГ наблюдались у пациентов с АГ в сочетании с ХОБЛ в условиях воздействия ПА. Так, отклонение электрической оси влево отмечено в 58,8 % случаев против

23,7 % и 44,0 % в группах 1 и 3; умеренные метаболические изменения миокарда – в 40,0 % против 33,8 % и 34,0 %; гипертрофия левого предсердия – в 22,5 % против 5,0 % и 12,0 %; неполная блокада правой ножки п. Гиса (НПБПНПГ) – в 13,8 % против 5,0 % и 12,0 % и неполная блокада левой ножки п. Гиса (НПБЛНПГ) – в 7,5 % против 5,0 % и 4,0 % соответственно (табл. 2).

Таблица 2

Показатели ЭКГ у больных АГ I-II степени, экспонированных к промышленным аэрозолям

Table 2

ECG indices in patients with AH I-II degree, exposed to industrial aerosols

Показатели	Группа 1 АГ и ПА (n 80)	Группа 2 АГ+ХОБЛ и ПА (n 80)	Группа 3 АГ без ПА (n 50)
Частота сердечных сокращений	75,22±4,67	75,36±4,74*	63,4±4,48
Электрическая ось: - не отклонена	61 (76,3 %)*	20 (25,0 %)	25 (50,0 %)
- отклонена влево	19 (23,7 %)	47 (58,8 %)*	22 (44,0 %)
- отклонена вправо	-	13 (16,2 %)*	3 (6,0 %)
Умеренные метаболические изменения миокарда	27 (33,8 %)	32 (40,0 %)*	17 (34,0 %)
Гипертрофия левого предсердия	4 (5,0 %)	18 (22,5 %)*	6 (12,0 %)
НПБПНПГ	4 (5,0 %)	11 (13,8 %)*	6 (12,0 %)
НПБЛНПГ	4 (5,0 %)	6 (7,5 %)*	2 (4,0 %)

Примечание: * $p < 0,05$ - значения величин, статистически значимо отличающихся от показателей группы контроля.

Note: * $p < 0.05$ – values of quantities that statistically significantly differ from the ones of control group.

Результаты СМАД показали, что у больных с АГ и с сочетанной патологией в дневные часы параметры среднего систолического АД (САД) - 127,43±0,63 мм рт. ст. и 128,31±0,74 мм рт. ст. статистически достоверно превышали значения группы сравнения ($p < 0,05$). Показатели диастолического АД (ДАД) в группе лиц с коморбидной патологией имели достоверные отличия от значений группы сравнения (81,22±0,58 мм рт. ст.). Индекс времени (ИВ) САД и ИВ ДАД (показатели, характеризующие процент времени, в течение которого АД превышает критический уровень за соответствующий период времени) также статистически значимо ($p < 0,01$ и $p < 0,05$) были повышены у лиц с АГ и с коморбидной патологией. Так, в группе лиц с АГ, контактирующих с ПА, значения ИВ САД соответствовали 25,43±0,56 %, ИВ ДАД - 17,72±0,43 %; при сочетанной патологии - 26,41±0,54 % и 18,91±0,42 %. Более высокими оказались показатели вариабельности

как САД, так и ДАД. При этом у больных с АГ и сочетанной патологией, экспонированных к ПА, значения вариабельности САД относительно группы сравнения были повышены в 2,1 раза, вариабельности ДАД - в 3,4 раза и 4,2 раза ($p < 0,05$).

В ночные часы показатели среднего САД и среднего ДАД в большей степени у работников с сочетанной патологией (2 группа) также статистически значимо ($p < 0,05$) отличались от параметров группы сравнения. Показатели ИВ САД и ИВ ДАД в большей степени при АГ в сочетании с ХОБЛ были повышены относительно значений группы сравнения ($p < 0,01$; $p < 0,05$). В то же время, значения вариабельности САД и ДАД у лиц обеих групп в меньшей степени отличались от параметров группы сравнения в сопоставлении с дневными часами (15,91±0,42 % и 16,22±0,42 %; 19,63±0,52 % и 22,91±0,53 % соответственно).

Среди пациентов с коморбидной патологией в сопоставлении с группой сравнения выявлено увеличение степени утреннего подъема САД и ДАД (43,13±0,47 мм рт. ст. против 27,36±0,24 мм рт. ст. и 33,44±0,42 мм рт. ст. против 24,21±0,36 мм рт. ст., $p < 0,05$), тогда как в группе лиц с АГ без ХОБЛ (1 группа) эти показатели были изменены в меньшей степени и составляли 39,52±0,44 мм рт.ст. и 29,61±0,41 мм рт.ст. соответственно, что достоверно отличалось от значений группы сравнения ($p < 0,05$). Кроме того, у лиц с сочетанной патологией отмечается повышение скорости утреннего подъема САД и ДАД (40,13±0,51 мм рт. ст./час и 26,62±0,34 мм рт. ст./час соответственно), что статистически значимо отличалось от показателей группы сравнения ($p < 0,05$), а также более высокая частота повышенной вариабельности САД и ДАД (по 33,8 % соответственно). Среди больных с коморбидной патологией высокая скорость утреннего подъема САД достоверно отличалась от значений группы сравнения ($p < 0,05$) и составляла 16,02±3,01 мм рт. ст./час; в меньшей степени это касалось высокой скорости утреннего подъема ДАД - 13,01± 2,34 мм рт. ст./час (табл. 3).

У пациентов всех трех групп превалировал СПАД Non-dippers. Однако среди лиц, имеющих коморбидную патологию, он встречался в 62,5 % случаев, тогда как в других группах его частота была ниже (47,6 % и 46,0 % соответственно). Вариант Night-pickers преобладал среди лиц с АГ в сочетании с ХОБЛ - 23,7 % (табл. 4).

Таким образом, проведенные исследования ЭКГ и СПАД позволили выявить более выраженные функциональные изменения у работников, имеющих АГ в сочетании с ХОБЛ, контактирующих с ПА. Указанное свидетельствует о менее благоприятном клиническом

Таблица 3

Показатели СМАД у больных АГ I-II степени, экспонированных к промышленным аэрозолям

Table 3

SMAD indicators in patients with AH I-II degree, exposed to industrial aerosols

Показатели	Группа 1 АГ+ПА (n 80)	Группа 2 АГ+ХОБЛ и ПА (n 80)	Группа 3 АГ без ПА (n 50)
Дневные часы			
Среднее САД, мм рт.ст.	127,43±0,63*	128,31±0,74*	118,11±0,48
Среднее ДАД, мм рт.ст.	80,62±0,60	81,22±0,58*	78,23 ±0,56
ИВ САД, %	25,43±0,56**	26,41±0,54*	22,36±0,54
ИВ ДАД, %	17,72±0,43*	18,91±0,42*	11,12±0,25
Вариабельность САД, %	16,91±0,31*	17,22±0,36*	8,19±2,21
Вариабельность ДАД, %	21,22±0,31*	25,91±0,33*	6,17±0,19
Ночные часы			
Среднее САД, мм рт.ст.	119,32±0,44*	126,52±0,56*	101,09±0,36
Среднее ДАД, мм рт.ст.	74,91±0,63*	75,72±0,62*	70,14± 0,56
ИВ САД, %	28,14±0,31**	29,91±0,32*	24,11±0,23
ИВ ДАД, %	36,14±0,41*	38,62±0,45*	6,19±0,23
Вариабельность САД, %	15,91±0,42	16,22±0,42*	11,23±0,31
Вариабельность ДАД, %	19,63±0,52*	22,91±0,53*	10,14±0,15
Утренняя динамика АД			
Величина утреннего подъема САД, мм рт.ст.	39,52± 0,44*	43,13±0,47*	27,36±0,24
Величина утреннего подъема ДАД, мм рт.ст.	29,61±0,41*	33,44±0,42*	24,21±0,36
Скорость утреннего подъема САД, мм рт.ст./час	39,81±0,48*	40,13±0,51*	9,11±0,13
Скорость утреннего подъема ДАД, мм рт.ст./час	26,41±0,31*	26,62±0,34*	8,15±0,22
Частота вариабельности АД			
Повышенная вариабельность САД, %	22 (27,5 %)	27(33,8 %)*	6 (12,0 %)
Повышенная вариабельность ДАД, %	18 (22,5 %)	27 (33,8 %)*	3 (6,0 %)
Высокая скорость утреннего подъема САД, мм рт.ст./час	12,04±2,14*	16,02±3,01*	9,02±2,15
Высокая скорость утреннего подъема ДАД, мм рт.ст./час	11,05±2,02	13,01± 2,34*	9,05±2,11

Примечание: * $p < 0,05$ - значения величин, статистически значимо отличающихся от показателей группы контроля; ** $p < 0,01$ - значения величин, статистически значимо отличающихся от показателей групп 2 и 3.

Note: * $p < 0,05$ – values of quantities that statistically significantly differ from the ones of control group; ** $p < 0,01$ – values of quantities that statistically significantly differ from the ones of group 2 and 3.

Таблица 4

Варианты суточного профиля АД у больных АГ I-II степени, экспонированных к промышленным аэрозолям

Table 4

Variants of daily AP profile in patients with AH I-II degree, exposed to industrial aerosols

Варианты суточного профиля АД	Группа 1 АГ и ПА (n 80)	Группа 2 АГ+ХОБЛ и ПА (n 80)	Группа 3 АГ без ПА (n 50)
Dippers	32 (40,0 %)	11 (13,8 %)*	19 (38,0 %)
Non-dippers	38 (47,6 %)	50 (62,5 %)*	23 (46,0 %)
Night-pickers	5 (6,2 %)	19 (23,7 %)*	8 (16,0 %)
Over-dippers	5 (6,2 %)	-	-

Примечание: * $p < 0,05$ - значения величин, статистически значимо отличающихся от показателей группы контроля.

Note: * $p < 0,05$ – values of quantities that statistically significantly differ from the ones of control group.

прогнозе этих пациентов в отношении степени поражения органов-мишеней и о более высокой степени риска развития сердечно-сосудистых осложнений в целом, что согласуется с данными литературы [4, 11]. В то же время, в группе лиц с АГ без ХОБЛ наблюдались менее значимые нарушения.

Закключение

1. У работников, имеющих АГ в сочетании с ХОБЛ, контактирующих с ПА, на ЭКГ чаще определяются отклонение электрической оси влево, умеренные метаболические изменения миокарда, гипертрофия левого предсердия, НПБПНПГ и НПБЛНПГ, что статистически значимо ($p < 0,05$) отличается от частоты ЭКГ-изменений группы сравнения (АГ без контакта с ПА).

2. При АГ в сочетании с ХОБЛ в условиях воздействия ПА показатели СМАД в дневные и ночные часы характеризуются статистически достоверно более высокими значениями среднего САД и ДАД, индекса

времени САД и индекса времени ДАД, показателей вариабельности САД и ДАД по сравнению с лицами 1 группы, имеющими АГ без ХОБЛ.

3. Среди пациентов с АГ в сочетании с ХОБЛ наблюдаются большая степень повышения утреннего подъема САД и ДАД, более высокая скорость утреннего подъема САД и ДАД, а также более высокая частота повышенной вариабельности САД и ДАД по сравнению с группой больных, имеющих АГ без ХОБЛ в условиях воздействия ПА.

4. В группе пациентов, страдающих ХОБЛ в сочетании с АГ в условиях воздействия ПА, превалирует патологический профиль АД Non-dippers (62,5 %), что достоверно ($p < 0,05$) отличается от частоты профиля АД в группе лиц с АГ, не имеющих контакта с ПА (47,6 %, $p < 0,05$).

Литература/References

1. Калинина АМ, Концевая АВ, Белоносова СВ. Реализация программного цикла профилактики сердечно-сосудистых заболеваний на рабочем месте: клиническая эффективность. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010;9 (3):90-97. [Kalinina AM, Kontsevaya AV, Belonosova SV. Implementation of the program cycle of prevention of cardiovascular diseases in the workplace: clinical effectiveness. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2010;9(3):90-97. (In Russian)]

2. Максимов СА, Скрипченко АЕ, Артамонова ГВ. Профессиональный отбор и распространенность артериальной гипертензии среди работающего населения Западной Сибири. *Медицина в Кузбассе*. 2013;(4):41-47. [Maksimov SA, Skripchenko AE, Artamonova GV Professional selection and prevalence of arterial hypertension among the working population of Western Siberia. *Medicine in the Kuzbass*. 2013;(4):41-47. (In Russian)]

3. Вавилова ВА, Рушкевич ОП, Мелентьев АВ. Особенности формирования артериальной гипертензии у рабочих пылевых профессий. Сборник материалов VI Национального конгресса терапевтов. М.; 2011:32-33. [Vavilova VA, Rushkevich OP, Melentiev AV. Features of the formation of arterial hypertension in workers of dust professions. Collection of materials VI National Congress of Physicians. Moscow; 2011:32-33. (In Russian)]

4. Чучалин АГ. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. *Пульмонология*. 2008;(2):5-14. [Chuchalin AG. Chronic obstructive pulmonary disease and concomitant diseases. *Pulmonology*. 2008;(2):5-14. (In Russian)]

5. Герасимец ЕА, Данилов НМ, Чазова ИЕ. Место кардиоваскулярной патологии при хронической обструктивной болезни легких. Тезисы XXIV Национального конгресса по болезням органов дыхания.

М.; 2014. 16 с. [Gerasimets EA, Danilov NM, Chazova IE. The place of cardiovascular pathology in chronic obstructive pulmonary disease. Abstracts of the XXIV National Congress on Respiratory Diseases. M.; 2014. 16 p. (In Russian)]

6. Задонченко ВС, Адашева ТВ, Ли ВВ. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких — проблемы выбора терапии. *Лечащий врач*. 2012;(7):77-81. [Zadionchenko VS, Adasheva TV, Lee VV. Arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease - problems of choice of therapy. *Lechaschij Vrach*. 2012;(7):77-81. (In Russian)]

7. Рогоза АН, Агальцов МВ, Сергеева МВ. Суточное мониторирование артериального давления: варианты врачебных заключений и комментарии. Нижний Новгород; 2005. 64 с. [Ragoza AN, Agaltsov MV, Sergeeva MV. Daily monitoring of arterial pressure: variants of medical reports and comments. Nizhny Novgorod; 2005. 64 p. (In Russian)]

8. Афанасова ОЕ, Потеряева ЕЛ, Верещагина ГН. Влияние условий труда на формирование артериальной гипертензии у работающих в условиях высокого профессионального риска. *Медицина труда и промышленная экология*. 2010;(8): 19-22. [Afanasova OE, Poteryaeva EL, Vereshchagina GN. Influence of working conditions on the formation of arterial hypertension in working in conditions of high professional risk. *Occupational Medicine and Industrial Ecology*. 2010; (8): 19-22. (In Russian)]

9. Кельман ГП, Носов АЕ, Власова ЕМ. Учет факторов риска формирования артериальной гипертензии у работающих во вредных условиях труда по результатам периодических медицинских осмотров. *Медицина труда и промышленная экология*. 2013;(11):22-26. [Kelman GP, Nosov AE, Vlasova EM and others. Accounting for the risk factors for the formation of arterial hypertension in working in harmful conditions of work based on the results of periodic medical examinations. *Occupational Medicine and Industrial Ecology*. 2013;(11):22-26. (In Russian)]

10. Цфасман АЗ, Алпаев ДВ, Шабалина ЕГ. К оценке суточного профиля артериального давления и частоты его возможных вариантов. *Медицина труда и промышленная экология*. 2015;(1):13-17. [Tsfasman AZ, Alpaev DV, Shabalina YeG. To the estimation of the daily profile of blood pressure and the frequency of its possible variants. *Occupational Medicine and Industrial Ecology*. 2015;(1):13-17. (In Russian)]

11. Попкова АС, Сметнева НС, Игонина НП. Особенности показателей артериального давления по данным суточного мониторирования у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Современные проблемы науки и образования*. 2013;(5):361-366. [Popkova AS, Smetneva NS, Igonina NP. Features

of blood pressure indicators from daily monitoring in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Modern Problems of Science and Education*. 2013;(5):361-366. (In Russian)]

12. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов под ред. Чазовой ИЕ, Ратовой ЛГ, Бойцова СА, Небиеридзе ДВ – 2013. *Системные гипертензии*. 2013;(3):5-26. [Recommendations of the Russian Medical Society on Arterial Hypertension and the All-Russian Scientific Society of Cardiology, ed. Chazov IE, Ratova LG, Boytsova SA, Nebieridze DV - 2013. *Systemic Hypertension*. 2013;(3):5-26. (In Russian)]

13. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии ESH/ESC 2013. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(1):7-94. [Recommendations for the treatment of arterial hypertension ESH / ESC 2013. *Russian Cardiology Journal*. 2014;(1):7-94. (In Russian)]

14. Чазова ИЕ, Ратова ЛГ, Бойцов СА. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). *Системные гипертензии*. 2010;(3):5-26. [Chazova IE, Ratova LG, Boytsov SA. Diagnosis and treatment of arterial hypertension (Recommendations of the Russian Medical Society for Hypertension and the All-Russian Scientific Society of Cardiology). *Systemic Hypertension*. 2010;(3):5-26. (In Russian)]

15. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD): Updated. 2016; 80 p.

16. Приказ Минздравсоцразвития России от 12 апреля 2011 г. № 302н «Об утверждении перечней

вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда» (в ред. Приказа Минздрава России от 15.05.2013 No 296н). Ссылка активна на 20.12.2017. [Order of the Ministry of Healthcare and Social Development of Russia of 12 April 2011 No. 302n "On approval of lists of harmful and (or) dangerous production factors and work, in the performance of which mandatory preliminary and periodic medical examinations (examinations) are conducted, and the procedure for compulsory preliminary and periodic medical inspections (surveys) of workers engaged in heavy work and work with harmful and (or) dangerous working conditions" (in the edict of the Order of the Ministry of Health of Russia of 15.05.2013 No 296n). Accessed December 20, 2017. (In Russian)] <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=law;n=149116>.

Сведения об авторе

Ершова Светлана Михайловна, аспирант, Новосибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; тел.: +7(383)2790175; e-mail: ksm9987@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5330-2948>

Author information

Svetlana M. Erikhova, graduate student, Novosibirsk state medical university; Address: 52, Krasny prospect, Novosibirsk, Russian Federation 630091; Phone: +7(383)2790175; e-mail: ksm9987@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5330-2948>

Поступила 20.12.2017 г.
Принята к печати 05.04.2018 г.

Received 20 December 2017
Accepted for publication 05 April 2018

© ЭВЕРТ Л. С., БАХШИЕВА С. А., ПОТУПЧИК Т. В., БОБРОВА Е. И., АХМЕЛЬДИНОВА Ю. Р.

УДК 616.831-009.7:616.8-009.17-053.2

DOI: 10.20333/2500136-2018-4-76-82

РЕЦИДИВИРУЮЩИЕ ГОЛОВНЫЕ БОЛИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С АСТЕНИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Л. С. Эверт¹, С. А. Бахшиева², Т. В. Потупчик², Е. И. Боброва³, Ю. Р. Ахмельдинова²

¹Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, Красноярск 660022, Российская Федерация

²Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

³Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства, Красноярск 660037, Российская Федерация

Цель исследования. Выявить частоту встречаемости, структуру и особенности клинических проявлений рецидивирующих головных болей у детей и подростков с астеническим синдромом (АС).

Материал и методы. Обследовано методом анкетирования 785 пациентов детского соматического отделения 7-17 лет (386 мальчиков и 399 девочек). Сравнение показателей проведено в 2-х группах – основной (с АС, n=344) и группе сравнения (без АС, n=441). Вид цефалгии верифицировали по критериям Международной классификации головной боли (2005). Наличие астенического синдрома и степень выраженности астении оценивали по Шкале астенического состояния (ШАС) Л.Д. Малковой и Т.Г. Чертовой.

Результаты. Установлено, что рецидивирующие головные боли в большем проценте случаев регистрируют у детей и подростков с астеническим синдромом: для них характерна большая встречаемость нечастой эпизодической и хронической головной боли напряжения (ГБН). Доля девочек в группе с астеническим синдромом больше, чем в группе без данного синдрома. У подавляющего большинства детей с астеническим синдромом степень выраженности астении была слабой и у меньшего числа – умеренной. Эпизодическая ГБН (преимущественно нечастая) была преобладающим вариантом цефалгии у обследованных нами пациентов. Хроническая ГБН значительно чаще регистрировалась у девочек, чем у мальчиков, и чаще в старшей возрастной группе (12-17 лет), чем младшей (7-11 лет).

Заключение. Проведенное исследование установило факт более частой встречаемости астенического синдрома у девочек в сравнении с мальчиками и большей частоты синдрома в старшей возрастной группе относительно младшей. Показано, что наличие астенического синдрома у детей и подростков ассоциируется с большей частотой нечастой эпизодической и хронической головной боли напряжения.

Ключевые слова: дети, подростки, астенический синдром, рецидивирующая головная боль, цефалгия, психосоматические синдромы.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Эверт ЛС, Бахшиева СА, Потупчик ТВ, Боброва ЕИ, Ахмельдинова ЮР. Рецидивирующие головные боли у детей и подростков с астеническим синдромом. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(4):76-82. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-76-82

RECURRENT HEADACHES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH ASTHENIC SYNDROME

L. S. Evert¹, S. A. Bakhshiyeva², T. V. Potupchik², E. I. Bobrova³, Yu. R. Akhmedinova²

¹Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

²Professor V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

³Federal Siberian Scientific and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency, Krasnoyarsk 660037, Russian Federation

The aim of the research. To reveal occurrence frequency, structure and features of clinical manifestations of recurrent headaches in children and adolescents with asthenic syndrome (AS).

Material and methods. 785 patients of children's somatic department, aged 7-17 years (386 boys and 399 girls) were examined by method of questioning. Comparison of indicators was carried out in 2 groups – the main one (with AC, n = 344) and the comparison group (without AC, n = 441). Cephalgia type was verified in accordance with the criteria of International Classification of Headache (2005). Presence of asthenic syndrome and the degree of asthenia severity were assessed according to the Scale of Asthenic State (SAS) by L.D. Malkova and T.G. Chertova.

Results. It was established that recurrent headaches, in most cases, are recorded in children and adolescents with asthenic syndrome: they are characterized by high incidence of infrequent episodic and chronic tension headache (TH). The proportion of girls in the group with asthenic syndrome is greater than in the group without this syndrome. In overwhelming majority of children with asthenic syndrome, the severity of asthenia was weak and the minority had moderate severity. Episodic TH (mostly infrequent) was the prevailing form of cephalgia in the examined patients. Chronic TH was significantly more frequent in girls than in boys, and more often in older age group (12-17 years) than in younger one (7-11 years).

Conclusion. The study established the fact of more frequent occurrence of asthenic syndrome in girls in comparison with boys, and higher frequency of the syndrome in older age group relatively younger one. It is shown that the presence of asthenic syndrome in children and adolescents is associated with greater incidence of infrequent episodic and chronic tension headaches.

Key words: children, adolescents, asthenic syndrome, recurrent headache, cephalgia, psychosomatic syndromes.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Evert LS, Bakhshiyeva SA, Potupchik TV, Bobrova EI, Akhmeddinova YuR. Recurrent headaches in children and adolescents with asthenic syndrome. *Siberian Medical Review*. 2018;(4):76-82. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-76-82

В последние десятилетия в популяции детей и подростков регистрируется значительное увеличение числа психосоматических расстройств, развивающихся вследствие воздействия на организм множества психических и физиологических факторов [1-11]. Данные нарушения являются в настоящее время важной медико-социальной проблемой [12, 13]. Негативные факторы внешней среды, меняющаяся система общего среднего образования, резкое увеличение стрессовых воздействий на современных школьников приводят к снижению их адаптационных возможностей и постоянному росту психосоматических расстройств [14-21]. Повторяющиеся эпизоды болей различной локализации у детей и подростков в большинстве случаев относятся к функциональным нарушениям, психосоматическим расстройствам (синдромам). В число этих синдромов входят и рецидивирующие головные боли (РГБ).

Одним из клинических проявлений психосоматических расстройств является астенический синдром (АС). Астенический синдром – состояние, которое характеризуется повышенной утомляемостью, истощаемостью активного внимания, расстройством восприятия и запоминания новой информации; нарастающим ослаблением или утратой способности к длительному физическому и умственному напряжению. Для этого синдрома характерна эмоциональная неустойчивость с преобладанием пониженного фона настроения, плаксивость, эмоциональная возбудимость и следующая за нею чувство общего бессилия. Нередки также плохая переносимость громких звуков, яркого света, запахов, жары и других климатических факторов. Для детей с АС типичны частые головные боли, нарушения ритма сна (постоянная сонливость или упорная бессонница), метеозависимость, нарушения со стороны вегетативной нервной системы (повышенная потливость кожных покровов, сухость во рту, лабильность АД, аритмии и др.) [22].

Среди множества причинных факторов, провоцирующих развитие астенического синдрома, наиболее значимы острые и хронические психические травмы; умственное переутомление вследствие чрезмерных психических, в том числе – школьных нагрузок; острые и хронические заболевания внутренних органов, интоксикации (отравления); инфекционные болезни, органические заболевания мозга и черепно-мозговые травмы, их остаточные явления. Несмотря на неспецифический характер астенического синдрома, его особенности и динамика нередко отражают его происхождение [22, 23]. Дети с АС сталкива-

ются с серьезными функциональными ограничениями (частые пропуски школы, перерывы в социальной активности, изменение отношений в семье).

Распространенность основных психосоматических расстройств у детей и подростков России остается малоизученной, эпидемиологические исследования рецидивирующей головной боли в детской популяции малочисленны. В настоящее время представляет значительный интерес и актуальность изучение частоты встречаемости, структуры и коморбидности рецидивирующей головной боли у детей и подростков с астеническим синдромом, так как поможет выявить не только данный вид психосоматических расстройств у данной категории детей, но и своевременно скорректировать выявленные нарушения.

Цель исследования: выявить частоту встречаемости, структуру и особенности клинических проявлений рецидивирующих головных болей у детей и подростков с астеническим синдромом.

Материал и методы

Объектом исследования были дети школьного возраста (мальчики и девочки) 7-17 лет, пациенты детского соматического отделения, проходившие обследование в 2014-2016 гг. Общее число обследованных составило 785 человек. В основную группу (с АС) вошло 344 человека, в группу сравнения (без АС) – 441 человек. Программа обследования включала проведение двух этапов: изучение частоты встречаемости и возрастно-половой структуры астенического синдрома у обследованных детей и подростков, на втором этапе проанализирована частота и особенности клинических проявлений рецидивирующих головных болей у детей с АС в сравнении с группой без АС. Сбор необходимой информации осуществляли методом анкетирования. Наличие астенического синдрома и степень выраженности астении оценивались по Шкале астенического состояния (ШАС), созданной Л.Д. Малковой и адаптированной Т.Г. Чертовой на базе данных клинико-психологических наблюдений и известного опросника MMPI [24].

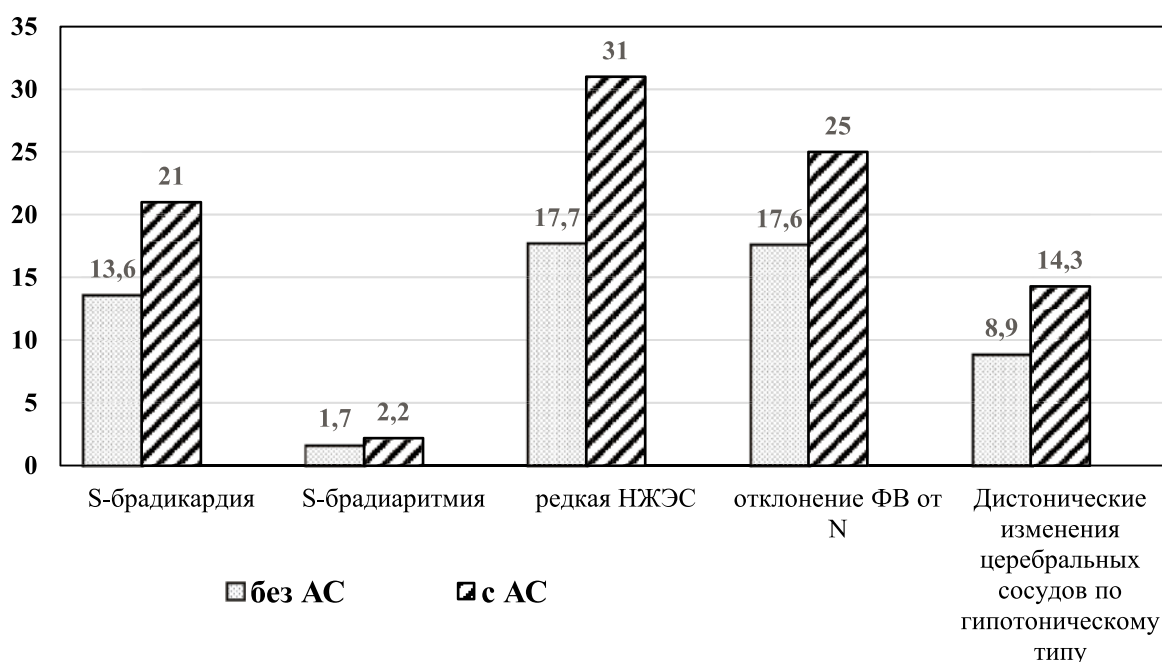
Вид цефалгии оценивали по критериям Международной классификации головной боли (2005) [25]. Верифицировали следующие виды головной боли: мигрень (с аурой, без ауры), головная боль напряжения (ГБН) – эпизодическая (частая, нечастая), хроническая ГБН. Все обследованные осмотрены врачом неврологом. Сравнительный анализ показателей проведен по возрасту (7-11 и 12-17 лет) и полу (мальчики и девочки). Анкетный опрос проводили после получения письменного информированного согласия на

участие в исследовании родителей детей младше 15 лет или самих школьников в возрасте 15 лет и старше. Статистическую обработку проводили на персональном компьютере с применением ППП «Statistica 6.0 for Windows». Результаты представлены в виде процентной доли. Для сравнения частот бинарного признака в двух несвязанных группах использовали критерий χ^2 Пирсона. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Из 785 обследованных 43,8 % составили лица с АС и 56,2 % – без АС. Соотношение мальчиков и девочек было практически одинаковым: мальчиков – 386 (49,2 %), девочек – 399 (50,8 %). Распределение по возрастным группам было следующим: 7-11 лет – 212 (27,0 %), 12-17 лет (73,0 %). В группе с АС девочек было больше (59,6 %), чем мальчиков (40,4 %). Школьников 12-17 лет было больше в группе с АС – 77,6 %, чем без АС – 69,4 % ($p = 0,0100$). И, наоборот, младших школьников 7-11 лет в группе с АС было меньше – соответственно 22,4 % и 30,6 % ($p = 0,0100$). Доля девочек в груп-

пе с АС была больше (59,6 %), чем в группе без АС (44,0 %, $p < 0,0001$). В то же время число мальчиков в группе с АС было меньше (40,4 %), чем без АС (56,0 %, $p < 0,0001$). У подавляющего большинства детей с АС степень выраженности астении была слабой (у 84,6 %) и у меньшего числа – умеренной (15,4 %, $p < 0,0001$). Дети с АС отличались значительно большей частотой синкопальных состояний в анамнезе в сравнении с группой без АС (соответственно 21,7 % и 13,2 %, $p = 0,0018$). При этом дети с АС отличались от группы без АС большей частотой вазовагальных обмороков – 19,9 % и 11,6 % ($p = 0,0014$). Другие клинические варианты синкопе встречались в сравниваемых группах практически с одинаковой частотой: ортостатическая гипотензия – 0,6 % и 0,2 % ($p = 0,4318$), синдром постуральной тахикардии – 1,2 и 1,4 % ($p = 0,7892$). Рисунок 1 иллюстрирует распределение обследованных пациентов в зависимости от особенностей функционального состояния сердечно-сосудистой системы и церебрального кровотока.



Примечание: НЖЭС – наджелудочковая экстрасистолия; ФВ – фракция выброса.

Статистическая значимость различий показателей в сравниваемых группах (p) по критерию χ^2 Пирсона: S-брадикардия: $p_{1-2} = 0,0084$; S-брадиаритмия: $p_{1-2} = 0,0247$; редкая НЖЭС: $p_{1-2} < 0,0001$; отклонение ФВ от N: $p_{1-2} = 0,0409$; Дистонические изменения церебральных сосудов по гипотоническому типу: $p_{1-2} = 0,0344$.

Рисунок 1. Распределение обследованных пациентов с наличием и отсутствием астенического синдрома (АС) в зависимости от особенностей функциональных показателей сердечно-сосудистой системы и церебрального кровотока (в %).

Note: SVES – supraventricular extrasystole; EF – ejection fraction.

Statistical significance of differences in indices of the compared groups (p) by Pearson χ^2 criterion: S-bradycardia: $p_{1-2} = 0,0084$; S-brady arrhythmia: $p_{1-2} = 0,0247$; single SVES: $p_{1-2} < 0,0001$; EF deviation from N: $p_{1-2} = 0,0409$; dystonic changes in cerebral vessels according to hypotonic type: $p_{1-2} = 0,0344$.

Figure 1. Distribution of the examined patients with and without asthenic syndrome (AS), depending on the features of functional parameters of cardiovascular system and cerebral blood flow (in %).

Рецидивирующая головная боль (РГБ) является наиболее часто встречающимся психосоматическим расстройством у детей и подростков. Головная боль (от лат. *cephalalgia*) – частый симптом различных заболеваний и патологических состояний, ощущение боли в области черепа [26,27]. Причинами боли могут быть механические, химические или термические воздействия на чувствительные рецепторы, локализующиеся в мягких тканях головы – коже, мышцах, в стенках поверхностных артерий головы, твердой мозговой оболочке, в сосудах основания мозга. Одним из патогенетически значимых механизмов развития хронических головных болей является нарушение сосудистой регуляции. РГБ у детей и подростков – одна из наиболее частых жалоб, служащих поводом для обращения к врачам различных специальностей. Наиболее распространенными в структуре первичной головной боли у детей являются два вида: мигрень с аурой и без ауры (38%), эпизодическая и хроническая головная боль напряжения (54 %) [28,29].

Головная боль напряжения (ГБН) – наиболее распространенный вид головной боли. В генезе ГБН большую роль играет наследственная предрасположенность, вегетативная дисфункция, психологические особенности личности (тревожность), депрессия, хронический психоэмоциональный стресс, физическое напряжение. Согласно международной классификации головных болей выделяют *эпизодическую и хроническую* головную боль напряжения. Нередко данному виду цефалгии сопутствуют психовегетативные расстройства. В отличие от мигрени, интенсивность ГБН чаще легкая или умеренная, боль давящего (не пульсирующего) характера, локализация – преимущественно двусторонняя, боль не усиливается при физической нагрузке. Для ГБН не характерны тошнота, рвота, фото- и фонофобия и, как правило, в момент приступа трудоспособность больных не нарушается. *Эпизодическая головная боль напряжения* приступообразного характера, боль возникает в разное время суток, но чаще к вечеру, длительность приступа варьирует от 30 мин до 7 дней. На протяжении этого времени боль ощущается постоянно, с ней больной просыпается и засыпает, но никогда не просыпается по ночам.

Нами проведен сравнительный анализ частоты встречаемости различных видов РГБ у детей и подростков в зависимости от наличия или отсутствия у них АС. Частота встречаемости мигрени с аурой составила в группе с АС 6,4 %, без АС – 8,5 % ($p=0,3656$), мигрени без ауры – соответственно 0,5 % и 2,3 % ($p=0,1077$). Мигрень в сочетании с другими видами цефалгии отмечалась у 1,0 % в группе с АС и у 0,7 % – в группе без АС ($p=0,6868$). Вторичная головная боль регистрировалась у 1,5 % обследованных с АС и

у 0,3 % – без АС. Частота цефалгии при артериальной гипертензии (АГ) составила в аналогичных группах 2,9 % и 2,0 % ($p=0,4815$). Дети с АС отличались значительно большей частотой хронической ГБН (22,5 %) в сравнении с обследованными без АС (6,9 %, $p<0,0001$). Детей с частой эпизодической ГБН было практически одинаково в обеих сравниваемых группах (9,8 % и 7,9 %, $p=0,4533$), а нечастая эпизодическая ГБН диагностировалась значительно чаще у детей с АС (50,0 39,1 %, $p=0,0156$). Не было эпизодов рецидивирующей цефалгии в анамнезе у значительно меньшего числа обследованных с АС в сравнении с аналогичным контингентом в группе без АС (2,9 % и 32,2 %, $p<0,0001$).

Сравнительный анализ частоты встречаемости различных видов рецидивирующей головной боли в зависимости от степени выраженности астении статистически значимых различий в сравниваемых группах не выявил, хотя в целом, практически все виды цефалгии чаще ассоциировались с умеренно выраженной, чем со слабой астенией.

Результаты сопоставления частоты различных видов рецидивирующей цефалгии в 2-х возрастных группах показали, что не регистрировалось эпизодов головной боли в анамнезе в большем проценте случаев у детей 7-11 лет в сравнении со старшими возрастными (12-17 лет) – соответственно 34,2 % и 14,7 % ($p<0,0001$), в то же время в первой группе не встречалось сочетания мигрени с другими видами головной боли (0 %), тогда как во второй группе величина данного показателя составила 2,3 % ($p=0,0203$). Мигрень с аурой регистрировалась у одинакового числа детей в 2-х сравниваемых возрастных группах (6,8 % и 6,3 %, $p=0,8067$), мигрень без ауры – 2,1 % и 3,2 % ($p=0,4378$). Вторичная цефалгия, цефалгия при АГ и неклассифицируемая головная боль встречалась в младшей и старшей возрастной группе соответственно – 0,4 % и 1,4 % ($p=0,2547$), 2,5 % и 1,7 % ($p=0,5103$), 0,9 % и 0,4 % ($p=0,4891$). Большей частотой хронической ГБН отличались обследованные старшей возрастной группы в сравнении с младшей – 14,1 % и 5,6 % ($p=0,0008$). Частая и нечастая эпизодическая ГБН также чаще диагностировалась у обследованных 12-17 лет, чем 7-11 лет, хотя выявленные различия не достигали уровня статистической значимости. Эпизодическая ГБН (в основном нечастая) была преобладающим вариантом цефалгии у обследованных нами пациентов, ее частота в обеих возрастных группах составила соответственно 41,4 % и 44,9 % ($p=0,3905$).

Анализ видов головной боли в зависимости от пола показал наличие статистически значимых различий частоты встречаемости хронической ГБН – данный вид цефалгии значительно чаще регистрировался у девочек (14,1 %), чем у мальчиков (8,4 %, $p=0,0184$). Также несколько чаще у девочек диагностировалась

частая эпизодическая ГБН (10,7 % и 7,3 %, $p=0,1234$). Доля лиц без эпизодов рецидивирующей цефалгии оказалась значимо выше в группе мальчиков (24,4 %) относительно девочек (18,2 %, $p=0,0504$). Различия по другим клиническим вариантам головной боли имели разнонаправленный характер и не достигали уровня статистической значимости.

Заключение

Таким образом, в результате проведенного нами исследования установлено, что рецидивирующая головная боль в целом чаще регистрируется у детей и подростков с астеническим синдромом. При этом астенический синдром значительно чаще ассоциируется с наличием хронической головной боли напряжения и нечастой эпизодической головной боли напряжения. Рецидивирующая цефалгия чаще встречается у девочек, чем мальчиков, чаще в старшей возрастной группе (12-17 лет), чем младшей (7-11 лет). Полученные нами данные иллюстрируют необходимость персонифицированного подхода при проведении лечебно-профилактических мероприятий у детей и подростков с различными клиническими вариантами рецидивирующей цефалгии с учетом наличия и степени выраженности астенического синдрома или других психосоматических расстройств.

Многие патофизиологические аспекты ГБН к настоящему времени хорошо изучены, но остается неясным, как и какие механизмы формируют хроническое течение боли у детей, какую роль играют половые различия и социальные факторы, нарушения церебральной гемодинамики. В настоящее время назрела острая необходимость в исследовании взаимосвязей первичных форм головной боли с синдромом вегетативной дисфункции, психическими расстройствами, психологическим и метаболическим состоянием ребенка, знание которых позволит осуществлять дифференцированный подход к терапии и лечить не синдром, а болезнь [30].

Литература / References

1. Брызгунов ИП. Клинико-психологические особенности детей с цефалгиями напряжения. *Вопросы современной педиатрии*. 2005;(4):66-68. [Bryazgunov IP. Clinico-psychological characteristics of children with cephalgia voltage. *Current Pediatrics*. 2005;(4):66-68. (In Russian)]
2. Маневич ТА, Соколова ЕД, Яхно НН. Хронические головные боли напряжения у детей и подростков: психосоматический подход к диагностике и лечению. *Боль*. 2004;(1-2):13-16. [Manevich TA, Sokolova ED, Yakhno NN. Chronic tension headaches in children and adolescents: a psychosomatic approach to diagnosis and treatment. *Pain*. 2004;(1-2):13-16. (In Russian)]

3. Лыткин ВА, Эверт ЛС. Вазовагальные и ортостатические обмороки у детей и подростков. *Сибирское медицинское обозрение*. 2011;(1):106-109. [Lytkin VA, Evert LS. Vasovagal and orthostatic syncope in children and adolescents. *Siberian Medical Review*. 2011;(1): 106-109. (In Russian)]
4. Павленко НС. Эпидемиология болевых синдромов у детей и подростков. *Медицина неотложных состояний*. 2007;6(13). [Pavlenko NS. Epidemiology of pain syndromes in children and adolescents. *Emergency Medicine*. 2007;6(13). (In Russian)]
5. Рязгузова АВ. Обзор ведущих исследований факторов риска развития психосоматических заболеваний. *Глобальный научный потенциал*. 2013;9(30):13-19. [Ryaguzova AV. A review of the leading studies of risk factors for the development of psychosomatic diseases. *Global Scientific Potencial*. 2013;9(30):13-19. (In Russian)]
6. Aro H, Paronen O, Aro S. Psychosomatic symptoms among 14–16 year old Finnish adolescents. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 1978;(22):171-176.
7. Beyer JE, Wells N. The assessment of pain in children. *Pediatric Clinics of North America*. 1989;(36):837-854.
8. Collishaw S, Maughan B, Goodman R, Pickles A. Time trends in adolescent mental health. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2004;(45):1350-1362.
9. Fleitlich-Bilyk B, Goodman R. The prevalence of child psychiatric disorders in Southeast Brazil. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2004;(43):727-734.
10. Goodman RG, Slobodskaya HR, Knyazev GG. Russian child mental health: a cross-sectional study of prevalence and risk factors. *European Child and Adolescent Psychiatry*. 2005;(14):28-33.
11. Meltzer H, Gatward R, Goodman R, Ford T. Mental health of children and adolescents in Great Britain. London: The Stationery Office; 2000. 340 p.
12. Абольян ЛВ, Березанцев АЮ. Психосоматическое здоровье детей и подростков как междисциплинарная проблема. *Здоровье - основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. 2012;7(2):652-653. [Abol'yan LV, Berezansev AYU. Psychosomatic health of children and adolescents as an interdisciplinary problem. *Zdorov'e - Osnova Chelovecheskogo Potentsiala: Problemy i Puti Ikh Resheniya*. 2012;7(2):652-653. (In Russian)]
13. Сторожаков ГИ, Шамрей ВК. Расстройства психосоматического спектра. Патогенез, диагностика, лечение: руководство для врачей. М.: СпецЛит; 2014. 303 с. [Storozhakov GI, Shamrey VK. Psychosomatic spectrum disorders. Pathogenesis, diagnosis, treatment: a guide for doctors. Moscow: SpetsLit; 2014. 303 p. (In Russian)]
14. Исаев ДН. Эмоциональный стресс. Психосоматические расстройства у детей. СПб.: Специальная

литература; 2000. 38с с. [Isaev DN. Emotional stress. Psychosomatic disorders in children. SPb.: Spetsial'naya Literatura; 2000.387 p. (In Russian)]

15. Кучма ВР, Сухарева ЛМ. Научно-методические основы изучения адаптации детей и подростков к условиям жизнедеятельности. М.: Изд-во Научного Центра Здоровья Детей РАМН; 2006. 72 с. [Kuchma VR, Sukhareva LM. Scientific and methodological foundations for studying the adaptation of children and adolescents to the conditions of life. M.: Izd-vo Nauchnogo Tsentra Zdorov'ya Detey RAMN; 2006. 72 p. (In Russian)]

16. Кравцова НА, Катасонова АВ, Довженко АЮ, Денисова ВА, Рабовалюк ЛН. Факторы и механизмы развития психосоматических расстройств. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2013;4:48-55. [Kravtsova NA, Katasonova AV, Dovzhenko AYU, Denisova VA, Rabovalyuk LN. Factors and mechanisms of development of psychosomatic disorders. *Pacific Medical Journal*. 2013;4:48-55. (In Russian)]

17. Лифинцева АА, Холмогорова АБ. Семейные факторы психосоматических расстройств у детей и подростков. *Консультативная психология и психотерапия*. 2015;1(84):70-83. [Lifintseva AA, Kholmogorova AB. Family factors of psychosomatic disorders in children and adolescents. *Counseling Psychology and Psychotherapy*. 2015;1(84):70-83. (In Russian)]

18. Миронов НВ, Бударина ИЮ, Миронова НИ. Профилактика психосоматических заболеваний у детей – позиция педиатра. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье*. 2013;1(9):14-17. [Mironov NV, Budarina IYu, Mironova NI. Prevention of psychosomatic diseases in children - the position of the pediatrician. *Vestnik Meditsinskogo Instituta "REAVIZ": Reabilitatsiya, Vrach i Zdorov'e*. 2013;1(9):14-17. (In Russian)]

19. Brill SR, Patel DR, MacDonald E. Psychosomatic disorders in pediatrics. *Indian Journal of Pediatrics*. 2001;68 (7):597-603.

20. Lucini D, Pagani M. From stress to functional syndromes: An internist's point of view. *European Journal of Internal Medicine*. 2012;23(4):295-301.

21. Yoo YS, Popp J, Robinson J. Maternal distress influences young children's family representations through maternal view of child behavior and parent-child interactions. *Child Psychiatry Human Development*. (Accessed 2013 Apr 9). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

22. Винокуров ЛН. Клинические аспекты психолого-педагогических проблем школьной практики. Кострома: Костромской ОИПКО; 2006. 380 с. [Vinokurov LN. Clinical aspects of psychological and pedagogical problems of school practice. Kostroma: OIP-KRO; 2006. 380 p. (In Russian)]

23. Бенько ЛА, Пугачёв АН, Пирогова МЮ. Органическое астеническое расстройство у детей: патогенетические, психосоматические аспекты. *Академический журнал Западной Сибири*. 2013;9(6):79. [Ben'ko LA, Pugachev AN, Pirogova MYu. Organic asthenic disorder in children: pathogenetic, psychosomatic aspects. *Academic Journal of West Siberia*. 2013;9(6):79. (In Russian)]

24. Рогов ЕИ. Настольная книга практического психолога в образовании. М.: ВЛАДОС; 1996. 528 с. [Rogov EI. Handbook of a practical psychologist in education. Moscow: VLADOS; 1996. 528 p. (In Russian)]

25. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders 2-nd Edition 1-st revision (May, 2005). *Cephalalgia*. 2005;9(25):460-465.

26. Воробьева ОВ. Цефалгический синдром – принципы диагностики и лечения. *Русский медицинский журнал*. 2004;12(10):25-27. [Vorob'eva OV. Cephalgic syndrome - the principles of diagnosis and treatment. *Russian Medical Journal*. 2004;12(10):25-27. (In Russian)]

27. Горюнова АВ, Маслова ОИ, Дыбунов АГ. Первичная головная боль у детей. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2004;(5):69-75. [Goryunova AV, Maslova OI, Dybunov AG. Primary headaches in children. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2004;(5):69-75. (In Russian)]

28. Брызгунов ИП. Психосоматика у детей. М.: Психотерапия; 2009. 480 с. [Bryazgunov IP. Psychosomatics in children. Moscow: Psikhoterapiya; 2009. 480 p. (In Russian)]

29. Макарова МВ, Потупчик ТВ, Прахин ЕИ, Эверт ЛС, Бакшеева СС. Прогнозирование типа адаптации детей в условиях интенсификации учебного процесса. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2012;109(2):46-48. [Makarova MV, Potupchik TV, Prakhin EI, Evert LS, Baksheeva SS. Predicting type of adaptation of children in the conditions of an intensification of educational process. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2012;109(2):46-48. (In Russian)]

30. Алиджанова ДА, Маджидова ЕН, Нурмухамедова МА. Патогенетические механизмы развития головной боли напряжения у детей и принципы ее профилактики. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017;(1):5-10. [Alidzhanova DA, Madzhidova EN, Nurmukhamedova MA. Pathogenetic mechanisms of the development of tension headache in children and the principles of its prevention. *Siberian Medical Review*. 2017;(1):5-10. (In Russian)]

Сведения об авторах

Эверт Лидия Семеновна, д.м.н., Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; тел.: +7(391)2280683; e-mail: lidiya_evert@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0665-7428>

Бахшиева Светлана Алексеевна, ассистент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2201395; e-mail: s.bakhshiyeva@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2709-8373>

Потупчик Татьяна Витальевна, к.м.н, доцент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д.1; тел.: +7(391)2201395; e-mail: potupchik_tatyana@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1133-4447>

Боброва Елена Ивановна, врач функциональной диагностики, Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства, адрес: Российская Федерация, 660037, г. Красноярск, ул. Коломенская, д. 26; тел.: +7(391)2624028; e-mail: lb79@inbox.ru

Ахмельдинова Юлия Ринатовна, студентка, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2201395; e-mail: axmeldinova@mail.ru

eration 660022; Phone: +7(391)2280683; e-mail: lidiya_evert@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0665-7428>

Svetlana A. Bakhshiyeva, assistant, Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2201395; e-mail: s.bakhshiyeva@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2709-8373>

Tatyana V. Potupchik, Cand.Med.Sci., associate professor, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2201395; e-mail: potupchik_tatyana@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1133-4447>

Elena I. Bobrova, functional diagnostics doctor, Federal Siberian Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency; Address: 26, Kolomenskaya Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660037; Phone: +7(391)2624028; e-mail: lb79@inbox.ru

Julia R. Akhmedinova, student, Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2201395; e-mail: axmeldinova@mail.ru

Author information

Lidia S. Evert, Dr.Med.Sci, Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Address: 3g, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Fed-

Поступила 20.11.2017 г.
Принята к печати 05.04.2018 г.

Received 20 November 2017
Accepted for publication 05 April 2018

© ПРИХОДЬКО М. Н., ПРИХОДЬКО Л. О., ТРОФИМОВА Н. П., СИМОНОВА Ж. Г.

УДК 616.12-009.72-036:616.3-022:579

DOI: 10.20333/2500136-2018-4-83-88

ОСОБЕННОСТИ КОРОНАРНОГО РУСЛА БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ С СОЧЕТАНИЕМ *H. PYLORI*-АССОЦИИРОВАННОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

М. Н. Приходько¹, Л. О. Приходько², Н. П. Трофимова¹, Ж. Г. Симонова¹¹Кировский государственный медицинский университет, Киров 610998, Российская Федерация²Вятская государственная сельскохозяйственная академия, Киров 610017, Российская Федерация

Цель исследования. Изучение особенностей состояния коронарного русла больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с сочетанием гастродуоденальной патологии (ГДП) в зависимости от инфицированности *Helicobacter pylori*.

Материал и методы. В исследование последовательно были включены 68 больных стабильной стенокардией с сочетанием ГДП. В процессе исследования были сформированы группы больных в зависимости от инфицированности *H. pylori* и степени выраженности серологического теста (уровня титра антител к *H. pylori*). I группу (n=26) составили больные, имевшие титр антител к *H. pylori* до 1:699, II группу (n=23) – больные, имевшие титр антител свыше 1:700, III (контрольную) группу (n=19) – больные, неинфицированные *H. pylori*.

Результаты. У больных стабильной стенокардией с сочетанием ГДП, ассоциированной с *H. pylori*, в сравнении с больными стабильной стенокардией, не имеющими *H. pylori* – ассоциированной ГДП, имеется более выраженное изменение брахиоцефальных артерий (БЦА), причем выраженность атеросклеротического процесса более значима у пациентов с более высоким титром антител к *H. pylori*. У больных стабильной стенокардией, инфицированных *H. pylori*, имеет место более выраженное и нарастающее с повышением титра антител, поражение коронарных артерий. Повышение титра антител к *H. pylori* у больных стабильной стенокардией при сочетании с ГДП сопровождается более выраженным уровнем мочевого кислоты, фибриногена и снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Заключение. Больные стабильной стенокардией при сочетании с ГДП, ассоциированной с *H. pylori*, имеют более выраженную значимость атеросклеротического процесса, что проявляется большей степенью поражения сосудов как коронарного русла, так и брахиоцефальных артерий.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, гастродуоденальная патология, *Helicobacter pylori*, коронароангиография, коронарные артерии, атеросклероз.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Приходько МН, Приходько ЛО, Трофимова НП, Симонова ЖГ. Особенности коронарного русла больных стабильной стенокардией с сочетанием *H. Pylori*-ассоциированной гастродуоденальной патологией. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(4):83-88. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-83-88

PECULIARITIES OF CORONARY BED IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA COMBINED WITH *H. PYLORI*-ASSOCIATED GASTRODUODENAL PATHOLOGY

M. N. Prikhodko¹, L. O. Prikhodko², N. P. Trofimova¹, Zh. G. Simonova¹¹Kirov State Medical University, Kirov 610998, Russian Federation²Vyatka state agricultural academy, Kirov 610017, Russian Federation

The aim of the research is to study peculiarities of coronary bed in patients with coronary heart disease (CHD) combined with gastroduodenal pathology (GDP) depending on *Helicobacter pylori* infection.

Material and methods. The study consistently included 68 patients with stable angina combined with CHD. During the study, groups of patients were formed on the basis of *H. pylori* infection and the intensity degree of serological test (the level of antibody titer to *H. pylori*). Group I (n = 26) consisted of patients who had up to 1: 699 titers of antibodies to *H. pylori*, group II (n = 23) – patients who had more than 1: 700 antibody titers, III (control) group (n = 19) – patients who are not infected with *H. pylori*.

Results. Patients with stable angina combined with CHD, associated with *H. pylori*, compared to patients with stable angina without *H. pylori* – associated CHD, have more evident changes in brachiocephalic arteries (BCA), and the severity of the atherosclerotic process is more significant in patients with higher value of antibody titers to *H. pylori*. Patients with stable angina infected by *H. pylori*, have more evident and increasing lesion of the coronary arteries, that is worsened by extended number of antibody titers. An increase value of antibody titers to *H. pylori* in patients with stable angina, combined with CHD, is accompanied by a more evident level of uric acid, fibrinogen and a decrease in glomerular filtration rate (GFR).

Conclusion. Patients with stable angina combined with CHD, associated with *H. pylori*, have more evident significance of atherosclerotic process, which is mainly manifested by vascular lesions both of coronary bed and brachiocephalic arteries.

Key words: coronary heart disease, gastroduodenal pathology, *Helicobacter pylori*, coronarography, coronary arteries, atherosclerosis.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Prikhodko MN, Prikhodko LO, Trofimova NP, Simonova ZhG. Peculiarities of coronary bed in patients with stable angina combined with *H. Pylori*-associated gastroduodenal pathology. *Siberian Medical Review*. 2018;(4):83-88. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-83-88

Введение

На современном этапе в клинической медицине сохраняет актуальность проблема коморбидных состояний. Именно сочетание кардиоваскулярной и гастродуоденальной патологий является одним из самых распространенных среди взрослого населения большинства стран. Распространенность ИБС в России составила 5237,4 человек на 100 000 населения (Росстат, 2015). При этом, у 60 % больных ИБС имеется сопутствующая гастродуоденальная патология (ГДП) [1]. Взаимное отягощение и прогрессирование рассматриваемых заболеваний основывается на объединении некоторых патологических звеньев и, в частности, наличии общих факторов риска [2]. Так, на современном этапе исследований установлено, что сочетание ИБС и патологии гастродуоденальной зоны, ассоциированной с инфекцией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), независимо от тяжести ГДП, проявляется ухудшением клинического статуса и качества жизни больных [3]. Так же известно, что хроническое инфицирование *H. pylori* увеличивает риск коронарной болезни сердца в течение жизни [4]. Установлена связь нестабильного течения ИБС с инфицированием слизистой оболочки гастродуоденальной зоны *H. pylori* [5, 6]. Инфекция *H. pylori*, активирующая как локальный, так и системный воспалительный ответ, может рассматриваться в качестве возможного дополнительного фактора риска развития и обострения ИБС [7]. Согласно имеющимся данным отечественных исследований, при изучении инфицированности *H. pylori* у 200 больных ИБС было выявлено наличие серопозитивности к *H. pylori* у 93,4 % больных с острым коронарным синдромом (ОКС), 90,7 % больных стабильной стенокардией напряжения и у 90 % больных контрольной группы. При этом, признаки системного воспалительного процесса, выявленные у больных ИБС, при повышении титра антител к инфекции *H. pylori* ассоциируются с нестабильным течением ИБС, что, в итоге, свидетельствует о прогрессировании хеликобактериоза и является предиктором нестабильного течения ИБС [8]. Результаты другого исследования продемонстрировали более выраженную сосудодвигательную дисфункцию эндотелия у больных стабильной стенокардией при сочетании с *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезнью [9]. А изучение коморбидности ИБС и атрофического гастрита у рассматриваемого контингента больных показало более значимое стенозирование коронарного русла. Причем, на фоне проведенной эрадикационной терапии в алгоритме лечения больных данной сочетанной патологией обнаружена редукция клинических проявлений, нормализация качества жизни и повышение самооценки состояния больных [10]. К тому же, опубликованные данные исследования М.

Kowalski (2001 г.) продемонстрировали, что после эрадикации *H. pylori* у пациентов с ишемической болезнью сердца, которым была проведена чрескожная коронарная ангиопластика, выявлено увеличение просвета коронарных артерий и снижение уровня сывороточного ФНО- α (фактор некроза опухоли), ИЛ-1 β и ИЛ-8 [11].

Таким образом, уточнение имеющихся и изучение новых клинико-патогенетических аспектов синтропии кардиоваскулярной и гастродуоденальной патологии, углубленное исследование роли *H. pylori* в патогенезе, и, на основании полученных данных, максимальная оптимизация терапии данной группы больных на сегодняшний день имеют несомненную актуальность.

Целью исследования явилось изучение особенностей состояния коронарного русла больных ИБС с сочетанием гастродуоденальной патологии в зависимости от инфицированности *Helicobacter pylori*.

Материал и методы

В исследование последовательно были включены 68 больных стабильной стенокардией, проходивших плановое стационарное лечение в отделении кардиологии КОГБУЗ «Кировская ОКБ». Диагноз ИБС был выставлен в соответствии с алгоритмом диагностического поиска (руководство ESC, 2013) [12]. С учетом показаний и противопоказаний для верификации степени тяжести и решения дальнейшей тактики ведения пациентов выполнялась коронароангиография (КАГ) из феморального или радиального доступа с помощью ангиографического комплекса GE Innova 3100 IQ (Производитель: GE Medical Systems (США)). Проводилась катетеризация бедренной или лучевой артерии в асептических условиях, под местной анестезией, затем поочередно, селективно катетеризировались коронарные артерии, исследование сопровождалось полипозиционной ангиосъемкой. Оценивали максимальный процент стенозирования коронарных артерий. В плановом порядке при согласии пациента выполнялась фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) с биопсией. В качестве серологического метода использовался набор для иммуноферментного анализа «ИФА-Хеликобактер IgG» (иммуноферментная тест-система для выявления иммуноглобулинов класса G к *H. pylori*). Всем пациентам было выполнено исследование показателей клинического и биохимического анализа крови, ультразвуковое исследование (УЗИ) сосудов брахиоцефальных артерий (БЦА) на аппарате Vivid E9 (GE, США). Измерение толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) общей сонной артерии (ОСА) проводили методом ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) в зоне ее бифуркации по задней стенке на 2 см проксимальнее бифуркации. Оценка ТИМ ОСА основывалась на данных нацио-

нальных рекомендаций: признаки ремоделирования (гипертрофии) ее стенки по увеличению ТИМ > 0,9 мм, а ТИМ > 1,3 мм, или локальное утолщение на 0,5 мм или на 50 % относительно соседних участков в области бифуркации или внутренней сонной артерии, расценивались как признак ее атеросклеротического поражения (Диагностика и лечение артериальной гипертензии, Российские рекомендации (четвертый пересмотр), 2010) [13].

Критерии включения: 1) установленный диагноз стабильной стенокардии I – III ФК, ХСН I, II А (Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (ХСН), 2010); 2) возраст от 35 до 70 лет; 3) согласие пациента на участие в исследовании; 3) наличие ГДП. В исследование не включались больные с ХСН ≥ IIБ ст., почечной недостаточностью – хроническая болезнь почек (ХБП) ≥ 3А и печеночной недостаточностью, сахарным диабетом, с нестабильной стенокардией, стенокардией IV ФК, грыжей пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД). В качестве базисной терапии все больные получали бисопролол, статины, периндоприл и ацетилсалициловую кислоту.

Для статистической обработки данных использовались методы описательной и аналитической статистики. Оценка характеристики распределения количественных данных выполнялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные данные, имеющие близкое к нормальному распределение, в совокупности представлены в виде средней арифметической, стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Распределение в совокупности представлены 95 % доверительным интервалом (CI 95 %). Количественные данные, имеющие распределение отличное от нормального, представлены медианой (Me) и межквартильным размахом. Качественные признаки представлены в виде абсолютных величин (N) и относительных величин (%). Оценка статистической значимости различных выборочных средних, имеющих нормальное распределение, выполненное с помощью критерия Стьюдента для независимых выборок. Статистически значимые различия выборочных средних у количественных данных выполнялись с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни с применением апостериорного сравнения. Множественная оценка статистической значимости разности выполнялась с применением критерия Краскелла-Уоллеса. Сравнение качественных переменных проводили с использованием критерия χ^2 , при числе наблюдений менее 5 использовался точный критерий Фишера (P). Корреляционные связи устанавливали на основании коэффициента линейной корреляции Пирсона r . В качестве критического уровня статистической значимости различия выборочных данных (p) выбрано

значение $p < 0,05$. Объем выборок соответствует мощности выбранных нами критериев. Статистическая обработка выполнялась с помощью статистических программ Primer of biostatistics 4.03 и Microsoft Excel 2007.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования больные стабильной стенокардией I – III ФК ($n=68$) с сочетанием ГДП, были разделены на группы в зависимости от инфицированности *H. pylori* и степени выраженности серологического теста (уровня титра антител к *H. pylori*). В I группу ($n=26$) были включены больные, имевшие титр антител к *H. pylori* до 1:699, во II группу ($n=23$) – больные, имевшие титр антител свыше 1:700. Контрольную III группу ($n=19$) составили больные, неинфицированные *H. pylori*. Исследуемые группы оказались сопоставимы по возрасту, полу.

Наименьший индекс массы тела выявлен среди больных III группы – $27,9 \pm 1,2$ кг/м², ($p < 0,05$). Пациенты были сопоставимы по избыточной массе тела, ожирению II и III степени. Ожирение I степени с большей частотой имело место среди больных I группы – 50 % (13), ($p < 0,05$) (таб.).

Исследуемые группы были сопоставимы по числу больных стабильной стенокардией I, II и III ФК (функционального класса). Табакокурение с большей частотой было выявлено среди больных II группы – 47,8 % (11), ($p > 0,05$).

Анализ полученных нами данных ультразвукового исследования сосудов БЦА продемонстрировал, что у больных стенокардией напряжения с сочетанием *H. pylori* – ассоциированной ГДП имеется более выраженное поражение БЦА. Так, показатель ТИМ менее 0,9 мм, с большей частотой встречался в I группе по сравнению с II и III группами: у 88,5 % (23) больных против 56,5 % (13), $p < 0,05$ и 68,4 % (13), $p < 0,05$ соответственно. Одновременно, у больных II группы с большей частотой встречался ТИМ более 0,9 по сравнению с больными I и III групп, соответственно, 43,5 % (10) против 11,5 % (3), $p < 0,05$; 43,5 % (10) против 31,6 % (6), $p < 0,05$, что указывает на более значимую выраженность атеросклеротического процесса у больных с более высоким титром антител к *H. pylori*.

В результате оценки показателей коронарного русла больных стабильной стенокардией при сочетании с ГДП нами установлено, что статистических различий встречаемости однососудистого поражения среди больных выявлено не было. Двухсосудистое поражение коронарных артерий с большей частотой встречалось среди больных I группы и составило 42,3 % (11), ($p < 0,05$). В то время как трехсосудистое поражение с большей частотой было обнаружено во II группе – у 65,2 % (15) больных, ($p < 0,05$). Согласно полученным данным по стенозированию коронар-

Таблица

**Клиническая характеристика больных стабильной стенокардией
с сочетанием гастродуоденальной патологии**

Table

Clinical characteristics of patients with stable angina combined with gastroduodenal pathology

Показатели	I группа (ИБС с ГДП, титр антител к <i>H. pylori</i> < 1:699) (n=26)	II группа (ИБС с ГДП, титр антител к <i>H. pylori</i> > 1:700) (n=23)	III группа (ИБС с ГДП, <i>H. pylori</i> (-) (n=19)	p
Мужчины	17(65,4 %)	19(82,6 %)	11(57,9 %)	p>0,05
Женщины	9(34,6 %)	4(17,4 %)	8(42,1 %)	p>0,05
Возраст (М±σ)	64,1±1,3	62,4±1,6	64,6±1,8	p>0,05
ИМТ (М±σ), кг/м ² *	29,4±0,9	29,4±1,1	27,9±1,2	p<0,05
Избыточная масса тела	10(38,5 %)	10(43,5 %)	11(57,8 %)	p>0,05
Ожирение 1ст.*	13(50 %)	8(34,8 %)	1(5,3 %)	p<0,05
Ожирение 2 ст.	1(3,8 %)	2(8,7 %)	2(10,5 %)	p>0,05
Ожирение 3ст.	(0)	1(4,3 %)	1(5,3 %)	p>0,05
Стенокардия напряжения 1 ФК	6(23,1 %)	6(26,1 %)	4(21,1 %)	p>0,05
Стенокардия напряжения 2 ФК	13(50 %)	10(43,5 %)	11(57,8 %)	p>0,05
Стенокардия напряжения 3 ФК	7(26,9 %)	7(30,4 %)	4(21,1 %)	p>0,05
Табакокурение	7(26,9 %)	11(47,8 %)	4(21,1 %)	p>0,05
Хронический гастрит, в т.ч. эрозивный	14(53,8 %)	14(60,8 %)	14(73,7 %)	p>0,05
Язвенная болезнь желудка	1(3,9 %)	1(4,4 %)	(0)	p>0,05
Дуоденит	11(42,3 %)	8(34,8 %)	5(26,3 %)	p>0,05

Примечание: * – разность между группами статистически значима.

Note: * – difference between groups is statistically significant.

ных артерий, стеноз одной из коронарных артерий в пределах 51-75 % чаще встречался среди больных III группы, соответственно, 78,9 % (15), (p<0,05). Стенозирование коронарных артерий в пределах 76-95 %, 95-99 % и 100 % оказалось сопоставимым в исследуемых группах.

Анализ лабораторных показателей показал, что наименьшая СКФ имела у больных II группы в сравнении с больными I и III групп и составила, соответственно, 78,4±3,9 против 85,2±2,2 мл/мин/1,73кв.м, p<0,05; 78,4±3,9 против 83,6±2,8 мл/мин/1,73кв.м, p<0,05. Также у больных II группы в отличие от больных I и III групп был установлен более высокий уровень мочевого кислоты (без учета половой принадлежности), соответственно, 404,5±49,7 против 347,9±20,7 ммоль/л, p<0,05; 404,5±49,7 против 369,6±26,1 ммоль/л, p<0,05. Более высокий показатель белка острой фазы - фибриногена оказался у больных II группы по сравнению с I и III группами и составил, соответственно, 358,3±26,4 против 327,7±23,9 ммоль/л, p<0,05; 358,3±26,4 против 326,3±15,8, p<0,05. Что касается липидного профиля, то установлено, что более высокий уровень общего холестерина имелся у больных III группы по сравнению с больными I и II групп, соответственно, 5,7±0,5 против 4,4±0,3 ммоль/л, p<0,05; 5,7±0,5 против 4,8±0,3, p<0,05. Так же в большей степени у больных III группы по сравнению с I и II группами был отмечен уровень ЛПНП, со-

ответственно, 3,4±0,4 против 2,8±0,2 ммоль/л, p<0,05; 3,4±0,4 против 2,9±0,3, p<0,05. Показатели ТГ и ЛПВП в исследуемых группах оказались сопоставимы.

При сочетании кардиоваскулярной и гастродуоденальной патологии задействовано много связанных и модифицирующих факторов. Анализ полученных результатов показал, что рассматриваемая синтропия ишемической болезни сердца и *H. pylori* – ассоциированной ГДП, сопровождается ухудшением ряда клинко-функциональных параметров. Атеросклеротическое поражение сосудов БЦА оказалось более выраженным у больных, инфицированных *H. pylori*. Аналогично, двухсосудистое и трехсосудистое поражение коронарных артерий выявлялось в большей мере среди больных стабильной стенокардии с наличием *H. pylori*, причем с повышением титра антител атеросклеротический процесс оказывался более значимым. Также с повышением титра антител к *H. pylori* отмечалось повышение уровня мочевого кислоты, фибриногена и снижение СКФ. Полученные результаты не противоречат, полученным ранее данным. Так, установлено, что больные стабильной стенокардией при сочетании с ГДП, независимо от варианта поражения гастродуоденальной зоны, имеют более высокую степень сердечно-сосудистого риска по результатам коронароангиографии, что неблагоприятно сказывается на прогнозе и, соответственно, качестве жизни больных [14]. Больные ИБС при сочетании с

ГДП имеют более выраженное развитие атеросклеротического процесса, провоцируемое общими факторами риска [15]. Полученные нами данные о более значимой выраженности факторов риска (в т. ч. ожирение, табачная зависимость) у больных при сочетании с ГДП, ассоциированной с *H. pylori*-инфекцией, также находят подтверждение. Опубликованные результаты исследования 112 больных ИБС в сочетании с язвенной болезнью продемонстрировали более выраженное представительство факторов риска атеросклероза в сравнении с больными изолированной ИБС [15].

Заключение

У больных стабильной стенокардией в сочетании с ГДП, ассоциированной с *H. pylori*, в сравнении с больными стабильной стенокардией, не имеющими *H. pylori* – инфекции, имеется более выраженное изменение БЦА, причем выраженность атеросклеротического процесса более значима у пациентов с более высоким титром антител к *H. pylori*. У больных стабильной стенокардией, инфицированных *H. pylori*, имеет место более выраженное поражение коронарных артерий, имеющее положительную корреляционную связь с повышением титра антител ($r=0,53$, $p<0,001$). Повышение титра антител к *H. pylori* у больных стабильной стенокардией при сочетании с ГДП сопровождается более высоким уровнем мочевого кислоты, фибриногена и снижением СКФ.

Литература/References

1. Wyrobiec G, Helewski K, Stepien M. Ischemic heart disease and chronic Helicobacter pylori infection - present views. *Wiadomosci Lekarskie*. 2001;54(11-12): 684-692.
2. Васильев ЮВ. Кислотозависимые заболевания ЖКТ и ишемическая болезнь сердца. *Лечащий врач*. 2006; (1): 50–55. [Vasiliev YuV Acid-dependent gastrointestinal diseases and ischemic heart disease. *Lechaschii Vrach*. 2006;(1):50-55. (In Russian)]
3. Симонова ЖГ, Мартусевич АК, Тарловская ЕИ. Анализ клинической эффективности эрадикационной терапии у больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с патологией гастродуоденальной зоны. *Терапевтический архив*. 2017; (8): 37–42. [Simonova ZhG, Martusevich AK, Tarlovskaya EI. Analysis of the clinical efficacy of eradication therapy in patients with ischemic heart disease, associated with the pathology of the gastroduodenal zone. *Therapeutic Archive*. 2017; (8): 37-42. (In Russian)]
4. Miyazaki M, Babazono A, Kadowaki K, Kato M, Takata T, Une H. Is Helicobacter pylori infection a risk factor for acute coronary syndromes? *Journal of Infection*. 2006; 52(2):86-91.
5. Павлов ОН. Носительство Helicobacter pylori как скрытый системный фактор риска. *Медицинский*

альманах. 2011;(4):125-130. [Pavlov ON. The carrier of Helicobacter pylori as a latent systemic risk factor. *Medical Almanac*. 2011; (4) :125 – 130. (In Russian)]

6. Кратнов АЕ, Павлов ОН. Инфекция Helicobacter pylori и состояние антиоксидантной защиты у пациентов с нестабильным течением ишемической болезни сердца. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2004; (5): 4 – 9. [Kratnov AE, Pavlov ON. Helicobacter pylori infection and antioxidant protection state in patients with unstable course of coronary artery disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2004;(5):4-9. (In Russian)]

7. Павлов ОН. Морфологические особенности хронического гастродуоденита у больных ишемической болезнью сердца. *Медицинский альманах*. 2012; (1): 68–71. [Pavlov ON. Morphological features of chronic gastroduodenitis in patients with ischemic heart disease. *Medical almanac*. 2012; (1): 68-71. (In Russian)]

8. Павлов ОН. Связь инфекции Helicobacter pylori и системного воспаления у больных с нестабильным течением ишемической болезни сердца. *Практическая Медицина*. 2012; 3(58): 49 – 52. [Pavlov ON. The association of Helicobacter pylori infection and systemic inflammation in patients with unstable course of ischemic heart disease. *Practical Medicine*. 2012;3(58):49-52. (In Russian)]

9. Симонова ЖГ, Мартусевич АК, Тарловская ЕИ. Функциональное состояние эндотелия у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и язвенной болезни гастродуоденальной зоны. *Медицинский Альманах*. 2013; 4 (28): 115–118. [Simonova ZhG, Martusevich AK, Tarlovskaya EI. Functional state of the endothelium in patients with a combination of ischemic heart disease and peptic ulcer of the gastroduodenal zone. *Medical Almanac*. 2013; 4 (28): 115 – 118. (In Russian)]

10. Pellicano R, Fagoonee S, Rizzetto M, Ponzetto A. Helicobacter pylori and coronary heart disease: which directions for future studies? *Critical Reviews in Microbiology*. 2003; 4 (29):351-359. DOI: 10.1080/74863874612

11. Kowalski M. Helicobacter pylori (*H. pylori*) infection in coronary artery disease: influence of *H. pylori* eradication on coronary artery lumen after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2001; 52(1): 3 – 31.

12. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2014; 7 (111): 7 – 79. [Recommendations for the treatment of stable ischemic heart disease. *Russian Cardiology Journal*. 2014; 7 (111): 7 – 79. (In Russian)]

13. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2010; (3): 5 – 26. [Diagnosis and treatment of hypertension. *Systemic Hypertension*. 2010; (3): 5 – 26. (In Russian)]

14. Приходько МН, Андреев КВ, Симонова ЖГ. Оценка клинико-функциональных параметров у больных стабильной стенокардией с сопутствующей гастродуоденальной патологией. *Вятский медицинский журнал*. 2016; (2): 23 – 26. [Prikhodko MN, Andreev KV, Simonova ZhG. Assessment of clinical and functional parameters in patients with stable angina with concomitant gastroduodenal pathology. *Vyatka Medical Journal*. 2016; (2): 23-26. (In Russian)]

15. Симонова ЖГ, Мартусевич АК, Тарловская ЕИ. Клинико-патогенетические аспекты течения ишемической болезни сердца в сочетании с язвенной болезнью. *Терапевтический архив*. 2014; (1): 33 – 36. [Simonova ZhG, Martusevich AK, Tarlovskaya EI. Clinical and pathogenetic aspects of the course of ischemic heart disease in combination with peptic ulcer. *Therapeutic Archive*. 2014; (1): 33-36. (In Russian)]

Сведения об авторах

Приходько Максим Николаевич, аспирант, Кировский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 610998, Кировская область, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112; тел.: +7(922)9154868; e-mail: pm.150291@yandex.ru

Приходько Любовь Олеговна, аспирант, Вятская государственная сельскохозяйственная академия; адрес: Российская Федерация, 610017, Кировская область, г. Киров, Октябрьский проспект, д. 133; тел.: +7(900)5221292; e-mail: Luba210493@yandex.ru

Трофимова Наталья Павловна, к.м.н., ассистент, Кировский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 610998, Кировская область, г. Киров, улица К. Маркса, д. 112; тел.: (8332)374820; e-mail: kf15@kirovgma.ru

Симонова Жанна Георгиевна, д.м.н., профессор, Кировский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 610998, Кировская область, г. Киров, улица К. Маркса, д. 112; тел.: +7(912)8201057, e-mail: simonova-kirov@rambler.ru

Author information

Maksim N. Prikhodko, Post-graduate, Kirov State Medical University; Address: 112, K. Marksa Str., Kirov region, Kirov, Russian Federation 610998; Phone: +7(922)9154868; e-mail: pm.150291@yandex.ru

Lubov O. Prikhodko, Post-graduate, Vyatka State Agricultural Academy; Address: 133, Octabrsky avenue, Kirov region, Kirov, Russian Federation 610017; Phone: +7(900)5221292; e-mail: Luba210493@yandex.ru

Nataly P. Trofimova, Cand.Med.Sci., assistant, Kirov State Medical University; Address: 112, K. Marksa Str., Kirov region, Kirov, Russian Federation 610998; Phone: (8332)374820, e-mail: kf15@kirovgma.ru

Zhanna G. Simonova, Dr.Med.Sci., Professor, Kirov State Medical University; Address: 112, K. Marksa Str., Kirov region, Kirov, Russian Federation 610998; Phone: +7(912)8201057 e-mail: simonova-kirov@rambler.ru

Поступила 17.10.2017 г.

Принята к печати 05.04.2018 г.

Received 17 October 2017

Accepted for publication 05 April 2018

© ЗУБКОВ Р. А., РАСУЛОВ Р. И., ЗАГАЙНОВ А. С., БАРЫШНИКОВ Е. С., ГОЛОДНИКОВ М. А.

УДК: 617-089.844

DOI: 10.20333/2500136-2018-4-89-93

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИЁМА UNCUT-ROUX ПРИ ГАСТРЭКТОМИИ

Р. А. Зубков¹, Р. И. Расулов¹, А. С. Загайнов², Е. С. Барышников², М. А. Голодников¹¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, Иркутск 664049, Российская Федерация²Областной онкологический диспансер, Иркутск 664035, Российская Федерация**Цель исследования.** Изучить возможность применения методики uncut-Roux у пациентов с распространенным раком желудка.**Материал и методы.** Всего в исследовании участвовало 269 человек, которые были разделены на 2 группы оперированных в ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» в 2010-2017 годах. В контрольную группу вошло 164 пациента. В этой группе накладывали стандартный эзофаго-энтероанастомоз на длинной петле с брауновским соустьем. В основную группу вошло 105 пациентов. В этой группе также накладывали стандартный эзофаго-энтероанастомоз на длинной петле с брауновским соустьем, однако после завершения реконструктивного этапа, выполняли методику uncut-Roux.**Результаты.** В контрольной группе осложнения развились у 19 пациентов, что составило 11,7 %. В основной группе осложненное течение было у 15 человек, что составило 14,4 %. В контрольной группе было два летальных исхода, послеоперационная летальность составила 1,2 %. В основной группе послеоперационная летальность составила 0,9 %. Частота рефлюкс-эзофагита в контрольной группе составила 56,8 %, в основной группе – 21,1 %. В контрольной группе 19 пациентов имели рефлюкс-эзофагит степени С и D.**Заключение.** Выполнение метода uncut-Roux позволяет значительно уменьшить количество и выраженность рефлюкс эзофагита, что, в свою очередь, значительно улучшает качество жизни.**Ключевые слова:** рак желудка, гастрэктомия, эзофагоэнтероанастомоз, реконструкция после гастрэктомии, рефлюкс-эзофагит.**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.**Для цитирования:** Зубков РА, Расулов РИ, Загайнов АС, Барышников ЕС, Голодников МА. Результаты применения приема uncut-Roux при гастрэктомии. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(4):89-93. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-89-93

RESULTS OF UNCUT ROUX APPLICATION AT GASTRECTOMY

R. A. Zubkov¹, R. I. Rasulov¹, A. S. Zagajnov², E. S. Baryshnikov², M. A. Golodnikov¹¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk 664049, Russian Federation.² Irkutsk Regional Cancer Center, Irkutsk 664035, Russian Federation.**The aim of the research** is to study the possibility of applying uncut Roux technique in patients with disseminated gastric cancer.**Material and methods.** 269 people participated in the study, who were divided into 2 groups, being operated on in State Budget Institution of Healthcare "Regional Oncological Clinic" in 2010-2017. Control group included 164 patients. In this group, standard esophagus-enteroanastomosis on a long loop with Brownian anastomosis was applied. The main group included 105 patients. In this group, standard esophagus enteroanastomosis on a long loop with a Brownian anastomosis was also applied, reconstructive stage was followed by application of uncut Roux technique.**Results.** In control group, 19 patients, which amounted to 11.7 %, had complications. In the main group, 15 people, which was 14.4 %, had complicated period. There were two lethal outcomes in control group, so postoperative mortality was 1.2 %. In the main group, postoperative mortality was 0.9 %. The frequency of reflux esophagitis in control group was 56.8 %, in the main group – 21.1 %. In the control group, 19 patients had reflux esophagitis of C and D degree.**Conclusion.** Application of uncut Roux technique can reduce the amount and severity of esophagitis reflux to a great extent, that, in turn, helps to improve the quality of life significantly.**Key words:** gastric cancer, gastrectomy, esophagoenteroanastomosis, reconstruction after gastrectomy, reflux-zofagit.**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.**Citation:** Zubkov RA, Rasulov RI, Zagajnov AS, Baryshnikov ES, Golodnikov MA. Results of uncut Roux application at gastrectomy. *Siberian Medical Review*. 2018;(4):89-93. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-89-93

Введение

Рак желудка остаётся серьёзной онкологической проблемой. Несмотря на широкое распространение таргетной терапии и очевидные успехи классической химиотерапии, лечение рака желудка не выходит за пределы хирургического фарватера. Если хирургическое лечение не позволило достичь выздоровления, остальные онкологические методы могут выполнять

только паллиативную миссию [1, 2]. Применение комплексных и комбинированных методов лечения не привело к значимым сдвигам в отдалённых результатах.

К сожалению, общая запущенность рака желудка в нашей стране достигает 52-54 %. Примерно половина больных, получающих радикальное хирургическое вмешательство имеют 3 или 4 стадию заболевания.

Наиболее распространенная операция — гастрэктомия. Метод реконструкции у больных с распространенным раком желудка должен быть максимально прост и легко выполним [3], так как в ближайшее после операции время может развиваться локальный или отдалённый рецидив, проявляющийся компрессией отводящей или приводящей петли тонкой кишки. Таким требованиям наиболее полно отвечает передиободочная эзофагоэюностомия на длинной петле с формированием брауновского соустья. Этот способ использовался нами в течение 12 лет. Формирование анастомоза выполнялось по «кулисной» методике М. И. Давыдова. Однако при наложении анастомоза на длинной петле, несмотря на протяженность приводящего отдела в 40-50 см, часто наблюдалось развитие тяжёлого рефлюкс-эзофагита, который, в свою очередь, значительно снижал качество жизни пациентов [4, 5, 6]. Значительное уменьшение выраженности рефлюкс-эзофагита даёт использование реконструкции на Ру-петле, а также различные варианты с формированием тонкокишечных резервуаров и включением в пассаж пищи двенадцатиперстной кишки [7, 8, 9]. В 1995 году была разработана упрощенная методика формирования Ру-петли тонкой кишки, которая получила название uncut-Roux [10, 11]. Она позволяла воспользоваться преимуществами пластики на Ру-петле, без усложнения этапа восстановления целостности пищеварительного тракта.

Таким образом, использование реконструкции по типу Roux-en-Y, а также формирование разнообразных резервуаров и редуоденизаций требует значительного усложнения реконструктивного этапа операции, что не желательно для пациентов с распространенным опухолевым процессом [12, 13, 14]. В то же время выполнение эзофаго-энтероанастомоза на длинной петле сопровождается тяжёлым рефлюкс-эзофагитом в послеоперационном периоде. В этой связи, в данной категории больных, в течение двух лет, нами был использован приём uncut-Roux лигатурным методом. Технически выполнение этого анастомоза аналогично эзофагоэюностомии на длинной петле по «кулисной» методике М. И. Давыдова. В качестве варианта формирования Roux петли, нами был выбран лигатурный метод, как наиболее простой.

Целью нашего исследования являлось изучение вопроса о возможности применения методики uncut-Roux у пациентов с распространенным раком желудка. Для этого нами были исследованы отдалённые результаты лечения у этой категории больных, в том числе и частота развития рефлюкс-эзофагита.

Материал и методы

Выполнение метода uncut-Roux проводили следующим образом: после мобилизации первой петли тощей кишки накладывали эзофаго-эюноанастомоз

на 40 см от дуодено-эюнального перехода по методике М. И. Давыдова. Затем на расстоянии 4-5 см дистальнее сформированного анастомоза перевязывали приводящую петлю тонкой кишки лигатурой (рис. 1). Впоследствии перитонизировали участок кишки с лигатурой отдельными серозно-мышечными швами (рис. 2).

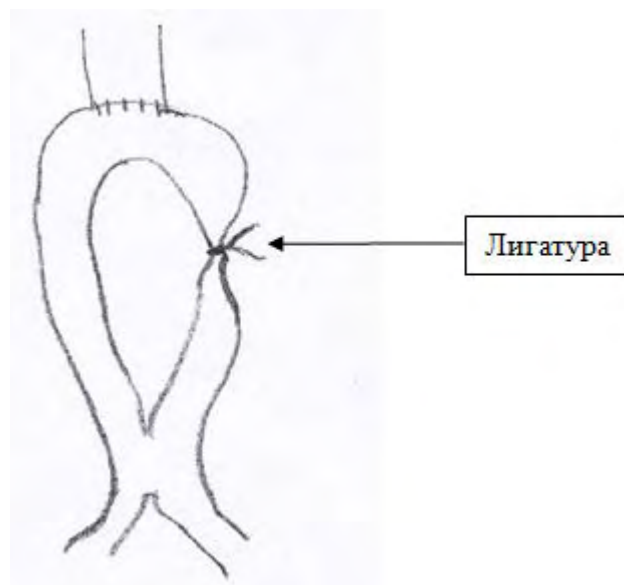


Рисунок 1. Лигатура на приводящей петле.
Figure 1. Ligature on adducting loop.

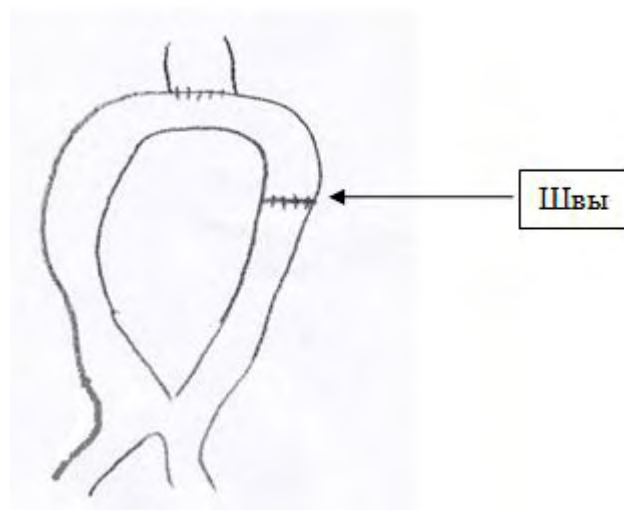


Рисунок 2. Перитонизация лигатуры на приводящей петле.
Figure 2. Peritonization of ligature on adducting loop.

В исследовании вошли пациенты после радикальной гастрэктомии, выполненной по поводу распространенного рака желудка. Пациенты с перитонеальной диссеминацией опухоли в исследование не включались. Всего в исследовании участвовало 269 человек, которые были разделены на 2 группы оперированных в ГБУЗ «Областной онкологический

диспансер» в 2010-2017 годах. В контрольную группу вошло 164 пациента. В этой группе накладывали стандартный эзофаго-энтероанастомоз на длинной петле с брауновским соустьем. В основную группу вошло 105 пациентов. В этой группе также накладывали стандартный эзофаго-энтероанастомоз на длинной петле с брауновским соустьем, однако после завершения реконструктивного этапа, выполняли метод uncut-Roux описанным способом.

Половозрастная характеристика и распределение по стадиям в обеих группах были сопоставимы. В контрольной группе мужчин и женщин было 93 и 71 соответственно, в основной группе – 61 и 44 соответственно. Средний возраст пациентов в контрольной группе $64,8 \pm 9,4$ лет, в основной группе $62,4 \pm 11,2$ лет. Значимых отличий по половозрастным показателям в исследуемых группах не было. Распределение по стадиям в обеих группах значимых отличий не имело и приведено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение в группах по стадии онкологического процесса

Distribution in groups on the basis of oncological process stage

Стадия онкологического процесса	Основная группа, абс (%)	Контрольная группа абс (%)	Вероятность ошибочного отклонения нулевой гипотезы
третья	64 (60,9)	97 (59,1)	$p > 0,05$
четвертая	41 (39,1)	67 (40,9)	$p > 0,05$
всего	105	164	

Непосредственные результаты хирургического лечения в обеих группах были сопоставимы. При сравнении групп ближайшем периоде оценивали послеоперационную летальность, длительность послеоперационного койко-дня и количество осложнений. В отдаленном периоде оценивали выраженность рефлюкс-эзофагита через 1 год при помощи оценки клинических данных и результатов ФГДС. Для оценки выраженности рефлюкс-эзофагита использовали Лос-Анджелесскую классификацию, таблица 2. Всем пациентам проводилось рентгенологическое исследование эзофагоэнтероанастомоза по классической технологии с пероральным контрастированием при помощи сульфата бария.

Статистическая обработка данных проведена при помощи пакета программ Statistica 6.0 компании StatSoft с применением методов непараметрической статистики. Для оценки количественных показателей применяли критерий Манна-Уитни. Для оценки различий качественных показателей использовали критерий хи-квадрат с поправкой Yates. При анализе четырёхпольных таблиц со значениями ожидаемого явления менее 5, использовали двусторонний точный критерий Фишера.

Таблица 2

Степень выраженности рефлюкс-эзофагита согласно Лос-Анджелесской классификации

Table 2

Degree of reflux esophagitis intensity according to Los Angeles classification

Степень выраженности рефлюкс-эзофагита	Эндоскопическая картина
Степень А	Одно (или более) поражение слизистой оболочки (эрозия или изъязвление) длиной менее 5 мм, ограниченное пределами складки слизистой оболочки.
Степень В	Одно (или более) поражение слизистой оболочки длиной более 5 мм, ограниченное пределами складки слизистой оболочки.
Степень С	Поражение слизистой оболочки распространяется на 2 и более складки слизистой оболочки, но занимает менее 75 % окружности пищевода.
Степень D	Поражение слизистой оболочки распространяется на 75 % и более окружности пищевода.

Для описания таких показателей как общая выживаемость и безрецидивная выживаемость пользовались актуаральными методами. Выживаемость оценивали при помощи медианы со стандартной ошибкой. Во всех случаях различия между группами считали значимыми при вероятности ошибочного отклонения нулевой гипотезы менее 0,05.

Результаты и обсуждение

В контрольной группе было два летальных исхода, послеоперационная летальность составила 1,2 %. В одном случае причиной летального исхода была тромбоэмболия лёгочной артерии, на 7-е сутки после операции, во втором случае – острая коронарная смерть на 2-е сутки послеоперационного периода. В основной группе послеоперационная летальность составила 0,9 % – умер 1 пациент на 5-е сутки послеоперационного периода, причина смерти – инфаркт миокарда. При оценке показателя послеоперационной летальности значимых отличий не выявлено, $p = 0,091$.

В контрольной группе осложнения развились у 19 пациентов, что составило 11,7 %. В основной группе осложненное течение было у 15 человек, что составило 14,4 %. По количеству осложнений статистических различий в группах не было, $p = 0,089$. Характер осложнений приведен в таблице 3.

Послеоперационный койко-день в контрольной группе составил $13,1 \pm 1,4$ койко-день. В основной группе $12,9 \pm 1,5$ койко-день. Значимых отличий по этому показателю не выявлено, $p = 0,095$. Таким образом, ни по одному из показателей течения послеоперационного периода не было значимых различий между контрольной и основной группами. Отсутствие раз-

личий в исследуемых группах, на наш взгляд, говорит о незначительном влиянии метода uncut-Roux на течение послеоперационного периода.

Таблица 3
Осложнения хирургического лечения

Table 3

Complications following surgical treatment

Осложнение	Основная группа, абс (%)	Контрольная группа, абс (%)
Несостоятельность анастомоза	1 (6,7)	1 (5,3)
Нагноение раны	3 (20)	4 (21)
Кишечная непроходимость	2 (13,3)	3 (15,7)
Острый панкреатит	7 (46,7)	9 (47,4)
Абсцесс брюшной полости	2 (13,3)	2 (10,6)
Всего	15 (100)	19 (100)

Медиана выживаемости в контрольной группе составила $18,3 \pm 1,4$ месяца. Медиана выживаемости в основной группе пока не достигнута. Исследование различий в кривых дожития между основной и контрольной группами не проводилось, так как на наш взгляд, выполнение метода uncut-Roux не влияет на результаты выживаемости.

За время наблюдения в основной группе ни в одном из 104 случаев не было отмечено случаев обструкции отводящей петли вследствие прогрессии рака желудка. Ни прогрессия канцероматоза, ни рецидив в отдалённых лимфоузлах, не дали сдавления отводящей петли. На наш взгляд, вероятность обструкции Y-петли анастомоза у больных с распространённым раком желудка невелика.

У всех пациентов выполнялось рентгенологическое исследование эзофагоэнтероанастомоза через 6 и 12 месяцев. При этом характер распространения бариевой смеси у пациентов с методом uncut-Roux, ничем не отличался от классических анастомозов на Ру-петле. На рисунке 3 представлена рентгенограмма больного через 12 месяцев после гастрэктомии с петлевым эзофагоэнтероанастомозом и методом uncut-Roux.

Оценку выраженности рефлюкс эзофагита проводили через 1 год после оперативного вмешательства по Лос-Анджелесской классификации. В контрольной группе выраженность рефлюкс-эзофагита была оценена у 132 пациентов, в основной группе у 91 больного.

Распределение пациентов по выраженности рефлюкс эзофагита в контрольной группе и основной группах было следующим, таблица 4.



Рисунок 3. Контрастная рентгенограмма пациента с uncut-Roux через 12 месяцев после операции

Figure 3. Patient's contrast X-ray in 12 months after uncut-Roux

Таблица 4
Выраженность рефлюкс-эзофагита в группах

Table 4

Reflux esophagitis intensity in groups

Степень рефлюкс-эзофагита	Основная группа, абс, (%)	Контрольная группа, абс, (%)	Критерий хи-квадрат Пирсона или критерий Фишера / p
Нет признаков	71 (78,89 $\pm$ 4,3)	57 (43,18 $\pm$ 4,31)	
Степень А	12 (13,33 $\pm$ 3,58)	35 (26,52 $\pm$ 3,84)	11,185 / p<0,001
Степень В	5 (5,56 $\pm$ 2,42)	21 (15,91 $\pm$ 3,18)	0,00098 / p<0,05
Степень С	2 (2,22 $\pm$ 1,55)	12 (9,09 $\pm$ 2,5)	0,00405 / p<0,05
Степень D	0	7 (5,3 $\pm$ 1,95)	0,00449 / p<0,05
Всего	90 (100)	132 (100)	

Анализ полученных данных проводили отдельно для каждой степени рефлюкс-эзофагита в сравнении с отсутствием признаков воспалительных изменений в пищеводе.

При сравнении полученных данных выявлены значимые (p<0,05) различия между контрольной и основной группами по всем степеням выраженности рефлюкс-эзофагита.

Частота рефлюкс-эзофагита в контрольной группе составила 56,8 %, в основной группе – 21,1 %. При этом в контрольной группе имеется значительное количество (19 пациентов) с выраженными воспалительными изменениями.

Заключение

На основании полученных данных мы сделали ряд выводов. Во-первых, выполнение маневра uncut-Roux у пациентов с распространённым раком желудка легко выполнимо и не сопровождается увеличением показателей осложнений и летальности. Во-вторых, выполнение приема uncut-Roux позволяет значительно уменьшить количество и выраженность рефлюкс эзофагита, что, в свою очередь, значительно улучшает качество жизни. В-третьих, выполнение маневра uncut-Roux ни в одном случае не сопровождалось обструкцией отводящей петли вследствие прогрессии опухолевого процесса. Таким образом метод uncut-Roux лигатурным способом может быть рекомендовано к широкому применению у пациентов с распространённым раком желудка.

Литература/References

1. Чиссов ВИ, Вашкамадзе ЛА, Бутенко АВ. Отдаленные результаты лечения больных раком желудка после выполнения комбинированных и расширенных операций. *Российский онкологический журнал*. 2000;(1):12-15. [Chissov VI, Vashkamadze LA, Butenko AV. Long-term results of treatment of patients with stomach cancer after combined and extended operations. *Russian Oncological Journal*. 2000;(1):12-15. (In Russian)]
2. Neugut AI, Hayek M, Howe G. Epidemiology of gastric cancer: *Seminars in Oncology*. 1995; (23):281-291.
3. Давыдов МИ, Туркин ИН, Давыдов ММ. Энциклопедия хирургии рака желудка. М.: Эксмо; 2011. 532 с. [Davydov MI, Turkin IN, Davydov MM. Encyclopedia of stomach cancer surgery. Moscow: EHksmo; 2011. 532 p. (In Russian)]
4. Cornelis JH, van de Velde, Koen CMJ. The Gastric Cancer Treatment Controversy. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;(21):12:2234-2236.
5. Pedrazzani C, Marrelli D, Rampone B, Stefano A, Corso G, Fotia G, Pinto E, Roviello F. Postoperative Complications and Functional Results After Subtotal Gastrectomy with Billroth II Reconstruction for Primary Gastric Cancer. *Digestive Diseases and Sciences*. 2007;(52):8:1757-1763.
6. Tu BN, Sarr MG, Kelly KA. Early clinical results with the uncut Roux reconstruction after gastrectomy: limitations of the stapling technique. *The American Journal of Surgery*. 1995;(170):262-4.
7. Ichiro U, Yoichi S, Yoshiyuki K, Yasuko N, Mitsutaka S, Syuhei, Ikuo Y, Toshihiko M, Kazuki I, Masahiro O. laparoscopy-assisted uncut Roux-en-Y operation after

distal gastrectomy for gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2005;(8):253-257.

8. Nakane Y, Michiura T, Inoue K, Iiyama H, Okumura S, Yamamichi K, Hioki K. A. A randomized clinical trial of pouch reconstruction after total gastrectomy for cancer: Which is the better technique, Roux-en-Y or interposition? *Hepatogastroenterology*. 2001;(48):903-907.

9. Nakane Y, Kanbara T, Michiura T, Inoue K, Iiyama H. Billroth I gastrectomy using a circular stapler to treat gastric cancer. *Surgery Today*. 2001; 31(1):90-2.

10. Allum WH, Griffin SM, Watson A, Colin-Jones D. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut*. 2002;(50):1:23

11. Morton JM, Lucktong TA, Trasti S, Farrell TM. Bovine pericardium buttress limits recanalization of the uncut Roux-en-Y in a porcine model. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2004;(8):127-31.

12. Montesani C, D'Amato A, Santella S, Pronio A, Giovannini C, Cristaldi M, Ribotta G. Billroth I versus Billroth II versus Roux-en-Y after subtotal gastrectomy. Prospective [correction of prespective] randomized study. *Hepatogastroenterology*. 2002; 49(47):1469-73

13. Mon RA, Cullen JJ. Standard Roux-en-Y gastrojejunostomy vs. "uncut" Roux-en-Y gastrojejunostomy: a matched cohort study. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2000;4(3):298-303.

14. Noh SM. Improvement of the Roux limb function using a new type of "uncut Roux" limb. *The American Journal of Surgery*. 2000;(180):37-40.

Сведения об авторах

Зубков Роман Александрович, к.м.н., ассистент, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования; адрес: Российская Федерация, 664049, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; тел.: +790227670098; e-mail: rzub@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7083-2695>

Расулов Родион Исмаилович, д.м.н., профессор, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования; адрес: Российская Федерация, 664049, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; тел.: + 9027658198; e-mail: gava2010@yandex.ru

Загайнов Александр Сергеевич, врач-хирург отделения абдоминальной онкологии, Областной онкологический диспансер; адрес: Российская Федерация, 664035 г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32; тел.: +79041510674; e-mail: allexw@yandex.ru

Барышников Евгений Сергеевич, к.м.н., врач-отделения абдоминальной онкологии, Областной онкологический диспансер; адрес: Российская Федерация, 664035 г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32; тел.: +79500699969; e-mail: ebarishnikov@yandex.ru

Голодников Михаил Андреевич, аспирант, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования; адрес: Российская Федерация, 664049, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; тел.: + 79643576811; e-mail: mgolodnikov@yandex.ru

Author information

Roman A. Zubkov, Cand.Med.Sci., Assistant, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education; Address: 100, Yubileyniy Mkr., Irkutsk, Russian Federation 664049; Phone: +790227670098; e-mail: rzub@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7083-2695>

Rodion I. Rasulov, Dr.Med.Sciences, Professor, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education; Address: 100, Yubileyniy Mkr., Irkutsk, Russian Federation 664049; Phone: + 9027658198; e-mail: gava2010@yandex.ru

Alexander S. Zagaynov, surgeon, Irkutsk Regional Cancer Center; Address: 32, Frunze Str. Irkutsk, Russian Federation 664035; Phone: +79041510674; e-mail: allexw@yandex.ru

Evgenij S. Baryshnikov, surgeon, Irkutsk Regional Cancer Center; Address: 32, Frunze Str. Irkutsk, Russian Federation 664035; Phone: +79500699969; e-mail: ebarishnikov@yandex.ru

Mikhail A. Golodnikov, graduate student, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education; Address: 100, Yubileyniy Mkr., Irkutsk, Russian Federation 664049; Phone: +79643576811; e-mail: mgolodnikov@yandex.ru

Поступила 14.02.2018 г.

Принята к печати 05.04.2018 г.

Received 12 February 2018

Accepted for publication 05 April 2018

© АНИЩЕНКО В. В., КОВГАН Ю. М., НАЛБАНДЯН А. Г., КИМ Д. А., НАЛБАНДЯН И. В.

УДК 616.329-009.12

DOI: 10.20333/2500136-2018-4-94-101

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЭЗОФАГОКАРДИОФУНДОПЛАСТИКИ ПРИ АХАЛАЗИИ КАРДИИ III–IV СТАДИИ

В. В. Анищенко^{1,2}, Ю. М. Ковган^{1,2}, А. Г. Налбандян³, Д. А. Ким^{1,2}, И. В. Налбандян³

¹ Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск 630091, Российская Федерация

² Дорожная клиническая больница на станции Новосибирск-Главный, Новосибирск 630003, Российская Федерация

³ Узловая больница на станции Белово, Белово 652632, Российская Федерация

Цель исследования. Оценка непосредственных и отдаленных результатов эзофагокардиофундопластики с фундопликацией по Хилл при ахалазии кардии III–IV стадии.

Материал и методы. Ретро- и проспективный анализ 51 случая ахалазии кардии III–IV стадии по результатам эндоскопии, рентгеноскопии, манометрии пищевода и гистологии слизистой пищевода. Статистическая обработка произведена с определением нормальности распределения. Сравнительный анализ – помощи критериев Вилкоксона и Фридмана. Результат. Длительность наблюдения за пациентами составила от 1 до 14 лет. Купирование дисфагии произошло в 92,16 % случаев. Появление гастроэзофагеального рефлюкса отмечено в 7,84 %. Из 5 (9,8 %) случаев рецидива дисфагии в четырех причинной явилось отсутствие перистальтики пищевода на фоне IV стадии. В одном случае – ввиду выраженного спаечного процесса в поддиафрагмальном пространстве. Пациент оперирован повторно в объеме адгезиолизиса и ослабления фундопликационной манжеты с хорошим эффектом. Восстановление проходимости пищевода подтверждено увеличением индекса массы тела пациентов: с $22,9 \pm 0,6$ до $24,7 \pm 0,6$. Продemonстрировано сокращение диаметра пищевода независимо от степени расширения пищевода до операции и длительности анамнеза болезни. Нормализация показателей давления покоя и остаточного давления нижнего пищеводного сфинктера. Случаев возникновения рака пищевода или летальных исходов не зарегистрировано.

Заключение. Эзофагокардиофундопластика с фундопликацией по Хилл продемонстрировала долгосрочный, стабильный результат по купированию дисфагии, даже в случае запущенных форм ахалазии кардии. Количество рецидивов дисфагии или возникновения гастроэзофагеального рефлюкса не превысил 10 % и не связан с техническими аспектами оперативного вмешательства. Это обстоятельство позволяет рекомендовать данную операцию в качестве альтернативы существующим кардиопластическим операциям, таким как миотомия по Геллеру и обезопасить пациента от выполнения экстирпации пищевода.

Ключевые слова: лапароскопическая хирургия, болезни пищевода, ахалазия кардии, ахалазия пищевода, кардиоспазм, дисфагия, кардиоластика.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Анищенко В.В., Ковган Ю.М., Налбандян А.Г., Ким Д.А., Налбандян И.В. Комплексная оценка результатов эзофагокардиофундопластики при ахалазии кардии III–IV стадии. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(4):94–101. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-94-101

COMPREHENSIVE ESTIMATION OF THE RESULTS OF ESOPHAGO-CARDIO-FUNDOPLASTICS IN STAGE III-IV ACHALASIA CARDIA

V. V. Anishchenko^{1,2}, Y. M. Kovgan^{1,2}, A. G. Nalbandyan³, D. A. Kim^{1,2}, I. V. Nalbandyan³

¹ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk 630091, Russian Federation

² Railway clinical hospital on the station Novosibirsk-Glavnyi, Novosibirsk 630003, Russian Federation

³ Nodal hospital on the station Belovo, Belovo 652632, Russian Federation

The aim of the research is evaluation of immediate and long-term results of esophago-cardio-fundoplastics with fundoplication according to Hill in stage III–IV achalasia cardia.

Material and methods. Retrospective and prospective analysis of 51 cases of stage III–IV achalasia cardia according to the results of endoscopy, fluoroscopy, esophagus manometry and histology of the esophageal mucosa. Statistical processing is performed to determine the norm of distribution. Comparative analysis is the assistance of Wilcoxon and Friedman criteria.

Results. The duration of patients monitoring varied from 1 and 14 years. The relief of dysphagia occurred in 92.16 % of cases. Gastroesophageal reflux appearance was noted in 7.84 %. The cause of recurrence of 4 case of dysphagia from 5 (9.8 %) was the absence of peristalsis of the esophagus under stage IV. In one case, it happened due to evident adhesive process in the subdiaphragmatic space. The patient was reoperated in the volume of adhesiolysis and the weakening of the fundoplication cuff with good effect. Restoration of esophagus patency is confirmed by the increase in patients' body mass index from 22.9 ± 0.6 to 24.7 ± 0.6 . The reduction of esophagus diameter, independently from the degree of esophagus expansion prior to surgery and the duration of history of the disease was demonstrated. Normalization of the resting pressure and residual pressure of the lower esophageal sphincter were noted. Cases of esophageal cancer or lethal outcomes were not reported.

Conclusion. Esophago-cardio-fundoplastics with fundoplication according to Hill has demonstrated long-term, stable result in dysphagia relief, even in cases with advanced forms of cardiac achalasia. The number of dysphagia relapses or gastroesophageal reflux occurrence did not exceed 10% and is not related to the technical aspects of surgery. This circumstance makes it possible to recommend this operation as an alternative one to the existing cardioplastic operations, such as Heller myelotomy and to secure a patient against esophagus extirpation.

Key words: laparoscopic surgery, esophagus diseases, achalasia cardia, esophagus achalasia, cardiospasm, dysphagia, cardioplasty.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Anishchenko VV, Kovgan YM, Nalbandyan AG, Kim DA, Nalbandyan IV. Comprehensive estimation of the results of esophago-cardio-fundoplastics in stage III-IV achalasia cardia. *Siberian Medical Review*. 2018;(4):94-101. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-94-101

Введение

Ахалазия кардии (АК) – хроническое доброкачественное идиопатическое медленно прогрессирующее нервно-мышечное заболевание пищевода, заключающееся в стойком нарушении рефлекса раскрытия кардии в ответ на акт глотания и ее постоянного гипертонуса, а также в развитии нарушения перистальтической функции грудного отдела пищевода (от дискоординации до практически полного ее отсутствия) и, как следствие, проявляющееся как функциональной, так и механической непроходимостью пищевода [1-4].

Средняя частота возникновения АК – 0,3-1,63 случаев на 100000 человек в год [1, 3, 5, 6]. У взрослых АК встречается с одинаковой частотой среди обоих полов, но с незначительно большей долей у мужчин. Также нет различий по расовой принадлежности, хотя в старшей возрастной группе число случаев заболевания среди представителей европеоидной расы несколько увеличивается [1, 5, 7].

АК занимает от 3 до 20 % всей патологии пищевода и занимает третье место, как причина дисфагии после кардиоэзофагеального рака и ожоговых стриктур пищевода, а также четвертое место в структуре патологии пищевода после грыж пищеводного отверстия диафрагмы. В структуре нейромышечных заболеваний пищевода АК является наиболее распространенной и определяется у 4,5 % всех пациентов с явлениями дисфагии в отделениях хирургии гастроэнтерологического профиля [8, 9].

Для АК характерна поздняя обращаемость пациентов за квалифицированной медицинской помощью – в среднем от 5 до 10 лет. Эта особенность в значительной мере характеризует тот факт, что около 60 % пациентов поступают с запущенной стадией болезни [10, 11].

Патогенез заболевания характеризуется появлением хронического неспецифического воспаления мышечной оболочки пищевода с повреждением и последующей утратой ганглионарных клеток и фиброзом нервов мышечной оболочки на фоне воздействия неизвестного агента у генетически предрасположенных людей [1, 7, 12-16]. В результате развивается патологическая тетрада классических симптомов АК: гипертонус нижнего пищеводного сфинктера (НПС), отсутствие рефлекторного раскрытия кардии, угнетение перистальтики пищевода и повышение давления тела пищевода [12].

Трудности в выборе наилучшего оперативного метода лечения АК обусловлены тем, что она опре-

делена как причина возникновения аденокарциномы и плоскоклеточного рака пищевода в 3 % случаях [1, 7, 8, 9, 17, 18]. В связи с этим также установлено, что вероятность развития карциномы на фоне АК, увеличивается от 8 до 50 раз в сравнении с популяцией здоровых людей [7, 18, 19, 20]. В случае же IV стадии, в соответствии с классификацией Б. В. Петровского (1957 г.), бытует мнение, что пищевод, в таких условиях, утрачивает способности к минимально эффективному клиренсу, перерастягивается и, даже при качественно выполненной операции по устранению нижнего блока, задерживает в своем просвете огромное количество содержимого и, соответственно, кислых продуктов жизнедеятельности бактерий [21, 22]. По этим соображениям многие хирурги предпочитают экстирпацию пищевода при АК IV стадии или неоднократном неэффективном лечении III стадии [1, 7, 23, 24].

Идея анастомотических кардиопластик зародилась еще в начале 20 века [13, 21, 25]. Наиболее известные из них – это операция Венделя (1910 г.), Гейровски (1913 г.), Грэндаля (1916 г.). Суть их заключалась в формировании «обходного» анастомоза между пищеводом и дном желудка, минуя спазмированную кардию. Наилучший результат по устранению дисфагии показала операция Грэндаля, которая отличается от других, перечисленных выше, созданием U-образного анастомоза с рассечением кардии [13, 21, 25]. В связи с тем, что данная операция первоначально выполнялась без какой-либо антирефлюксной методики, показывая прекрасный результат по нивелированию дисфагии, осложнялась возникновением тяжелейшего рефлюкса с исходом в язвы, кровотечения и стриктуры пищевода [5, 13, 21, 25]. Данные осложнения ухудшали качество жизни пациентов еще больше, чем имевшаяся до этого дисфагия, в связи с чем от этой операции постепенно было решено отказаться в пользу кардиомиотомии по Геллеру [1, 6].

С другой стороны, кардиомиотомия по Геллеру показывает невысокую эффективность при IV стадии АК. Техническая трудоемкость выполнения полноценной миотомии сопровождается высоким риском перфорации слизистой во время разделения мышечных волокон пищевода или несостоятельностью стенки пищевода в периоперационном периоде. Отсутствие выверенных рекомендаций о достаточной длине миотомического разреза на пищеводе и желудке, а также необходимость выполнения более расширенной мобилизации абдоминальной части пищевода также увеличивают риск интраоперационных ослож-

нений, в том числе и травмы возвратных нервов. При анализе причин неудовлетворительных результатов после выполнения лапароскопической миотомии обозначены: недостаточная миотомия (33 %), рубцевание миотомного разреза (27 %), соскальзывание фундопликационной манжетки (13 %), сдавление пищевода манжеткой (7 %), а также сочетание рубцевания миотомии с ее неполным выполнением (20 %). Так, по данным иностранных публикаций, хороший результат после лапароскопической миотомии наблюдается у пациентов с I-III стадией АК в 90 %, а при IV стадией – только в 50 % [3].

Таким образом, целью данного исследования стало показать результаты лечения пациентов с АК III-IV стадии после выполнения лапароскопической эзофагокардиофундопластики (ЭКФП), дополненной частичной фундопликацией по Хиллу.

Материал и методы

Работа выполнена на базе первого хирургического отделения Гастроэнтерологического центра Негосударственного учреждения здравоохранения «Дорожная клиническая больница на станции Новосибирск-Главный» Открытого акционерного общества «Российские железные дороги». В исследование вошли 51 пациент с диагнозом АК III-IV стадии, которые находились на лечении в период с 2002 по 2015 года, и которым была выполнена операция лапароскопическая ЭКФП с неполной фундопликацией по Хиллу.

Выполнен анализ историй болезни пациентов, а также повторные инструментальные исследования в 21 случае в разные сроки после операции: фиброгастроуденоскопия (ФГДС) с биопсией, рентген-контрастное исследование пищевода и желудка, манометрия пищевода и НПС, а при возникновении клинической картины гастроэзофагеального рефлюкса также рН-метрия пищевода и желудка. По данным рентгеноскопии оценивалась ширина пищевода в наибольшем месте при максимальном заполнении последнего контрастным веществом. Манометрически регистрировались давление покоя и остаточное давление НПС. Также в 39 случаях выполнена серия гистологических исследований слизистой пищевода на предмет контроля за степенью воспаления или тяжести дисплазии.

Операция лапароскопическая ЭКФП проводится под тотальной внутривенной анестезией с искусственной вентиляцией легких. После наложения пневмоперитонеума (10-12 мм рт. ст.) производится расстановка пяти лапароскопических портов в стандартных точках для работы на кардии. Параумбиликально 10-ти мм троакар для лапароскопа, эпигастрально 10-ти мм порт непосредственно под мечевидным отростком на 1 см правее срединной линии для печеночного ретрак-

тора, два 5-ти мм порта: в левом подреберье по среднеключичной линии и в эпигастральной области на 1-2 см правее срединной линии и на 5-6 см выше пупочного кольца. И в левом мезогастрii 12 мм троакар располагается левее на 3-4 см срединной линии и выше пупочного кольца на 5-6 см. Далее выполняется мобилизация всего удерживающего аппарата абдоминального отдела пищевода и пищеводно-желудочного перехода, путем пересечения: пищеводно-диафрагмальной, диафрагмально-кардиальной и диафрагмально-фундальной связок. Вместе с этим выполняется мобилизация малой кривизны и дна желудка с сохранением основных стволов блуждающих нервов. После этого пересекается желудочно-селезеночная связка с несколькими короткими желудочными сосудами. Этим достигается «подвижность» дна желудка, что дает доступ к левой ножке диафрагмы, желудочно-поджелудочной и желудочно-селезеночной связкам. По итогу выполненного объема приемов пищевод мобилизуется на протяжении 5-6 см и максимально низводится в брюшную полость. Следующим этапом прошивается нить-турникет через область пищеводно-желудочного перехода и проводится вокруг пищевода таким образом, чтобы при его тракции создавалось максимальное низведение в каудальном направлении. Затем на передней стенке желудка в непосредственной близости от зоны кардии (3-4 см) выполняют разрез передней стенки желудка каутерным крючком диаметром около 1,5-2 см и электроотсосом эвакуируют содержимое. Через данное отверстие вводится 60-ти мм линейный сшивающий аппарат с рассекателем. При одновременной тракции за нить-держалку бранши сшивающего аппарата продвигаются максимально высоко, так что нить находится между ними и позволяет одновременно сформировать наиболее длинный анастомоз между пищеводом и дном желудка. Следующим обязательным пунктом проводится визуальный осмотр линии анастомоза на предмет кровотечения и при необходимости выполняется гемостаз. Далее выполняется ушивание гастротомического отверстия непрерывным швом проленовой нитью 3/0. После чего операция завершается выполнением передней неполной фундопликации типа Хилл непрерывным проленовым швом.

Полученные количественные данные обработаны при помощи программы SPSS Statistics 16.0. Неранговые показатели, подчиняющиеся нормальному распределению, характеризовались выборочной средней величиной $\bar{X}$ – , стандартной ошибкой выборочной средней – $S_{\bar{x}}$. При непараметрическом распределении параметров рассчитывали медиану – Me. Сравнительный анализ результатов двух групп проводился при помощи непараметрического U критерия Манна-Уитни для независимых выборок. Динамическое сравнение связанных выборок, измеряемых в двух разных

условиях, проводилось при помощи Т критерия Вилкоксона. Динамическое сравнение связанных выборок, измеряемых в более чем трех разных условиях, проводилось при помощи χ^2 критерия Фридмана.

Результаты и обсуждение

За период с 2002 по 2015 гг. выполнено 51 вмешательство. Среди пациентов 24 (47,1 %) составили мужчины и 27 (52,9 %) – женщины. Возраст пациентов составил от 19 до 76 лет, $\bar{X} \pm S_{\bar{x}} = 40,7 \pm 1,9$ лет. В соответствии с классификацией АК Б. В. Петровского пациентов с III стадией было 27 человек (52,94 %), с IV стадией – 24 (47,06 %).

На момент окончания исследования в 2016 году прошло от 1 до 14 лет после проведенного первичного хирургического лечения, $Me = 7,5$ лет, $\bar{X} \pm S_{\bar{x}} = 6,0 \pm 0,5$ лет. Длительность анамнеза болезни до поступления в стационар для оперативного вмешательства составила от 1 до 27 лет, $Me = 14$ лет, $\bar{X} \pm S_{\bar{x}} = 5,8 \pm 0,8$ лет. Длительность госпитализации пациентов составила от 4 до 25 дней, $Me = 14,5$ дней (табл. 1).

Таблица 1
Длительность нахождения пациентов в стационаре

Length of patients' stay in a hospital

	До операции	После операции	Общий койко-день
Длительность нахождения, $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$, сут	2,8 $\pm$ 0,3	7,4 $\pm$ 0,4	10,4 $\pm$ 0,6

Длительность оперативного вмешательства составила от 35 до 125 минут, $Me = 80$ минут, $\bar{X} \pm S_{\bar{x}} = 71,5 \pm 3,6$ минут. В раннем послеоперационном периоде 7-ми пациентам (13,73 %) потребовалось нахождение в анестезиолого-реанимационном отделении (АРО) на 1 сутки для динамического наблюдения в связи с сопутствующей кардиологической патологии. Только 2 пациента (3,92 %) находились в АРО в течение 4 суток. В первом случае в ранние часы после операции диагностировано желудочное кровотечение из зоны сформированного анастомоза. Была выполнена релапароскопия, гастротомия, хирургический гемостаз. Во втором случае у пациента на третьи сутки после первичной операции был диагностирован распространенный перитонит, несостоятельность швов передней стенки желудка. Была выполнена лапаротомия, ушивание зоны несостоятельности, санация, дренирование брюшной полости. Данные осложнения привели к удлинению послеоперационного койко-дня до 20 и 19 соответственно, но не потребовали дополнительных инвазивных вмешательств и не имели отрицательных последствий для здоровья пациентов. Летальных исходов не было.

Регистрация индекса массы тела (ИМТ) проводилась по данным историй болезни, а также по дополнительным вопросам из опросников на момент окончания исследования в 2016 году (табл. 2).

Таблица 2
ИМТ пациентов до выполнения ЭКФП и на момент окончания исследования

Table 2
Patients' body mass index before esophago-cardio-fundoplastics and at the end of the study

	До операции	В конце исследования
ИМТ (вес/рост ²), $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	22,9 $\pm$ 0,6	24,7 $\pm$ 0,6

Примечание: $T_{эмп} = 141$, $T_{кр} < 336$ для $n = 43$, следовательно $T_{эмп}$ находится в зоне значимости при $p < 0,05$.

Note: $T_{amp} = 141$, $T_{kr} < 336$ for $n = 43$, hence T_{amp} is in significance range for $p < 0.05$.

Рентгенологическое обследование проводилось до операции, в день выписки из стационара, через 6 месяцев после операции и на момент окончания исследования в 2016 году (табл. 3).

Таблица 3
Динамика изменения диаметр пищевода по данным рентгеноскопии

Table 3
Dynamics of changes in esophagus diameter according to fluoroscopy

	До операции	После операции	Через 6 месяцев	В конце исследования
III стадия, $n = 27$, $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	4,9 $\pm$ 0,1	3,2 $\pm$ 0,1	2,7 $\pm$ 0,1	2,5 $\pm$ 0,1
IV стадия, $n = 24$, $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	8,2 $\pm$ 0,4	4,8 $\pm$ 0,2	3,1 $\pm$ 0,2	2,9 $\pm$ 0,1

Примечание: *для III стадии $\chi^2_{эмп} = 53,02$, $\chi^2_{кр} > 40,1$ для $n = 27$, следовательно $\chi^2_{эмп}$ находится в зоне значимости $p < 0,05$;

**для IV стадии $\chi^2_{эмп} = 58,08$, $\chi^2_{кр} > 36,4$ для $n = 24$, следовательно $\chi^2_{эмп}$ находится в зоне значимости $p < 0,05$.

Note: *for stage III, $\chi^2_{amp} = 53.02$, $\chi^2_{kr} > 40.1$ for $n = 27$, hence, χ^2_{amp} is in significance range $p < 0.05$;

**for the IV stage, $\chi^2_{amp} = 58.08$, $\chi^2_{kr} > 36.4$ for $n = 24$, hence, χ^2_{amp} is in significance range $p < 0.05$.

Манометрическое исследование проводилось до оперативного вмешательства, через неделю после

операции и на момент окончания исследования (от 1 до 3 лет после ЭКФП) (табл. 4).

Таблица 4
Манометрические показатели работы НПС

Table 4
Manometric parameters of the LES work

n=21	До операции	После операции	В конце исследования
Давление покоя НПС, $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$, мм. рт. ст.	63,6±1,3	20,1±1,2	21,1±0,8
Остаточное давление НПС, $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$, мм. рт. ст.	27,9±1,2	6,5±0,4	5,2±0,3

Примечание: *давление покоя НПС $\chi^2_{кр} = 9,8$, $\chi^2_{кр} > 5,991$ для $n=21$, следовательно $\chi^2_{эмп}$ находится в зоне значимости $p < 0,05$;

**остаточное давление НПС $\chi^2_{эмп} = 34,93$, $\chi^2_{кр} > 5,991$ для $n = 21$, следовательно $\chi^2_{эмп}$ находится в зоне значимости $p < 0,05$.

Note: * the resting pressure of LES is $\chi^2_{кр} = 9.8$, $\chi^2_{кр} > 5.991$ for $n = 21$, hence $\chi^2_{эмп}$ is in significance range $p < 0.05$;

** the residual pressure of the LES is $\chi^2_{эмп} = 34.93$, $\chi^2_{кр} > 5.991$ for $n = 21$, hence $\chi^2_{эмп}$ is in significance range $p < 0.05$.

В отдаленном послеоперационном периоде клинические проявления гастроэзофагеального рефлюкса зарегистрированы у 4 пациентов (7,84 %). Трое из них – это пациенты из ретроспективной части исследования и контакт с ними поддерживался по почте или по телефону. От контрольного осмотра и проведения инструментальных исследований пациенты отказались в связи с невыраженностью, по их словам, данной жалобы. Постоянный прием 20 мг омепразола 2 раза в день за 30 минут до еды полностью купировал данные симптомы. Оставшийся 1 пациент вошел в проспективную часть исследования. Жалобы на изжогу и жжение за грудиной возникли через примерно 3 месяца после выполнения ЭКФП. Он был обследован в объеме рентгеноскопии и ФГДС с биопсией – данных за несостоятельность фундопликационной манжеты выявлено не было, тогда как диаметр пищевода сократился практически в 2 раза. В соответствии с Лос-Анджелеской классификацией у пациента выявлена D степень рефлюкс-эзофагита. Наличие гастроэзофагеального рефлюкса подтверждено суточной рН-метрией пищевода и ему был назначен постоянный прием 40 мг пантопразола 2 раза в день за 30 минут до еды, после чего пациент отмечал единичные рецидивы рефлюкса, которые также контролировались ситуационным приемом антацидных препаратов (альмагель, гевискон). Также у двоих пациентов, которые не предъявляли никаких жалоб, на контрольном эн-

доскопическом исследовании выявлены проявления рефлюкс-эзофагита, соответствующие степени А и В. Им был назначен ситуационный прием ИПП с хорошим клиническим и эндоскопическим эффектом.

Явления дисфагии в отдаленном послеоперационном периоде возникли у 5 пациентов (9,8 %). Все пациенты были обследованы в объеме ФГДС, рентгеноскопии пищевода и манометрии. Четверо из них (7,84 %) – это пациенты с IV стадией АК. Они предъявляли жалобы на задержку твердой пищи в проекции пищевода, за грудиной, которые разрешались приемом около 300-400 мл холодной воды. Рентгенологически задержки контраста в связи с гипертонусом НПС выявлено не было.

Всем пациентам данной группы была выполнена баллонная дилатация пищеводно-желудочного перехода по схеме 2,5-3-3,5 см, без какого-либо значимого клинического эффекта. Было отмечено, что баллон диаметром 3,5 см полностью свободно раскрывался в области НПС без характерной рентгенологической «тали» или возникновения болевого синдрома. Таким образом, анатомической причины задержки прохождения пищевого комка или контраста через зону анастомоза обнаружено не было. Эзофагоманометрия выявила выраженные нарушения работы пищевода и отсутствие первичных и вторичных перистальтических сокращений, при нормальных показателях давления покоя и остаточного давления НПС.

Оставшийся из этой группы 1 пациент (1,96 %) изначально имел III стадию АК. Пациент был выписан через 5 дней с полностью восстановленным пассажем по пищеводу и полным купированием явлений дисфагии. Через 10 месяцев после того, как ему была сделана ЭКФП пациент обратился вновь с клинической картиной рецидива дисфагии. При рентгенологическом исследовании выявлена стриктура области пищеводно-желудочного перехода, которая была подтверждена эндоскопически. Пациенту выполнена баллонная дилатация пищеводно-желудочного перехода по схеме 2,5-3-3,5 см через сутки с хорошим клиническим эффектом по разрешению дисфагии. Однако через 22 месяца пациент вновь обратился с прежними жалобами, которые были оценены визуализирующими методами исследования. Было принято решение выполнить пациенту лапароскопическую ревизию области кардии, во время которой был выявлен грубый спаечный перипроцесс в поддиафрагмальном пространстве, полностью деформирующий пищевод и зону анастомоза. После выполнения мобилизации стало ясно, что стриктуру области пищеводно-желудочного анастомоза в первую очередь поддерживает рубцовый процесс, вовлекающий, по большей части, ножки диафрагмы. Было решено выполнить разделение ножек диафрагмы позади пищевода. Следующим

этапом выполнена миотомия по передней фундопликационной манжете с целью ее послабления. Через 7 дней, после купирования послеоперационного отека, у пациента полностью нормализовался транзит твердой и жидкой пищи по пищеводу.

Гистологическое исследование было выполнено в 51 случае (100 %) у пациентов до операции и в 39 случаях (76,47 %) после операции. Среди обследованных пациентов после операции не было выявлено ни одного случая дисплазии средней или тяжелой степени. Из 39 обследованных пациентов у 27 (69,23 %) человек гистологически верифицирован эзофагит минимальной степени активности, у 12 (30,77 %) – умеренной активности, включая 1 пациента (2,56 %) с грибковым эзофагитом и 1 пациента (2,56 %) с выраженным эзофагитом на фоне гастроэзофагеального рефлюкса. Микотическое поражение пищевода было выявлено у 1 пациента с АК IV стадии через 12 месяцев после операции, который обратился с явлениями дисфагии, в связи с выраженным нарушением перистальтики тела пищевода. Ему был рекомендован прием флуконазола 400 мг по 4 капсулы 10 дней. У пациента, с выявленным клинически рефлюксом после ЭКФП и диагностированной на гастроскопии D степенью гастроэзофагеального рефлюкса, гистологически имелся выраженный хронический эзофагит средней степени активности.

Заключение

1. ЭКФП может быть выполнена в 100 % случаев независимо от стадии АК и степени расширения пищевода, а также выраженности периэзофагеального воспаления.

2. Техническая простота исполнения и четкая подконтрольность действий позволяет рекомендовать ее в качестве операции выбора в случае АК в противопоставление миотомии Геллера.

3. ЭКФП обеспечивает долгосрочный результат по устранению дисфагии, а дополнение конструкции фундопликацией по типу Хилла – минимальный процент возникновения гастроэзофагеального рефлюкса и, соответственно, изжоги.

4. ЭКФП обеспечивает хороший клиренс пищевода независимо от стадии болезни и степени расширения пищевода.

5. Сокращение диаметра пищевода до субнормальных показателей доказано посредством динамического мониторинга рентгенологической картины в разные сроки после операции. Данный факт толкает к пересмотру старого понятия стадийности АК взамен понятия степени.

6. ЭКФП эффективна при S-образной девиации пищевода на фоне терминальной стадии. Но в отдельных случаях, когда перистальтическая функция грудного отдела пищевода абсолютно неэффективна и это

подтверждено манометрическими данными, а также имеется соответствующая картина тяжелой дисфагии и регургитации, необходимо выполнение экстирпации пищевода.

7. Доказана нормализация манометрических показателей работы НПС после ЭКФП независимо от степени расширения пищевода, длительности анамнеза болезни и длительности послеоперационного периода.

8. Доказано статистически значимое увеличение ИМТ, что подтверждает отсутствие дисфагии и нормализацию пассажа пищи через пищевод.

9. На протяжении всего исследования не зарегистрировано ни одного случая рака у пациентов после выполнения ЭКФП, что подтверждено гистологически. Это обстоятельство также ставит под сомнение бытующее мнение о высоком риске возникновения рака пищевода даже после успешно выполненной кардиопластической операции и необходимости выполнения экстирпации пищевода при АК IV стадии.

Литература/ References

1. Stefanidis D, Richardson W, Farrell TM, Kohn GP, Augenstein V, Fanelli RD. SAGES guidelines for the surgical treatment of esophageal achalasia. *Surgical Endoscopy*. 2012;26(2):296-311. DOI: 10.1007/s00464-011-2017-2
2. Евсютина ЮВ, Сторонова ОА, Трухманов АС, Ивашкин ВТ. Ахалазия кардии: современные представления об этиологии, патогенезе, клинической картине и диагностике. *Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*. 2014;6:4-12. [Yevsyutina YV, Storonova OA, Trukhmanov AS, Ivashkin VT. Cardiac achalasia: modern concepts about etiology, pathogenesis, clinical presentation and diagnostics. *The Russian Journal of Gastroenterology Hepatology Coloproctology*. 2014;(6):4-12. (In Russian)]
3. Campos GM, Vittinghoff E, Rabl C, Takata M, Gadenstätter M, Lin F, Ciovia R. Endoscopic and surgical treatments for achalasia: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Surgery*. 2009;249(1):45-57. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31818e43ab
4. Шотт АВ, Петрашевич ИС, Парфенов АФ. Ахалазия пищевода и кардиоспазм: понятие, дифференциальная диагностика, вариант лечения. *Здоровье и хранение*. 2013;(6):55-57. [Shott AV, Petrashevich IS, Parfenov AF. Esophageal achalasia and cardiospasm: concept, differential diagnosis, treatment option. *Healthcare*. 2013;(6):55-57. (In Russian)]
5. Woods YL, Carey FA. Pathology and histology of the oesophagus and stomach. *Surgery*. 2014;32(11):575-580. DOI: 10.1016/j.mpsur.2014.09.004
6. Черноусов АФ, Хоробрых ТВ, Ветшев ФП, Мелентьев АА, Осминин СВ. Ахалазия кардии и кардиоспазм – современные принципы лечения. *Анналы хи-*

- рургии. 2012;(3):5-10. [Chernousov AF, Chorobrich TV, Vetshev FP, Melentjev AA, Osminin SV. Esophageal achalasia and cardiospasm – modern principles of treatment. *Annals of Surgery*. 2012;(3):5-10. (In Russian)]
7. Vaezi MF, Pandolfino JE, Vela MF. ACG clinical guideline: diagnosis and management of achalasia. *American Journal of Gastroenterology*. 2013;108(8):1238-49. DOI: 10.1038/ajg.2013.196
8. Ивашкин ВТ, Трухманов АС, Годжелло ЭА, Маев ИВ, Евсютина ЮВ, Лапина ТЛ, Сторонова ОА. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ахалазии кардии и кардиоспазма. *Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*. 2016;26(4):36-54. [Ivashkin VT, Trukhmanov AS, Godjello EA, Maev IV, Yevsyutina YV, Lapina TL, Storonova OA. Diagnosis and treatment of cardiac achalasia and cardiospasm: guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology Hepatology Coloproctology*. 2016;26(4):36-54. (In Russian)]
9. Enestvedt BK, Williams JL, Sonnenberg A. Epidemiology and Practice Patterns of Achalasia in a Large Multi-Center Database. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2011;33(11):1209-14. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04655.x
10. Низамходжаев ЗМ, Лигай РЕ, Бекчанов ХН, Мирзакулов АГ, Отажанов ДМ. Отдаленные результаты и осложнения кардиодилатации у больных с кардиоспазмом и ахалазией кардии. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2012;5(1):110-113. [Nizamhodjaev ZM, Ligay RE, Bekchanov HN, Mirzakulov AG, Atadjanov DM. Long-term results and complications of cardiodilatation in patients with achalasia. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2012;5(1):110-113. (In Russian)]
11. Francis DL, Katzka DA. Achalasia: update on the disease and its treatment. *Gastroenterology*. 2010;369-74. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.06.024
12. Galey KM, Wilshire CL, Niebisch S, Jones CE, Raymond DP, Litle VR, Watson TJ, Peters JH. Atypical variants of classic achalasia are common and currently under-recognized: a study of prevalence and clinical features. *Journal of the American College of Surgeons*. 2011; 213(1): 155-61. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.02.008
13. Payne WS. Heller's contribution to the surgical treatment of achalasia of the esophagus. *Annals of Thoracic Surgery*. 1989;48(6):876-81.
14. Rohof WO, Salvador R, Annese V, Bruley des Varannes S, Chaussade S, Costantini M, Elizalde JI, Gaudric M, Smout AJ, Tack J, Busch OR, Zaninotto G, Boeckxstaens GE. Outcomes of treatment for achalasia depend on manometric subtype. *Gastroenterology*. 2013;144(4):718-25. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.12.027
15. Woltman TA, Pellegrini CA, Oeslschlanger BK. Achalasia. *Surgical Clinics of North America*. 2005;85(3):483-93.
16. Eckardt AJ, Eckardt VF. Current clinical approach to achalasia. *World Journal of Gastroenterology*. 2009;15(32):3969–3975. DOI: 10.3748/wjg.15.3969
17. Eckardt VF, Hoischen T, Bernhard G. Life expectancy, complications, and causes of death in patients with achalasia: results of a 33-year follow-up. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2008;20(10):956-60. DOI: 10.1097/MEG.0b013e3282fbf5e5
18. Eckardt AJ, Eckardt VF. Editorial: Cancer surveillance in achalasia: better late than never? *American Journal of Gastroenterology*. 2010;105(10):2150-2. DOI: 10.1038/ajg.2010.257
19. Leeuwenburgh I, Scholten P, Alderliesten J, Tilanus HW, Looman CW, Steijgerberg EW, Kuipers EJ. Long-term esophageal cancer risk in patients with primary achalasia: a prospective study. *American Journal of Gastroenterology*. 2010;105(10):2144-9. DOI: 10.1038/ajg.2010.263
20. Minami H, Yamaguchi N, Matsushima K, Akazawa Y, Ohnita K, Takeshima F, Nakayama T, Hayashi T, Inoue H, Nakao K, Isomoto H. Improvement of endocytoscopic findings after per oral endoscopic myotomy (POEM) in esophageal achalasia; does POEM reduce the risk of developing esophageal carcinoma? Per oral endoscopic myotomy, endocytoscopy and carcinogenesis. *BMC Gastroenterology*. 2013;(13):22. DOI: 10.1186/1471-230X-13-22
21. Богопольский ПМ, Балалыкин ДА, Абакумов ММ, Кабанова СА. К истории хирургического лечения кардиоспазма в России в XX веке. *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. 2012;3:88-94. [Bogopolskiy PM, Balalikin DA, Abakumov MM, Kabanov SA. The history of the surgical treatment of cardiospasm in Russia in the twentieth century. *Herald of Surgical Gastroenterology*. 2012;(3):88-94. (In Russian)]
22. Seng-Kee Chuah, Chien-Hua Chiu, Wei-Chen Tai, Jyong-Hong Lee, Hung-I Lu, Chi-Sin Changchien, Ping-Huei Tseng, Keng-Liang Wu. Current status in the treatment options for esophageal achalasia. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(33): 5421–5429. DOI: 10.3748/wjg.v19.i33.5421
23. Devaney EJ, Lannettoni MD, Orringer MB, Marshall B. Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2001;72(3):854-8. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975\(01\)02890-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975(01)02890-9)
24. Molena D, Yang SC. Surgical Management of End-Stage Achalasia. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2012;24(1):19-26. DOI: 10.1053/j.semtcvs.2012.01.015
25. Карпущенко ЕГ, Овчинников ДВ. Продольная эзофагокардиомиотомия: 100 лет в клинической

практике. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2014;2(46):237-241. [Karpushenko EG, Ovchinnikov DV. Longitudinal esophagocardiomyotomy: 100 years in clinical practice. *Vestnik of the Russian Military Medical Academy*. 2014;2(46):237-241. (In Russian)]

Сведения об авторах

Анищенко Владимир Владимирович, д.м.н., профессор, Новосибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, д. 52; тел.: +7(383)222-32-04; Дорожная клиническая больница на станции Новосибирск-Главный; адрес: Российская Федерация, 630003, г. Новосибирск, ул. Владимировский спуск, д. 2а; тел.: +7(383)229-32-73; e-mail: AVV1110@yandex.ru;

Ковган Юлий Михайлович, аспирант, Новосибирский Государственный Медицинский Университет; адрес: Российская Федерация, 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, д. 52; тел.: +7(383)222-32-04; врач хирург, Дорожная клиническая больница на станции Новосибирск-Главный; адрес: Российская Федерация, 630003, г. Новосибирск, ул. Владимировский спуск, д. 2а; тел.: +7(383)229-32-73; e-mail: kovgan_julius@inbox.ru;

Налбандян Альберт Георгиевич, к.м.н., заведующий отделением, Узловая больница на станции Белово; адрес: Российская Федерация, 652632, г. Белово, ул. 3-й микрорайон, д. 124; тел.: +7(38452)926-75; e-mail: dr.Nalbandyan@yandex.ru;

Ким Денис Александрович, аспирант, Новосибирский Государственный Медицинский Университет; адрес: Российская Федерация, 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, д. 52; тел.: +7(383)222-32-04; врач хирург, Дорожная клиническая больница на станции Новосибирск-Главный; адрес: Российская Федерация, 630003, г. Новосибирск, ул. Владимировский спуск, д. 2а; тел.: +7(383)229-32-73; e-mail: dk_im@mail.ru;

Налбандян Инна Викторовна, заведующий отделением, Узловая больница на станции Белово; адрес: Российская Федерация, 652632, г. Белово, ул. 3-й микрорайон, д. 124; тел.: +7(38452)926-75; e-mail: nalbandyan.inna@yandex.ru;

Author information

Vladimir V. Anishchenko, Dr.Med.Sci, Professor, Novosibirsk State Medical University; Address:52, Krasny Prospect Str., Novosibirsk, Russian Federation 630091; Phone: +7(383)2223204; Railway clinical hospital on the station Novosibirsk-Glavny; Address:2a, Vladimirovskiy spusk Str., Novosibirsk, Russian Federation 630003; Phone: +7(383)2293273; e-mail: AVV1110@yandex.ru

Yuliy M. Kovgan, Post-graduate student, Novosibirsk State Medical University; Address:52, Krasny Prospect Str., Novosibirsk, Russian Federation 630091; Phone: +7(383)222-32-04; surgeon, Railway clinical hospital on the station Novosibirsk-Glavny; Address:2a, Vladimirovskiy spusk Str., Novosibirsk, Russian Federation 630003; Phone: +7(383)2293273; e-mail: kovgan_julius@inbox.ru

Albert G. Nalbandyan, Cand.Med.Sci, Head of the Department, Nodal hospital on the station Belovo, Address: 124, 3d mikrorajon Str., Belovo, Russian Federation 652632; Phone: +7(38452)926-75; e-mail: dr.Nalbandyan@yandex.ru

Denis A. Kim, Post-graduate student, Novosibirsk State Medical University; Address:52, Krasny Prospect Str, Novosibirsk, Russian Federation 630091; Phone: +7(383)22232-04; surgeon, Railway clinical hospital on the station Novosibirsk-Glavny; Address:2a, Vladimirovskiy spusk Str., Novosibirsk, Russian Federation 630003; Phone: +7(383)2293273; e-mail: dk_im@mail.ru;

Inna V. Nalbandyan, Head of the Department, Nodal hospital on the station Belovo, Address: 124, 3d mikrorajon Str., Belovo, Russian Federation 652632; Phone: +7(38452)92675; e-mail: nalbandyan.inna@yandex.ru

Поступила 16.05.2017 г.
Принята к печати 05.04.2018 г.

Received 16 May 2017
Accepted for publication 05 April 2018



Случаи из практики / Cases from practice

© ГЛАДКИХ Н. Н., СВЯЗОВ Е. А., ЗАВАДОВСКИЙ К. В., БАЕВ А. Е., ГОРЛОВА А. А., ВАСИЛЬЦЕВА О. Я., БОЩЕНКО А. А.

УДК 616-007-053.1-616.132.2

DOI: 10.20333/2500136-2018-4-102-106

ОТХОЖДЕНИЕ ПЕРЕДНЕЙ НИСХОДЯЩЕЙ АРТЕРИИ ОТ ЛЕГОЧНОГО СТВОЛА У ПОЖИЛОЙ ЖЕНЩИНЫ. ВОЗМОЖНОСТИ ВИЗУАЛИЗАЦИИ

Н. Н. Гладких, Е. А. Связов, К. В. Завадовский, А. Е. Баев, А. А. Горлова, О. Я. Васильцева, А. А. Бощенко

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск 634012, Российская Федерация

Резюме. Описан клинический случай аномального отхождения передней нисходящей артерии от легочного ствола (синдром ALCAPA) у пожилой женщины. Особенностью представленного клинического случая является манифестация врожденного порока сердца в пожилом возрасте. Клинические проявления ишемической болезни сердца, наличие факторов риска позволили, в первую очередь, предположить наличие значимого коронарного атеросклероза. Тем не менее, данные современных визуализирующих технологий свидетельствуют о возможности диагностики аномалии коронарной артерии и у пожилых пациентов. В описании и обсуждении клинического случая указаны особенности трансторакальной визуализации коронарных артерий с определением направления и скорости кровотока по магистральным коронарным артериям и межкоронарным анастомозам, а также значимость проведения мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий в выявлении «взрослого» типа синдрома ALCAPA.

Ключевые слова: врожденный порок сердца, трансторакальное ультразвуковое исследование коронарных артерий, деформация миокарда, аномальное отхождение левой коронарной артерии от легочного ствола, взрослый тип, мультиспиральная компьютерная томография.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Гладких НН, Связов ЕА, Завадовский КВ, Баев АЕ, Горлова АА, Васильцева ОЯ., Бощенко АА. Отхождение передней нисходящей артерии от легочного ствола у пожилой женщины. Возможности визуализации. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(4):102-106. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-102-106

ANOMALOUS ORIGIN OF ANTERIOR DESCENDING ARTERY FROM PULMONARY ARTERY IN AN ELDERLY WOMAN. VISUALIZATION POSSIBILITIES

N. N. Gladkikh, E. A. Svyazov, K. V. Zavadovsky, A. E. Baev, A. A. Gorlova, O. Ya. Vasil'tseva, A. A. Boshchenko

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

Abstract. A clinical case of anomalous origin of anterior descending artery from pulmonary artery (ALCAPA syndrome) in an elderly woman is described. A peculiar feature of the presented clinical case is congenital heart disease manifestation in the elderly age. Clinical manifestations of coronary heart disease, risk factors allowed, first of all, to assume the presence of significant coronary atherosclerosis. Nevertheless, the data of modern visualization technologies indicate the possibility of diagnosing coronary artery anomaly in elderly patients. In the description and discussion of the clinical case, there are features of coronary arteries transthoracic visualization with determination of the direction and the velocity of blood flow along the main coronary arteries and intercoronary anastomoses, as well as the importance of conducting multispiral computer tomography of coronary arteries in order to identify "adult" type of ALCAPA syndrome.

Key words: Congenital heart disease, transthoracic ultrasound study of coronary arteries, Strain, ALCAPA, adult type, multispiral computer tomography.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Gladkikh NN, Svyazov EA, Zavadovsky KV, Baev AE, Gorlova AA, Vasil'tseva OYa, Boshchenko AA. Anomalous origin of anterior descending artery from pulmonary artery in an elderly woman. Visualization possibilities. *Siberian Medical Review*. 2018;(4):102-106. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-102-106

Введение

Аномальное отхождение левой коронарной артерии (ЛКА) (Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery - ALCAPA), или синдром Бланда-Уайта-Гарланда, - это врожденный порок сердца, характеризующийся расположением устья ЛКА на одной из стенок легочного ствола, в результате чего формируется лево-правое шунтирование крови и нарушение перфузии миокарда левого желудочка (ЛЖ)

[1]. Частота встречаемости данной патологии составляет 1 случай на 300000 новорожденных и около 0,5 % всех врожденных пороков сердца [2]. Смертность достигает более чем 90 % [3] в течение первого года жизни в связи с развитием инфаркта миокарда, внезапной сердечной смерти, сердечной недостаточности. В редких случаях заболевание манифестирует в более позднем возрасте и классифицируется как «взрослый» тип порока. Данные литературы о синдроме

ALCAPA у взрослых, и особенно пожилых пациентов ограничены небольшим количеством публикаций [4]. Наличие аномалии отхождения коронарной артерии (КА) является потенциальной причиной внезапной сердечной смерти у взрослых. Своевременная диагностика и лечение этой патологии, несмотря на длительно бессимптомное течение и редкую ее встречаемость, имеют первостепенное значение [3].

Описание клинического случая

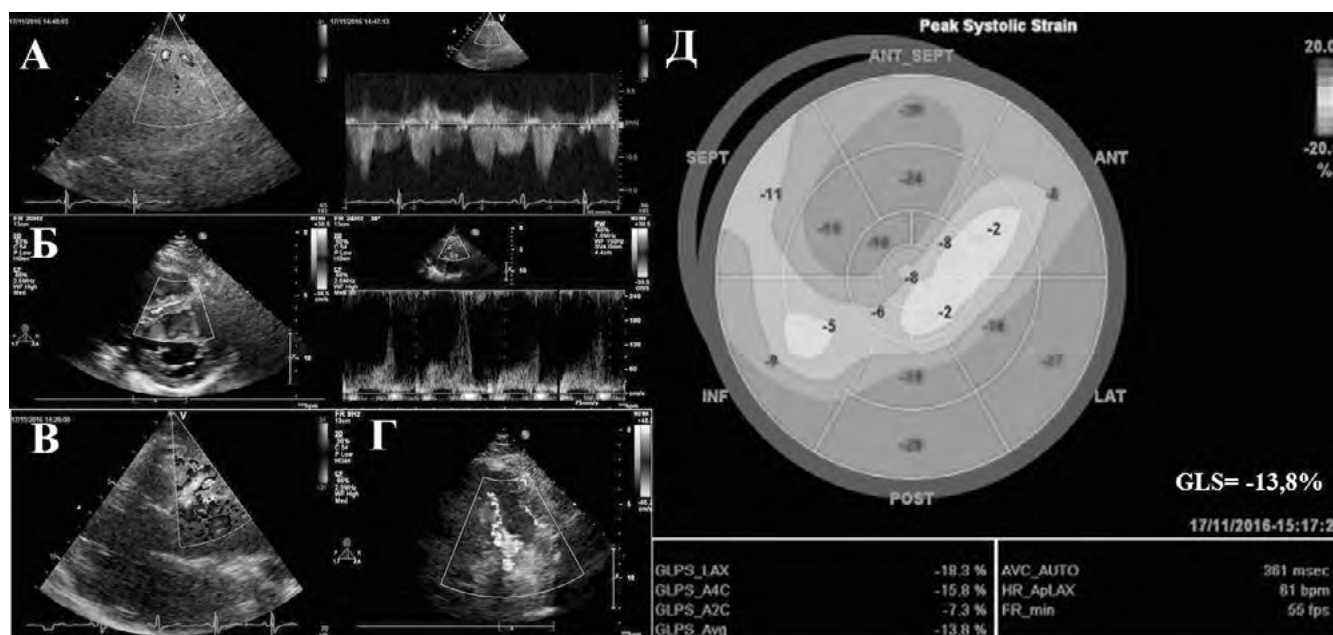
Пациентка С. 64 лет госпитализирована в ноябре 2016 г. с жалобами на давящие боли за грудиной при физической нагрузке (при подъеме по лестнице на 2-й этаж и быстрой ходьбе), купирующиеся в покое через 5-7 минут либо после использования изокет-спрея через 1-2 минуты, с потребностью в приеме нитратов короткого действия 3 и более раз в сутки, одышку, приступы неритмичного сердцебиения. Из анамнеза: повышение АД впервые выявлено в 2000 г., до 2016 г. гипотензивные средства (лизиноприл 5 мг, амлодипин 2,5-5 мг) принимала эпизодически (весна, осень); дебют болей в груди – с июля 2016 г. (4 месяца назад) во время поездки в автобусе; боль купировалась самопроизвольно через 10-15 минут. При обращении в поликлинику был рекомендован регулярный прием гипотензивных средств (лизиноприл 5 мг, амлодипин 5 мг), к терапии добавлен изокет-спрей по требованию, триметазадin 35 мг/ 2 раза в день, динамическое наблюдение. В течение последующих месяцев ухудшение самочувствия в виде учащения давящих болей за грудиной, снижения толерантности к физической нагрузке, появления одышки и учащенного сердцебиения при увеличении интенсивности физической нагрузки. Повторно обратилась к кардиологу, рекомендована госпитализация для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики лечения. Семейный анамнез не отягощен. Беременности протекали благоприятно, двое самостоятельных родов без осложнений. Менопауза с 48 лет. Курение, злоупотребление алкоголем отрицает. В 2012 г. была выполнена стандартная эхокардиография (ЭхоКГ), по данным которой выявлен косой узкий дефект в мышечной части межжелудочковой перегородки (МЖП) без значимого сброса, дополнительное обследование по этому поводу не проводили. В период настоящей госпитализации объективный статус соответствует возрастной норме. Индекс массы тела 24,7 кг/м², окружность талии 74 см; АД 130/80 мм рт. ст., пульс 60/мин. Лабораторные данные без отклонений. Дислипидемии нет (общий холестерин 3,6 ммоль/л, триглицериды 1,6 ммоль/л), глюкоза сыворотки натощак 5,2 ммоль/л. Электрокардиограмма (ЭКГ) от 16.11.2016 г. – синусовый ритм, нарушения реполяризации боковой стенки ЛЖ в виде депрессии сегмента ST менее 1 мм в отведениях V5-V6. Ультразвуковое исследование сонных

артерий: утолщение комплекса интима-медиа до 0,9 мм, атеросклеротическая бляшка в бифуркации общей сонной артерии справа, стенозирующая просвет на 20 %. Трансторакальная ЭхоКГ от 16.11.2016 г.: дилатация предсердий, равномерное утолщение МЖП (до 10,8 мм), фракция выброса ЛЖ 67 %, уплотнение створок аортального и митрального клапанов, центральная аортальная регургитация 1 степени; умеренная легочная гипертензия (систолическое давление в правом желудочке 48 мм рт. ст.); доплерографические признаки окклюзии проксимального сегмента передней нисходящей артерии (ПНА) с ретроградным заполнением ПНА через множественные септальные коллатерали из бассейна правой коронарной артерии (ПКА), выраженное компенсаторное расширение ПКА; снижение глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении до -13,8 %. Дефект МЖП не подтвержден. Стресс-ЭхоКГ с чреспищеводной электрокардиостимуляцией от 18.11.2016 г.: проба положительная по ЭКГ и ЭхоКГ критериям – при введении электрода увеличение ЧСС до 90 ударов в минуту, косонисходящая депрессия ST в отведениях V5-V6 до 1,5 мм, гипокинезия апикальных и средних сегментов передней и боковой стенок ЛЖ. Инвазивная коронарная ангиография (КАГ) от 21.11.2016 г.: атеросклероза КА не выявлено, устье ПНА отходит от легочного ствола и сообщается через коллатерали с ПКА. Мультиспиральная компьютерная томография КА (МСКТ-ангиография) от 23.11.2016 г.: аномальное отхождение ПНА от легочного ствола, взрослый тип. 11.12.2016 г. проведено оперативное лечение: перемещение устья ПНА из легочной артерии в аорту, пластика заднего синуса легочного ствола заплатой из ксеноперикарда. Послеоперационный период протекал благоприятно.

Обсуждение клинического случая

Особенностью представленного клинического случая является манифестация врожденного порока сердца в пожилом возрасте. Клинические проявления, характерные для ишемической болезни сердца, наличие факторов риска позволили, в первую очередь, предположить наличие значимого коронарного атеросклероза. Тем не менее, данные современных визуализирующих технологий свидетельствуют о возможности диагностики врожденной патологии КА и у пожилых пациентов.

Субклиническая ишемия миокарда была подтверждена при стресс-ЭхоКГ. Однако снижение глобальной деформации миокарда ЛЖ в продольном направлении до -13,8 % (рис. 1Д) и по окружности до -11,5 % уже в покое позволило выявить нарушение контрактильности ЛЖ. При этом значимо была нарушена продольная деформация в средних и верхушечных сегментах передней и нижней стенок ЛЖ, в



Примечание: Визуализация дистального сегмента (А) и септальной ветви (Б) ПНА, расширенной ПКА (В), извитых коллатеральных ветвей (Г). Деформация миокарда ЛЖ в продольном направлении, GLS= -13,8% (Д).

Note: Visualization of distal segment (A) and septal branch (Б) of anterior descending artery, enlarged anterior coronary artery (В), tortuous collateral branches (Г). LV myocardium deformation in longitudinal direction, GLS = -13.8% (Д).

Рисунок 1. Данные трансторакальной эхокардиографии.

Figure 1. Data on transthoracic echocardiography.

базальном задне-перегородочном сегменте ЛЖ (рис. 1Д).

Х. Iriart et al. ранее описали снижение продольной деформации передне-боковых сегментов ЛЖ как признак субклинической ишемии у 13-тилетнего пациента с синдромом ALCAPA через 48 часов после остановки сердца и дефибрилляции [4].

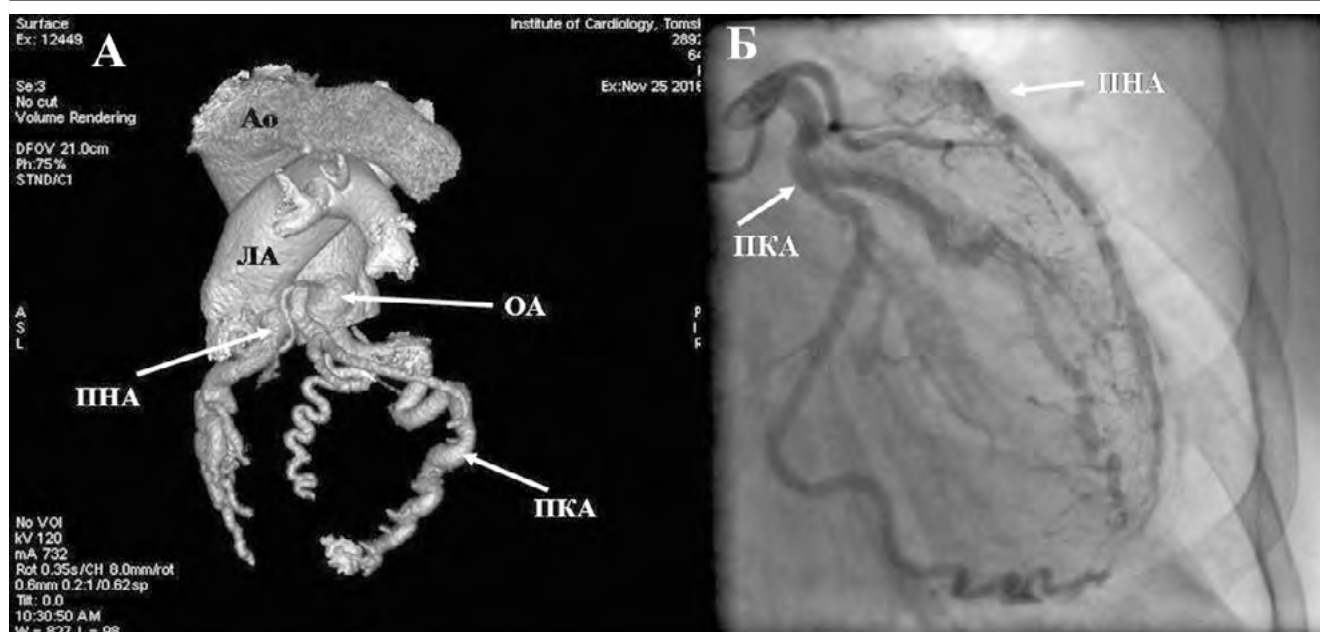
При ЭхоКГ у больной зарегистрирован ретроградный систоло-диастолический кровоток в дистальном сегменте ПНА (рис. 1А), что является чувствительным и специфичным доплерографическим признаком окклюзии артерии [5]. Кроме того, визуализированы множественные извитые септальные ветви ПНА, в которых также регистрировался ретроградный кровоток (рис. 1Б). Ранее этот признак был описан как маркер интрамиокардиального коллатерального заполнения, свидетельствующий об окклюзии ПНА на проксимальном уровне [5].

По данным W. Li et al., у пациентов с аномальным отхождением ЛКА от легочного ствола проксимальный отдел ПКА может быть успешно визуализирован из парастернальной позиции по короткой оси в режиме ЦДК [6]. Действительно, мы обнаружили значительную дилатацию и извитость ПКА (рис. 1В) и коллатералей (рис. 1Г).

Диаметр устья ПКА достигал 7,6 мм, что было позднее подтверждено данными МСКТ-ангиографии (рис. 2А).

В ПКА отмечались значительно более высокие, чем в норме, скорости кровотока: систолические - максимальная 94 см/с средняя 70 см/с, интегральная 19,1 см, диастолические - максимальная 50 см/с, средняя 38 см/с, интегральная 18,1 см. В септальных коллатералях скорости кровотока также превышали нормальные значения. Это свидетельствовало о повышенной нагрузке на ПКА [5], которая обеспечивает кровоснабжение бассейнов двух артерий. Интересной особенностью при этом была регистрация более высокой скорости в систолу, чем в диастолу. Данный феномен ранее был описан Drinkovic 'N et al., а также F. Ghaderi et al. [2, 7], как уникальный для синдрома ALCAPA [7].

Объяснение подобным изменениям КА при ЭхоКГ можно найти в работе J. E. Edwards, описавшего основные фазы кровотока, характерные для «взрослого» типа синдрома ALCAPA [8]. Постепенное снижение давления в легочном стволе относительно системного давления в аорте в постнатальном периоде приводит к формированию ретроградного потока в ЛКА и стимулирует развитие хороших межкоронарных анастомозов [1]. J. E. Edwards также было обнаружено, что при синдроме ALCAPA и ЛКА, и ПКА, значительно дилатированы и извиты [8]. Следует отметить, что расширенные коллатерали в режиме ЦДК визуально могли имитировать мышечный дефект МЖП, предполагавшийся на этапе амбулаторного обследования.



Примечание: А- трехмерная реконструкция магистральных сосудов; Б- Инвазивная коронарная ангиография. Примечание: Ао-аорта, ЛА - легочная артерия, ОА - огибающая артерия.

Note: A – three-dimensional reconstruction of great vessels; Б – invasive coronary angiography. Note: Ao – aorta, ЛА – pulmonary artery, ОА – circumflex artery.

Рисунок 2. Данные ангиографических исследований.

Figure 2. Data on angiographic studies.

Однако дифференцировать эти состояния помогла регистрация кровотока в режиме импульсно-волнового доплеровского исследования: был выявлен характерный для КА систоло-диастолический кровоток, а не высокоскоростной шунтирующий поток, как при дефекте МЖП [6].

К сожалению, при ЭхоКГ нам не удалось выявить устье ПНА, отходящей от ЛА, и с полной уверенностью диагностировать синдром АЛСАРА неинвазивно. По данным ряда авторов, при ЭхоКГ из парастернальной позиции по короткой оси ЛЖ может быть успешно выявлен ретроградный кровоток в проксимальном сегменте ЛКА, впадающий в легочный ствол [6]. В нашем случае огибающая артерия (ОА) самостоятельно отходила от левого синуса Вальсальвы, а устье ПНА располагалось на задне-левой стенке ЛА, при этом проксимальные сегменты ПНА и ОА были расположены близко и шли параллельно (рис. 2А). Вероятно, подобная анатомия магистральных КА послужила ограничением в нашем исследовании, создавая трудности прямой визуализации устья и проксимального сегмента ПНА.

Диагноз аномального отхождения ПНА от ЛА в данном клиническом случае был установлен по данным инвазивной КАГ, основанием для которой послужила типичная стенокардия у пациентки пожилого возраста (претестовая вероятность ишемической болезни сердца 58 %), наличие доказанной ишемии

миокарда в зоне кровоснабжения ПНА и доплерографические признаки окклюзии ПНА. При КАГ коронарного атеросклероза выявлено не было (рис. 2Б). Наиболее информативными для выявления аномалий КА в настоящее время являются МСКТ-ангиография и магнитно-резонансная томография [3, 9, 10]. В нашем случае МСКТ-ангиография была выполнена после КАГ для уточнения топологии устья ПНА.

Заключение

Трансторакальная ЭхоКГ позволяет предположить, а в ряде случаев выявить аномальное отхождение ЛКА от легочного ствола. Следует обращать внимание на расширенное устье ПКА, которое хорошо поддается визуализации, а также дилатацию и извитость коллатералей в режиме ЦДК. Импульсно-волновой режим обязателен при оценке, так как позволяет определить направление кровотока, как в ПКА, так и в коллатералях и дистальном сегменте ПНА. При наличии ретроградного кровотока в дистальном сегменте и септальной ветви ПНА, в совокупности с преобладанием систолической скорости кровотока над диастолической в устье ПКА, ее расширением и извитостью следует провести прицельное обследование для выявления аномального отхождения ПНА от легочного ствола. МСКТ-ангиография обладает преимуществами перед инвазивной КАГ в диагностике синдрома АЛСАРА, так как позволяет достоверно визуализировать устье аномально расположенной ар-

терии, анатомию коронарных сосудов, выполнить моделирование сердца для определения хирургической тактики.

Литература / References

1. Алекси-Месхишвили ВВ, Плотникова ЛР. Отхождение коронарных артерий от легочной артерии. *Кардиология*. 1974; (9): 132-140 [Alexi-Meskishvili VV, Plotnikova LR. Anomalous Origin of The Coronary Arteries From The Pulmonary Artery. *Kardiologiya*. 1974; (9): 132-140. (In Russian)]
2. Drinkovic' N, Margetic E, S'malcelj A, Brida V. Echocardiographic Diagnosis Of Anomalous Origin Of The Left Coronary Artery From The Pulmonary Artery. *European Journal of Echocardiography*. 2008; 9: 309-310.
3. Iriart X, Jalal Z, Derval N, Latrabe V, Thambo J-B. Two-Dimensional Strain As A Marker Of Subclinical Anterior Ischaemia In Anomaly Of Left Coronary Artery Arising From Pulmonary Artery. *European Journal of Echocardiography*. 2009; (10): 732-735. DOI:10.1093/ejehocardiography/jep0705.
4. Peña E, Nguyen ET, Merchant N, Dennie C. ALCA-PA Syndrome: Not Just a Pediatric Disease. *Radiographics*. 2009; (29):553-565. DOI: 10.1148/rg.292085059
5. Yau JM, Singh R, Halpern EJ, Fishman D. Anomalous Origin Of The Left Coronary Artery From The Pulmonary Artery In Adults: A Comprehensive Review Of 151 Adult Cases And A New Diagnosis In a 53-Year Old Woman. *Clinical Cardiology*. 2011; (34): 204-210. DOI:1002/clc.20848
6. Борщенко АА, Врублевский АВ, Карпов РС. Трансторакальное ультразвуковое исследование магистральных коронарных артерий. Томск: STT; 2015. 240 с. [Boshchenko AA, Vrublevsky AV, Karpov RS. Transthoracic Ultrasound Study Of The Main Coronary Arteries. Tomsk: STT. 2015. 240 p. (In Russian)]
7. Li W, Henein M, Gatzoulis MG. Echocardiography In Adult Congenital Heart Disease. Springer-Verlag. London. 2007; 185 p. DOI: 10.1007/978-1-84628-816-6
8. Ghaderi F, Gholoobi A, Moeinipour A. Unique Echocardiographic Markers of Anomalous Origin Of The Left Coronary Artery From The Pulmonary Artery (ALCAPA) In The Adult. *Echocardiography*. 2014; (31):E13-E15. DOI: 10.1111/echo.12378
9. Edwards JE. The Direction Of Blood Flow In Coronary Arteries Arising From The Pulmonary Trunk. *Circulation*. 1964; (XXIX): 163-166. DOI: 10.1161/01.cir.29.2.163
10. Джураева НМ, Икрамов АИ, Зулина ТА, Пирназаров ММ, Максудов МФ. Аномальное отхождение

левой коронарной артерии от ствола легочной артерии: оценка роли КТ-ангиографии сердца (клиническое наблюдение). *Медицинская визуализация*. 2016; (5): 36-42. [Djuraeva NM, Ikramov AI, Zulina TA, Pirnazarov MM, Maksudov MF. Coronary Computed Tomographic Angiography Valuation Role in Anomalous Left Coronary Artery From the Pulmonary Artery (Clinical Observation). *Medical Visualization*. 2016; (5): 36-42. (In Russian)]

Сведения об авторах

Гладких Наталья Николаевна, к.м.н., Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, д.111 а.; тел.: 8(3822)555620; e-mail: gladikh100@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7161-4622>

Связов Евгений Александрович, врач сердечно-сосудистый хирург, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, д.111 а.; тел.: 8(3822)555620; e-mail: svyazov.evgenii@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0486-3212>

Завадовский Константин Валерьевич, д.м.н., Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, д.111 а.; тел.: 8(3822)565830; e-mail: Konstz@cardio-tomsk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1513-8614>

Баев Андрей Евгеньевич, к.м.н., Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, д.111 а.; тел.: 8(3822)565830; e-mail: stent111@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8308-6254>

Горлова Анастасия Андреевна, аспирант, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, д.111 а.; тел.: 8(3822)565830; e-mail: angorlova@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9527-567X>

Васильева Оксана Ярославна, д.м.н., старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, д.111 а.; тел.: 8(3822)565830; e-mail: vasilitseva@cardio-tomsk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2932-3159>

Бощенко Алла Александровна, д.м.н., старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, д.111 а.; тел.: 8(3822)565830; e-mail: bosh@cardio-tomsk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6009-0253>

Author information

Natalia N. Gladikh, Cand.Med.Sci., Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center; Address: 111a, Kievskaya Str., Tomsk, Russian Federation 634012; Phone: 8(3822)555620; e-mail: gladikh100@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7161-4622>

Evgenii A. Svyazov, cardiovascular surgeon, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center; Address: 111a, Kievskaya Str., Tomsk, Russian Federation 634012; Phone: 8(3822)555620; e-mail: svyazov.evgenii@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0486-3212>

Konstantin V. Zavadovsky, Dr.Med.Sci., Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center; Address: 111a, Kievskaya Str., Tomsk, Russian Federation 634012; Phone: (3822)565830; e-mail: konstz@cardio-tomsk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1513-8614>

Andrei E. Baev, Cand.Med.Sci., Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center; Address: 111a, Kievskaya Str., Tomsk, Russian Federation 634012; Phone: (3822)565830; e-mail: stent111@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8308-6254>

Anastasiya A. Gorlova, graduate student, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center; Address: 111a, Kievskaya Str., Tomsk, Russian Federation 634012; Phone: (3822) 565830; e-mail: angorlova@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9527-567X>

Oksana Y. Vasilitseva, Dr.Med.Sci., Assistant professor, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center; Address: 111a, Kievskaya Str., Tomsk, Russian Federation 634012; Phone: (3822)565830; e-mail: vasilitseva@cardio-tomsk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2932-3159>

Alla A. Boshchenko, Dr.Med.Sci., Assistant professor, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center; Address: 111a, Kievskaya Str., Tomsk, Russian Federation 634012; Phone: (3822) 565830; e-mail: bosh@cardio-tomsk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6009-0253>

Поступила 27.02.2017 г.
Принята к печати 05.04.2018 г.

Received 27 February 2017
Accepted for publication 05 April 2018

© ВАЗЕМИЛЛЕР О. А., ВАСИЛЬЕВА Е. М., КАРПОВА Л. Н., САЛМИНА А. Б., ЕМЕЛЬЯНЧИК Е. Ю.

УДК 616.127-005.4-053.31

DOI: 10.20333/2500136-2018-4-107-110

ДВУХЛЕТНИЙ КАТАМНЕЗ РЕБЕНКА С ТРАНЗИТОРНОЙ ИШЕМИЕЙ МИОКАРДА В ПЕРИОДЕ НОВОРОЖДЕННОСТИ

О. А. Ваземиллер^{1,2}, Е. М. Васильева², Л. Н. Карпова², А. Б. Салмина¹, Е. Ю. Емельянчик¹

¹Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск 660022, Российская Федерация

²Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства, Красноярск 660074, Российская Федерация

Резюме. В статье представлена история пациентки с транзиторной ишемией миокарда в периоде новорожденности на фоне перенесенной перинатальной гипоксии, у которой вторичная кардиомиопатия развилась за пределами раннего неонатального периода и в возрасте 2-х месяцев произошло наложение приобретенного инфекционного заболевания сердца. Диагноз «Транзиторная ишемия миокарда» в практике неонатологов устанавливается не часто из-за отсутствия унифицированных критериев диагностики, однако данное состояние может маскироваться и отягощать течение респираторной патологии, что требует проведения дифференциальной диагностики и является важным для выбора правильной тактики ведения пациентов.

Ключевые слова: новорожденный, транзиторная ишемия миокарда, инфекционный миокардит, цитомегаловирусная инфекция, неонатальный период, катамнез.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Ваземиллер ОА, Васильева ЕМ, Карпова ЛН, Салмина АБ, Емельянчик ЕЮ. Двухлетний катамнез ребенка с транзиторной ишемией миокарда в период новорожденности. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(4):107-110. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-107-110

TWO-YEAR CATAMNESIS OF A CHILD WITH TRANSIENT MYOCARDIAL ISCHEMIA IN NEONATAL PERIOD

O. A. Vazemiller^{1,2}, E. M. Vasileva², L. N. Karpova², A. B. Salmina¹, E. Yu. Emelianchik¹

¹Professor V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

²Krasnoyarsk regional clinical center of maternity and childhood, Krasnoyarsk 660074, Russian Federation

Abstract. The article presents the history of the patient with transient myocardial ischemia in neonatal period against old perinatal hypoxia, while secondary cardiomyopathy developed beyond the early neonatal period, and at the age of 2 months, infectious heart disease occurred. "Transient myocardial ischemia" is not often diagnosed in the practice of neonatology due to the lack of unified diagnostic criteria, but this condition can be masked and, as a result, worsen the course of respiratory pathology, which requires differential diagnosis and is important for choosing the right tactics for patients' treatment.

Key words: new-born, transient myocardial ischemia, infectious myocarditis, cytomegalovirus infection, neonatal period, catamnesis.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Vazemiller OA, Vasileva EM, Karpova LN, Salmina AB, Emelianchik EYu. Two-year catamnesis of a child with transient myocardial ischemia in neonatal period. *Siberian Medical Review*. 2018;(4):107-110. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-107-110

Введение

Транзиторная ишемия миокарда (ТИМ) у новорожденных детей – состояние, которое недостаточно изучено и не обладает четкими критериями диагностики. По литературным данным около 30-40 % новорожденных детей перенесших перинатальную гипоксию имеют данное состояние [1, 2]. Клиническое значение ТИМ обусловлено схожестью симптомов сердечной патологии с респираторными заболеваниями периода новорожденности, что затрудняет дифференциальный диагноз и выбор правильной тактики лечения пациентов, а также усугубляет течение болезней легких [3]. Исходы ТИМ могут быть различными от полного разрешения до развития жизнеугрожающих аритмий или сердечной недостаточности у новорожденного, а также могут являться истоком многих,

нередко фатальных заболеваний в более старшем возрасте [4 - 6]. Отсутствует алгоритм диспансерного наблюдения детей с ТИМ после завершения неонатального периода вследствие недостаточных знаний об эволюции симптомов поражения сердца, сроках разрешения состояния. Анализ клинических случаев наблюдения детей с ТИМ дополняет сведения о данном клиническом синдроме и обеспечивает правильность лечения пациентов и персонализированную стратегию наблюдения.

Описание клинического случая

Мы представляем клинический пример пациентки А., родившейся 07.05.2015г. в КГБУЗ ККК ЦОМД от преждевременных 1-х родов в 35 недель. Из анамнеза мамы известно, что в I триместре отмечалось ОРВИ с повышением температуры до 37,5 (получала сим-

птоматическую терапию), во II триместре по данным сонографического исследования отмечались гемодинамические нарушения IА степени, в III триместре находилась на стационарном лечении по поводу тяжелой преэклампсии на сроке 31 неделя.

Девочка родилась с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов, с массой 1930 гр., длиной тела 45 см. В течение первых 10 минут после рождения начала нарастать дыхательная недостаточность: появился акроцианоз кожного покрова, «стонущее» дыхание, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания – раздувание крыльев носа, втяжение межреберий и нижней апертуры грудины. После проведенных мероприятий из родового отделения девочка была переведена в отделение реанимации. Состояние при поступлении расценено как тяжелое, обусловлено дыхательной недостаточностью, церебральной недостаточностью и недоношенностью. С рождения находилась на респираторной поддержке – получала увлажненный кислород через маску. При поступлении проведено комплексное обследование: в газовом анализе крови отмечался выраженный дефицит оснований (BE -9,8) и снижение pH до 7,25, что соответствует метаболическому ацидозу; в развернутом анализе крови отмечалась тромбоцитопения до 90×10^9 .

На ЭКГ в 1-е сутки жизни были выявлены признаки ишемии миокарда в виде инверсии зубца Т в грудных отведениях (отрицательный Т в V_{5-6}), депрессии сегмента ST до 2-3 мм, удлинения интервала QT более 440 мсек., замедление атриовентрикулярного проведения – PQ более 120 мсек. По данным эхокардиографии в 1-е сутки жизни было выявлено снижение сократительной способности миокарда: снижение фракции выброса до 60% (при норме у новорожденных детей более 70%) и уменьшение значения фракции укорочения циркулярного волокна до 28 % (возрастная норма – более 34 %).

На 5-е сутки жизни отмечалась положительная динамика в состоянии: уменьшение кислородной зависимости, проявлений дыхательной недостаточности. В развернутом анализе крови отмечалось повышение уровня тромбоцитов (156×10^9); положительная динамика в газах крови за счет уменьшения проявлений метаболического ацидоза (BE -5,6). На 6-е сутки жизни пациентка была переведена из отделения реанимации в отделение патологии новорожденных для дальнейшего выхаживания. При поступлении состояние тяжелое вследствие сохраняющейся кислородной зависимости (получает увлажненный кислород через маску), морфофункциональной незрелости на фоне недоношенности.

Кислородная зависимость была полностью купирована на 7-е сутки жизни. Проводилось выхаживание и вскармливание по возрастной потребности

через зонд, девочка усваивала питание, начала прибавлять в массу, состояние оставалось стабильным, тяжелым, показатели кровообращения – субнормальными.

На 23-и сутки жизни у больной появились эпизоды суправентрикулярной тахикардии (до 180-230 уд в минуту), сменяющиеся брадикардией (до 80-90 уд в минуту), характеризующие слабость синусового узла. Тахипноэ в покое достигало 70 в минуту. Аускультативно определялась глухость тонов сердца, повышение системного артериального давления (109/71 мм рт.ст.). Признаков задержки жидкости выявлено не было. На эхокардиографии определялась отрицательная динамика за счет снижения фракции выброса (ФВ = 50 %), а также расширение левых полостей сердца, особенно левого желудочка, со снижением его сократительной способности. Лабораторные исследования показали отсутствие гуморальной активности, маркеров деструкции миокарда (нормальные значения общих КФК, ЛДГ). На 25-е сутки жизни по результатам холтеровского мониторирования суточного ритма выявлено преобладание синусового ритма со средней ЧСС в течение суток 163 в минуту, выявлены эпизоды суправентрикулярной тахикардии с максимальной ЧСС 230 в минуту, эпизоды фибрилляции предсердий с ЧСС 400 в минуту и брадикардии – с минимальной ЧСС 78 уд. в минуту во время бодрствования. То есть, у ребенка с клиникой сердечной недостаточности документированы эпизоды артериальной гипертензии (вероятно, стрессового происхождения) и нарушения электрических функций сердца вследствие перенесенной ишемии миокарда внутриутробно и в раннем неонатальном периоде. Поэтому пациентке назначено кормление сцеженным молоком матери через соску и соответствующая терапия Verospironi 3 мг/кг/сут и Capoten 0,5 мг/кг/сут в три приема.

Учитывая развитие клиники сердечной недостаточности, а также задержку внутриутробного развития, тромбоцитопению при рождении, проведено исключение внутриутробных инфекций методом ИФА и ПЦР. Было установлено, что ДНК и IgM к ЦМВ и другим TORCH-инфекциям на данном этапе отрицательны. После комплексного обследования и консультации детского кардиолога был выставлен диагноз: Вторичная кардиомиопатия (вторичный CCCU). Транзиторная ишемия миокарда. Хроническая сердечная недостаточность. ФК III.

На фоне проводимой терапии состояние пациентки стабилизировалось, эпизодов нарушения ритма сердца не отмечалось, артериальное давление – в пределах нормальных значений. Сохранялось снижение фракции выброса до 60% и признаки субэндокардиальной ишемии на ЭКГ. В 1 месяц 3 дня девочка была выписана домой с рекомендациями по наблюдению

детским кардиологом, на фоне поддерживающей терапии (Verospiron и Capoten).

При плановой консультации кардиолога в 2 месяца 3-е суток было выявлено ухудшение состояния больной, и ребенок был госпитализирован в специализированное отделение клинической больницы №20 им. И. С. Берзона. При поступлении состояние расценено как тяжелое, тяжесть состояния обусловлена сердечной недостаточностью. Мама предъявляла жалобы на вялость девочки, снижение аппетита, периодическое беспокойство. При осмотре обращали на себя внимание: дефицит массы тела до 20 %, цианоз носогубного треугольника, периорбитальный цианоз, одышка смешанного характера до 60 в минуту, тахикардия до 180 в минуту, снижение сатурации кислорода до 85-89 %; отечность век и голеней, приглушенность тонов сердца и систолический шум при аускультации, снижение сосательного рефлекса. При проведении сонографии сердца выявлено нарушение сократительной способности миокарда по снижению фракции выброса до 51 %.

В биохимическом анализе крови маркеров воспаления не обнаружено: общая лактатдегидрогеназа (198 Ед/л) и креатинфосфокиназа (86 Ед/л) в пределах нормы, но кардиоспецифический миокардиальный изофермент креатинфосфокиназы был повышен до 70 Ед/л, что, вероятно, было обусловлено воспалительными изменениями в миокарде. Также были выявлены положительные IgM (2,099, ОП 0,335) к цитомегаловирусной инфекции. На данном этапе ребенок наблюдался с диагнозом «поздний врожденный миокардит цитомегаловирусной этиологии, подострое течение, сердечная недостаточность, ФК III». На наш взгляд, данный этап заболевания имеет смысл расце-

нивать как острый ЦМВ-миокардит, приобретенный, причем наложение инфекции на исходно измененный миокард описано у Leanne de Vetten et al. [7].

В терапии добавлен этиотропный иммуноглобулин по показаниям при выявленной цитомегаловирусной инфекции (NeoCytotect) и усилена терапия синдрома сердечной недостаточности (Digoxin, Verospiron, Capoten) в возрастных дозировках.

После проведенного лечения и улучшения состояния в 3 месяца 7 суток пациентка была выписана домой под наблюдение детского кардиолога, на поддерживающей терапии по поводу хронической сердечной недостаточности (Digoxin, Verospiron, Capoten).

В течение года проводилось динамическое наблюдение девочки и лечение у детского кардиолога, поскольку в течение 5 месяцев сохранялись проявления сердечной недостаточности, приглушенность тонов сердца, пастозность век и голеней, снижение фракции выброса до 49-56 %, колебания уровня калия (более 6 ммоль/л). На ЭКГ отмечалась сглаженность зубца Т во всех отведениях и нарушения реполяризации. Пациентка продолжала получать поддерживающую терапию (Digoxin, Verospiron, Capoten).

К 8 месяцам отмечена положительная динамика состояния ребенка: уменьшился отечный синдром – оставалось только увеличение печени без нарушения функций органа, увеличилась звучность тонов сердца, начала прибавлять в массу и формировать двигательные навыки. По данным эхокардиографии отмечалось увеличение фракции выброса до 69 %.

К 12 месяцу жизни состояние пациентки стабилизировалось, отсутствовали клинические симптомы поражения сердца, дефицит массы тела составлял 15 %, патогенетическая терапия была отменена.

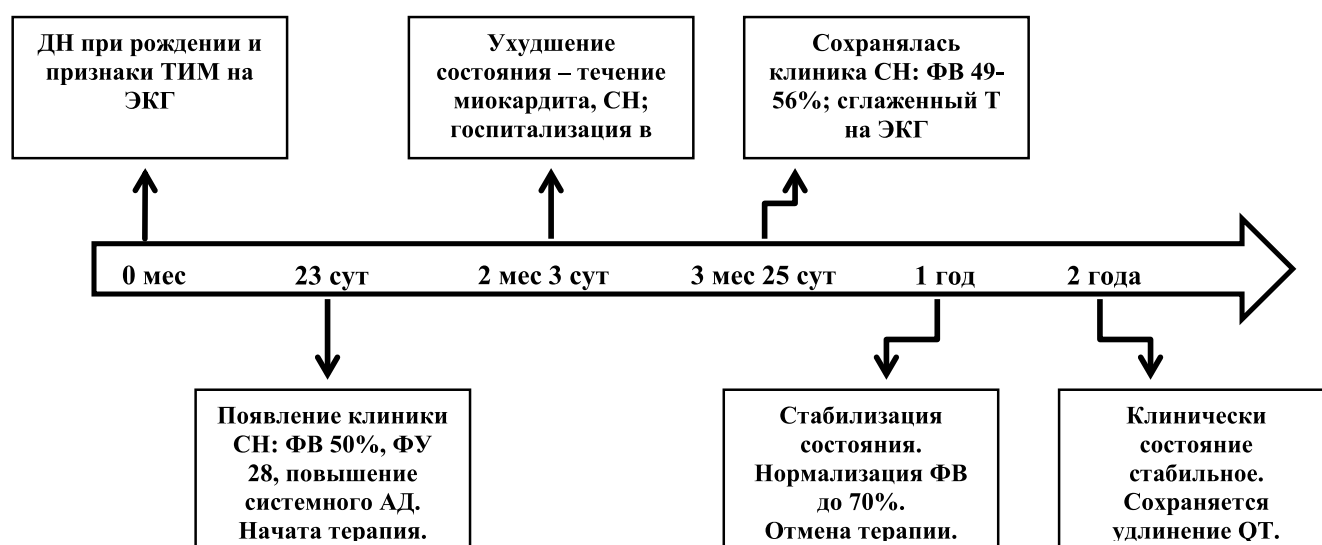


Рисунок 1. Динамика состояния пациентки А. в течение первых двух лет жизни.
Figure. 1 Dynamics of A. patient during the first two years of life.

В течение второго года жизни состояние пациентки стабильное. Она развивается соответственно возрасту, прибавляет в массе. Объективных данных за поражение сердца не отмечается. По данным сонографии сердца фракция выброса в пределах нормальных значений. Но по данным ЭКГ в течение всего 2-го года жизни отмечается удлинение скорректированного интервала QTc, что может являться предиктором нарушений ритма сердца.

Заключение

Данный клинический случай (рис. 1) демонстрируется с целью обратить внимание неонатологов и педиатров на детей с клиникой поражения сердца вне инфекционных заболеваний. Причиной ишемии миокарда у данной пациентки стала, вероятнее всего, внутриутробная гипоксия на фоне преэклампсии у мамы.

Не исключается, что в возрасте 2-х месяцев произошло наложение приобретенного инфекционного заболевания сердца, поскольку на этапе перинатального центра было исключено наличие внутриутробной инфекции у ребенка. Данное утверждение возможно доказать полностью только при условии обнаружении возбудителя в клетках миокарда путем цитологического исследования биопсийного материала. Однако, данный метод до настоящего момента не является широко используемым в детской практике из-за высокой вероятности ложноотрицательных результатов и рисков осложнений при выполнении процедуры.

Наблюдение и своевременная коррекция хронической сердечной недостаточности обеспечило хорошую клиническую и функциональную динамику состояния пациентки.

Литература / References

1. Дементьева ГМ. Профилактическая и превентивная неонатология. Низкая масса тела при рождении. Гипоксия плода и новорожденного. Лекция для врачей. М.; 2003. 53 с. [Demen'teva GM. Prophylactic and preventive neonatology. Low body weight at birth. Hypoxia of fetus and newborn. Lecture for doctors. M.; 2003. 53 p. (In Russian)]
2. Симонова ЛВ, Котлукова НП, Гайдукова НВ. Постгипоксическая дезадаптация сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2001;(2):8-5. [Simonova LV, Kotlukova NP, Gajdukova NV. Posthypoxic disadaptation of the cardiovascular system in newborns. *The Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2001;(2):8-5. (In Russian)]
3. Хижняк ДГ, Киричок ИВ, Тарасова РТ. Влияние гемодинамики на течение СДР. Критические состояния в акушерстве и неонатологии: материалы всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции; 2003 26-28 мая; Петрозаводск; 2003. 446 с. [Hizhnyak DG, Kirichok IV, Tarasova RT. The influence

of haemodynamics on the current SDR. The critical condition in obstetrics and neonatology: materials of all-Russian interdisciplinary scientific practical conference; 2003 26-28 may; Petrozavodsk; 2003. 446 p. (In Russian)]

4. Прахов АВ, Гапоненко ВА, Игнашина ЕГ. Болезни сердца плода и новорожденного ребенка. Нижний Новгород : НГМА; 2001. 188 с. [Prahov AV, Gaponenko VA, Ingashina EG. Heart disease of the fetus and newborn. Nizhny Novgorod : NSMA; 2001. 188 p. (In Russian)]

5. Прахов АВ, Егорская ЛЕ. Внутрисердечное кровообращение у недоношенных новорожденных детей с тяжелым перинатальным поражением ЦНС и синдромом дыхательных расстройств. *Педиатрия*. 2008;87(1):28-4. [Prahov AV, Egorskaya LE. Intracardiac blood flow in premature neonates with severe perinatal CNS damage and a syndrome of respiratory disorders. *Pediatrics*. 2008;87(1):28-4. (In Russian)]

6. Таболин ВА, Котлукова НП, Симонова ЛВ. Актуальные проблемы перинатальной кардиологии. *Педиатрия*. 2000;(5):13-10. [Tabolin VA, Kotlukova NP, Simonova LV. The actual problems of perinatal cardiology. *Pediatrics*. 2000;(5):13-10. (In Russian)]

7. Vetten L, Bergman K, Elzenga N, P van Melle J, Timmer A, Bartelds B. Neonatal Myocardial Infarction or Myocarditis. *Pediatric Cardiology*. 2011;32(4):492-6. DOI: 0.1007/s00246-010-9865-8

Сведения об авторах

Ваземиллер Оксана Александровна, аспирант, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: 8(391)222-02-73; e-mail: oksana.vazemiller@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9962-7476>

Васильева Елена Михайловна, неонатолог, Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства; адрес: Российская Федерация, 660074, г. Красноярск, ул. Академика Киренского, д. 2а; тел.: 8(391)222-02-73; e-mail: elenavasileva@inbox.ru

Карпова Людмила Николаевна, к.м.н., невролог, Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства; адрес: Российская Федерация, 660074, г. Красноярск, ул. Академика Киренского, д. 2а; тел.: 8(391)222-02-73; e-mail: lu68@bk.ru

Салмина Алла Борисовна, д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: 8(391)228-07-69; e-mail: allasalmina@mail.ru

Емельяничук Елена Юрьевна, д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: 8(391)243-39-52; e-mail: lenacor@mail.ru

Authors information

Oksana A. Vazemiller, graduate student, Professor V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: 8(391)2220273; e-mail: oksana.vazemiller@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9962-7476>

Elena M. Vasileva, neonatologist, Krasnoyarsk regional clinical center of maternity and childhood; Address: 2A, Academician Kirenskiy Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660074; Phone: 8(391)2220273; e-mail: elenavasileva@inbox.ru

Liudmila N. Karpova, Cand.Med.Sci., neurologist, Krasnoyarsk regional clinical center of maternity and childhood; Address: 2A, Academician Kirenskiy Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660074; Phone: 8(391)2220273; e-mail: lu68@bk.ru

Alla B. Salmina, Doc.Med.Sci., Professor, Professor V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: 8(391)2280769; e-mail: allasalmina@mail.ru

Elena Iu. Emelianchik, Doc.Med.Sci., Professor, Professor V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: 8(391)2433952; e-mail: lenacor@mail.ru

Поступила 07.11.2017 г.
Принята к печати 05.04.2018 г.

Received 07 November 2017
Accepted for publication 05 April 2018



Юбилейные даты / Anniversaries

© ПЕРВОВА О.В., ТАХТОБИН Е.Г., ЧИПУРА А.О., ПИРОВА А.Ш.

УДК 617-089:614.23(092)ЧЕРДАНЦЕВ.В.

DOI: 10.20333/2500136-2018-4-111-116

К ЮБИЛЕЮ ПРОФЕССОРА ДМИТРИЯ ВЛАДИМИРОВИЧА ЧЕРДАНЦЕВА

О.В. Перова, Е.Г. Тахтобин, А.О. Чипура, А.Ш. Пирова

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Перова ОВ, Тахтобин ЕГ, Чипура АО, Пирова АШ. К юбилею профессора Дмитрия Владимировича Черданцева. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(4):111-116. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-111-116

TO THE ANNIVERSARY OF PROFESSOR DMITRY VLADIMIROVICH CHERDANTSEV

O.V. Pervova, E.G. Takhtobin, A.O. Chipura, A.Sh. Pirova

Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Pervova OV, Takhtobin EG, Chipura AO, Pirova ASH. To the anniversary of professor Dmitry Vladimirovich Cherdantsev. *Siberian Medical Review*. 2018;(4):111-116. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-111-116

22 мая 2018 года исполняется 50 лет Дмитрию Владимировичу Черданцеву - одному из идейных вдохновителей хирургической службы Красноярской краевой клинической больницы, заведующему кафедрой и клиникой хирургических болезней им. проф. А. М. Дыхно с курсом эндоскопии и эндохирургии ПО, руководителю Красноярского краевого гнойно-септического центра, главному внештатному специалисту-хирургу министерства здравоохранения Красноярского края, члену международной ассоциации хирургов-гепатологов, члену международной ассоциации специалистов в области лечения ран (EWMA), председателю правления Красноярского краевого научно-практического общества хирургов, руководителю НОЦ «Хирургия» КрасГМУ, члену диссертационного совета по защите кандидатских и докторских диссертаций по специальности «хирургия», Заслуженному врачу России, доктору медицинских наук, профессору.

Дмитрий Владимирович родился в городе Абакан Хакасской автономной области, после окончания школы с «Золотой медалью» поступил на лечебный факультет Красноярского государственного медицинского института, который закончил с отличием в 1991 году. В студенческие годы в течение двух лет (1988-1989 годы) являлся Председателем Совета студенческих научных обществ (СНО) Красноярского

государственного медицинского института. Одним из направлений работы СНО в то время был проект «Самостоятельность и компетентность». Главным результатом реализации которого стало появление в студенческом социуме группы студентов, которые имели четко сформулированные цели, были мотивированы на получение научных результатов и высокие показатели успеваемости. Именно во главе таких студентов и начал научную деятельность Дмитрий Владимирович. У многих научная работа, начатая в рамках проекта «Самостоятельность и компетентность» впоследствии легла в основу кандидатских и докторских диссертаций. Дмитрий Владимирович в студенческие годы, начиная с 3-го курса, активно занимался научными исследованиями в СНО кафедры общей хирургии, в совершенстве освоил навыки постановки экспериментального исследования, оперировал на животных, дежурил в хирургическом стационаре, уже тогда определившись с будущей специальностью – хирургией. Этот выбор был окончательным со студенчества и на всю жизнь!

После окончания 6 курса, Дмитрий Владимирович Черданцев в течение двух лет обучался в клинической ординатуре по специальности «Хирургия», активно работал в клинике, много дежурил по неотложной хирургии и уже тогда определился с темой научных ин-

тересов, посвященных проблемам лечения деструктивного панкреатита. Именно это направление легло в основу его диссертационных исследований.

Период очной аспирантуры (1993-1996 годы) был очень ярким и запоминающимся временем! Дмитрий Владимирович организовал настоящую научно-исследовательскую группу, в которую входили друзья-аспиранты и студенты 2-3 курса, мечтающие тоже стать настоящими хирургами. Экспериментальный раздел работы шёл полным ходом, в виварии практически круглосуточно кипела работа, которой хватало всем. Дмитрий Владимирович сумел организовать весь научно-исследовательский процесс таким образом, что за каждым конкретным разделом был закреплен свой ответственный, и, что бы ни случилось с ним – задание должно было быть выполнено в любом случае. Будучи еще только аспирантом, Д.В. Черданцев уже проявлял талант организатора, умения сплотить вокруг себя единомышленников, на личном примере показывая, как надо учить, лечить, дружить! Годы спустя, все участники его небольшого

научно-исследовательского коллектива стали серьезными учеными, хирургами, верными друзьями.

Под началом Дмитрия Владимировича в стенах институтского вивария прошла не одна серия экспериментов, посвящённых исследованию патогенеза деструктивного панкреатита, поискам новых способов диагностики и лечения этого сложного заболевания. Полученные результаты той большой экспериментальной работы легли в основу нескольких диссертаций, успешно защищенных на кафедре общей хирургии.

В 1996 году Дмитрий Владимирович под руководством профессора Юрия Семёновича Винника защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Применение непрямой электрохимической детоксикации при остром панкреатите (экспериментально-клиническое исследование)». В декабре 2002 года защитил докторскую диссертацию на тему: «Коррекция синдрома системной воспалительной реакции при остром панкреатите (экспериментально-клиническое исследование)».



Рисунок 1. Очередная победа в олимпиаде по хирургии СНОвцев кафедры под руководством профессора Дмитрия Владимировича Черданцева.

Figure 1. Another victory of members of Students Scientific Society of the Department headed by Professor Dmitry Vladimirovich Cherdantsev in the competition on surgery.



Рисунок 2. Дмитрий Владимирович шагает в ногу со временем, осваивая всё новые и новые эндовидеотехнологии.

Figure 2. Dmitry Vladimirovich keeps up with the times, mastering new endovideo-technologies.

С апреля 1996 года Д.В. Черданцев начал педагогическую деятельность в качестве ассистента кафедры общей хирургии, с 1998 года – в должности доцента, с 2004 года – в должности профессора. В 2005 году ему было присвоено звание профессора, а в 2006 году за безупречную работу он был удостоен звания «Отличник здравоохранения РФ».

В 2007 году Дмитрий Владимирович возглавил легендарную клинику и кафедру хирургических болезней им. проф. А. М. Дыхно с курсом эндоскопии и эндохирургии ПО. Дмитрий Владимирович абсолютно уверен, что кафедра и клиника – это одно целое, поэтому никогда не разделял кафедральные и клинические аспекты своей работы. Исторически клинической базой кафедры является Краевая клиническая больница – самое современное и многопрофильное медицинское учреждение Красноярского края. Именно в Краевую клиническую больницу организован обширный поток больных со всех территорий Крас-

ноярского края для оказания высоко специализированной медицинской помощи. Каждый день доставляются трудные пациенты, порой с казуистической патологией, которым невозможно помочь в других учреждениях. Дмитрий Владимирович, являясь высоко эрудированным клиницистом, успешным хирургом, ежедневно находится в центре лечебного процесса, как профессор, клиницист, хирург помогает найти верное решение в самых сложных случаях. С его приходом в клинику началась новая эра развития Красноярской хирургии, под его руководством постоянно ведется поиск и совершенствование диагностических и лечебных технологий в хирургии, что позволяет разрабатывать и внедрять в лечебный процесс новые инновационные и перспективные методики лечения, в соответствии с международными трендами развития хирургической науки. Являясь руководителем Красноярского краевого гнойно-септического центра, Дмитрий Владимирович много внимания уде-



Рисунок 3. Профессор Черданцев Д.В. выполняет клиническое исследование на экспериментальном животном.

Figure 3. Professor Cherdantsev D.V. performs a clinical study on an experimental animal.

ляет проблемам хирургической инфекции, особенно хирургическому лечению пациентов с тяжелым перитонитом, деструктивным панкреатитом, постнекротическими осложнениями, гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы. Благодаря ему в клинику ККБ широко внедряются современные технологии физической антисептики (вакуум, вакуум-инстилляционные технологии).

Дмитрий Владимирович - клиницист с большой буквы, поэтому практически ежедневно участвует в клинических консилиумах для определения тактики диагностики и лечения не только больным Краевой клинической больницы, но и других стационаров города и края, не отказывает в помощи ни одному врачу.

Дмитрий Владимирович является основателем создания научно-образовательного центра «Хирургия», объединив три хирургические кафедры и пять ведущих клиник региона. Курирует хирургическую службу Краевой клинической больницы, КМКБ №20, КБ №51 ФМБА РФ. Выполняет операции высокой ка-

тегории сложности, ведет большую экспертную работу. Является членом международной ассоциации хирургов-гепатологов, всероссийской ассоциации хирургов-гастроэнтерологов, членом международной ассоциации специалистов в области лечения ран (EWMA).

Черданцев Д.В. – квалифицированный педагог. Ведет большую методическую работу, читает лекции, проводит практические занятия. Лекции и практические занятия высоко оцениваются студентами и преподавателями КрасГМУ. По оценкам студентов, лекции профессора Д.В. Черданцева современные, живые, порой ошеломляющие студенческое сознание! Наверное, поэтому он неоднократно становился победителем конкурса студенческого признания «Золотая шпора» в номинации «Лучший лектор по клиническим дисциплинам». Под его руководством на кафедре внедряются новые педагогические технологии – симуляционный курс на тренажере SimMan, электив по углубленному изучению хирургии для студентов 6 курса лечебного факультета. Дмитрий Владимирович абсолютно уверен, что мануальные навы-



Рисунок 4. Профессор Дмитрий Владимирович Черданцев.

Figure 4. Professor Dmitry Vladimirovich Cherdantsev.



Рисунок 5. Награда Заслуженный врач России.
Figure 5. Award of Honoured Doctor of Russia.

ки для хирурга очень важны и обязательны, поэтому стал инициатором внедрения в образовательный процесс симуляционного курса для освоения эндовидеохирургических операций на тренажерах-симуляторах, а также внедрил обучающие лапароскопические технологии на крупных лабораторных животных (pig-class).

Под руководством профессора Д.В. Черданцева защищено 9 диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. В настоящее время он является научным руководителем еще 9 кандидатских исследований. По результатам научных исследований Дмитрием Владимировичем опубликовано более 700 трудов, из них 9 монографий, 9 патентов на изобретение.

Награжден нагрудным знаком «Отличник здравоохранения», благодарственным письмом министра здравоохранения Красноярского края. В 2011 году за многолетний добросовестный труд и большой вклад в повышении качества хирургической помощи населению Красноярского края объявлена благодарность комитета по социальной политике и здравоохра-

нению Совета Федерации РФ. В 2011 году удостоен звания лауреата премии главы города Красноярска в области науки и образования. В 2015 награжден почетной грамотой Законодательного собрания Красноярского края. В 2017 году указом президента присвоено звание Заслуженный врач РФ.

Дмитрий Владимирович Черданцев, начал свой путь в хирургию с работы в студенческом научном обществе и до сих пор считает этот путь наиболее верным. Отдавая дань традициям, профессор Д.В. Черданцев в настоящее время много времени и внимания уделяет работе со студентами-СНОВцами кафедры. Преемственность поколений – очень важный момент в воспитании и обучении будущих хирургов, именно в юные годы формируются амбициозные цели и далеко идущие планы. Сегодня Дмитрий Владимирович – настоящий лидер, наставник, научный руководитель. Студенты кафедры очень любят его и гордятся своим руководителем. Студенческие работы, выполненные под непосредственным руководством профессора Д.В. Черданцева, ежегодно становятся лучшими на всероссийских и региональных студенческих научных

конференциях и конкурсах. Сегодня студенческое научное общество, наряду с клинической, учебной, исследовательской деятельностью - важная часть работы кафедры. Для достижения успеха в хирургии требуется сочетание очень многих качеств – хороших мануальных навыков, быстрой реакции, способности принимать правильное решение в условиях эмоционального стресса и, конечно, уверенные знания анатомии и хирургической техники. Для многих, именно Дмитрий Владимирович Черданцев олицетворяет все эти качества, являясь для многих примером настоящего Врача, Человека, Учителя.

Профессор Черданцев, несмотря на серьезную занятость и высокий профессиональный статус, отличается природной тактичностью и интеллигентностью. Даже в самых непростых ситуациях он никогда не изменяет своим жизненным принципам, не отступает от задуманного и всегда сохраняет спокойствие. Дмитрия Владимировича искренне любят и уважают коллеги, сотрудники, студенты и пациенты.

«Лучше ярко вспыхнуть, и вмиг сгореть до тла, чем тлеть всю жизнь, так и не поняв, что жизнь прошла» - гласит одна из самых известных и цитируемых поговорок, яркая вспышка, создаваемая вашим пламенем и теплом, всегда освещает наш путь и дает пример того, каким нужно быть настоящим человеком, настоящим хирургом, настоящим мужчиной

Глубоко уважаемый Дмитрий Владимирович! Долгих вам лет, крепкого сибирского здоровья вам и вашим близким и исполнения самых заветных целей! С днем рождения!

Сведения об авторах

Первова Ольга Владимировна, д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +79059707230; e-mail: olga-pervova@mail.ru

Чипура Алексей Олегович, аспирант, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +79135878110; e-mail: tchipura.alexey@yandex.ru

Тактобин Евгений Геннадьевич, студент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +79831539278; e-mail: teg294@mail.ru

Пирова Алёна Шералиевна, студент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +79131918966; e-mail: vest-24@mail.ru

Author information

Olga V. Pervova, Dr.Med.Sci., professor, Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +79059707230; e-mail: olga-pervova@mail.ru

Evgeny G. Takhtobin, student, Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +79831539278; e-mail: teg294@mail.ru

Alexey O. Chipura, the graduate student, Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +79135878110; e-mail: tchipura.alexey@yandex.ru

Alyona S. Pirova, student, Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +79131918966; e-mail: vest-24@mail.ru

Поступила 31.05.2018 г.
Принята к печати 05.04.2018 г.

Received 31 May 2018
Accepted for publication 05 April 2018