

РЕДАКЦИЯ

Главный редактор

Салдан Игорь Петрович
доктор медицинских наук, профессор

Заместитель главного редактора

Жариков Александр Юрьевич
доктор биологических наук, доцент

Редактор-организатор

Киселев Валерий Иванович
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор

Выпускающий редактор

Широкоступ Сергей Васильевич
кандидат медицинских наук, доцент

Научные редакторы

Брюханов Валерий Михайлович
доктор медицинских наук, профессор
Колядо Владимир Борисович
доктор медицинских наук, профессор
Лукьяненко Наталья Валентиновна
доктор медицинских наук, профессор
Шойхет Яков Нахманович
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор

Ответственный за перевод

Хавило Марина Вадимовна

Редакционная коллегия

Алиев Роман Тофикович
доктор медицинских наук, профессор
Алямовский Василий Викторович
доктор медицинских наук, профессор
Бобров Игорь Петрович
доктор медицинских наук
Брико Николай Иванович
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор
Воевода Михаил Иванович
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор
Войцицкий Владимир Евгеньевич
доктор медицинских наук, профессор
Гилева Ольга Сергеевна
доктор медицинских наук, профессор
Гурьева Валентина Андреевна
доктор медицинских наук, профессор
Дыгай Александр Михайлович
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор
Елькомов Валерий Анатольевич
доктор медицинских наук, профессор
Злобин Владимир Игоревич
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор
Карбышева Нина Валентиновна
доктор медицинских наук, профессор
Клестер Елена Борисовна
доктор медицинских наук, профессор
Кохно Владимир Николаевич
доктор медицинских наук, профессор
Кульчавеня Екатерина Валерьевна
доктор медицинских наук, профессор
Лазарев Александр Федорович
доктор медицинских наук, профессор
Ларионов Петр Михайлович
доктор медицинских наук, профессор
Лепилов Александр Васильевич
доктор медицинских наук, профессор
Лобзин Юрий Владимирович
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор
Мадонов Павел Геннадьевич
доктор медицинских наук, профессор

Мамаев Андрей Николаевич
доктор медицинских наук, профессор
Момот Андрей Павлович
доктор медицинских наук, профессор
Надеев Александр Петрович
доктор медицинских наук, профессор
Неймарк Александр Израилевич
доктор медицинских наук, профессор
Неймарк Михаил Израилевич
доктор медицинских наук, профессор
Никонорова Марина Анатольевна
доктор медицинских наук, доцент
Онищенко Геннадий Григорьевич
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор
Орешака Олег Васильевич
доктор медицинских наук, профессор
Осипова Ирина Владимировна
доктор медицинских наук, профессор
Павлова Наталья Григорьевна
доктор медицинских наук, профессор
Полушин Юрий Сергеевич
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор
Рахманин Юрий Анатольевич
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор
Соколова Татьяна Михайловна
доктор медицинских наук, профессор
Токмакова Светлана Ивановна
доктор медицинских наук, профессор
Фадеева Наталья Ильинична
доктор медицинских наук, профессор
Цеймах Евгений Александрович
доктор медицинских наук, профессор
Цуканов Антон Юрьевич
доктор медицинских наук, профессор
Чумакова Галина Александровна
доктор медицинских наук, профессор
Шаповалов Константин Геннадьевич
доктор медицинских наук, профессор
Штофин Сергей Григорьевич
доктор медицинских наук, профессор

Адрес редакции:

656038, РФ, Алтайский край, Барнаул, проспект Ленина, 40, кабинет 220
Телефон: +7(3852) 566869
Email: bmn@agmu.ru www.bmn.asmu.ru

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС 77 – 69379 от 06 апреля 2017 г., выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
Русскоязычная версия ISSN 2541-8475
Англоязычная версия ISSN 2542-1336

Учредитель и издатель

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России)
656038, РФ, Алтайский край, Барнаул, проспект Ленина, 40
www.asmu.ru

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов публикаций. Воспроизведение опубликованных материалов в каком-либо виде без письменного разрешения редакции не допускается. При перепечатке ссылка на издание обязательна. Материалы, помеченные знаком «R», публикуются на правах рекламы. За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет.

Отпечатано в ООО «АЗБУКА».
656049, РФ, Алтайский край, Барнаул, ул. Мерзликина, 10.
Формат 60x90 1/9. Усл. печ. л. 10.
Заказ 162. Тираж 500 экземпляров.
Цена свободная.

Editor-in-chief

Saldan Igor Petrovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Deputy editor-in-chief

Zharikov Aleksandr Yuryevich
Doctor of Biological Sciences, Associate Professor

Organizing editor

Kiselev Valery Ivanovich
Corresponding member of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor

Executive editor

Shirokostup Sergei Vasilyevich
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor

Scientific editors

Bryukhanov Valery Mikhailovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Kolyado Vladimir Borisovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Lukyanenko Natalya Valentinovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Shoikhet Yakov Nahmanovich
Corresponding member of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor

Responsible for translation

Khavilo Marina Vadimovna

Editorial board

Aliev Roman Tofikovich

Doctor of Medical Sciences, Professor

Alyamovsky Vasily Viktorovich

Doctor of Medical Sciences, Professor

Bobrov Igor Petrovich

Doctor of Medical Sciences

Briko Nikolai Ivanovich

Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor

Voeyvoda Mikhail Ivanovich

Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor

Voitsitsky Vladimir Evgenyevich

Doctor of Medical Sciences, Professor

Gileva Olga Sergeyevna

Doctor of Medical Sciences, Professor

Guryeva Valentina Andreevna

Doctor of Medical Sciences, Professor

Dygai Aleksandr Mikhailovich

Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor

Elykomov Valery Anatolyevich

Doctor of Medical Sciences, Professor

Zlobin Vladimir Igorevich

Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor

Karbysheva Nina Valentinovna

Doctor of Medical Sciences, Professor

Klester Elena Borisovna

Doctor of Medical Sciences, Professor

Kokhno Vladimir Nikolaevich

Doctor of Medical Sciences, Professor

Kulchavenya Ekaterina Valeryevna

Doctor of Medical Sciences, Professor

Lazarev Aleksandr Fedorovich

Doctor of Medical Sciences, Professor

Larionov Petr Mikhailovich

Doctor of Medical Sciences, Professor

Lepilov Aleksandr Vasilyevich

Doctor of Medical Sciences, Professor

Lobzin Yury Vladimirovich

Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor

Madonov Pavel Gennadyevich

Doctor of Medical Sciences, Professor

Mamaev Andrey Nikolaevich

Doctor of Medical Sciences, Professor

Momot Andrey Pavlovich

Doctor of Medical Sciences, Professor

Nadeev Aleksandr Petrovich

Doctor of Medical Sciences, Professor

Neimark Aleksandr Izrailevich

Doctor of Medical Sciences, Professor

Neimark Mikhail Izrailevich

Doctor of Medical Sciences, Professor

Nikonorova Marina Anatolyevna

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

Onishchenko Gennady Grigoryevich

Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor

Oreshaka Oleg Vasilyevich

Doctor of Medical Sciences, Professor

Osipova Irina Vladimirovna

Doctor of Medical Sciences, Professor

Pavlova Natalya Grigoryevna

Doctor of Medical Sciences, Professor

Polushin Yury Sergeyevich

Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor

Rakhmanin Yury Anatolyevich

Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor

Sokolova Tatyana Mikhailovna

Doctor of Medical Sciences, Professor

Tokmakova Svetlana Ivanovna

Doctor of Medical Sciences, Professor

Fadeeva Natalya Ilyinichna

Doctor of Medical Sciences, Professor

Tseimakh Evgeny Aleksandrovich

Doctor of Medical Sciences, Professor

Tsukanov Anton Yuryevich

Doctor of Medical Sciences, Professor

Chumakova Galina Aleksandrovna

Doctor of Medical Sciences, Professor

Shapovalov Konstantin Gennadyevich

Doctor of Medical Sciences, Professor

Shtofin Sergey Grigoryevich

Doctor of Medical Sciences, Professor

Editorial office address: 656038, RF, Altai Krai, Barnaul, Lenina Prospekt, 40, office 220

Tel.: +7(3852) 566869. E-mail: bmn@agmu.ru. www.bmn.asmu.ru

Registration certificate SMI PI № FS 77 – 69379 from 6th of April 2017, issued by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media

Russian version ISSN 2541-8475

English version ISSN 2542-1336

Founder and publisher

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Altai State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (FSBEI HE ASMU of the Ministry of Health of the Russian Federation), 656038, RF, Altai Krai, Barnaul, Lenina Prospekt, 40. www.asmu.ru

The opinion of the editorial board can disagree with the opinion of the authors. The reproduction of the published materials in any form without written permission of the editorial board is forbidden. In case of republication, the reference to the journal is obligatory. The materials, marked by sign "R" are published for publicity purposes. The content of advertising materials is beyond the responsibility of the editorial board.

Print. LLC "APOSTROF". RF, Altai Krai, Barnaul, Partizanskaja Street, 17-5.

Format: 60x90 1/8. Conventional printed sheets – 10. Circulation – 500 copies. Open price.

СОДЕРЖАНИЕ

Науки о здоровье

Опыт работы аккредитованной научной лаборатории по проведению измерений физических факторов окружающей среды
Баландович Б.А., Тулин Н.Ю., Курочкина А.В., Пасеченко А.О...... 4

Антисептические перевязочные материалы на основе сфагнума
Гараев И.Х., Мусин И.Н., Зенитова Л.А. 8

Современные тенденции в изменениях показателей физического развития детей и подростков (обзорная статья)
Салдан И.П., Филиппова С.П., Жукова О.В., Швед О.И., Пашков А.П., Поцелуев Н.Ю., Шульц К.В., Назорняк А.С...... 14

Фундаментальная медицина

Морфофункциональная активность ядрышковых организаторов нефроцитов крысы в условиях фармакологической коррекции экспериментального оксалатного нефролитиаза пептидным комплексом из тканей свиных почек
Жарикова Г.В., Брюханов В.М., Бобров И.П., Мазко О.Н., Макарова О.Г., Лепилов А.В., Жариков А.Ю., Венергольд Е.В...... 21

Онкопротеин нуклеофозмин/В23 при светлоклеточном раке почки: взаимосвязи с клинико-анатомическими факторами прогноза
Бобров И.П., Мяделец М.Н., Климачев И.В., Долгатов А.Ю., Лепилов А.В., Черданцева Т.М., Крючкова Н.Г., Авдалян А.М., Лушникова Е.Л., Молодых О.П...... 26

Особенности влияния комплексного фитосредства на процессы свертывания при токсическом гепатите у белых крыс
Убеева Е.А., Николаев С.М., Оленников Д.Н., Убеева И.П...... 33

Клиническая медицина

Морфометрическая оценка эффективности терапии пациентов со среднетяжелой формой акне
Абдухаликова М.Л., Малова И.О. 37

Прогностическая значимость маркёров воспаления (С-реактивный белок и интерлейкин-6) при артериальной гипертензии
Вострикова Н.В., Фёдоров Д.В., Климова Е.Е., Бишевский К.М. 44

Клинико-эпидемиологические особенности заболеваний органов пищеварения у больных с коморбидной патологией дыхательной и сердечно-сосудистой систем
Клестер Е.Б., Белова И.И., Балицкая А.С., Клестер К.В...... 47

Оптимизация методов физиолечения у больных хроническим простатитом с сопутствующей доброкачественной гиперплазией предстательной железы
Колмацуй И.А., Левицкий Е.Ф. 53

Парентеральные вирусные гепатиты у лиц с гемофилиями: пути решения проблемы
Никонорова М.А., Карбышева Н.В., Кожевникова Г.М., Мамаев А.Н., Шевченко В.В., Бесхлебова О.В. 58

Течение тромбоза глубоких вен нижних конечностей в зависимости от содержания D-димеров и С-реактивного белка в остром периоде
Петриков А.С., Дудин Д.В., Попкова Л.Н., Володин И.В., Шойхет Я.Н. 63

Внебольничные пневмонии у пациентов с ВИЧ-инфекцией
Пузырева Л.В., Панева М.А...... 69

Изменение уровня пресепсина при пневмонии и сепсисе у больных на гемодиализе
Титова Е.А., Эйрих А.Р., Титова З.А., Жгут О.Г., Иванова С.И., Затеева Т.Н., Петрова Д.В., Реуцкая Е.М...... 73

Требования к публикациям в научном журнале «Бюллетень медицинской науки» 78

ОПЫТ РАБОТЫ АККРЕДИТОВАННОЙ НАУЧНОЙ ЛАБОРАТОРИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИЗМЕРЕНИЙ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Баландович Б.А., Тулин Н.Ю., Курочкина А.В., Пасеченко А.О.

В статье представлены первые итоги работы аккредитованной научной лаборатории гигиенического мониторинга условий труда института гигиены труда и промышленной экологии АГМУ по проведению измерений физических факторов окружающей среды. Особое внимание уделяется опыту внедрения оригинальных подходов при исследовании физических и радиационных факторов окружающей среды, что позволяет адаптировать общепринятые методики к условиям среды обитания и получить при этом достоверные и объективные результаты, что подтверждается межлабораторными сличительными испытаниями, организованными аккредитованным провайдером.

Ключевые слова: аккредитованная лаборатория, физические факторы, окружающая среда, средства измерения, методики выполнения измерений, межлабораторные сличительные испытания.

The article presents the first results of the work of the accredited scientific laboratory of Labour Conditions Hygienic Monitoring of the Institute of Occupational Health and Industrial Ecology of ASMU on carrying out the measurements of environment physical factors. Particular attention is paid to the experience of introduction of original approaches in the study of physical and radiation factors of the environment, which allows to adapt generally accepted methods to the conditions of the environment and obtain reliable and objective results, as evidenced by interlaboratory comparative tests organized by an accredited provider.

Key words: accredited laboratory, physical factors, environment, measurement means, measurement procedures, interlaboratory comparative tests.

За период, прошедший после внесения в Реестр аккредитованных лиц Национальной системы аккредитации научной испытательной лаборатории института гигиены труда и промышленной экологии ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России с 16.07.2018 г. и по настоящее время, приоритетными направлениями лабораторных исследований стали оценка воздействия уровней электромагнитных излучений (ЭМИ) от передающих радиотехнических объектов (ПРТО), радиационный контроль транспортных средств с металлоломом, выходящих за пределы Алтайского края, производственный контроль вредных физических факторов на рабочих местах организаций нашего региона, а также экспертная оценка земельных участков и зданий после окончания их строительства, капитального ремонта и реконструкции. Все эти направления обеспечены соответствующими нормативными методиками исследований физических факторов окружающей и производственной среды области аккредитации лаборатории гигиенического мониторинга условий труда. В то же время применение данных методик в некоторых случаях требует нестандартных подходов, направленных на максимально возможную адаптацию применяемых средств измерений к реальным условиям окружающей среды.

Материалы и методы

Исследования физических факторов по приоритетным направлениям деятельности лаборатории осуществлялись во взаимодействии с аккредитованным органом инспекции института гигиены труда и промышленной экологии в соответствии с внедренной системой менеджмента качества лабораторных испытаний, включающей в себя 5 основных блок-процессов: получение мотивированного задания на проведение лабораторных испытаний, составление программы исследований, подготовку средств измерений, непосредственное проведение лабораторных испытаний, анализ и оценку полученных результатов. За прошедший период времени выполнено обследование 154 передающих радиотехнических объектов, расположенных в 52 населенных пунктах Алтайского края и Республики Алтай, включая города Барнаул, Новоалтайск, Бийск, Рубцовск, Заринск, Алейск, Яровое, Горно-Алтайск и 44 села в 18 муниципальных образованиях. Всего было проведено 1557 измерений плотности потока энергии электромагнитных излучений (ППЭ) радиочастотного диапазона с помощью измерителя параметров электромагнитного поля ПЗ-34 с антенной-преобразователем изотропной направленности АПЗ-34 СВЧ, а также сопутствующих антенн АПЗ-34Е УКВ, АПЗ-34Н УКВ, работающих по беспроводному принципу («bluetooth») и предназначенных в комплексе для измерений



Рисунок 1 – Измеритель параметров электромагнитного поля ПЗ-34, работающий по беспроводному принципу, с 3 антеннами-преобразователями.



Рисунок 2 – GPS-навигатор «GARMIN GPSMAP 64» как вспомогательное устройство для измерения электромагнитных излучений от ПРТО.

плотности потока электромагнитной энергии, средних квадратических значений напряженности электрического и магнитного полей в режиме непрерывного генерирования (рисунок 1). Применение данного средства измерения позволило проводить исследования в наиболее значимых контрольных точках – жилые территории населенных пунктов, крыши, балконы и последние этажи жилых, админи-

стративно-общественных и производственных зданий в соответствии с МУК 4.3.1167-02 «Определение плотности потока энергии электромагнитного поля в местах размещения радиосредств, работающих в диапазоне частот 300 МГц – 300 ГГц» [1], а также МУК 4.3.1677-03 «Определение уровней электромагнитного поля, создаваемого излучающими техническими средствами телевидения, ЧМ радиовещания и базовых станций сухопутной подвижной радиосвязи в диапазоне 27-2400 МГц в местах их размещения» [2]. Для уточнения азимута направленности электромагнитных излучений от генерирующих антенн и поиска координат контрольных точек дополнительно к методике применялся GPS-навигатор «GARMIN GPSMAP 64» (рисунок 2), позволивший регистрировать последовательность и местоположение контрольных точек измерения плотности потока энергии, осуществлять навигацию по выбранному маршруту исследования ЭМИ, определять высоту и координаты контрольных точек. Для определения расстояния от передающего радиотехнического объекта использовался лазерный дальномер «Leica DISTO – D110».

Результаты и обсуждение

Одним из важнейших направлений работы лаборатории является радиационный контроль транспортных средств с металлоломом, выходящих за пределы Алтайского края и направляющихся на крупнейшие металлургические комбинаты Российской Федерации. За прошедший период времени в соответствии с методическими указаниями Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей «Радиационный контроль металлолома» [3] проведено обследование 379 транспортных средств с металлоломом (железнодорожные вагоны, контейнеры, автомобили) с общим количеством измерений мощности эквивалентной дозы гамма-излучения 22740 в городах Барнаул и Новоалтайск, а также на станциях Усть-Тальменская и Поспелиха. При проведении измерений показателей радиационной безопасности обследованных транспортных средств использовался комплекс дозиметрической аппаратуры в составе дозиметра-радиометра ДРБП-03 с блоками БДГ-01 и БДБА-02 для исследования гамма-, бета- и альфа-излучений с использованием удлинительной штанги со сцинтилляционным детектором,

а также с дополнительной визуальной и аудио-диагностикой возможных радиоактивных источников (рисунок 3).

Кроме того, для достижения необходимой прецизионности измерений и проведения внутрилабораторного контроля использовались высокоточный дозиметр гамма-излучения ДКС-АТ1123, работающий в поисково-импульсном режиме, а также дозиметр-радиометр ДКС-96 с блоком детектирования БДМН-96 (рисунок 4).

По результатам исследований показателей радиационного контроля транспортных средств, радиационных аномалий и превышений гигиенических нормативов не выявлено. Фоновые значения мощности эквивалентной дозы (МЭД) гамма-излучения на местности при проведении измерений колебались в пределах 0,11–0,14 мкЗв/ч, что соответствовало многолетним данным контроля радиационной обстановки в Алтайском крае на протяжении 2008–2018 годов. При этом значения МЭД гамма-излучения наружной поверхности загруженных транспортных средств составили 0,12–0,18 мкЗв/ч, что не превышало гигиенический норматив (0,2 мкЗв/ч над фоном) в соответствии с СанПиН 2.6.1.993-00 «Гигиенические требования к обеспечению радиационной безопасности при заготовке и реализации металлолома» [4].

Одним из основных научно-исследовательских направлений работы института гигиены труда и промышленной экологии в настоящее время является эколого-гигиеническая оценка физических факторов окружающей среды (в частности, шума) при отводе земельных участков под строительство жилых, общественных и производственных зданий. Всего по данному направлению исследований выполнено 288 измерений эквивалентных и максимальных уровней шума в соответствии с ГОСТ 23337-2014 «Шум. Методы измерения шума на селитебной территории и в помещениях жилых и общественных зданий» [5]. Измерения выполнялись как в дневной (с 7-00 до 23-00), так и в ночной период суток (с 23-00 до 7-00) в городах Барнаул и Новоалтайск на территориях, прилегающих к железнодорожной станции и аэропорту. Для измерений шума использовался интегрирующий шумомер-анализатор спектра 1 класса «Экофизика-110А», предназначенный для измерений среднеквадратичных, эквивалентных и пиковых уровней звука, а также для регистрации уровней звукового давления в октавных полосах частот. С целью адаптации прибора к реальным условиям среды измерения и соответствия методике был применен специальный



Рисунок 3 – Дозиметр-радиометр ДРБП-03 с блоками БДГ-01 и БДБА-02.



Рисунок 4 – Дозиметр-радиометр ДКС-96 с блоком детектирования нейтронного излучения БДМН-96.



Рисунок 5 – Расположение шумомера-анализатора спектра «Экофизика-110А» при проведении измерений на селитебной территории в ночной период суток.

штатив, позволяющий зафиксировать прибор на высоте $1,2 \pm 0,1$ м над уровнем поверхности измерительной площадки земельного участка, а также специальное ветрозащитное устройство микрофона шумомера в связи с отмечавшейся скоростью ветра от 1,2 до 4,5 м/с (рисунок 5).

Анализируя результаты измерений уровня шума, следует отметить, что в дневной период суток эквивалентные уровни звукового давления варьировали в пределах от $40,5 \pm 0,7$ дБА до $45,7 \pm 0,9$ дБА для шума от железной дороги и от $40,6 \pm 0,8$ дБА до $43,9 \pm 0,7$ дБА для шума от воздушного транспорта, что соответствовало гигиеническим нормативам. В то же время для ночного периода суток эквивалентные уровни шума превышали гигиенический норматив на 3,5–9,3 дБА для железнодорожного транспорта и на 3,8–9,4 дБА для воздушного транспорта, что позволило предложить заказчикам проведение комплекса шумозащитных мероприятий, связанных как с установкой шумозащитных экранов, так и дальнейшей разработкой геоинформационных систем виброакустической эмиссии современного города.

Заключение

Применение аттестованных методик измерений физических факторов окружающей среды в современных условиях соблюдения системы менеджмента качества лабораторных испытаний требует зачастую нестандартных подходов, позволяющих, с одной стороны, максимально адаптировать средства измерений к обследуемым объектам окружающей среды, а с другой стороны, обеспечить прецизионность, прослеживаемость, объективность и достоверность научных лабораторных испытаний. Правильность выбранного подхода подтверждается успешным раундом межлабораторных сличительных испытаний (МСИ) физических факторов окружающей среды, который прошла лаборатория гигиенического мониторинга условий труда с 18.10.2018 по 25.02.2019 при участии аккредитованного провайдера МСИ – Уральского научно-исследовательского института метрологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. МУК 4.3.1167-02. Определение плотности потока энергии электромагнитного поля в местах размещения радиосредств, работающих в диапазоне частот 300 МГц – 300 ГГц.

2. МУК 4.3.1677-03. Определение уровней электромагнитного поля, создаваемого излучающими техническими средствами телевидения, ЧМ радиовещания и базовых станций сухопутной подвижной радиосвязи в диапазоне 27-2400 МГц в местах их размещения.

3. МУК 2.6.1.1087-02. Радиационный контроль металлолома.

4. СанПиН 2.6.1.993-00. Гигиенические требования к обеспечению радиационной безопасности при заготовке и реализации металлолома.

5. ГОСТ 23337-2014. Шум. Методы измерения шума на селитебной территории и в помещениях жилых и общественных зданий.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Баландович Борис Анатольевич, д.м.н., доцент, директор института гигиены труда и промышленной экологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул. 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40. Тел.: (3852) 566898. E-mail: dr.balandovich@mail.ru

Информация об авторах

Тулин Николай Юрьевич, младший научный сотрудник института гигиены труда и промышленной экологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул. 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40. Тел.: (3852) 566898. E-mail: none184@yandex.ru

Курочкина Анна Владимировна, лаборант лаборатории гигиенического мониторинга условий труда института гигиены труда и промышленной экологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул. 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40. Тел.: (3852) 566898. E-mail: anna-s-k@yandex.ru

Пасеченко Алена Олеговна, лаборант лаборатории промышленной экологии, гигиенической оценки риска здоровью населения и медицины труда института гигиены труда и промышленной экологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул. 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40. Тел.: (3852) 566898. E-mail: alenapas.95@mail.ru

АНТИСЕПТИЧЕСКИЕ ПЕРЕВЯЗОЧНЫЕ МАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ СФАГНУМА

Казанский национальный исследовательский технологический университет, г. Казань

Гараев И.Х., Мусин И.Н., Зенитова Л.А.

*Работа посвящена доклиническим исследованиям нового антисептического хирургического перевязочного материала с высокой поглотительной способностью на основе растительного сырья – сфагнума. Сфагнум известен в народной медицине как хороший антисептический материал. Особенно активно его использовали во время Великой Отечественной войны партизаны в болотистых лесах Белоруссии, спасая раненых от смерти. Несмотря на известность в народной медицине, до настоящего времени нет промышленного производства перевязочных материалов на его основе. Возможность практического решения вопроса импортозамещения перевязочных материалов с помощью этой работы подтверждает ее актуальность. Кроме того, в литературе практически отсутствует информация о физико-химических характеристиках сфагнума и причинах наличия у него антисептических свойств. В работе исследован состав соединений, придающих антисептические свойства сфагнуму, с использованием современных инструментальных методов. Определено содержание микроэлементов в составе сфагнума. Сделан опытный образец перевязочного материала и оценена его способность проявлять антисептические свойства к микроорганизмам и грибкам *Staphylococcus aureus*, *Actinomyces sp*, *Candida spp.*, *E.Coli* и *Bacillus cereus*. Проведенные исследования показали принципиальную возможность создания новых хирургических перевязочных материалов на основе сфагнума с лучшими эксплуатационными характеристиками в сравнении с ватно-марлевыми перевязочными материалами.*

Ключевые слова: антисептика, перевязочный материал, микроэлементы, анализ.

*The research focuses on preclinical studies of new antiseptic surgical bandaging material with a high absorption capacity based on plant raw material — sphagnum. In folk medicine, sphagnum is known as good antiseptic material. Partisans used it particularly actively in marshy forests of Belarus saving the wounded from death during the Great Patriotic War. Despite the fame in folk medicine, until now there is no industrial production of bandaging material on its basis. The possibility of practical solution of the issue of import substitution of bandaging materials with the help of this study confirms its significance. Besides, in literature, there is virtually no information on physical and chemical characteristics of sphagnum and reasons for its antiseptic properties. In this study, the composition of compounds giving antiseptic properties to sphagnum was investigated with the use of modern instrumental methods. The content of trace elements in the sphagnum composition was determined. A prototype of bandaging material was made, its ability to show antiseptic properties towards trace elements and fungi of *Staphylococcus aureus*, *Actinomyces sp*, *Candida spp.*, *E.Coli* and *Bacillus cereus* was assessed. The conducted studies showed the fundamental possibility of creating new surgical bandaging materials on the basis of sphagnum with better performance characteristics in comparison with cotton-gauze bandaging materials.*

Key words: antiseptics, bandaging material, trace elements, analysis.

Послеоперационная ежедневная перевязка ран создает неприятные процедуры, связанные с раздражением и травмированием регенерирующих тканей, в результате чего перевязка становится болезненной процедурой для больного. В связи с этим возникает необходимость поиска перевязочных материалов, обладающих антисептическими свойствами в течение долгого времени и способных поглощать раневые экссудаты в больших количествах. При наличии таких перевязочных материалов не требуется частая ежедневная их замена.

Целью работы является проверка возможности создания антисептических перевязочных материалов высокой поглотительной способности на отечественном сырье. В качестве основного вещества использован растительный материал сфагнум. Химические составы экс-

трактов сфагнума исследованы органическими растворителями, масс-спектрометрическим и ИК-спектрометрическими методами. При этом обнаружено наличие различных классов соединений, обладающих антисептическими свойствами. Изготовлены перевязочные материалы и испытаны на антисептическую активность к различным микроорганизмам. Вместе с тем отмечается, что при длительном (более 10 лет) хранении перевязочный материал не теряет свою антисептичность.

Опытные образцы для испытаний изготовлены иглопробивным способом с частотой пробивания 100–120 проколов на 1 см² в виде трехслойного полотна, верхний и нижний слои которого состоят из синтетического волокна, а средний слой содержит высушенный и измельченный до размеров 50–150 мкм сфагнум. В качестве ме-

тогда оценки антисептических свойств опытных перевязочных материалов использовался способ определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным соединениям по степени задержки их роста. Определено относительное содержание микроэлементов в сфагнуме спектральным методом. При этом в сфагнуме обнаружены 23 микроэлемента, в том числе фосфор, кремний, алюминий, которые стимулируют рост и развитие тканей – костной, соединительной и эпителиальной, а также способствуют процессам восстановления и регенерации.

Материалы и методы

С целью выяснения наличия органических веществ, придающих антисептическую активность сфагнуму, произведена его экстракция толуолом ($C_6H_5-CH_3$), четыреххлористым углеродом (CCl_4), водой (H_2O), ацетоном (C_3H_6O) и этиловым спиртом (C_2H_6O) и произведены исследования состава этих экстрактов. Экстракцию проводили на аппарате Сокслета при температуре 80–100°C в течение 3-х часов. Соотношение сфагнума к растворителям составляло 1:20 г/г. Полученный экстракт фильтровали через бумажный фильтр и использовали для испытаний.

Идентификацию веществ, экстрагированных вышеперечисленными растворителями, проводили масс-спектрометрией в сочетании с газовой ионной хроматографией на хроматографе "МАЭСТРО GX 7820" [1, 2]. ИК-спектры снимали на ИК-Фурье спектрометре JASCO FT/IR-6800 [3].

Экстракт сфагнума получали на аппарате Сокслета. Соотношение сфагнума к растворителю равнялось 1:20 г/г. Экстрагировали при кипении растворителей в течение 3-х часов.

Фильтровали раствор через бумажный фильтр и исследовали масс-спектрометрией и ИК-спектрометрией на наличие органических веществ в исследуемых экстрактах сфагнума.

Далее проводили исследования на антимикробное действие чистого сфагнума и опытного перевязочного материала. Для этой цели были использованы методы, основанные на способности антибиотиков диффундировать в толщу микробной среды и задерживать рост или даже убивать микроорганизмы, находящиеся в зоне диффузии антисептика [4]. В качестве тест-объектов использовались микроорганизмы *Staphylococcus aureus*, *Actinomyces sp*, *Candida spp.*, *E.Coli* и *Bacillus cereus*.

Исследования проводили на образцах, изготовленных иглопробивным способом, состоящих из трех слоев – верхний и нижний слои из синтетического волокна, средний слой из измельченного сфагнума толщиной 4-5 мм [5].

Для определения влияния сфагнума на выбранный тест-объект были использованы следующие методы: метод штриховых посевов, диско-диффузионный метод и метод лунок. Данные по подавлению роста в присутствии сфагнума определены через двое суток при температуре 37.

Определение содержания микроэлементов в сфагнуме проводили, разделяя стебли на три участка, как показано на рисунке 1.

Наличие микроэлементов в сфагнуме и их относительное содержание определяли на рентгеновском многоканальном спектрофотометре СРМ-35.

Для спектральных исследований образцы в количестве 10 г постепенно нагревали в течение 30 минут до температуры 1100°C и прокаливали при этой температуре в муфельной печи в течение 30 минут. Полученную золу исследовали на наличие микроэлементов.

Результаты и обсуждение

Тонкая расшифровка масс-спектрограмм экстрактов сфагнума в толуоле, четыреххлористом углероде, этаноле и воде показала наличие в ощутимых количествах таких веществ, как этилбензол, бензилкарбинол, ацетофенон, фенол, уксусная кислота, стирол и др. Эти вещества содержат в структуре молекул ароматические ядра или спиртовый гидроксил, которые придают сфагнуму антисептические свойства (таблица 1). Наличие небольших количеств углеводов, не являющихся антисептиками, в медицинской практике нами не рассматривалось.

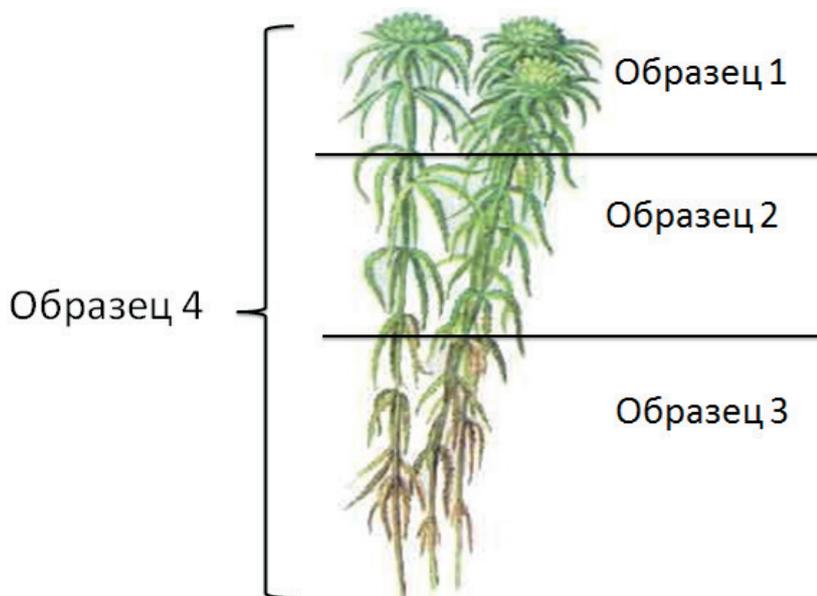


Рисунок 1 – Разделение стебля сфагнума для исследований на микроэлементы.

Результаты масс-спектропии экстрактов сфагнома в растворителях

Частота	Содержание веществ в растворителях, %				Компонент
	C ₆ H ₅ CH ₃	Cl ₄	H ₂ O	C ₂ H ₅ OH	
8,593	6,06	-	-	-	Этилбензол: C ₈ H ₁₀
13,282	0,30	-	-	-	Бензол, (1-метилбутил): C ₁₁ H ₁₆
617,904	0,46	-	-	-	Ацетофенон: C ₈ H ₈ O
18,392	5,32	-	-	-	Фенилметанол: C ₈ H ₁₀ O
9,708	-	0,29	-	-	Этилбензол: C ₈ H ₁₀
19,616	-	0,26	-	-	Фенилметанол: C ₈ H ₁₀ O
2,001	-	-	0,03	-	Фенол: C ₆ H ₆ O
2,208	-	-	0,02	-	Гликольальдегид димер: C ₄ H ₈ O ₄
2,302	-	-	0,06	-	Уксусная кислота: C ₂ H ₄ O ₂
2,843	-	-	0,02	-	Ацетилкарбинол: C ₃ H ₆ O ₂
1,941	-	-	-	7,49	1-пропанол: C ₃ H ₈ O
10,126	-	-	-	7,04	Стирол: C ₈ H ₈

Видно, что в экстрактах сфагнома содержатся соединения с ароматическими кольцами, являющиеся хорошими антисептиками в медицинской практике.

Для дополнительного выяснения химической структуры макромолекулярных объектов экстрактов сфагнома проводилась их ИК-спектроскопия [3] на спектрометре ФТ-801. Расшифровка частот представлена в таблице 2.

Таблица 2

Частоты ИК-спектра экстракта сфагнома в растворителях

Частота ν , см ⁻¹	Классы соединений в толуоле
1740,94	Предельные алифатические -CH ₂ -CHO, циклопентанон, альфа-галоген кислоты CHX-COOH, ангидриды карбоновых кислот -CO-O-CO- $\nu_{C=O}$
1581,26	Полиены, первичные амины NH ₂ , пиридины и хинолины, пиримидины и пурины
1516,20	Пиримидины и пурины, тиофены
1463,65	Нитрозамины R ₂ N-N=O, соединения бора BCH ₃ B-Ar
1160,27	Пропионаты, высшие эфиры, эфиры фосфорной кислоты (RO) ³ P ⁺ O ⁻
1106,86	Третичные спирты, эфиры ароматических кислот, производные тиокарбонильных соединений, бензольные соединения
1023,24	Ароматические и винильные =C-O-C-, алифатические амины, серосодержащие функциональные группы
722,78	Алканы, серосодержащие функциональные группы
	Классы соединений в CCl ₄
3306,80	Первичные амины R-NH ₂ , вторичные амины R ₂ N-H, соли аминов NH ₄ ⁺ , соединения бора BOH B-H-B
2922,63	Серосодержащие функциональные группы R-SO-OH
2643,25	Соединения бора, бораны R-BH ₂
1740,94	Предельные алифатические -CH ₂ -CHO, циклопентанон, альфа-галогенкислоты CHX-COOH, Ангидриды карбоновых кислот -CO-O-CO- $\nu_{C=O}$
1581,26	Полиены, первичные амины NH ₂ , пиридины и хинолины, пиримидины и пурины
1516,20	Пиримидины и пурины, тиофены

Частота ν , см^{-1}	Классы соединений в толуоле
1463,65	Нитрозамины $\text{R}_2\text{N-N=O}$, соединения бора BCH_3 , B-Ar
1160,27	Проционаты, высшие эфиры, эфиры фосфорной кислоты $(\text{RO})^3\text{P}^+\text{O}^-$
1106,86	Третичные спирты, эфиры ароматических кислот, галогенпроизводные органических соединений, производные тиокарбонильных соединений, фосфорорганические соединения
1023,24	Ароматические и винильные $=\text{C-O-C-}$, алифатические амины, серосодержащие функциональные группы
722,78	Алканы, серосодержащие функциональные группы

Полученные данные показали, что сфагнум содержит в своем составе широкий спектр различных классов соединений, проявляющих антисептические свойства к различным группам микроорганизмов. Это хлорорганические и ароматические соединения, фосфорорганические, первичные и вторичные аминосоединения, различные спирты. Данные ИК-спектров экстрактов сфагнума дают более широкий спектр качественного состава веществ в сравнении с масс-спектроскопией. Результаты исследований показывают возможность использования сфагнума в качестве антисептического компонента перевязочных материалов.

С использованием тонкоизмельченного до размеров 50–150 мкм сфагнума изготовили опытные образцы перевязочного материала и испытали на антисептическую активность к различным микроорганизмам. Действие опытных перевязочных материалов к различным микроорганизмам испытано различными методами: методом штриховых посевов, диско-диффузионным методом и методом лунок [4]. Результаты характеристик опытных образцов перевязочного материала представлены в таблице 3.

Таблица 3

Состав и физико-химические характеристики образцов

№№ опытов	Состав, % масс.		Поглотительная способность к воде, г/г	Плотность, г/см ³	Зольность, %
	синтетическое волокно	сфагнум			
1	-	100	16-18	1400	3,14
2	100	-	3-4	1800	4,1
3	35	65	17,1	1800	-
4	45	55	14,5	1840	-
5	50	50	14,0	1810	-
6	70	30	11,0	1740	-
7	85	15	5,2	1700	-
8	90	10	4,7	1600	-

Изготовленный материал представляет собой композит из синтетического волокна для формирования формы и сфагнума как основного антисептического компонента с высокой поглотительной способностью (таблица 3, опыты 1, 2). С увеличением содержания сфагнума закономерно увеличивается поглотительная его способность (опыты 3–8). Изготовленный перевязочный материал далее испытан на антисептическую активность, результаты представлены в таблице 4.

По данным таблицы 4, выявлено, что сфагнум при всех способах испытаний проявляет свою антисептическую активность. При этом метод штриховых посевов и диско-диффузионный ме-

тод более эффективны к штамму *Staphylococcus aureus* (золотистый стафилококк) и *Astinomyces sp.* Подавление роста культур золотистого стафилококка составляет 45, 63,9 и 86,6 мм соответственно. Оценка антисептической активности образца к грибам рода *Candida spp.* показывает, что активность снижается в 2-3 раза.

Было интересным изучение способности антисептического действия изготовленного перевязочного материала в процессе длительного хранения и действия температуры. Результаты испытаний представлены в таблице 5. Антисептическая активность испытана по отношению к микроорганизмам *E.Coli* и *Bacillus cereus*.

Таблица 4

Оценка антисептической активности образцов перевязочного материала различным микроорганизмам

№ № опы- тов	Состав образцов, % масс.		Подавление роста микроорганизмов, мм								
	син-те-тич. во-лок-но	сфаг-нум	<i>Staphylococcus aureus</i>			<i>Candida spp.</i>			<i>Astinomyces sp.</i>		
			метод штри-ховых посевов	диско-диф-фузи-онный метод	ме-тод лу-нок	метод штри-ховых посе-вов	диско-диф-фузи-онный метод	ме-тод лу-нок	метод штри-ховых посевов	дискодиф-фузион-ный метод	метод лунок
1	35	65	45,0	63,9	16,7	13,1	31,1	14,6	10,4	83,1	86,6
2	45	55	45,0	58,9	13,7	10,8	27,5	14,1	9,8	82,8	85,5
3	50	50	45,9	56,7	15,2	9,5	25,5	13,5	9,4	80,1	85,1
4	70	30	43,2	46,8	6,2	4,7	18	12,7	4,7	76,1	83,1
5	85	15	43,2	38,7	1,5	0,7	11,1	12,7	5,7	72,9	81,5
6	90	10	41,4	36,0	0,9	0,3	9,0	12,6	5,4	72,0	81,0

Таблица 5

Оценка антисептической активности образцов длительного хранения к *E.Coli* и *Bacillus cereus*

Исследуемый объект	Подавление роста микроорганизмов, мм	
	<i>E.Coli</i>	<i>Bacillus cereus</i>
Сфагнум (10-летней давности)	13	10
Перевязочный материал	15	14
Свежий сфагнум	15	15
Высушенный сфагнум*	12	7

* сушку производили при температуре 100-110°C в течение 3-х часов.

Согласно результатам исследований, выявлено, что чувствительность сфагнума с течением времени (более 10 лет) к штамму *E.Coli* не ослабевает. Сфагнум активен к этому штамму через нетканый материал так же, как и свежий мох. Что касается бактерий *Bacillus cereus*, то образцы после 10-летнего хранения проявляют незначительно меньшую антисептическую активность к этому штамму. Сушка сфагнума, вероятно, приводит к удалению некоторых низкокипящих и более летучих соединений и, как следствие, к снижению антисептической активности перевязочного материала почти в два раза (таблица 5).

Оценка наличия микроэлементов в сфагнуме показана в таблице 6.

По данным исследований, выявлено, что сфагнум содержит большое количество микроэлементов, которые способствуют заживлению ран. К таким элементам относятся фосфор, кремний, алюминий и др.

Выводы:

1. Исследования показали, что сфагнум содержит достаточное количество веществ, потенциально способных к антисептическим дей-

ствиям на различные условно патогенные микроорганизмы.

2. Показана возможность изготовления новых хирургических перевязочных материалов с антисептическими свойствами и с высокой поглотительной способностью на отечественном сырье.

3. Выяснено, что сфагнум содержит большое количество микроэлементов, среди которых имеются фосфор, кремний, алюминий, способствующие ускорению регенерации свежих тканей в ранах.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Ключев Н.А., Бродский Е.С. Современные методы масс-спектрометрического анализа органических соединений. *Российский химический журнал*. 2002; 46(4): 57–63.
2. Аверко-Антонович И.Ю., Бикмуллин Р.Т. *Методы исследования структуры и свойств полимеров*. Казань, 2002: 604.
3. Васильев А.В., Гриненко Е.В., Шукин А.О. *Инфракрасная спектроскопия органических и природных соединений*. СПб., 2007: 54.

Результаты рентгеноспектрального метода анализа сфагнома (по рисунку 1)

Образцы металлов	Относительное содержание металлов, %			
	верхняя часть	средняя часть	нижняя часть	весь стебель
Mg	5,84	5,80	5,70	5,90
Al	3,50	3,45	3,6	3,60
Si	29,99	18,23	3,23	19,0
P	2,30	3,07	5,28	4,50
S	2,11	3,07	4,19	6,40
Cl	0,55	3,36	2,59	3,30
K	13,29	40,13	68,34	30,0
Ca	15,11	17,86	10,04	14,0
Ti	0,91	0,47	0,16	0,50
V	0,02	0,009	0,007	
Cr	0,04	0,02	0,005	0,04
Mn	1,98	1,86	1,51	2,30
Fe	22,94	10,71	3,49	21,0
Ni	0,05	0,03	0,02	0,04
Cu	0,08	0,07	0,07	0,07
Zn	0,72	0,58	0,50	0,60
Ga	0,002	-	-	-
Se	-	-	0,001	-
Br	0,03	0,03	0,02	-
Rb	0,07	0,16	0,38	0,1
Sr	0,15	0,12	0,09	0,2
Ba	0,19	0,16	0,05	0,5
Pb	0,12	0,06	0,02	0,09

4. ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010. Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системы *in vitro*. Исследование чувствительности инфекционных агентов и оценка функциональных характеристик изделий для исследования чувствительности к антимикробным средствам. Часть 1. Референтный метод лабораторного исследования активности антимикробных агентов против быстрорастущих аэробных бактерий, вызывающих инфекционные болезни. Введен 01.03.2012. М.: Стандартинформ, 2012: 23.

5. Мандрейкина А.А., Гараев И.Х., Мусин И.Н., Вдовина Т.В. Разработка нового антисептического хирургического перевязочного материала на основе сфагнома. *Вестник технологического университета*. 2017; 20(23): 107-110.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Гараев Ильгиз Хазиевич, д.т.н., доцент, заведующий лабораторией кафедры медицинской инжене-

рии Казанского национального исследовательского технологического университета, г. Казань. 420015, г. Казань, ул. К.Маркса, 68.

Тел.: (843) 2314336.

E-mail: office@kstu.ru

Информация об авторах

Мусин Ильдар Наилевич, к.т.н., заведующий кафедрой медицинской инженерии Казанского национального исследовательского технологического университета, г. Казань.

420015, г. Казань, ул. К.Маркса, 68.

Тел.: (843) 2314383.

E-mail: ildarmusin@mail.ru

Зенитова Любовь Андреевна, д.т.н., профессор кафедры технологий синтетического каучука Казанского национального исследовательского технологического университета, г. Казань.

420015, г. Казань, ул. К.Маркса, 72.

Тел.: (843) 2314214.

E-mail: iptsk@kstu.ru

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ИЗМЕНЕНИЯХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ (ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ)

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Салдан И.П., Филиппова С.П., Жукова О.В., Швед О.И.,
Пашков А.П., Поцелуев Н.Ю., Шульц К.В., Нагорняк А.С.

Обобщены и проанализированы данные исследовательской литературы на русском и английском языке в электронно-поисковых системах eLIBRARY, PubMed, в международных базах данных Scopus, Web of Science за период 2005–2018 гг. о состоянии физического развития детей и подростков, факторах, его определяющих, и методах оценки в современных условиях. Показано следующее: возрастно-половые нормативы физического развития детей и подростков должны быть региональными; зависимость показателей физического развития от экологических и социально-экономических факторов, воздействующих на территории проживания; необходимость постоянного мониторинга за физическим развитием детей и подростков с перепроверкой региональных стандартов с учетом протекающих процессов акселерации и децелерации.

Ключевые слова: физическое развитие, факторы риска, дети и подростки, акселерация, децелерация, алиментарный статус, ожирение, питание.

The data of research literature in Russian and English in electronic search systems eLIBRARY, PubMed, international databases Scopus, Web of Science for the period of 2005–2018 are summarized and analyzed concerning the state of physical development of children and adolescents, its determinants and assessment methods in the current context. The following is presented: the age and sex standards of the physical development of children and adolescents should be regional; dependence of physical development indicators on environmental and socio-economic factors affecting the territory of residence; the need for continuous monitoring of the physical development of children and adolescents with a recheck of regional standards taking into account the ongoing processes of acceleration and deceleration.

Key words: physical development, risk factors, children and adolescents, acceleration, deceleration, nutritional status, obesity, nutrition.

Оценка физического развития (ФР) является неотъемлемой составляющей при изучении состояния здоровья детского населения ввиду того, что наглядно отражает влияние факторов окружающей среды, образа жизни и образовательного процесса на организм [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10]. ФР включает в себя комплекс показателей: соматометрических, соматоскопических и физиометрических, среди которых наиболее часто для оценки используют следующие: длину и массу тела, окружность грудной клетки [11, 12, 13, 14].

При этом возрастно-половые нормативы ФР могут быть только региональными. Доказательством в пользу этого служат исследования, которые показали статистически значимые различия по длине и массе тела школьников пяти регионов России (гг. Москва, Санкт-Петербург, Ростов-на-Дону, Архангельск, Омск). Кроме того, получены данные об изменении размеров тела школьников г. Москвы и ускорении биологического развития, что, вероятно, говорит об активности процесса акселерации [1, 6, 9, 15].

Все это обусловило интерес к изучению и обобщению данных исследовательской литературы о состоянии физического развития де-

тей и подростков, факторах, его определяющих, и методах оценки в современных условиях.

Цель исследования – обобщение и анализ данных исследовательской литературы о состоянии физического развития детей и подростков в современных условиях.

Материалы и методы

Исследование проведено на основании обзора исследовательской литературы на русском и английском языке в электронно-поисковых базах данных Scopus, Web of Science за период 2005–2018 гг. Выбор публикаций производился по ключевым словам, которые отражали основные тенденции в физическом развитии детей и подростков. Из выборки были исключены работы с низкой цитируемостью, малым количеством литературных источников. Далее отбирались те исследования, которые рассматривали взаимосвязь между показателями физического развития детей и подростков и факторами, оказывающими на них влияние, чтобы впоследствии можно было определить сущность выявляемых проблем (326 работ). Публикации были проверены на соответствие цели исследования,

и выборка была сокращена до 151 работы. Детальное изучение материалов привело к сокращению еще до 73 работ, которые были включены в настоящий обзор.

Результаты и обсуждение

К методам оценки физического развития детей и подростков относятся: метод сигмальных отклонений, оценка по шкале Z-score, метод оценки по региональным модифицированным шкалам регрессии массы тела по длине тела, центильный метод, а также комплексная методика [11, 14]. Для сбора соматометрических данных существует два метода: индивидуализирующий и генерализирующий. С целью получения региональных возрастно-половых нормативов используются соматометрические данные, собранные генерализирующим методом [11].

Ввиду того, что возрастно-половые стандарты физического развития могут быть только региональными, чаще в исследованиях используется метод оценки по региональным модифицированным шкалам регрессии массы тела по длине тела [1, 6, 10, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19]. Так, для оценки изменений в ФР школьников г. Киева за период 1996–2008 гг. проводились антропометрические исследования, которые включали измерение массы и длины тела, окружности грудной клетки и оценку по украинским межгрупповым оценочным таблицам (шкалам регрессии по длине тела) [17]. Вместе с тем, в дальнейшем изучение этого вопроса проводилось в направлении сравнительной оценки функциональных систем организма учащихся. При этом исследование физиометрических показателей ФР у киевских и московских школьников показало их статистически значимые отличия, как, например, неодинаковый темп развития основных функциональных систем – мышечной и дыхательной [17, 18].

При изучении динамики во времени соматометрических показателей городских школьников г. Гомеля 8–16 лет за период с 1925 по 2010–2012 гг. в 2010–2012 гг. проведено обследование (длины и массы тела, обхвата грудной клетки) школьников в возрасте 8–16 лет. Для оценки динамики во времени изучаемых показателей использовались данные, полученные другими исследователями в 1925 и 1973 гг. Установлено, что городские школьники в начале XXI столетия по сравнению с ровесниками 1925 и 1973 гг. характеризуются более высокими темпами развития показателей. Половой диморфизм в процессе акселерации проявляется увеличением длины и массы тела у мальчиков и астенизацией у девочек. Показатели обхвата грудной клетки у обследованных в начале XXI столетия мальчиков и девочек значимо выше по сравнению со сверстниками 1925 г. Общий прирост

длины тела в пределах изучаемого возрастного диапазона у обследованных мальчиков и девочек выше по сравнению с данными 1925 и 1973 гг., а показателей массы тела и обхвата грудной клетки – у мальчиков и девочек, обследованных в 1973 г., по сравнению с ровесниками 1925 и 2010–2012 гг. У школьников города Гомеля в начале XXI по сравнению с ровесниками 1925 и 1973 гг. установлено наличие процесса акселерации развития соматометрических показателей [20].

Важно учитывать происходящие от десятилетия к десятилетию процессы акселерации и своевременно пересматривать стандарты физического развития в каждом регионе. В последнее время и отечественные, и зарубежные специалисты сходятся во мнении, что темп акселерации повсеместно замедляется. Наивысший пик акселерации в РФ отмечался в середине 70-х гг. прошлого столетия, затем (в 80-е гг.) наметилась отчетливая тенденция к стабилизации процесса ускорения роста и развития (стагнация) и постепенная смена его в отдельных регионах и крупных промышленных городах децелерацией [21].

В г. Санкт-Петербурге изучены показатели ФР мальчиков-школьников от 7 до 17 лет и проведена оценка уровня и гармоничности ФР в соответствии с нормативами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) («WHO Growth Reference 2007»). Установлена асимметрия показателей длины тела со значительным представительством школьников с высоким ростом (1,9–10,9%). У обследованных школьников выявлен высокий уровень дисгармоничных вариантов ФР, обусловленных избыточной массой тела и ожирением (16,4–38,2%) [22].

Что касается факторов, оказывающих влияние на ФР, то анализ влияния организации образовательного процесса в современной школе на физическое развитие детей и подростков позволил выделить ряд факторов внутришкольной среды, таких как увеличение учебной нагрузки за счет интенсификации учебного процесса, дефицит двигательной активности, психоэмоциональная напряженность, издержки использования технических средств обучения [23].

При изучении качества жизни детей групп медико-социального риска установлено, что у большинства (65,5%) вес не соответствует росту и возрасту, при этом недостаточный вес у наибольшей доли обследованных (58,8%) [24].

При изучении состояния здоровья детского населения во взаимосвязи с физиологической полноценностью питания установлено, что недостаточное потребление кальция до 40% по отношению к возрастной норме сопровождается более низкими показателями длины и массы тела [25, 26].

При изучении влияния фактического питания на здоровье детей оценивают показатели ФР и в целом алиментарный статус [2, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36]. В своих исследованиях Горелова Ж.Ю., Баканов М.И. с соавт. [37, 38, 39, 40, 41] представили результаты использования в школьном питании специализированного продукта для коррекции нарушений питания у школьников (нормализация веса, статус питания) во время обучения. Полученные результаты подтверждают лабораторные (биохимические исследования экскреции спектра свободных аминокислот (АК) у школьников до и после приема продукта) и психофизиологические исследования (оценка эмоционального состояния по методике Сан) [37, 38, 39, 40, 41].

В исследованиях Сетко Н.П., Булычева Е.В. с соавт. [42] использовали и анализировали в качестве показателей для оценки эффективности внедрения в г. Оренбурге проекта по совершенствованию питания школьников данные пищевого статуса, функционального состояния костно-мышечной, дыхательной, центральной нервной систем. В результате было установлено, что мероприятия по оптимизации школьного питания привели к улучшению показателей пищевого статуса и функционального состояния учащихся [42].

Показатели ФР информативно отражают соответствие рациона питания потребностям организма: показатель индекс массы тела (ИМТ) больше зависит от массы тела, чем от роста, и его оценка позволяет выявить избыточную массу тела или ожирение. Кроме того, рекомендуется измерять толщину кожно-жировой складки над трицепсом в качестве показателя жировых депо организма, окружность плеча [6, 26, 29, 32, 35, 43, 44, 45, 46, 47, 48]. Для корректного использования ИМТ в детском возрасте ВОЗ рекомендует использовать специальную методику оценки физического развития у детей и подростков (BMI-for-age 5-19 years) [13, 14, 19, 46, 48, 49, 50, 51].

По данным исследований Волковой Л.Ю., Комаровой О.Н., Конь И.Я., [27] установлено, что для массовой скрининг-диагностики избыточной массы тела и ожирения в условиях организованных коллективов целесообразно использовать антропометрические и соматометрические методы.

Представляют интерес работы по изучению особенностей алиментарного статуса детей в различных экологических условиях. Исследования, проведенные Бермагамбетовой С.К., Каримовой Т.К. с соавт., показали, что алиментарный статус детей по показателям физического развития, уровню гемоглобина, сывороточного железа и ферритина в различных экологических регионах имеет свои особенности [52].

В настоящее время в литературе, посвященной вопросам здоровья детей и подростков, значительное место отводится проблемам ожирения у детей. При этом распространенность ожирения среди детского населения вызывает беспокойство как у отечественных, так и у зарубежных специалистов. Согласно данным многочисленных исследований, в Европе стремительно растет и достигло высоких показателей число детей с избыточной массой тела [2, 27, 44, 50, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67]. В литературе есть указания на то, что почти у 60% взрослых ожирение началось в детском и подростковом возрасте [43, 66, 67, 68].

В зарубежной литературе изучению этой проблемы посвящен ряд работ. В Бразилии избыточный вес у детей является одной из важнейших проблем общественной политики. При этом среди детей, которые учились и жили в сельской местности, показана более низкая распространенность ожирения, и ни у кого из сельских детей не было недостатка массы тела. Авторы отмечают, что, возможно, это связано с низкими социально-экономическими условиями и более интенсивной физической активностью в их повседневной жизни [69]. Согласно данным отечественной литературы, в РФ ожирение распространено у 5,5% детей, проживающих в сельской местности, и у 8,5 % городских [44, 55].

В Турции, по данным исследования, распространенность ожирения среди детей школьного возраста составила 10,3%, а избыточной массы тела – 22,4%. Среди подростков число страдающих ожирением мальчиков статистически значимо больше, чем девочек. Среди школьников, которые не завтракали, процент страдающих ожирением оказался выше, чем в группе, которая питалась регулярно 3 раза в день. Распространенность ожирения у подростков, которые смотрят телевизор более 3 часов в день, была выше, чем у остальных [56]. Сходные данные представлены и отечественными авторами: абсолютное большинство детей с избыточной массой тела и ожирением проводят у телевизора и компьютера более 3 часов в день [66].

Врачи различных специальностей в качестве причин такого многофакторного заболевания как ожирение указывают в том числе роль неправильного питания и образа жизни [44, 60, 66, 70, 71, 72, 73]. Отмечено, что родители детей с избыточной массой тела недостаточно грамотны в вопросах здорового образа жизни и переоценивают физическую активность детей, недооценивая калорийность потребляемой пищи [44, 56, 66].

Проблемы ожирения в детском возрасте привели к появлению исследований в вопросах гигиены одежды для детей и подростков с ожирением. Как показали исследования, прове-

денные Махровой И.А., Иващенко И.Н., выбор соразмерной, соответствующей основным гигиеническим принципам одежды для таких детей ограничен. Исследование конструктивных особенностей одежды, анализ свойств материалов, а также образа жизни таких детей является актуальным [53].

Заключение

Анализ источников литературы показывает, во-первых, зависимость показателей физического развития детей и подростков от экологических и социально-экономических факторов, воздействующих на территории проживания; во-вторых, необходимость постоянного мониторинга за ФР подрастающего поколения с перепроверкой региональных стандартов каждые 10 лет с учетом временного тренда и протекающих разнонаправленных процессов акселерации и децелерации [19].

Таким образом, в связи с тем, что в Алтайском крае для оценки физического развития детского населения в возрасте от 1 месяца до 14 лет используются таблицы (шкалы регрессии по длине тела) по данным исследований профессора Клименова Л.Н. 1989 года, представляется целесообразным проведение соответствующих исследований антропометрических показателей детей и подростков на территории Алтайского края в настоящее время.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Баранов А.А., Кучма В.Р., Скоблина Н.А. *Физическое развитие детей и подростков на рубеже тысячелетий*. М., 2008: 216.
2. Баскакова Е.Ю. *Особенности физического развития, фактического питания и метаболических нарушений у детей в зависимости от характера вскармливания в грудном возрасте*: автореферат диссертации кандидата медицинских наук. 14.01.08. Нижний Новгород, 2012: 26.
3. Зулькарнаева А.Т., Поварго Е.А., Зулькарнаев Т.Р., Овсянникова Л.Б., Агафонов А.И. Влияние отдельных факторов на состояние здоровья школьников. *Здоровье населения и среда обитания*. 2012; 8: 29-31.
4. Гаппаров М.М., Первова Ю.В. Влияние структуры питания и окружающей среды на специфическую резистентность организма детей и их физического развития. *Вопросы питания*. 2005; 1: 33-35.
5. Кучма В.Р., Рапопорт И.К. Стратегия ВОЗ и обзор международного опыта профилактики болезней и укрепления здоровья детей и подростков в образовательных учреждениях. *Общественное здоровье и профилактика заболеваний*. 2008;1: 40-45.

6. Кучма В.Р., Скоблина Н.А. Информативность оценки физического развития детей и подростков при популяционных исследованиях. *Вопросы современной педиатрии*. 2008; 7(1): 26-28.
7. Мешков Н.А. Методологические аспекты оценки адаптационной реакции организма на влияние факторов риска окружающей среды. *Гигиена и санитария*. 2012; 5: 87-91.
8. Новикова И.И. *Гигиеническая оценка закономерностей формирования здоровья школьников крупного промышленного центра*: автореферат диссертации кандидата медицинских наук. 14.00.07. Омск, 2006: 40.
9. Кучма В.Р., Сухарева Л.М., Ямпольская Ю.А. и др. Основные тенденции в физическом развитии школьников г. Москвы. *Гигиена детей и подростков; История и современность (проблемы и пути решения): материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием*. М., 2009: 95.
10. Богомолова Е.С., Кузмичев Ю.Г., Бадеева Т.В., Ашина М.В., Косюга С.Ю., Киселева А.С. Физическое развитие современных школьников Нижнего Новгорода. *Медицинский альманах*. 2012;3: 193-198.
11. Кучма В.Р. *Гигиена детей и подростков*. Руководство к практическим занятиям. М., 2012: 560.
12. Румянцев Г.И. *Гигиена*. М., 2009: 608.
13. Butte N, Garza C, De Onis M. Feasibility of international growth standards for school-aged children and adolescents. *The Journal of Nutrition*. 2007; 137: 153-157.
14. De Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World Health Organization*. 2007; 85(9): 660-667.
15. Скоблина Н.А., Кучма В.Р., Милушкина О.Ю., Бокарева Н.А. Современные тенденции физического развития детей и подростков. *Здоровье населения и среда обитания*. 2013;8(245): 9-12.
16. Кочетков Н.В., Галстян Г.А. Региональные аспекты здоровья детей и подростков Саратовской области. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2013; 2:340.
17. Платонова А.Г. Изменения в физическом развитии Киевских школьников за десятилетний период (1996-2008 гг.). *Гигиена и санитария*. 2012; 2: 69-73.
18. Платонова А.Г., Скоблина Н.А., Бокарева Н.А., Милушкина О.Ю. Сравнительная оценка функционального состояния организма школьников Москвы и Киева. *Гигиена и санитария*. 2013;3: 74-77.
19. Garza C, De Onis M. Symposium: A new 21st century international growth standards for infants and young children. *Journal of Nutrition*. 2007; 137: 142-143.

20. Мельник В.А. Секулярный тренд соматометрических показателей городских школьников за период с 1925 по 2010-2012 гг. *Здоровье населения и среда обитания*. 2018;6 (303): 21-26.

21. Пивоваров Ю.П., Королик В.В., Зиневич Л.С. и др. *Гигиена*. Под ред. Ю.П. Пивоварова. М., 2017. Т. 2: 263-265.

22. Грицинская В.Л. Оценка физического развития мальчиков школьного возраста г. Санкт-Петербурга с использованием антропометрического калькулятора ВОЗ. *Здоровье населения и среда обитания*. 2018;2(299): 16-19.

23. Бокарева Н.А., Милушкина О.Ю., Пивоваров Ю.П., Скоблина Н.А. Влияние организации образовательного процесса на физическое развитие школьников. *Здоровье населения и среда обитания*. 2015; 11(272): 17-19.

24. Самодова И.Л., Лучкевич В.С., Витрищак А.А. Влияние социально-гигиенического функционирования на качество жизни детей группы медико-социального риска. *БИОМЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ Medline.ru*. 2010;11: 120-132. URL: <http://www.medline.ru/public/art/tom11/art11.html>.

25. Мирская Н.Б. Факторы риска, негативно влияющие на формирование костно-мышечной системы детей и подростков в современных условиях. *Гигиена и санитария*. 2013;1: 65-71.

26. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю., Коваленко Т.В. и др. *Остеопения у детей: диагностика, профилактика и коррекция*. М., 2005.

27. Волкова Л.Ю., Комарова О.Н., Конь И.Я. Сравнительная оценка методов выявления избыточной массы тела и ожирения у детей. *Гигиена и санитария*. 2011; 1: 80-83.

28. Кузнецова Е.И., Сетко А.Г., Фатеева Т.А. Особенности пищевого статуса городских школьников в рамках национального проекта «Школьное питание». *Материалы V Российского форума «Здоровье детей: профилактика социально-значимых заболеваний. Санкт-Петербург-2011»*. СПб., 2011: 97-98.

29. Лавинский Х.Х., Кулеша З.В., Лосицкий Е.А. и др. Методология статуса питания. *Всероссийский междисциплинарный медицинский журнал*. 2012;1: 58-63.

30. Лукушкина Е.Ф., Баскакова Е.Ю., Дурмашкина А.П. Особенности физического развития и фактического питания детей г. Нижнего Новгорода. *Медицинский альманах*. 2010;2: 105-108.

31. Порядина Г.И., Ковалева Е.А., Щербакова М.Ю. Вопросы профилактики ожирения и метаболического синдрома (по результатам работы «Школы рационального питания» для детей и подростков с ожирением). *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2012;5:37-42.

32. Кучма В.Р., Скоблина Н.А., Сухарева Л.М., Бокарева Н.А., Милушкина О.Ю., Рапопорт И.К. и др. *Оценка физического развития*

детей и подростков в образовательных учреждениях. Профилактика ожирения у школьников. М., 2013:44.

33. Скоблина Н.А. Физическое развитие детей, находящихся в различных социальных условиях. *Российский педиатрический журнал*. 2008; 3: 29-31.

34. Турчанинов Д.В. *Питание и здоровье сельского населения Сибири в современных социально-экономических условиях: диссертация доктора медицинских наук: 14.00.07*. Омск, 2009: 402.

35. Shit S, Taraphdar P, Mukhopadhyay DK, Sinhababu A, Biswas AB. Assessment of nutritional status by composite index for anthropometric failure: a study among slum children in Bankura, West Bengal. *Indian J Public Health*. 2005; 39(4): 541-547.

36. Deshmukh-Taskar PR, Nicklas TA, O'Neil CE, Keast DR, Radcliffe JD, Cho S. The relationship of breakfast skipping and type of breakfast consumption with nutrient intake and weight status in children and adolescents: the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2006. *Journal of the American Dietetic Association*. 2010; 110(6): 869-878.

37. Горелова Ж.Ю., Баканов М.И., Мазанова Н.Н., Соловьева Ю.В., Летучая Т.А., Плац-Колдобенко А.Н., Федоськина Е.А. Специализированные продукты в школьном питании. Эффективность использования. *Здоровье населения и среда обитания*. 2016; 8 (281): 47-49.

38. Горелова Ж.Ю. Анализ отечественных и зарубежных исследований о здоровом питании детей и подростков в современных условиях. *Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья*. 2016; 3: 40-46.

39. Горелова Ж.Ю., Баканов М.Ю., Мазанова Н.Н., Летучая Т.А. Опыт использования специализированного продукта в питании школьников. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14(51):44.

40. Горелова Ж.Ю., Баканов М.И., Мазанова Н.Н., Федоськина Е.А., Летучая Т.А., Плац А.Н. Коррекция питания школьников. Дополнительные возможности. *Вопросы питания*. 2015; 84(S3):100.

41. Мазанова Н.Н., Горелова Ж.Ю., Васильева Е.М., Баканов М.И., Летучая Т.А. Динамика экскреции аминокислот у детей и подростков при использовании нового молочного продукта «Формула роста стандарт». *Якутский медицинский журнал*. 2015;3 (51): 47-50.

42. Сетко Н.П., Бульчева Е.В., Бейлина Е.Б., Бородин Е.С. Эффективность внедрения мероприятий по оптимизации и рационализации питания учащихся общеобразовательных учреждений города Оренбурга. *Здоровье населения и среда обитания*. 2013;8(245): 19-21.

43. Вербова А.Ф., Решетова О.И. Грелин и гормонально-метаболические показатели

у юношей с ожирением и избыточной массой тела. *Проблемы эндокринологии*. 2009;55(2): 23-26.

44. Щербачева М.Ю., Порядина Г.И., Ковалева Е.А. Проблема ожирения в детском возрасте. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010;7:74-83.

45. Brann LS, Skinner JD. More controlling child-feeding practices are found among parents of boys with an average body mass index compared with parents of boys with a high body mass index. *Journal of the American Dietetic Association*. 2005; 105(9): 1411-1416.

46. Dietz WH, Bellizzi MC. Introduction: the use of body mass index to assess obesity in children. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999; 70 (1):123-125.

47. Di Landro A, Cazzaniga S, Parazzini F. et al.; GISED Acne Study Group. Family history, body mass index, selected dietary factors, menstrual history, and risk of moderate to severe acne in adolescents and young adults. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012; 67 (6):1129-1135.

48. Must A. Reference data for obesity: 85th and 95th percentiles of body mass index (wt/ht²) and triceps skinfold thickness. *Am. J Clin. Nutr.* 1991; 53: 839-846.

49. De Onis M, Lobstein T. Defining obesity risk status in the general childhood population: Which cut-offs should we use? *International Journal of Pediatric Obesity*. 2010; 5(6): 458-460.

50. Montgomery-Reagan K, Bianco JA, Huston RS. Prevalence and correlates of high body mass index in rural Appalachian children aged 6-11 years. *Rural and Remote Health*. 2009; 9: 1234.

51. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, Lamb MM, Flegal KM. Prevalence of high body mass index in U.S. children and adolescents, 2007-2008. *JAMA*. 2010; 303(3): 242-249.

52. Бермагамбетова С.К., Каримов Т.К., Тусупкалиев Б.Т., Зиналиева А.Н. Особенности пищевого статуса детей в различных экологических условиях. *Гигиена и санитария*. 2012;3: 57-59.

53. Махрова И.А., Иващенко И.Н. Вопросы гигиены одежды детей и подростков с ожирением. *Гигиена и санитария*. 2013;2: 61-66.

54. Балыкова Л.А., Солдатов О.М., Самошкина Е.С., Пашуткина О.В., Балыкова А.В. Метаболический синдром у детей и подростков. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2010; 89 (3): 127-134.

55. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А. и др. Ожирение в подростковом возрасте. Результаты российского эпидемиологического исследования. *Терапевтический архив*. 2007;79(10):28-32.

56. Dündar C, Öz H. Obesity-Related Factors in Turkish School Children. *Scientific World Journal*. 2012: 353485.

57. Ebbeling CB, Feldman HA, Osganian SK, Chomitz VR, Ellenbogen SJ, Ludwig DS. Effects of decreasing sugar-sweetened beverage

consumption on body weight in adolescents: a randomized, controlled pilot study. *Pediatrics*. 2006; 117(3): 673-680.

58. Cretikos MA, Valenti L, Britt HC, Baur LA. General practice management of overweight and obesity in children and adolescents in Australia. *Medical Care*. 2008; 46(11): 1163-1169.

59. Wang L, Dalton 3rd WT, Schetzina KE, Fulton-Robinson H, Holt N, Ho AL, et al. Home Food Environment, Dietary Intake, and Weight among Overweight and Obese Children in Southern Appalachia. *Southern medical journal*. 2013; 106(10): 550-557.

60. Malik VS, Schulze MB, Hu FB. Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2006; 84(2): 274-288.

61. Portilla MG. Body mass index reporting through the school system: Potential harm. *J Am Diet Assoc*. 2011; 111(3): 442-445.

62. Shrewsbury V, Wardle J. Socioeconomic status and adiposity in childhood: a systematic review of cross-sectional studies 1990-2005. *Obesity (Silver Spring)*. 2008; 16: 275-284.

63. Triches RM, Giugliani ERJ. Obesity, eating habits and nutritional knowledge among school children. *Rev Saude Publica*. 2012; 56(4): 305-307.

64. Wang Y, Beydoun MA. The obesity epidemic in the United States — gender, age, socioeconomic status, racial/ethnic, and geographic characteristics: a systematic review and meta-regression analysis. *Epidemiologic Reviews*. 2007; 29: 6-28.

65. West F, Sanders MR. The Lifestyle Behaviour Checklist: a measure of weight-related problem behaviour in obese children. *International journal of pediatric obesity*. 2009; 4(4):266-273.

66. Красноперова О.И., Смирнова Е.Н., Мерзлова Н.Б., Батулин В.И. Роль наследственных, перинатальных и внешнесредовых факторов в формировании ожирения в детском возрасте. *Детская больница*. 2013; 3: 19-24.

67. Boylan SM, Gill TP, Hare-Bruun H, Andersen LB, Heitmann BL. Associations between adolescent and adult socioeconomic status and risk of obesity and overweight in Danish adults. *Obes Res Clin Pract*. 2014; 8(2): 115-200.

68. Biro FM, Wien M. Childhood obesity and adult morbidities. *Am J Clin Nutr*. 2010; 91(5): 1499-1505.

69. Horne PJ, Hardman CA, Lowe CF et al. Increasing parental provision and children's consumption of lunchbox fruit and vegetables in Ireland: The Food Dudes intervention. *Eur J Clin Nutr*. 2009; 63(5): 613-618.

70. Mazzonetto AC, Fiates GM. Perceptions and choices of Brazilian children as consumers of food products. *Appetite*. 2014; 78(1): 179-184.

71. Justo GF, Callo GQ, Carletti L, Molina MCB. Nutritional extremes among school children in

a rural Brazilian municipality. *Rural and Remote Health*. 2012; 2: 2220.

72. Slater SJ, Nicholson L, Chriqui J, Turner L, Chaloupka F. The impact of state laws and district policies on physical education and recess practices in a nationally representative sample of US public elementary schools. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2012; 166(4): 311–316.

73. Trudeau F, Shephard RJ. Contribution of school programmes to physical activity levels and attitudes in children and adults. *Sports Med*. 2005; 35(2): 89–105.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Салдан Игорь Петрович, д.м.н., ректор, заведующий кафедрой гигиены, основ экологии и безопасности жизнедеятельности Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: (3852) 566800.

E-mail: rector@agmu.ru

Информация об авторах

Филиппова Софья Петровна, к.м.н., доцент кафедры гигиены, основ экологии и безопасности жизнедеятельности Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пер. Некрасова, 65.

Тел.: (3852) 566835.

E-mail: sofya.filippova@mail.ru

Жукова Ольга Викторовна, к.м.н., доцент кафедры гигиены, основ экологии и безопасности жизнедеятельности Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пер. Некрасова, 65.

Тел.: (3852) 566835.

E-mail: oov-@mail.com

Швед Ольга Ивановна, преподаватель кафедры гигиены, основ экологии и безопасности жизнедеятельности Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пер. Некрасова, 65.

Тел.: (3852) 566835.

E-mail: siboshv@gmail.com

Пашков Артем Петрович, к.м.н., доцент кафедры гигиены, основ экологии и безопасности жизнедеятельности Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пер. Некрасова, 65.

Тел.: (3852) 566835.

E-mail: pashkart@mail.ru

Поцелуев Николай Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры гигиены, основ экологии и безопасности жизнедеятельности Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пер. Некрасова, 65.

Тел.: (3852) 566835.

E-mail: pocelueff@gmail.com

Шульц Ксения Викторовна, преподаватель кафедры гигиены, основ экологии и безопасности жизнедеятельности Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пер. Некрасова, 65.

Тел.: (3852) 566835.

E-mail: ksu994@mail.ru

Нагорняк Алексей Сергеевич, преподаватель кафедры гигиены, основ экологии и безопасности жизнедеятельности Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пер. Некрасова, 65.

Тел.: (3852) 566835.

E-mail: tezaurismosis@gmail.com

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЯДРЫШКОВЫХ ОРГАНИЗАТОРОВ НЕФРОЦИТОВ КРЫСЫ В УСЛОВИЯХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОКСАЛАТНОГО НЕФРОЛИТИАЗА ПЕПТИДНЫМ КОМПЛЕКСОМ ИЗ ТКАНЕЙ СВИНЫХ ПОЧЕК

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Жарикова Г.В., Брюханов В.М., Бобров И.П., Мазко О.Н., Макарова О.Г., Лепилов А.В., Жариков А.Ю., Венергольд Е.В.

Цель исследования – изучить влияние пептидного комплекса из тканей свинных почек на морфофункциональную активность ядрышковых организаторов нефроцитов в условиях экспериментального оксалатного нефролитиаза.

Эксперименты проведены на 24 самцах крыс стока Вистар, разделенных поровну на 2 группы: контрольная (6 недель моделирования оксалатного нефролитиаза) и подопытная (6 недель моделирования оксалатного нефролитиаза + введение пептидного комплекса из тканей свинных почек в дозе 15 мг). Выявление ядрышковых организаторов осуществлялось модифицированным методом Y. Daskal.

Эксперименты показали, что при применении пептидного комплекса из тканей свинных почек отмечалось усиление биосинтетических процессов в нефроцитах, т.к. наблюдалось увеличение морфофункциональной активности ядрышковых организаторов клеток почки по сравнению с контролем. Повышение активности ядрышкового аппарата клеток проявлялось как увеличением числа ядрышек и числа гранул серебра (фибриллярных центров) в них, так и увеличением содержания клеток с большим количеством фибриллярных центров на 1 ядро.

Ключевые слова: пептидный комплекс из тканей свинных почек, нефролитиаз, ядрышковые организаторы.

The aim of the present research is to study the influence of the peptide complex of pig kidneys tissue on the morphofunctional activity of nucleolar organizers of nephrocytes under experimental oxalate nephrolithiasis.

Experiments were conducted on 24 male Wistar rats which were divided into 2 groups: a control group (6 weeks of oxalate nephrolithiasis modeling) and a test group (6 weeks of oxalate nephrolithiasis modeling + injecting the peptide complex at a dose of 15 mg). Detecting of nucleolar organizers was carried out with a modified Y. Daskal's method.

Studies revealed that with the use of the peptide complex of pig kidneys tissue an enhancement of biosynthetic processes in nephrocytes could be noticed, as an increase in morphofunctional activity of nucleolar organizers of kidney cells could be observed in comparison with a control group. An increase in activity of nucleolar cell apparatus appeared both in their increase of number of nucleoli and number of silver granules (core structures) and the increase of cell count with a large number of core structures for one nucleus.

Key words: peptide complex of pig kidneys tissue, nephrolithiasis, nucleolar organizers.

Разработка новых эффективных и безопасных лекарственных средств для лечения мочекаменной болезни – актуальная задача современной фармакологии и урологии.

На сегодняшний день существуют экспериментально обоснованные предпосылки для создания нового антилитогенного средства пептидной природы. Ранее нами был получен экспериментальный пептидный комплекс из лиофилизата тканей свинных почек, идентифицирован его аминокислотный состав и апробировано лечебное действие на экспериментальной модели оксалатного нефролитиаза. Оказалось, что трехнедельное пероральное введение полученного пептидного комплекса в дозе 15 мг сопровождалось разрушением

крупных и средних уролитов до мелкой пылевидной зернистости [1, 2].

Как известно, в почках образуются и функционируют так называемые ингибиторы кристаллизации – высокомолекулярные белки, препятствующие камнеобразованию [3]. Не исключено, что вводимые пептиды, обладая ядерной направленностью действия, могли стимулировать образование клеточных белков, и в том числе – ингибиторов кристаллизации. В этой связи мы решили изучить влияние пептидного комплекса из тканей свинных почек на биосинтетические процессы в нефроцитах в условиях экспериментального оксалатного нефролитиаза.

Цель настоящего исследования – изучить влияние пептидного комплекса из тканей сви-

ных почек на морфофункциональную активность ядрышковых организаторов нефроцитов в условиях экспериментального оксалатного нефролитиаза.

Материалы и методы

Исследование проводилось на 24 самцах крыс стока Вистар массой 200–250 г, находившихся в условиях стандартной лабораторной диеты, получая ежедневно 30–40 г корма для лабораторных грызунов, производимого ЗАО «Ассортимент-Агро» под торговой маркой «Чара». Животные были разделены поровну на две группы: контрольная и подопытная. В контрольной группе осуществлялось моделирование экспериментального оксалатного нефролитиаза без введения фармакологически активных веществ [4]. Согласно используемой модели нефролитиаза, крысы ежедневно получали в виде питья в свободном доступе 1%-й водный раствор этиленгликоля. Крысам подопытной группы в аналогичных условиях моделирования нефролитиаза с 22-го по 42-й дни опыта перорально через зонд в виде крахмальной взвеси в дозе 15 мг вводился пептидный комплекс, полученный методом уксуснокислой экстракции из лиофилизата тканей свиных почек.

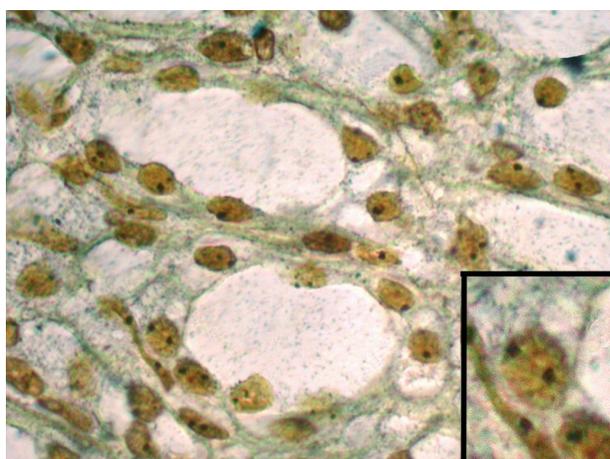
Хроматографический анализ пептидного комплекса из тканей свиных почек методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на хроматографе «Миличром-А02» без проведения гидролиза показал, что в его состав входит порядка 30 хроматографически значимых пиков в диапазоне объема удерживания от 0 до 2500 мкл. Методом капиллярного электрофореза на системе капиллярного электрофореза «КАПЕЛЬ®-105М» с положительной полярностью высокого напряжения в солянокислом гидролизате полученного пептидного

тифицированы 14 аминокислот: аргинин, лизин, тирозин, фенилаланин, гистидин, лейцин, изолейцин, метионин, валин, пролин, треонин, серин, аланин, глицин с суммарной массовой долей 49,778%.

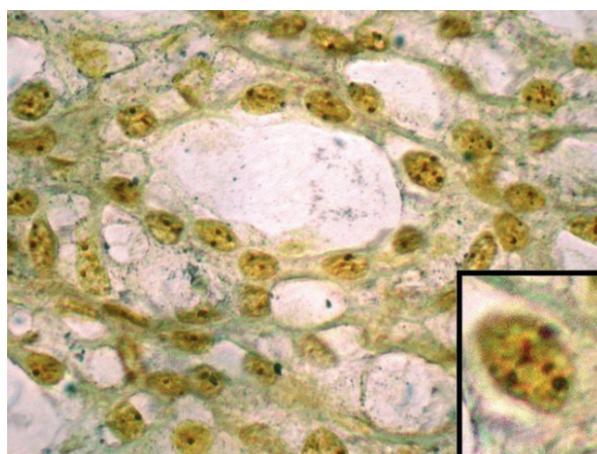
По истечении шести недель эксперимента крысы обеих групп подвергались декапитации под эфирным наркозом с соблюдением требований Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.). Материалом исследования послужила почка крысы. Орган фиксировали в 10%-ом растворе формалина, обрабатывали по стандартной методике, заливали в парафин.

Для гистологического исследования ткань почки фиксировали в 10%-ом растворе нейтрального формалина, проводили по стандартной методике и заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 4–5 мкм окрашивали гематоксилином, эозином и гистохимическим методом на ядрышковые организаторы. Выявление ядрышковых организаторов осуществляли по двухступенчатому методу Daskal Y. и соавт. [5] в нашей модификации [6, 7]. При увеличении $\times 1000$ под масляной иммерсией микроскопа высчитывали число ядрышек и число гранул серебра в ядрышках на 1 ядро, строили гистограммы распределения клеток по числу гранул на 1 ядро. В каждом случае исследовали не менее 50 клеток нефротелия.

Статистическую обработку материала проводили при помощи статистического пакета Statistica 10.0. При нормальном распределении данных при проверке статистических гипотез применяли методы параметрической статистики (t-критерий Стьюдента), а если полученные данные не соответствовали критериям нормального распределения (критерий Шапиро-Уилка $W=0,89$, $p<0,01$), то применяли тест Колмогоро-



1а



1б

Рисунок 1 – Микрофотография ядрышковых организаторов в нефроцитах (в рамках – увеличенный фрагмент микрофотографии). Окраска нитратом серебра по Y. Daskal в модификации Боброва И.П. Увеличение $\times 1000$.

1а – Небольшое количество в контрольной группе исследования.

1б – Большое количество ядрышковых организаторов в подопытной группе исследования.

ва-Смирнова или U-критерий Манна-Уитни. Данные считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведенные эксперименты по оценке морфофункциональной активности ядрышковых организаторов клеток собирательных трубочек почечного сосочка показали, что в контрольной группе число гранул серебра в ядрышках на 1 ядро составило $2,5 \pm 0,1$, пределы колебаний числа гранул варьировали от 1 до 3 гранул, модаль-

ное значение составило 3 гранулы. Количество ядрышек в ядрах клеток в среднем составило $2,0 \pm 0,1$, пределы колебаний числа ядрышек варьировали от 1 до 3 ядрышек, модальное значение составило 2 ядрышка (рисунок 1а).

При распределении клеточных элементов в зависимости от количества гранул серебра на 1 ядро выявлено, что гистограмма распределения имеет сдвиг влево и характеризуется высокими пиками в областях клеток, имеющих 2 и 3 гранулы на 1 ядро (рисунок 2).

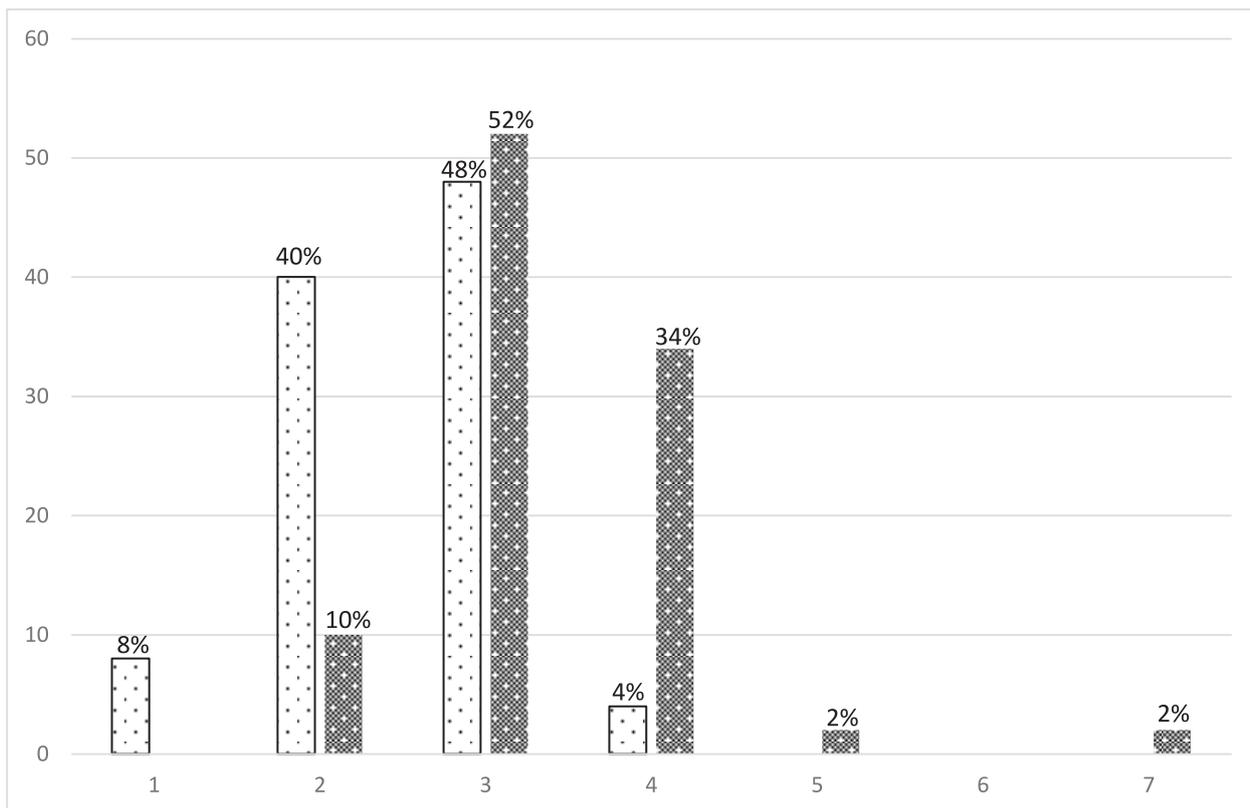


Рисунок 2 – Гистограмма, характеризующая распределение клеток по количеству гранул серебра в клетках почки.

Примечание: по оси абсцисс – число гранул серебра, по оси ординат – процент клеток.



– контрольная группа;



– подопытная группа.

На этом фоне по результатам исследования почек крыс подопытной группы, где 3 недели вводился пептидный комплекс из тканей свиных почек, были получены свидетельства существенного усиления биосинтетических процессов.

Оказалось, что в подопытной группе по сравнению с контролем заболевания выявлялось достоверное ($p=0,0000001$) возрастание среднего числа гранул серебра в ядрышках на 1 ядро до $3,4 \pm 0,1$, пределы колебаний числа гранул варьировали от 2 до 7 гранул, модальное значение составило 3 гранулы. Количество ядрышек в данной группе в среднем было также достоверно ($p=0,000035$) больше, чем в контроле

($2,7 \pm 0,1$), пределы колебаний числа ядрышек варьировали от 1 до 4 ядрышек, модальное значение составило 3 ядрышка (рисунок 1б).

При распределении клеточных элементов в зависимости от количества гранул серебра на 1 ядро в данной группе выявлено, что гистограмма распределения имела сдвиг вправо и характеризовалась высокими пиками в областях клеток, имеющих 3 и 4 гранулы на 1 ядро. При этом в сравнении с контрольной группой появлялись клетки с 7 гранулами (2%) на 1 ядро. Клетки с 1-ой гранулой на 1 ядро отсутствовали, а содержание клеток с двумя гранулами было уменьшено (рисунок 2).

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что при применении пептидного комплекса из тканей свиных почек отмечалось увеличение морфофункциональной активности ядрышковых организаторов клеток почки по сравнению с контролем. Повышение активности ядрышкового аппарата клеток проявлялось как увеличением числа ядрышек и числа гранул серебра (фибрилярных центров) в них, так и увеличением содержания клеток с большим количеством фибриллярных центров на 1 ядро.

Как известно, ядрышко – это динамичная структура, его морфология тесно связана с биогенезом рибосом: синтезом прерибосомальной РНК, процессингом и миграцией РНП-частиц в нуклеоплазму, а затем и в цитоплазму. Чем выше активность ядрышка и чем больше в нем фибриллярных центров, тем выше синтез белка в клетке и ее биосинтетическая активность [8]. Поэтому результаты проведенных нами экспериментов свидетельствуют о существенном усилении биосинтеза белка в нефроцитах. С одной стороны, это хорошо согласуется с современными представлениями о механизмах клеточного действия короткоцепочечных пептидов и аминокислот. Считается, что эти вещества могут влиять на генетическую регуляцию синтеза нуклеиновых кислот и, как следствие – на рибосомальный синтез белка [8]. В то же время установленный эффект может внести понимание в механизмы антилитогенного действия пептидного экстракта из тканей свиных почек. Так, общее усиление клеточного синтеза белка может сопровождаться ростом количества и активности внутрипочечных ингибиторов кристаллизации: остеопонтина, протеина Тамма-Хорсфалла и бикунина, свойства которых хорошо описаны в современной литературе [3]. Кроме того, в последние годы все большее внимание уделяется изучению органической матрицы почечного камня. Эксперименты показывают, что матрица может содержать десятки и даже сотни эндогенных белков, в том числе стимуляторы и ингибиторы кристаллизации [10]. Сегодня существует мнение, что модификация структуры и функции матрицы камня может препятствовать литогенезу. Сопоставляя выявленный ранее литолитический эффект пептидного комплекса из тканей свиных почек и результаты настоящего исследования, можно предположить, что усиление биосинтеза белка в нефроцитах имеет весомое значение для возникновения антилитогенного эффекта пептидного комплекса из тканей свиных почек.

Выводы

1. Трехнедельное применение пептидного комплекса из тканей свиных почек при экспериментальном оксалатном нефролитиазе

сопровождается увеличением морфофункциональной активности ядрышковых организаторов нефроцитов по сравнению с контролем заболевания.

2. Повышение активности ядрышкового аппарата клеток проявлялось как увеличением числа ядрышек и числа гранул серебра (фибрилярных центров) в них, так и увеличением содержания клеток с большим количеством фибриллярных центров на 1 ядро.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Жариков А.Ю., Киселев В.И., Салдан И.П., Жарикова Г.В., Лепилов А.В., Бобров И.П. Морфологическая оценка влияния пептидного комплекса из тканей свиных почек на течение экспериментальной мочекаменной болезни. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017; 164(8): 237-240.
2. Жарикова Г.В., Жариков А.Ю., Киселев В.И., Мазко О.Н., Макарова О.Г., Кирьякова В.О. Влияние пептидного комплекса из тканей свиных почек на показатели свободнорадикального окисления при экспериментальной мочекаменной болезни. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2017; 37(2): 17-21.
3. Зверев Я.Ф., Жариков А.Ю., Брюханов В.М., Лампатов В.В. Модуляторы оксалатного нефролитиаза. Ингибиторы кристаллизации. *Нефрология*. 2010; 14(1): 29-49.
4. Жариков А.Ю., Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В. Современные методы моделирования оксалатного нефролитиаза. *Нефрология*. 2008; 12(4): 28-35.
5. Daskal Y, Komaromy L, Busch H. Isolation and partial characterization of perichromatin granules. A unique class of nuclear rnp particles. *Experimental Cell Research*. 1980; 126(1): 39-46.
6. Бобров И.П., Авдалян А.М., Климачев В.В., Лазарев А.Ф., Гервальд В.Я., Долгатов А.Ю., Самуйленкова О.В., Ковригин М.В., Кобяков Д.С. Модификация гистохимического метода выявления ядрышковых организаторов на гистологических срезах. *Архив патологии*. 2010; 72(3): 35-37.
7. Бобров И.П., Авдалян А.М., Черданцева Т.М., Климачев В.В., Лазарев А.Ф., Брюханов В.М., Дорошенко В.С., Гервальд В.Я., Долгатов А.Ю., Ковригин М.В. Модифицированный метод выявления аргирофильных белков области ядрышкового организатора на парафиновых срезах. *Морфология*. 2010; 138(5): 65-67.
8. Chelidze PV. Fibrillar centres in the nucleoli of cultured pek cells after the action of actinomycin D. *Цитология*. 1982; 24(2): 137-143.
9. Хавинсон В.Х., Соловьев А.Ю., Тарновская С.И., Линькова Н.С. Механизм биологической активности коротких пептидов: проник-

новение в клетку и эпигенетическая регуляция экспрессии генов. *Успехи современной биологии*. 2013; 133(3): 310-316.

10. Kaneko K, Nishii S, Izumi Y, Yasuda M, Yamanobe T, Fukuuchi T, Yamaoka N, Horie S. Proteomic Analysis after Sequential Extraction of Matrix Proteins in Urinary Stones Composed of Calcium Oxalate Monohydrate and Calcium Oxalate Dihydrate. *Analytical Sciences*. 2015; 31(9): 935-942.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Жарикова Ганна Викторовна, преподаватель кафедры общей и биологической химии, клинической лабораторной диагностики Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40.

Тел.: (3852) 566938.

E-mail: ganna1704@mail.ru

Информация об авторах

Бобров Игорь Петрович, с.н.с. морфологической лаборатории Центра медико-биологических исследований Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40.

Тел.: (3852) 669927.

E-mail: science@agmu.ru

Брюханов Валерий Михайлович - д.м.н., профессор, профессор кафедры фармакологии Алтайского государственного медицинского университета.

656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: (3852) 566812.

Email: science@agmu.ru

Мазко Олеся Николаевна, к.м.н., с.н.с. лаборатории биомедицины Центра медико-биологи-

ческих исследований Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40.

Тел.: (3852) 669927.

E-mail: olesia.mazko@yandex.ru

Макарова Олеся Геннадьевна, к.м.н., с.н.с. лаборатории биомедицины Центра медико-биологических исследований Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40.

Тел.: (3852) 669927.

E-mail: olesia552@mail.ru

Лепилов Александр Васильевич, д.м.н., заведующий кафедрой судебной медицины имени профессора В.Н. Крюкова и патологической анатомии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40.

Тел.: (3852) 408439.

Email: science@agmu.ru

Жариков Александр Юрьевич, д.б.н., доцент, заведующий кафедрой фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656056, г. Барнаул, ул. Папанинцев, д. 126.

Тел.: (3852) 241859.

E-mail: zharikov@agmu.ru

Венергольд Елена Владимировна - студентка 5 курса фармацевтического факультета Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: (3852) 566869.

Email: science@agmu.ru

ОНКОПРОТЕИН НУКЛЕОФОЗМИН/В23 ПРИ СВЕТОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ПОЧКИ: ВЗАИМОСВЯЗИ С КЛИНИКО-АНАТОМИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ ПРОГНОЗА

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

²Алтайский филиал Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Блохина, г. Барнаул

³Институт молекулярной патологии и патоморфологии Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины, г. Новосибирск

Бобров И.П.^{1,2}, Мяделец М.Н.¹, Климачев И.В.¹, Долгатов А.Ю.¹, Лепилов А.В.¹, Черданцева Т.М.¹, Крючкова Н.Г.¹, Авдалян А.М.^{1,2}, Лушникова Е.Л.³, Молодых О.П.³

Цель. Исследовать экспрессию онкопротеина нуклеофозмина/В23 в клетках светлоклеточного рака почки в зависимости от клинико-морфологических параметров и послеоперационной выживаемости больных.

Материалы и методы. Исследованы 83 препарата рака почки. Экспрессия нуклеофозмина/В23 выявлялась иммуногистохимическим методом, выраженность экспрессии оценивали путем вычисления интегральной оптической плотности субстрата в ядрышках клеток.

Результаты. Показано, что интегральная оптическая плотность нуклеофозмина/В23 в опухолевых клетках была взаимосвязана с рядом важных прогностических факторов: стадий заболевания по TNM, размером опухолевого узла, степенью ядерной атипичности по Fuhrman, наличием метастазов и 5-летней послеоперационной выживаемостью больных.

Выводы. Исследование интегральной оптической плотности нуклеофозмина/В23 может служить дополнительным фактором прогноза при светлоклеточном раке почки.

Ключевые слова: светлоклеточный рак почки, нуклеофозмин/В23, прогноз.

Research objective. To study the nucleophosmin/B23 oncoprotein expression in cells of the clear-celled renal tumor depending on clinical and morphological parameters and postoperative survival of patients.

Materials and methods. 83 kidney cancer drugs were studied. Nucleophosmin/B23 expression was revealed by immunohistochemical method, the expression severity was assessed by calculating the integral optical density of the substrate in the cell nuclei.

Results. It is shown that the integral optical density of nucleophosmin/B23 in tumor cells was connected with a number of important prognostic factors: stages of the disease by TNM, the size of the tumor node, the degree of nuclear atypia by Fuhrman, the presence of metastases and 5 year postoperative survival of patients.

Conclusions. The study of the integral optical density of nucleophosmin/B23 can serve as an additional prognosis factor in clear-celled renal tumor.

Key words: clear-celled renal tumor, nucleophosmin/B23, prognosis.

Поиск новых достоверных маркеров прогноза рака почки является актуальной задачей современной онкоурологии.

Белок нуклеофозмин (В23, NPM1, ньюматрин, NO38) по современным данным является основным аргентофильным белком ядрышка [1]. По химическому строению нуклеофозмин является фосфопротеином. Он выявлен во всех изученных на сегодняшний день клетках млекопитающих, но больше всего его содержится в опухолевых клетках, где его количество возрастает более чем в 20 раз [2, 3]. Ген белка нуклеофозмина располагается на хромосоме 5 в локусе 5q35 [4]. Этот ген состоит из 12 функциональных доменов и кодирует несколько изоформ онкобелка. У человека белок В23 существует в виде двух изоформ, являющихся продуктами альтернативного сплайсинга одного гена [5]. Доминирующей является изоформа В23.1 (294

аминокислотных остатка, электрофоретическая подвижность 37-38 кДа), минорной изоформой является В23.2 (257 аминокислотных остатков, электрофоретическая подвижность 35-36 кДа). Изоформа В23.1 локализуется преимущественно в ядрышке, а изоформа В23.2 содержится преимущественно в нуклеоплазме [6]. Изоформа В23.2 отличается от В23.1 отсутствием 35 последних аминокислот на С-конце молекулы. Обе изоформы функционируют как в мономерной (N-концевая последовательность), так и в олигомерной (С-концевая последовательность) форме [7].

В опухолевых клетках наблюдается гиперэкспрессия нуклеофозмина и образование специфических форм данного белка, часть из которых представляют собой мономеры, а часть – олигомеры, причем олигомерное состояние и распределение мономер-

ных и олигомерных форм между ядрышками и нуклеоплазмой изменяется в процессе канцерогенеза [8]. По данным некоторых авторов, в опухолевых клетках содержится в 5–10 раз больше изоформ B23.1 по сравнению с B23.2 изоформами [9]. Гиперэкспрессия белка B23 в клетках опухолей также сопровождается появлением его аномальных структурных вариантов (укороченных, мутантных, химерных) [10]. Например, мутантный нуклеофозмин локализован в цитоплазме, а химерный, как правило, имеет ядерно-цитоплазматическую локализацию [11].

Нуклеофозмин – это полифункциональный белок, включенный в многообразные внутриклеточные процессы. Основными функциями данного протеина является: шаперонная активность; стимуляция биогенеза рибосом; контроль дупликации центромер хромосом; регуляция клеточного цикла и апоптоза; активизация пролиферации и участие в процессах клеточного ответа на стрессорные воздействия и малигнизацию клеток [12].

В литературе имеется небольшое количество работ, посвященных исследованию нуклеофозмина при злокачественных новообразованиях [13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20]. Показано, что при злокачественных новообразованиях печени, предстательной железы, толстой кишки, мочевого пузыря, желудка и слюнной железы экспрессия нуклеофозмина резко возрастает. В литературе нами обнаружена лишь одна зарубежная работа, где была исследована экспрессия нуклеофозмина при раке почки. Так, Sari A. и соавт. (2012) [21] показали, что экспрессия нуклеофозмина в опухолевых клетках коррелировала со степенью ядерной атипии. Авторы отмечают, что выявление экспрессии нуклеофозмина может быть полезным иммуногистохимическим маркером для дифференциального диагноза между онкоцитомой и хромобластомой почки.

Цель исследования – изучить взаимосвязи экспрессии онкопротеина нуклеофозмина/B23 с клинико-анатомическими прогностическими факторами светлоклеточного рака почки и послеоперационной выживаемостью больных.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили 83 почки, резецированные по поводу рака в Алтайском филиале Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Блохина Минздрава РФ, г. Барнаул. Средний возраст больных составил $57,6 \pm 1,1$ года. Мужчин было 38 (45,8%), женщин – 45 (54,2%).

При группировке опухолей по клиническим стадиям (I–IV) I стадии (T1N0M0) соответствовали 46 (55,4%) наблюдений; II стадии (T2N0M0) – 10 (12,05%) наблюдений; III стадии (T1N1M0,

T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0) – 17 (20,5%) наблюдений и IV стадии (T4N0M0, T4N1M0, T4N2M1, T4N3M1) – 10 (12,05%) наблюдений. Степень злокачественности опухолей оценивали по Fuhrman S.A. Изученный материал включал 35 (42,2%) опухолей степени анаплазии GI; 21 (25,3%) опухоль степени анаплазии GII; 17 (20,5%) опухолей степени анаплазии GIII и 10 (12%) карцином степени анаплазии GIV.

Метастатических карцином было 15 (18,1%), локализованных – 68 (81,9%). Средний наибольший размер опухолевого узла составил $7,1 \pm 0,4$ см. До операции лекарственного лечения больные не получали.

При изготовлении гистологических препаратов применяли метод тканевых матриц. В каждом случае из парафиновых блоков (блоков-доноров) после предварительного просмотра гистологического препарата иглой-панчером с внутренним диаметром 2,0 мм забирали столбики ткани опухоли. Далее столбики (10–15 шт.) помещали в парафиновые блоки-реципиенты размером 20x20 мм. Из парафиновых блоков-реципиентов при помощи полуавтоматического роторного микротомы изготавливали серийные гистологические срезы толщиной 4 мкм и переносили на стекла (с двух парафиновых блоков на одно стекло).

Иммуногистохимическое выявление ядрышкового белка нуклеофозмина/B23 проводили с применением моноклональных антител – nucleophosmin n/B23, клон mouse mAb23 (фирма «Labvision»). Оценивали интегральную оптическую плотность (ИОП) нуклеофозмина/B23 в ядрышках с использованием системы компьютерного анализа изображения, состоящей из микроскопа Leica DME, цифровой камеры Leica EC3 (Leica Microsystems AG, Германия), персонального компьютера и программного обеспечения ВидеоТест-Морфология 5.2. Значения ИОП нуклеофозмина/B23 выражали в относительных единицах (отн. ед.). Оценивали не менее 25–30 опухолевых клеток.

Статистическую обработку материала проводили при помощи статистического пакета Statistica 10.0. Если полученные данные соответствовали нормальному распределению, то при проверке статистических гипотез применяли методы параметрической статистики (t-критерий Стьюдента), а если данные не соответствовали критериям нормального распределения (критерий Шапиро-Уилка, $W=0,89$, $p<0,01$), то тогда применяли тест Колмогорова-Смирнова или U-критерий Манна-Уитни. Построение кривых выживаемости проводили по методу Kaplan-Meier, достоверность различий кривых выживания оценивали с помощью log-rank теста. Коррелятивные взаимоотношения оценивали с помощью критерия Пирсона. Данные считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

При исследовании экспрессии онкобелка нуклеофозмина/B23 в опухолевых клетках светлоклеточного рака онкобелок имел ядрышковую локализацию в 100% клеток, при этом ядрышки окрашивались в коричневый цвет различной интенсивности. В целом, вне зависимости от клинико-анатомических параметров карцином, количественный анализ ИОП нуклеофозмина/B23 показал, что медиана ИОП протеина на 1 ядро составила 1023,6±56,7 отн. ед., пределы

колебаний составили от 118,9 отн. ед. до 15778,3 отн. ед.

При корреляционном анализе взаимосвязи между ИОП нуклеофозмина/B23 и полом больных обнаружено не было ($r=0,07$; $p=0,50$) (таблица 1). У мужчин ИОП белка нуклеофозмина/B23 на 1 ядро составила 1305,8±57,9 отн. ед. У женщин ИОП белка достоверно не отличалась от показателя у мужчин и составила 1523,4±94,4 отн. ед. ($p=0,06$) (таблица 2).

Таблица 1

Корреляционные взаимосвязи ИОП нуклеофозмина/B23 с прогностическими клинико-морфологическими параметрами

Клинико-морфологический параметр	Коэффициент корреляции (r)	Достоверность (p)
Пол пациентов	0,07	0,5
Возраст пациентов	0,005	0,96
Клиническая стадия	0,57	0,0001
Размер опухоли	0,58	0,0001
Степень анаплазии по Fuhrman	0,70	0,0001
Наличие метастазов	0,40	0,0001

Таблица 2

Интегральная оптическая плотность нуклеофозмина/B23 в зависимости от клинико-анатомических параметров

Клинико-морфологический параметр	ИОП нуклеофозмина/B23 (отн. ед)	Достоверность (p)
Пол: мужчины женщины	1305,8±57,9 1523,4±94,4	$p=0,06$
Возраст: 30–39 лет (1) 40–49 лет (2) 50–59 лет (3) 60–69 лет (4) 70–79 лет (5)	658,2±56,5 2007,7±197,9 1227,6±59,3 1176,8±82,5 2025,5±273,5	$P_{5-1}=0,005$ $P_{5-2}=0,6$ $P_{5-3}=0,00002$ $P_{5-4}=0,00009$
Стадия TNM: I стадия II стадия III стадия IV стадия	956,1±31,4 2034,6±134,3 2525,9±197,5 3825,9±521,7	$p=0,000001$ $p=0,09$ $p=0,009$
Степень ядерной атипии Fuhrman: GI GII GIII GIV	728,1±19,2 862,2±24,6 2166,9±63,2 4711,7±364,7	$p=0,00002$ $p=0,001$ $p=0,0000001$
Размер опухолевого узла: <7,0 см ≥7,0 см	904,2±24,7 2555,5±149,2	$p=0,001$
Метастазы: N0 N+	1197,3±43,4 3098,3±301,0	$p=0,0000001$

Между ИОП белка нуклеофозмина/B23 и возрастом пациентов корреляционной взаимосвязи также выявлено не было ($r=0,005$; $p=0,96$) (таблица 1). При исследовании протеина в зависимости от возраста больных наимень-

шее значение ИОП нуклеофозмина/B23 отмечали в возрастной группе от 30 до 39 (658,2±56,5 отн. ед) лет, а наибольшее в возрасте от 70 до 79 лет (2025,5±273,5 отн. ед) (таблица 2).

ИОП нуклеофозмина/B23 коррелировала с клинической стадией заболевания ($r=0,57$; $p=0,0001$) (таблица 1). В опухолях при I стадии патологического процесса средняя ИОП белка нуклеофозмина/B23 на 1 ядро составила $956,1 \pm 31,4$ отн. ед., при II стадии – $2034,6 \pm 134,3$ отн. ед. ($p=0,0000001$), при III стадии – $2525,9 \pm 197,5$ отн. ед. ($p=0,09$) и при IV стадии – $3825,9 \pm 521,7$ отн. ед. ($p=0,009$) (таблица 2). Таким образом, ИОП белка нуклеофозмина/B23 была взаимосвязана с клинической стадией патологического процесса. При возрастании стадии процесса достоверно увеличивалось содержание белка нуклеофозмина/B23 в ядрышках клеток опухоли.

ИОП нуклеофозмина/B23 была взаимосвязана с размером опухолевого узла ($r=0,58$; $p=0,0001$) (таблица 1). В клетках опухолей размером <7 см ИОП составила $904,2 \pm 24,7$ отн. ед., а в опухолевых узлах ≥ 7 см ИОП белка достоверно возрастала до $2555,5 \pm 149,2$ отн. ед. на 1 ядро ($p=0,001$) (таблица 2). Таким образом, ИОП

белка нуклеофозмина/B23 была взаимосвязана с размером опухолевого узла. При возрастании размеров опухоли возрастала и ИОП белка нуклеофозмина/B23 на 1 ядро.

ИОП нуклеофозмина/B23 коррелировала со степенью анаплазии опухоли по Fuhrman ($r=0,70$; $p=0,0001$) (таблица 1). В опухолях степени анаплазии GI по Fuhrman средняя ИОП онкобелка нуклеофозмина/B23 на 1 ядро составила $728,1 \pm 19,2$ отн. ед., при степени анаплазии GII – $862,2 \pm 24,6$ отн. ед. ($p=0,00002$), при степени анаплазии GIII – $2166,9 \pm 63,2$ отн. ед. ($p=0,001$) и при степени анаплазии GIV средняя ИОП – $4711,7 \pm 364,7$ отн. ед. ($p=0,0000001$) (рисунок 1, 2) (таблица 2). Таким образом, при светлоклеточном раке почки ИОП белка нуклеофозмина/B23 была взаимосвязана со степенью анаплазии опухолевых клеток. Выявлено достоверное увеличение содержания белка нуклеофозмина/B23 в ядрышках клеток при возрастании степени анаплазии опухоли.

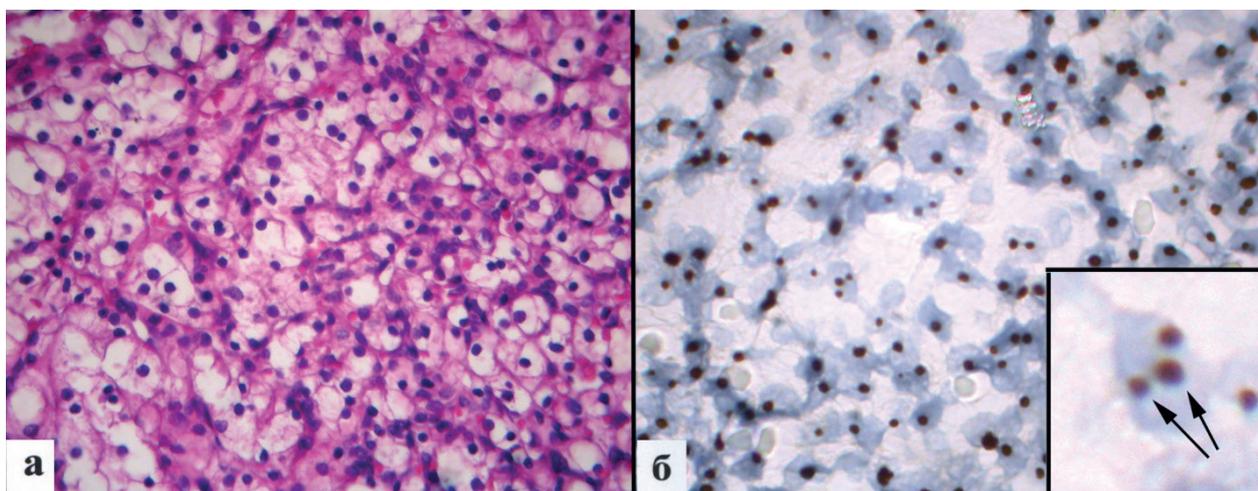


Рисунок 1 – Экспрессия белка нуклеофозмина/B23 в ядрах клеток опухолей степени анаплазии GI (показано стрелками): а – окраска опухоли гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$; б – иммуногистохимическая реакция, увеличение $\times 1000$.

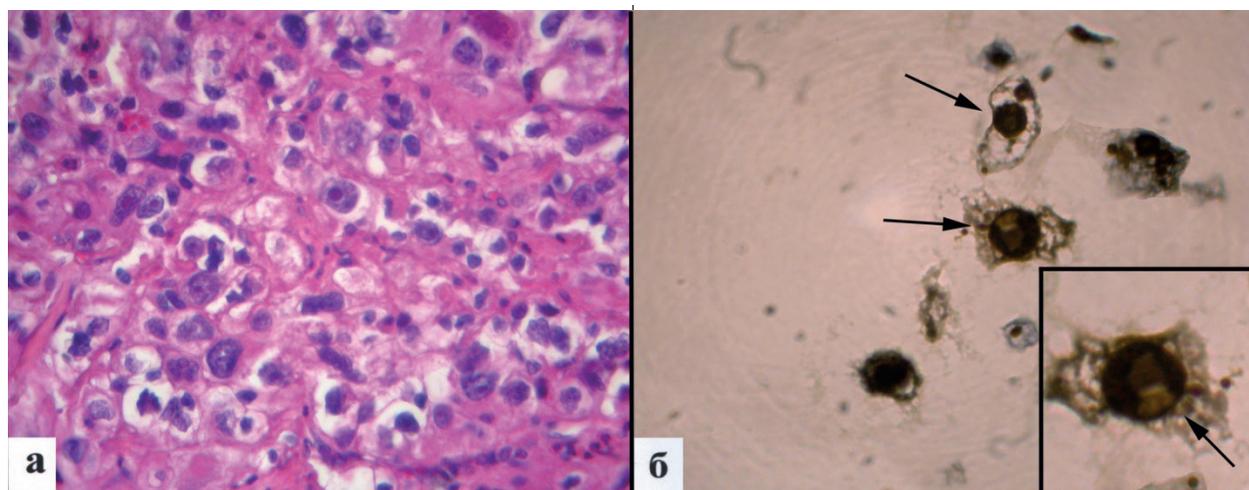


Рисунок 2 – Экспрессия белка нуклеофозмина/B23 в ядрах клеток опухолей степени анаплазии GIV (показано стрелками): а – окраска опухоли гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$; б – иммуногистохимическая реакция, увеличение $\times 1000$.

ИОП нуклеофозмина/В23 была взаимосвязана с метастазированием светлоклеточного рака почки ($r=0,40$; $p=0,0001$) (таблица 1). В клетках локализованных опухолей ИОП онкобелка нуклеофозмина/В23 на 1 ядро составила $1197,3 \pm 43,4$ отн. ед., а в метастатических опухолях ИОП белка достоверно возрастала до $3098,3 \pm 301,9$ отн. ед. на 1 ядро ($p=0,0000001$) (таблица 2). Таким образом, в ядрах клеток метастазирующих опухолей светлоклеточного рака почки отмечали достоверно более высокую ИОП белка нуклеофозмина/В23 по сравнению с локализованными опухолями.

Нами было проведено исследование 5-летней послеоперационной выживаемости боль-

ных в зависимости от ИОП нуклеофозмина/В23 в клетках опухоли. При анализе выживаемости по методу Каплан-Мейера графическое отражение анализа показало, что когда ИОП нуклеофозмина/В23 в клетках опухоли была <1000 отн. ед., то тогда к 1800 дню после операции кумулятивная доля выживших составила 0,98 (98%), а когда ИОП нуклеофозмина/В23 в опухолевых клетках была >1000 отн. ед., то тогда кумулятивная доля выживших составила 0,60 (60%). При сравнительном анализе данных с использованием логарифмического рангового критерия выявлено, что различия между кривыми выживаемости в группах исследования достоверны (log-rank; $p=0,01$) (рисунок 3).

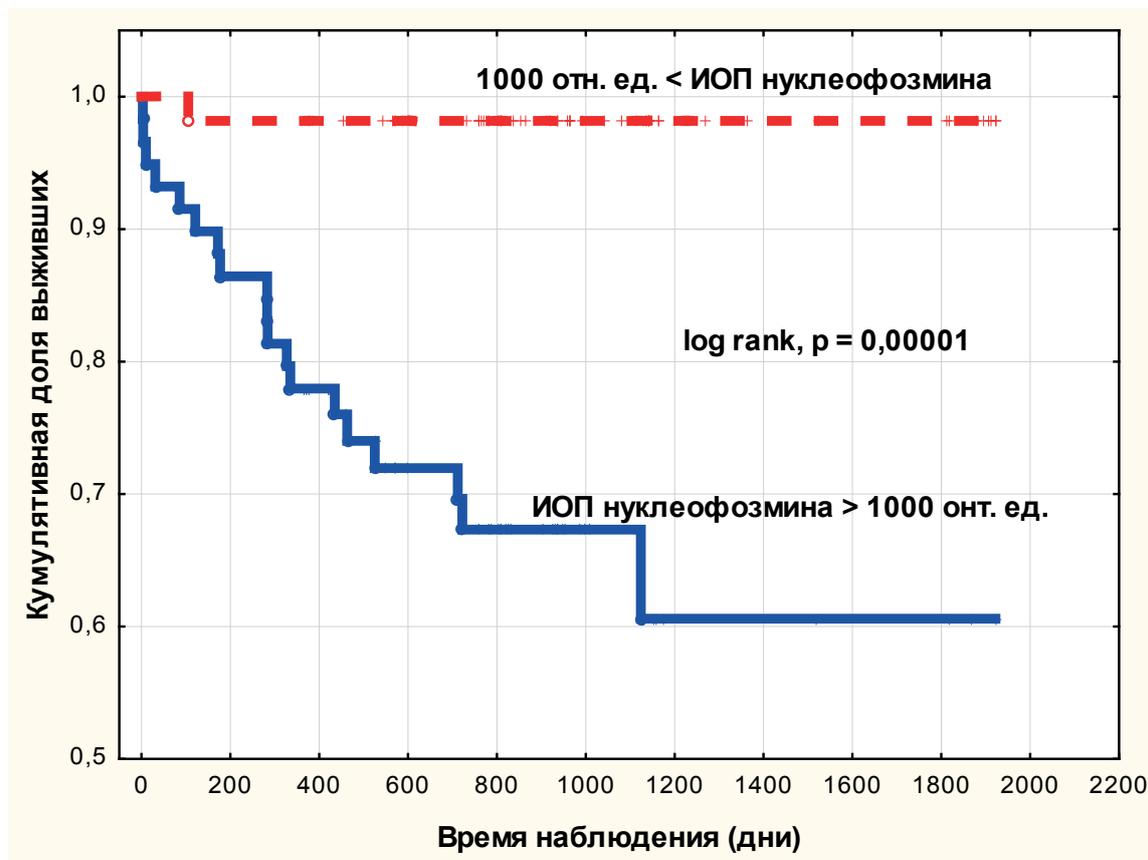


Рисунок 3 – Кумулятивная пропорция 5-летней выживаемости у больных ПКР в зависимости от ИОП нуклеофозмина/В23 в клетках опухоли.

Заключение

Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что экспрессия ядрышкового онкопротеина нуклеофозмина/В23 при светлоклеточном раке почки была взаимосвязана с клинико-морфологическими прогностическими параметрами карцином и 5-летней послеоперационной выживаемостью больных. При возрастании клинической стадии, размера опухолевого узла, степени анаплазии и наличие метастазов ИОП белка нуклеофозмина/В23 на 1 ядро достоверно увеличивались. Возрастание ИОП нуклеофозмина/В23, по нашему мнению, в значительной

степени увеличивает способность опухолевых клеток к инвазивному росту и метастазированию. Поэтому нахождение популяций опухолевых клеток с высокой ИОП нуклеофозмина/В23 на 1 ядро при светлоклеточном раке почки может указывать на риск возникновения метастазов и неблагоприятный прогноз течения заболевания. Определение ИОП белка нуклеофозмина/В23 в опухолевых клетках первичной карциномы может быть использовано при оценке риска развития метастазов на дооперационном этапе, прогнозировании течения ПКР и при планировании объема хирургического

лечения. Оценка ИОП белка нуклеофозмина/В23 при светлоклеточном раке почки может служить дополнительным маркером при определении прогноза заболевания в комбинации с традиционными классическими прогностическими факторами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Roussel P, Hernandez-Verdun D. Identification of Ag-NOR proteins, markers of proliferation related to ribosomal gene activity. *Exp. Cell Res.* 1994; 214: 465-472.
2. Зенит-Журавлева Е.Г., Полковниченко Е.М., Лушникова А.А., Трещалина Е.М., Букаева И.А., Райхлин Н.Т. Нуклеофозмин и нуклеолин: кодирующие гены и экспрессия в различных тканях животных и человека. *Молекулярная медицина.* 2012; 4: 24-31.
3. Andersen JS, Lam YW, Leung AK, Ong SE, Lyon CE, Lamond AI, Mann M. Nucleolar proteome dynamic. *Nature.* 2005; 433: 77-83.
4. Chang JH, Olson MO. Structure of the gene for rat nuclear protein B23. *J. Bio. Chem.* 1990; 265: 18227-18233.
5. Wang D, Baumann A, Szebeni A, Olson N. The nucleic acid binding activity of nucleolar protein B23.1. Residues in its carboxyl-terminal End. *J. Biol. Chem.* 1994; 269(49): 30994-30998.
6. Бульчева Т.И., Дейнеко Н.Л., Вольпина О.М., Владимирова Н.М. Иммуноцитохимическая визуализация мономерных и олигомерных форм ядрышкового белка В23/нуклеофозмина в лимфоцитах человека в процессе пролиферации. *Иммунология.* 2011; 5: 231-236.
7. Сауткина Е.Н., Потапенко Н.А., Бульчева Т.И., Владимирова Н.М. Выделение белка В23/нуклеофозмина из ядер HeLa. *Прикладная биохимия и микробиология.* 2008; 44(3): 287-295.
8. Grummitt CG, Townsley FM, Johnson CM, Warren AJ, Vycroft M. Structural consequences of nucleophosmin mutations in acute myeloid leukemia. *J. Biol. Chem.* 2008; 283: 23326-23332.
9. Umekawa H, Chang JH, Correia JJ, Wang D, Wingfield PT, Olson MO. Nucleolar protein B23 expression, purification, oligomerization and secondary structures of two isoforms. *Cell. Mol. Biol. Res.* 1993; 39: 635- 645.
10. Владимирова Н.М., Вольпина О.М., Потапенко Н.А., Сурина Е.А. Особенности структурного состояния белка В23/Нуклеофозмина в клетках головного мозга. *Биологические мембраны.* 2014; 31(1): 57-67.
11. Шалгунов В.С., Лобанова Н.В., Бульчева Т.И., Дейнеко Н.Л., Волкова Т.Д., Филатова М.П., Камынина А.В., Ким Я.С., Владимирова Н.М., Короев Д.О., Ахидова Е.В., Вольпина О.М. Антитела к синтетическим фрагментам нуклео-

фозмина для специфического выявления его мономерных и олигомерных форм. *Биологическая химия.* 2009; 35(6): 799-807.

12. Сауткина Е.Н., Потапенко Н.А., Владимирова Н.М. Состояние ядрышковых белков В23/нуклеофозмина и UBF в клетках HeLa при апоптозе, индуцируемым фактором некроза опухолей. *Биохимия.* 2006; 71(6): 786-797.

13. Ulanet DB, Torbenson M, Dang CV, Casciola-Rosen L, Rosen A. Unique conformation of cancer autoantigen B23 in hepatoma: A mechanism for specificity in the autoimmune response. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003; 100: 12361-12366.

14. Tsui KH, Juang HH, Lee T.H. Association of nucleophosmin/B23 with bladder cancer recurrence based on immunohistochemical assessment in clinical samples. *Urology.* 2004; 64: 839-844.

15. Tian QH, Yun JP, Miao J, Chen G, Fu J, Zhang CQ, et al. High expression of nucleophosmin/B23 in hepatocellular carcinoma. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2006; 35(7): 407-411.

16. Li S, Zhang X, Zhou Z, Huang Z, Liu L, Huang Z. Downregulation of nucleophosmin expression inhibited proliferation and induced apoptosis in salivary gland adenoid cystic carcinoma. *J. Oral. Pathol. Med.* 2017; 46(3): 175-181.

17. Бобров И.П., Черданцева Т.М., Климачев В.В., Лазарев А.Ф., Авдалян А.М., Долгатов А.Ю., Самарцев Н.С., Лапштаев В.А., Попов В.А. Морфофункциональная активность нуклеолярного аппарата и белка нуклеофозмина (В23) при локализованном и метастатическом раке почки. *Фундаментальные исследования.* 2014; 10: 1467-1472.

18. Бобров И.П., Черданцева Т.М., Мяделец М.Н., Климачев В.В., Лазарев А.Ф., Авдалян А.М., Казарцев А.В., Долгатов А.Ю. Влияние состояния неоангиогенеза на экспрессию белка нуклеофозмина/В23 и активность нуклеолярного аппарата клеток почечно-клеточного рака. *Современные проблемы науки и образования.* 2015; 5: 260.

19. Авдалян А.М., Кобяков Д.С., Климачев В.В., Бобров И.П., Лазарев А.Ф., Пичигина А.К., Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М. Экспрессия нерибосомального ядрышкового белка нуклеофозмина/В23 в гладкомышечных образованиях тела матки. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2015; 8: 259-264.

20. Райхлин Н.Т., Букаева И.А., Карселадзе А.И. Значение аргирофильных белков – В23/нуклеофозмина и С23/нуклеолина – в оценке пролиферативной активности и инвазивных свойств при раке предстательной железы. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина.* 2017; 28(1): 53-57.

21. Sari A, Calli A, Altinboga AA, Pehlivan FS, Gorgel SN, Balci U, et al. Nucleophosmin expression in renal cell carcinoma and oncocytoma. *APMIS.* 2012; 120(3): 187-194.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Бобров Игорь Петрович, д.м.н., профессор, с.н.с., заведующий морфологической лабораторией Центра медико-биологических исследований Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40.
Тел.: (3852) 408439.
E-mail: ig.bobrov2010@yandex.ru

Информация об авторах

Мяделец Михаил Николаевич, врач-патолого-анатом, соискатель кафедры судебной медицины имени профессора В.Н. Крюкова и патологической анатомии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40.
Тел.: (3852) 408439.
E-mail: mic7818@yandex.ru

Климачев Илья Владимирович, врач-патолого-анатом, соискатель кафедры судебной медицины имени профессора В.Н. Крюкова и патологической анатомии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40.
Тел.: (3852) 408439.
E-mail: ko222@yandex.ru

Долгатов Андрей Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры судебной медицины имени профессора В.Н. Крюкова и патологической анатомии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40.
Тел.: (3852) 408439.
E-mail: adolgov@yandex.ru

Лепилов Александр Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой судебной медицины имени профессора В.Н. Крюкова и патологической анатомии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40.
Тел.: (3852) 408439.
E-mail: lepilov@list.ru

Черданцева Татьяна Михайловна, д.м.н., профессор кафедры онкологии и лучевой диагностики с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40.
Тел.: (3852) 408439.
E-mail: cherdan.morf@yandex.ru

Крючкова Наталья Геннадьевна, ассистент кафедры судебной медицины имени профессора В.Н. Крюкова и патологической анатомии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40.
Тел.: (3852) 408439.
E-mail: cruckova@yandex.ru

Авдалян Ашот Меружанович, д.м.н., заведующий лабораторией исследований молекулярно-генетических характеристик опухолей Алтайского филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина», г. Барнаул.
656049, г. Барнаул, ул. Никитина, д. 77.
Тел.: +7 (3852) 507399.
E-mail: ashot_avdalyan@mail.ru

Лушниковая Елена Леонидовна, д.б.н., профессор, академик РАЕН, директор Института молекулярной патологии и патоморфологии Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины, заведующая отделом молекулярно-клеточной биологии и морфологии, заведующая лабораторией цитологии и клеточной биологии, г. Новосибирск.
639117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2.
Тел.: +7 (383) 3348003.
E-mail: pathol@inbox.ru

Молодых Ольга Павловна, д.б.н., профессор, заведующая лабораторией механизмов патологических процессов Института молекулярной патологии и патоморфологии Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины, г. Новосибирск.
639117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2.
Тел.: +7 (383) 3348003.
E-mail: pathol@inbox.ru

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ КОМПЛЕКСНОГО ФИТОСРЕДСТВА НА ПРОЦЕССЫ СВЕРТЫВАНИЯ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ У БЕЛЫХ КРЫС

¹ Бурятский государственный университет, г. Улан-Удэ

² Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, г. Улан-Удэ

Убеева Е.А.¹, Николаев С.М.^{1,2}, Оленников Д.Н.², Убеева И.П.¹

Цель работы заключалась в определении нарушений гемостаза при остром экспериментальном токсическом гепатите, вызванном введением D-галактозамина гидрохлорида у белых крыс, и возможности коррекции с помощью использования нового комплексного фитосредства. Состав исследуемого фитодобавки включал гипекоум прямой *Hypocoum erectus* L., копеечник даурский *Hedysarum dauricum*, солодку уральскую *Glycyrrhiza uralensis* Fischer, календулу лекарственную *Calendula officinalis* и шлемник байкальский *Scutellaria baicalensis*. Применение фитополиэкстракта способствовало коррекции функционального состояния печени и проявлений гипокоагуляции.

Ключевые слова: комплексное растительное лекарственное средство, экспериментальный гепатит, гипокоагуляция, гепатопротекторный эффект.

The aim of the study is to determine the hemostasis disorders in acute experimental toxic hepatitis caused by the introduction of D-Galactosamine hydrochloride in white rats and the possibility of correction with the help of the use of a new complex herbal product. The composition of the analysed phytoextract included *Hypocoum erectus* L. (*hypocoum straight*), *Hedysarum dauricum* (*Daur sweetvetch*), *Glycyrrhiza uralensis* Fischer (*Ural licorice*), *Calendula officinalis* (*pot marigold*) and *Scutellaria baicalensis* (*Baikal skullcap*). The use of phytoextract contributed to the correction of the functional state of the liver and hypocoagulation manifestations.

Key words: complex herbal medicine, experimental hepatitis, hypocoagulation, hepatoprotective effect.

Актуальность. Широкое распространение вирусных гепатитов, увеличение частоты токсических, медикаментозных повреждений печени, метаболических нарушений определяет необходимость создания средств, обладающих гепатопротекторными свойствами. При определении тяжести течения заболеваний печени в клинике большое значение имеет выявление нарушений коагуляции, поскольку протромбин и другие факторы свертывания синтезируются в печени. Нарушения гемокоагуляции играют существенную роль в патогенезе повреждений печени, способны приобретать каскадный характер, приводить к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию, нарушениям микроциркуляции, отягощать течение патологического процесса, определяя исход заболеваний [1, 2].

Лекарственные средства растительного происхождения привлекают внимание исследователей ввиду широкого спектра фармакотерапевтического воздействия, низкой токсичности, возможности потенцировать эффект благодаря сочетанию различных биологически активных веществ, особенно в комплексных фитосредствах [3, 4, 5].

Цель работы заключалась в определении характера изменений коагуляционного гемостаза у крыс под влиянием нового комплексного растительного средства на модели токсического гепатита, вызванного введением D-галактозамина гидрохлорида.

Материалы и методы

Исследуемое комплексное фитосредство (КФС) представляло собой комбинированный сухой экстракт, состоящий из сухих экстрактов травы гипекоума прямостоячего (*Hypocoum erectum* L.; Paraveraceae), травы копеечника альпийского (*Hedysarum alpinum* L.; Leguminosae), цветков календулы лекарственной (*Calendula officinalis* L.; Compositae), корней солодки уральской (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.; Leguminosae) и корней шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis* Georgi; Lamiaceae) в соотношении 5:5:4:4:2. Количественную стандартизацию средства проводили методом ВЭЖХ-УФ с использованием микроколоночного жидкостного хроматографа Милихром А-02 (Эконова, Новосибирск, Россия).

Фармакотерапевтическая эффективность комплексного фитосредства КФС определялась при токсическом гепатите, вызванном введением D-галактозамина гидрохлорида. Для определения нарушений процесса коагуляции при повреждении печени гидрохлоридом D-галактозамина использовали общепринятые в гемостазиологии методы и определяли уровень фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПИ), протромбиновое время (ПВ), международное нормализованное отношение (МНО), протромбиновое отношение (ПО) в сыворотке крови белых крыс общепринятыми методами [6]. Состояние коагуляционного звена

системы гемостаза исследовали с помощью серии тестов, выполненных с использованием стандартного набора реактивов АО «Абрис» и «Витал» на анализаторе «Витарей».

По мнению исследователей, D-галактозамина гидрохлорид вызывает нарушения синтеза РНК и белка, формирует острый гепатит, идентичный по морфологическим и биохимическим изменениям в печени вирусному гепатиту человека [7]. Повреждение печени D-галактозамином вызывалось однократным внутрибрюшинным введением в дозе 400 мг/кг белым крысам [7]. КФС, полученный в виде сухого экстракта, растворяли в очищенной воде и вводили внутрижелудочно трем группам белых крыс за 1 ч до введения гепатотоксина в дозах 100 мг/кг, 200 мг/кг, 300 мг/кг. В дальнейшем сухой экстракт продолжали вводить внутрижелудочно группам животных в указанных дозах 1 раз в сутки в течение 14 дней эксперимента. Препаратом сравнения являлся карсил (*Carsil*) с международным названием силибинин (*Silibinin*) из расторопши пятнистой *Silybum marianum* (L.) Gaertn. Карсил вводили внутрижелудочно в дозе 100 мг/кг в аналогичном режиме. Контрольной группе белых крыс после введения D-галактозамина гидрохлорида вводили эквивалентный объем очищенной воды в аналогичном режиме. Интактная группа животных состояла из белых крыс того же возраста и пола и получала по данной схеме в соответствующем объеме очищенную воду.

Эксперименты проведены на 96 белых крысах обоего пола с исходной массой 180 ± 20 г. Содержание животных осуществляли в соответствии с «Правилами лабораторной практики» (GLP) и Приказом МЗ РФ № 708Н от 23.08.2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». Лабораторные животные, соответствующие требованиям для включения в эксперимент, разделялись на группы с учетом пола, возраста, массы и принципа рандомизации. Экспериментальную работу проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу МЗ СССР № 755 от 12.08.77 г.), «Правилами, принятыми в Европейской конвенции по защите позвоночных животных» (Страсбург, 1986 г). Протокол исследования согласован с комитетом по этике Бурятского госуниверситета (№ 2 от 04.12.2016).

Фармакотерапевтическую эффективность исследуемого фитоэкстракта определяли через 7, 14 суток с начала эксперимента. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась на основе современных пакетов прикладных математических программ с использованием критерия Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При введении D-галактозамина гидрохлорида экспериментальным животным в ранние сроки опыта не наблюдалось резкого ухудшения их состояния, у них сохранялись двигательная активность и аппетит. Масса тела белых крыс опытных групп в течение первой недели опыта не менялась, а у интактных животных масса увеличилась на 20–25 г. На второй неделе у опытных животных снижалась двигательная активность, страдал аппетит, масса тела уменьшалась на 10–12% по сравнению с интактными крысами.

Результаты исследований показали, что формирование экспериментального гепатита, вызванного D-галактозамином гидрохлорида, сопровождалось значительными нарушениями гемостаза (таблица 1, 2). На 7 день эксперимента содержание фибриногена, одного из важнейших показателей гемостаза, достоверно снижалось по сравнению с уровнем интактных крыс. В контрольной группе животных показатель фибриногена оставался сниженным и на 14 сутки опыта, указывая на сохранение гипокоагуляции. В группе сравнения на фоне введения карсила у большинства животных данный показатель сохранялся сниженным и отличался от контрольной группы не более чем на 10%. В группе крыс, получавших КФС (таблица 1), уровень фибриногена повышался у 6 из 8 до 2,0 г/л и выше.

Показатель АЧТВ, один из базовых показателей коагулограммы, зависящий от концентрации плазменных факторов (II, V, VIII, IX, X, XI, XII и фибриногена), позволяющий оценить эффективность внутреннего пути свертывания крови, отражал в группе опытных животных существенные изменения системы коагуляции. На 7 день опыта в группе животных, получавших карсил, АЧТВ повышался на 8,21%, а при введении исследуемого полиэкстракта на 15,6%–18,5%, отражая уменьшение проявлений гипокоагуляции.

Протромбиновый индекс (ПИ), используемый в клинических условиях в качестве объективного критерия тяжести повреждения печени и нарушения свертывания, значительно уменьшался при формировании D-галактозаминового гепатита. При введении эталонного гепатопротектора карсила белым крысам отмечалось повышение ПИ у 3 из 8 животных и составило в среднем 9,75% на 7 сутки опыта. При использовании исследуемого фитополиэкстракта увеличение показателя ПИ у белых крыс составило 20,6–23% при введении в дозах 100 мг/кг, 200 мг/кг, 300 мг/кг на 7 сутки опыта.

Показатель протромбинового времени (ПВ) дает возможность быстро оценить не только внешнюю систему гемостаза, но и весь каскад реакций свертывания крови. При повреждении печени белых крыс D-галактозамином показатель ПВ значительно возрастал, причем

Таблица 1

Состояние коагуляционного каскада крови у белых крыс при повреждении печени гидрохлоридом D-галактозамина при использовании комплексного растительного средства на 7 сутки эксперимента (M±o, n=8)

№	Биохимические показатели	Интактные крысы	Опытные группы животных (D-галактозаминозный гепатит)				
			Контроль + H ₂ O	Группа сравнения + карсил	Группа 1 + 100 мг/кг КФС	Группа 2 + 200 мг/кг КФС	Группа 3 +300 мг/кг КФС
1	Фибриноген, г/л	2,43±0,13	1,51±0,11* ¹	1,67±0,18	1,92±0,13* ²	1,97±0,12* ²	1,99±0,11* ²
2	АЧТВ, сек	23,04±1,9	34,24±1,7* ¹	31,4±1,53	28,9±1,4* ²	28,2±1,3* ²	27,89±1,25* ²
3	ПИ, %	84,4±4,7	51,3±2,4* ¹	56,3±3,7	62,1±3,16* ²	61,9±2,8* ²	60,8±3,2* ²
4	ПВ, сек	19,5±1,6	33,7±1,7* ¹	27,8±1,9	26,8±1,9* ²	25,9±1,7* ²	26,3±2,1* ²
5	МНО, усл. ед.	1,22±0,12	2,93±0,14* ¹	2,57±0,18 *	2,34±0,17* ²	2,32±0,19* ²	2,16±0,17* ²
6	ПО, %	1,16±0,12	2,53±0,17* ¹	2,17±0,19	2,05±0,11 ²	2,02±0,13* ²	2,04±0,11* ²

Примечание. Здесь и далее: *¹ – различия статистически достоверны между интактной и контрольной группами животных при p<0,05;

*² – различия статистически достоверны между контрольной и опытной группами;

n – число животных в группе.

существенные отличия от интактной группы сохранялись и на 14 день опыта (таблица 2). На 7-е сутки опыта в группе сравнения, получавшей карсил, у половины животных отмечалась тенденция к повышению ПВ. При использовании КФС на 7 сутки опыта в группах животных при остром гепатите в дозах 100 мг/кг, 200 мг/кг, 300 мг/кг отмечалось отчетливое снижение ПВ по сравнению с контрольной группой (21–23%).

При D-галактозаминозом гепатите протромбиновое отношение (ПО), неотъемлемая часть исследования протромбинового комплекса крови, значительно возрастало в группе контрольных животных. На фоне введения карсила белым крысам отмечалось снижение ПО в сравнении с контрольной группой у 2 из 8 животных, и в среднем уменьшение составило 14,2%. Использование исследуемого полиэкстракта у белых крыс отчетливо уменьшало ПО и проявление гипокоагуляции по сравнению с контрольной группой – выявлялось у 6 из 8 животных.

Для оценки состояния протромбинового комплекса при повреждении печени D-галактозамином использовали показатель международного нормализованного отношения (МНО), который подтверждал развитие значительных гипокоагуляционных нарушений в контрольной группе животных. В группе сравнения при введении карсила белым крысам в данные сроки отмечено отличие этого показателя от контроля на 12%. При использовании изучаемого фитосредства в дозах 100 мг/кг, 200 мг/кг, 300 мг/кг в группах животных в ранние сроки эксперимента отличие МНО составило 20% и более по сравнению с контролем.

На 14 сутки эксперимента в контрольной группе животных при повреждении печени D-галактозамином сохранялись значительные отличия показателей, указывающих на наруше-

ния коагулограммы (таблица 2). При введении карсила у животных наблюдалась тенденция к повышению протромбинового индекса, фибриногена и АЧТВ, но достоверных значений в данной группе животных не выявлялось.

На второй неделе наблюдения при введении исследуемого полиэкстракта в дозах 100 мг/кг, 200 мг/кг, 300 мг/кг у белых крыс содержание фибриногена повышалось на 27–30% по сравнению с контрольной группой. Использование КФС способствовало повышению протромбинового индекса (таблица 2) на 25–27% по сравнению с контролем. На 2-ой неделе опыта уровень АЧТВ снижался на 21,5 % и у большинства животных приближался к уровню интактной группы. При этом показатели ПО и МНО достоверно снижались, подтверждая уменьшение гипокоагуляционных нарушений в группе животных, получавших КФС.

Заключение

Экспериментальный гепатит, вызванный введением D-галактозамина гидрохлорида, характеризовался развитием гипокоагуляционных нарушений, связанных со снижением уровня фибриногена, факторов протромбинового комплекса ввиду нарушений синтезирующей функции гепатоцитов. Динамика дополнительных показателей коагулограммы, АЧТВ, ПИ, ПО и МНО, подтверждала нарушения свертывания.

При тяжелом течении патологического процесса в печени особое значение приобретает возможность развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), имеющего общебиологическую направленность, способного приобретать каскадный характер. ДВС, как известно, может протекать не только в выраженной клинической форме, но и в виде компенсированного или субкомпен-

сированного процесса, существенно отягощать течение патологического процесса. Выявляемые гипокоагуляционные нарушения у экспе-

риментальных животных соответствуют второй фазе ДВС-синдрома.

Таблица 2

Состояние коагуляционного каскада крови у белых крыс при повреждении печени гидрохлоридом D-галактозамина при введении комплексного растительного средства на 14 сутки эксперимента (M+o, n=8)

№№	Биохимические показатели	Интактные крысы	Опытные группы животных (D-галактозаминовый гепатит)				
			Контроль + H ₂ O	Группа сравнения + карсил	Группа 1 + КФС 100 мг/кг	Группа 2 + КФС 200 мг/кг	Группа 3 + КФС 300 мг/кг
1	Фибриноген, г/л	2,43±0,13	1,64±0,11* ¹	1,85±0,19	2,01±0,10* ²	2,04±0,12* ²	1,99±0,11* ²
2	АЧТВ, сек	23,04±1,9	29,7±2,1* ¹	25,7±1,9	23,5±1,17* ²	23,4±1,21* ²	23,3±1,11 ²
3	ПИ, %	84,4±4,7	62,1±3,4* ¹	75,4±6,4	79,5±3,9* ²	80,7±6,2* ²	79,8±5,7* ²
4	ПВ, сек	19,9±1,6	25,9±1,2* ¹	23,2±1,7	21,83±1,1* ²	21,6±1,3* ²	21,46±1,2* ²
5	МНО, усл. ед.	1,22 ± 0,12	2,13 ± 0,15* ¹	1,97 ± 0,19	1,58 ± 0,12*	1,62 ± 0,14* ²	1,57 ± 0,15* ²
6	ПО, %	1,16±0,12	1,87±0,11* ¹	1,48±0,13	1,41±0,12*	1,38±0,13 * ²	1,37±0,10* ²

Нарушения гемостаза при повреждении печени D-галактозамином гидрохлорида могут вызываться сочетанием недостаточности синтетической функции гепатоцитов в образовании факторов свертывания и возможностью развития ДВС-синдрома. Определение коагуляционных нарушений свидетельствует о диагностической ценности данных отклонений в оценке степени тяжести, вероятном прогнозе и необходимости коррекции при повреждениях печени.

При использовании эталонного гепатопротектора карсила в группе экспериментальных животных с D-галактозаминовым гепатитом можно отметить отчетливую тенденцию к уменьшению проявлений нарушений свертывания, но достоверных отличий не наблюдалось. Введение КФС приводило к достоверному уменьшению гипокоагуляции, причем с ранних сроков эксперимента, но отчетливого дозозависимого эффекта при этом не выявлено.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. *Инфекционные болезни. Национальное руководство.* Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. М., 2010: 1056.
2. Шерлок Ш., Дули Д. *Заболевания печени и желчных путей.* Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. М., 2002: 864.
3. Никонов Г.К., Мануйлов Б.М. *Основы современной фитотерапии.* М., 2005: 520.
4. Николаев С.М. *Фитофармакотерапия и фитофармакопрофилактика заболеваний.* Улан-Удэ, 2012: 286.
5. Лесиовская Е.Е. *Доказательная фитотерапия.* М., 2014.

6. Баркаган З.С., Момот А.П. *Основы диагностики нарушений гемостаза.* М., 1999: 290.
7. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ.* Под ред. Р.У. Хабриева. М., 2012: 832.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Убеева Елена Александровна, аспирант кафедры фармакологии Бурятского государственного университета, г. Улан-Удэ.
670002, г. Улан-Удэ, ул. Октябрьская, 36а.
Тел.: 8 (9021) 612296.
E-mail: ubeeva.ip@mail.ru

Информация об авторах

Николаев Сергей Матвеевич, д.м.н., профессор кафедры фармакологии и традиционной медицины Бурятского государственного университета, в.н.с. ИОЭБ СО РАН, г. Улан-Удэ.
670002, г. Улан-Удэ, ул. Октябрьская, 36а.
Тел.: (3012) 297170.
E-mail: univer@bsu.ru

Оленников Даниил Николаевич, д.б.н., с.н.с. ИОЭБ СО РАН, г. Улан-Удэ
670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, д.6
Тел.: 8 (9021) 600627.
E-mail: olennikovdn@mail.ru

Убеева Ираида Поликарповна, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней Бурятского государственного университета, г. Улан-Удэ.
670002, г. Улан-Удэ, ул. Октябрьская, 36а.
Тел.: (3012) 297170.
E-mail: univer@bsu.ru

МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ СО СРЕДНЕТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ АКНЕ

Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск
Областной кожно-венерологический диспансер, г. Иркутск

Абдухаликова М.Л., Малова И.О.

Проведена оценка изменений морфометрических показателей кожи лица у пациентов со среднетяжелой формой акне на фоне терапии системным изотретиноином в форме LIDOSE у 30 пациентов, получавших изотретиноин в форме LIDOSE из расчета дозы 0,6–0,8 мг/кг в сутки до достижения суммарной курсовой дозы препарата 100–120 мг/кг массы тела. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц. Исследование показало хорошую эффективность и переносимость терапии, в процессе лечения прослеживалась достоверная положительная динамика объективных изменений морфометрических показателей кожи. Проведенное в динамике морфометрическое исследование объективно отразило положительное влияние изотретиноина в форме LIDOSE на патогенетические механизмы среднетяжелой формы акне.

Ключевые слова: изотретиноин в форме LIDOSE, акне, ультразвуковое сканирование, себуметрия, корнеометрия.

In this study, we assessed the changes in facial skin morphometric indicators in the case of moderate acne against the background of systemic LIDOSE form isotretinoin therapy in 30 patients being administrated isotretinoin in the LIDOSE form at the dose of 0.6–0.8 mg/kg a day until the achievement of the total course drug dose – 100–120 mg/kg of body weight. Control group consisted of 30 practically healthy people. The study showed good efficiency and tolerability of the therapy, in the course of treatment, there was a reliable positive dynamics of objective changes in skin morphometric indicators. The morphometric study carried out in dynamics reflected the positive impact of isotretinoin in the LIDOSE form on pathogenetic mechanisms of moderate acne.

Key words: isotretinoin in the LIDOSE form, acne, ultrasonic scanning, sebumetry, corneometry.

Среди хронических воспалительных дерматозов неинфекционного генеза *acne vulgaris* является одной из наиболее частых причин обращения к дерматологу. Обыкновенные угри диагностируются у 80% населения в возрасте 20–30 лет (в 17 лет – у 86,1%). Частота встречаемости заболевания не зависит от пола, но отмечается более тяжелое течение у юношей [1]. Около 20% больных имеют среднюю и тяжелую степень выраженности заболевания [2].

Заболевание характеризуется прогрессирующим течением, формированием нозогенных психоэмоциональных расстройств, преимущественно депрессивного ряда, примерно у половины пациентов, резко снижает качество жизни больных, а частота встречаемости тяжелых форм, приводящих к значительным косметическим недостаткам в виде гипо- и гипертрофических рубцов, составляет от 5 до 15% от всех случаев акне [3, 4, 5].

Следует признать, что самым эффективным методом лечения среднетяжелых и тяжелых форм акне в арсенале дерматолога является проведение курса терапии системным изотретиноином [6]. К настоящему времени опубликован ряд исследований, демонстрирующих высокую эффективность и безопасность терапии препаратом изотретиноин в форме LIDOSE [7]. Данный препарат позволяет снизить однократ-

ную дозу изотретиноина на 20%, повысить безопасность лечения, при этом он дешевле обычных форм изотретиноина, а значит, доступен для большего числа пациентов, что определяет экономическую целесообразность его применения [8].

На сегодняшний день опубликовано большое число работ, посвященных оценке клинической эффективности терапии у пациентов с акне, которая включает в себя снижение комедонообразования, регресс элементов, динамику поствоспалительных изменений. Но в современных условиях, когда необходима оценка на основании доказательной медицины, нужно также ориентироваться и на объективные данные. Для этого рационально использовать неинвазивные методики оценки состояния кожи, к которым относится ультразвуковое сканирование кожи, себуметрия, корнеометрия, позволяющие объективно анализировать изменения морфометрических показателей кожи в процессе лечения [9, 10, 11].

Высокочастотное ультразвуковое исследование кожи позволяет проводить изучение морфологических структур эпидермиса и дермы. Эта методика может с успехом применяться для наблюдения за патологическими процессами в коже, а также для объективной оценки эффективности терапевтического воздействия

и, в случае необходимости, дополнительной его коррекции у дерматологических больных [11].

Принцип проведения корнеометрии основан на количественном определении влажности в поверхностном слое кожи в условиях прохождения электрического тока. Электропроводность и сила тока между щупами датчика, непосредственно касающимися поверхности кожи, преобразуются в цифровую форму для выполнения измерений. Чем выше содержание влажности в кератиноцитах, тем выше коэффициент электропроводимости [9].

Для проведения себуметрии используется принцип фотометрии. Специальная синтетическая лента, чувствительная к жирам, прикладывается к поверхности кожи и меняет свою оптическую плотность в зависимости от количества жиров. Розовая поверхность бумаги становится красной после адсорбции себума. Далее происходит сканирование датчиком изменения цвета, микропроцессор обрабатывает полученные данные и выдает их в числовых значениях [9].

Цель исследования – оценка изменений морфометрических показателей кожи лица у пациентов со среднетяжелой формой акне на фоне терапии системным изотретиноином в форме LIDOSE.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе ГБУЗ «Областной кожно-венерологический диспансер», под наблюдением находилось 30 пациентов со среднетяжелой формой акне (основная группа): 18 мужчин (в возрасте от 17 до 33 лет) и 12 женщин (в возрасте от 17 до 29 лет), получавших изотретиноин в форме LIDOSE (Акнекутан) из расчета дозы 0,6–0,8 мг/кг в сутки до достижения суммарной курсовой дозы препарата 100–120 мг/кг массы тела. Для ухода за кожей лица использовался увлажняющий крем. Длительность терапии больных составила 6–7 месяцев.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 35 лет.

Длительность заболевания у пациентов варьировала от 1 до 12 лет (6,6±3,9 года). Все пациенты отмечали неэффективность проводимой ранее традиционной терапии, возникновение частых рецидивов заболевания. У всех больных высыпания носили распространенный характер и локализовались на коже лица, спины, верхней части груди, были представлены полиморфными высыпаниями: комедонами, папулами, пустулами, единичными индуративными и флегмонозными высыпаниями.

До начала лечения изотретиноином, через 1 и 3 месяца после его начала изучались биохимические параметры крови: АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, триглицериды, холестерин, кре-

атинин (отклонений от нормы эти показатели не имели).

Для оценки морфометрических параметров кожи лица использовали аппарат Aramo SG (ARAM HUVIS Co., Ltd, Южная Корея). Диагностика кожи лица на данном аппарате позволяет проводить корнеометрию (усл. ед.) и себуметрию (усл. ед.).

Ультразвуковое исследование кожи проводили сканером DUB SkinScanner (tpm GmbH, Taberna Pro Medicum, Германия) с датчиком 22 МГц, глубиной сканирования 8 мм и разрешающей способностью 72 мкм. Исследование проводили на коже трех локализаций (лоб, подбородок, щеки) – на участках наиболее выраженного воспаления и максимального количества высыпаний. Оценивали толщину (мкм), акустическую плотность (усл. ед) эпидермиса и дермы.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Иркутского государственного медицинского университета.

Статистическую обработку результатов исследования проводили в программе STATISTICA 6.0. Для расчета статистической значимости применяли параметрический t-критерий Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

После завершения курса лечения клиническое выздоровление было отмечено у 27 (90,0%) пациентов; улучшение – у 3 (10,0%); без эффекта – не зарегистрировано. На фоне проводимого лечения у 28 (93,3%) пациентов регистрировался хейлит, у 17 (56,6%) – фациальный дерматит, у 14 (46,6%) – ксероз (сухость кожи). Наряду с вышеперечисленными побочными эффектами у 3 (10%) пациентов отмечалось носовое кровотечение, а также блефароконъюнктивит – у 2 (6,7%) пациентов.

Морфометрические показатели кожи оценивали через 1, 3 месяца от начала терапии и по завершении курса лечения.

В норме при ультразвуковом сканировании кожи эпидермис представлен линейными структурами высокой эхогенности, четко отграниченным от дермы с ровным контуром. Дерма образована двумя взаимосвязанными слоями – сосочковым и сетчатым. Сосочковый слой сформирован рыхлой неоформленной соединительной тканью, сетчатый слой образует большую часть дермальной ткани. Преимущественно он состоит из коллагеновых волокон большого диаметра, объединяющихся в большие переплетающиеся пучки с окружающими их и разветвляющимися эластическими волокнами. Также в структуре дермы визуализируются гипоэхогенные структуры сальных, потовых желез, про-

токов и кровеносных сосудов. В связи с этим при ультразвуковом сканировании дерма визуализируется в виде различной по величине акустического отражения структуры. За счет того, что сетчатый слой более плотный, происходит более сильное акустическое отражение ультра-

вукового сигнала, соответственно, формируется более яркое изображение нижних слоев дермы. Подкожно-жировая клетчатка представлена гипо- и анэхогенной областью, достаточно четко отграниченной от дермы (рисунок 1).

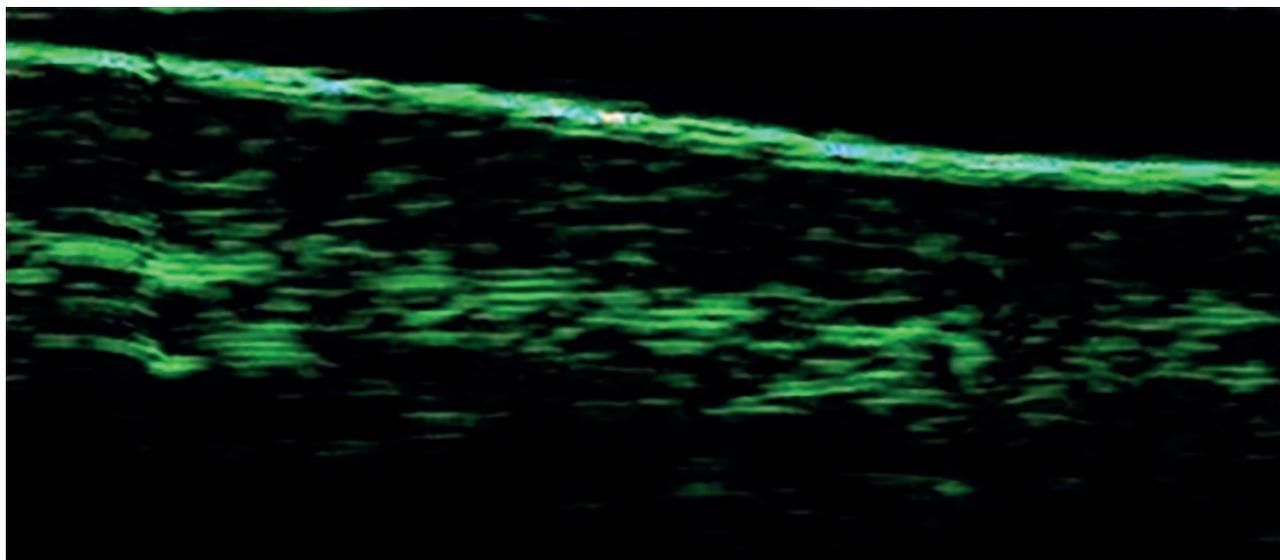


Рисунок 1 – Ультразвуковое сканирование здоровой кожи лица в области щеки у участника из контрольной группы.

Подробно данные ультразвукового сканирования кожи у пациентов до и после лечения приведены в таблице 1.

Таблица 1

Показатели ультразвукового сканирования кожи у пациентов с акне до и после лечения

Показатель	Контрольная группа n = 30 M±σ	Основная группа до лечения n = 30 M±σ	P ₁ *	Основная группа после лечения n = 30 M±σ	P ₂ *	P ₃ *
Толщина эпидермиса, мкм						
лоб	103,7±3,5	127,3±9,84	< 0,01	81,1±6,78	< 0,01	< 0,01
подбородок	103,2±4,6	128,7±13,4	< 0,01	81,1±7,4	< 0,01	< 0,01
щеки	103,2±5,9	125,4±10,3	< 0,01	80,7±6,09	< 0,01	< 0,01
Акустическая плотность эпидермиса, усл.ед.						
лоб	57,2±12,8	49,9±23,8	0,148	70,4±12,6	< 0,01	< 0,01
подбородок	62,3±13,7	58,8±20,3	0,433	70,6±14,6	< 0,05	0,01
щеки	63,1±6,7	45,3±10,7	< 0,01	67,6±11,7	0,072	< 0,01
Толщина дермы, мкм						
лоб	1551,8±74,2	1925,5±136,3	< 0,01	1800,8±137,0	< 0,01	< 0,01
подбородок	1008,9±62,8	1063,2±89,6	< 0,01	1108,4±119,3	< 0,01	0,102
щеки	1532,2±67,4	1924,6±148,0	< 0,01	1745,5±96,4	< 0,01	< 0,01
Акустическая плотность дермы, усл. ед.						
лоб	5,1±1,1	3,1±0,98	< 0,01	6,4±1,3	< 0,01	< 0,01
подбородок	4,03±0,7	3,4±1,07	0,01	6,1±1,1	< 0,01	< 0,01
щеки	6,4±1,07	3,2±0,89	< 0,01	6,3±1,3	0,623	< 0,01

Примечание: *р по t-критерию; р1 – различия в основной и контрольной группах до лечения; р2 – различия в основной и контрольной группах после лечения; р3 – различия в основной группе до и после лечения.

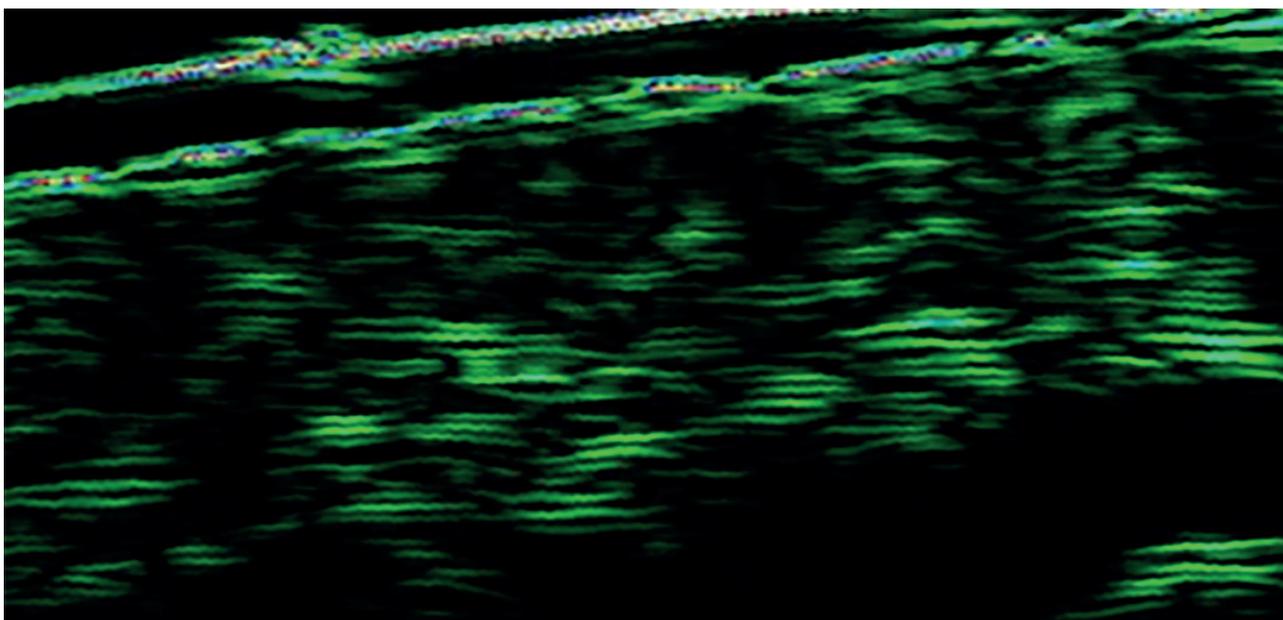


Рисунок 2 – Ультразвуковое сканирование кожи лица в области щеки у пациентки из основной группы до лечения.

При ультразвуковом исследовании кожи пациентов с акне до начала лечения (рисунок 2) обращает на себя внимание утолщение и неравномерная структура эпидермиса ($p < 0,01$), снижение его акустической плотности, которые возникают, скорее всего, за счет фолликулярной эпидермальной гиперпролиферации, в результате которой эпителий верхней части волосяного фолликула, инфундибулум, становится гиперкератотическим, усиливается когезия кератиноцитов [12]. В ходе лечения (рисунок 3) заметно уменьшается толщина эпидермиса

на всех исследуемых участках ($p < 0,01$). До начала лечения акустическая плотность эпидермиса у пациентов с акне была достоверно ниже контрольных показателей только в области щек, что может быть связано с тем, что это зона наиболее выраженного воспаления и максимального количества высыпаний. На фоне лечения увеличивается акустическая плотность эпидермиса во всех исследуемых зонах ($p < 0,01$). Это подтверждает влияние изотретиноина в форме LIDOSE на усиление и нормализацию дифференцировки кератиноцитов.

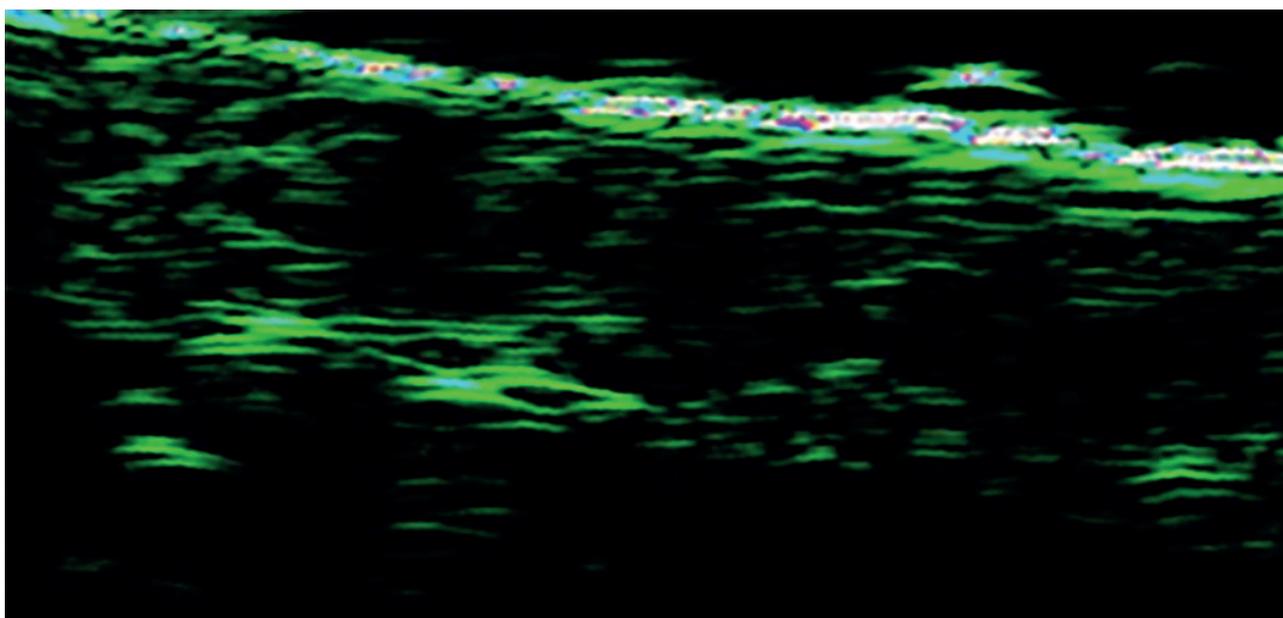


Рисунок 3 – Ультразвуковое сканирование кожи лица в области щеки у пациентки из основной группы после лечения.

Кроме того, при ультразвуковом сканировании кожи у пациентов с акне до начала лечения

отмечалось утолщение дермы и снижение ее акустической плотности ($p < 0,01$) за счет воспа-

ления: в развитой стадии воспаление при акне представляет собой классическое проявление иммунологической реакции IV типа. По мере усиления воспаления в сально-волосяном фолликуле развивается гранулематозное воспаление, результатом которого является образование рубца [2]. В результате этих процессов происходит неравномерное распределение эхосигнала в дерме (рисунок 2).

Через 1 месяц лечения было зарегистрировано еще большее увеличение показателей толщины дермы. Эти изменения можно объяснить обострением заболевания у пациентов на 2-3 неделе лечения. Это связано с тем, что изотретиноин значительно уменьшает выработку кожного сала уже на второй неделе лечения, в результате чего происходит быстрое одномоментное высвобождение антигенов *P.acnes* в окружающие ткани и следующая за ним бурная воспалительная реакция с вовлечением суперантигенов и/или Toll-подобных рецепторов. При обследовании пациентов через 3 месяца и после лечения отмечается стабилизация показателей толщины дермы, которые остаются выше показателей контрольной группы ($p < 0,01$).

При оценке динамики изменения акустической плотности дермы в процессе лечения также отмечается достоверное увеличение показателей на всех исследуемых участках ($p < 0,01$): отмечается рост показателей до контрольных значений в области щек и более высокие значения в области кожи лба, подбородка.

При ультразвуковом сканировании кожи у пациентов после лечения (рисунок 3) обра-

щает на себя внимание тонкий, плотный, равномерный эпидермис, что соответствует нормализации цикла ороговения и десквамации клеток. Наряду с этим визуализируется однородная, плотная, утолщенная, с более сильным акустическим отражением ультразвукового сигнала дерма. Эти изменения свидетельствуют о совершенствовании структурной организации дермы и уменьшении признаков воспаления, увеличении основного вещества дермы. Одной из главных причин достоверного утолщения дермы может служить усиление ее пролиферативных возможностей. Утолщение и выравнивание границ дермы может быть связано с улучшением ее структурной организации, в первую очередь, ее волокнистых структур и межклеточного вещества. Вероятно, это один из эффектов воздействия системного изотретиноина в форме LIDOSE на ускорение синтеза коллагена, обусловленный воздействием на систему экспрессии MMP [13, 14, 15, 16, 17].

Анализ динамики параметров корнеометрии показал, что изначально кожа пациентов с акне является пересушенной, чаще всего вследствие отсутствия рационального увлажняющего ухода за кожей лица (рисунок 4). В нашем исследовании перед началом лечения системным изотретиноином в форме LIDOSE мы подобрали всем пациентам адекватное увлажнение кожи лица, вследствие чего даже на фоне лечения ретиноидом у наших пациентов отмечалось улучшение показателей влажности в области кожи лба, подбородка ($p < 0,01$), а также в области щек ($p < 0,05$).

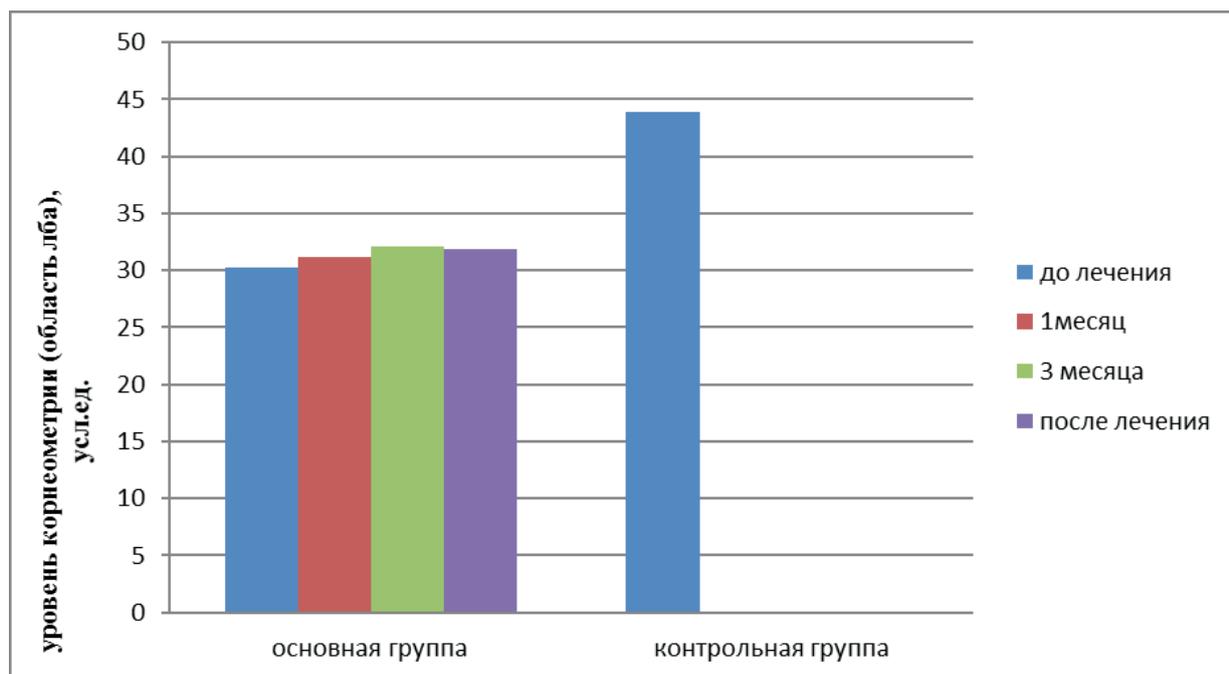


Рисунок 4 – Динамика показателей корнеометрии в области лба на фоне терапии изотретиноином в форме LIDOSE.

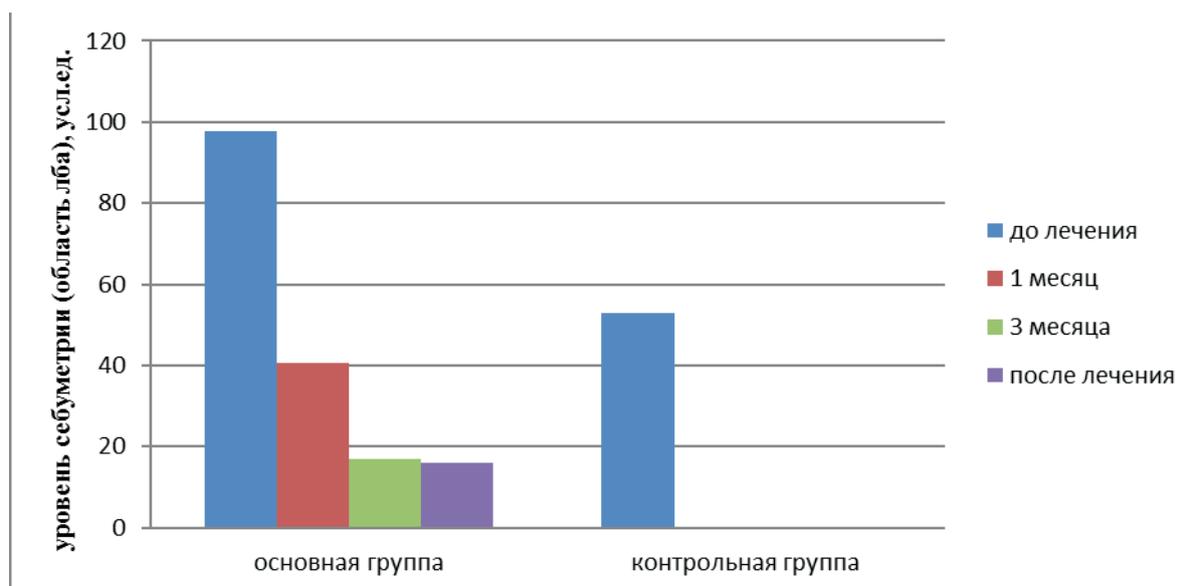


Рисунок 5 – Динамика показателей себуметрии в области лба на фоне терапии изотретиноином в форме LIDOSE.

Себосупрессивный эффект системного изотретиноина в форме LIDOSE носит выраженный характер, что демонстрирует рисунок 5, на котором приведена динамика изменения показателей себуметрии у пациентов в области лба, т.к. именно эта зона является наиболее подходящей для оценки характеристик секрета сальных желез (здесь поверхностные липиды кожи в основном секреторируются сальными железами, а на долю липидов, секреторируемых корнеоцитами, приходится 3–6%). Снижение показателей себуметрии отмечается на протяжении всего процесса лечения.

Заключение

Исследование показало высокую эффективность (90% клинического выздоровления) и хорошую переносимость терапии среднетяжелых форм акне изотретиноином в форме LIDOSE. В процессе лечения прослеживалась достоверная положительная динамика объективных изменений морфометрических показателей кожи, охватывавшая все звенья патогенеза заболевания: усиление и нормализация дифференцировки кератиноцитов, усиление пролиферативных возможностей дермы, в результате чего достигается лечебное действие на уже имеющиеся рубцовые деформации у пациентов с акне, а также происходит профилактика образования новых рубцов. Во время лечения акне системным изотретиноином в форме LIDOSE наблюдается противовоспалительный и мощный себосупрессивный эффект. Кроме того, при правильно подобранном и регулярном использовании увлажняющего ухода за кожей пациентов во время лечения можно свести к минимальным проявлениям самый распространенный побочный эффект от проводимой терапии – ретиноидный дерматит. Таким образом, форма

препарата LIDOSE позволяет уменьшить дозу изотретиноина с сохранением высокой эффективности и минимальным риском развития побочных эффектов. Проведенное в динамике морфометрическое исследование объективно отразило положительное влияние изотретиноина в форме LIDOSE на патогенетические механизмы среднетяжелой формы акне.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Шабардина О.В. Опыт терапии больных среднетяжелыми и тяжелыми акне препаратом изотретиноин. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2013; 1:56–62.
2. Ахтямов С.Н. *Практическая дерматокосметология. Акне, рубцы постакне и акнеиформные дерматозы*. М., 2010: 280.
3. Адаскевич В.П. *Акне вульгарные и розовые*. М., 2003.
4. Самгин М.А., Монахов С.А. *Акне. Этиопатогенез, клиника, терапия*. Методическое пособие для врачей. М., 2012.
5. Масюкова С.А., Санакоева Э.Г., Ильина И.В. Изотретиноин в терапии акне. *Клиническая дерматология и венерология*. 2012; 2: 79-85.
6. Eady EA, Gloor M, Leyden JJ. Propionibacterium acnes resistance: a worldwide problem. *Dermatology*. 2003; 20(6): 54-56.
7. Lehucher-Ceyrac D, Weber-Buisset MJ. Isotretinoin and acne in practice: a prospective analysis of 188 cases over 9 years. *Dermatology*. 1993; 186: 123-128.
8. Волкова Е.Н., Осипова Н.К., Григорьева А.А. и др. Прогрессивные технологии ведения больных с угревой болезнью. *Клиническая дерматология и венерология*. 2010; 1: 74-78.

9. Панова О.С., Губанова Е.И., Лапатина Н.Г. и др. Современные методы оценки гидратации и биомеханических свойств кожи. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2009; 2: 80-87.

10. Сергеева И.Г., Криницына В.В., Онищенко В.В. и др. Клинико-морфологическая характеристика состояния кожи пациентов с акне в динамике терапии изотретиноином в форме LIDOSE. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2012; 5: 120-126.

11. Горячкина М.В., Белоусова Т.А. Дифференцированный подход к выбору дерматокосметических средств в комплексном лечении акне у женщин. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2012; 6: 96-103.

12. Kang S, Cho S, Chung JH, et al. Inflammation and extracellular matrix degradation mediated by activated transcription factors nuclear factor-kappa B and activator protein-1 in inflammatory acne lesions in vivo. *Am J Patol*. 2005; 166: 1691.

13. Бауманн Л. *Косметическая дерматология. Принципы и практика*. Под ред. Н.Н. Потеева. М., 2012: 688.

14. Trivedi NR, Gilliland KL, Zhao W, et al. Gene array expression profiling in acne lesions reveals marked upregulation of genes involved in inflammation and matrix remodeling. *J Invest Dermatol*. 2006; 126: 1071.

15. Layton AM. Optimal management of acne to prevent scarring and psychological sequelae. *Am J Clin Dermatol*. 2001; 2: 135.

16. Janssen de Limpens AM. The local treatment of hypertrophic scars and keloids with topical retinoic acid. *Br J Dermatol*. 1980; 103: 319.

17. Mizutani H, Yoshida T, Nouchi N, et al. Topical tocoretinate improved hypertrophic scar, skin sclerosis in systemic sclerosis and morphea. *J Dermatol*. 1999; 26: 11.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Абдухаликова Мария Леонидовна, врач-косметолог косметологического отделения Областного кожно-венерологического диспансера, г. Иркутск. 664011, Иркутск, ул. Гусарова, 2.

Тел.: 8 (950) 0691917.

E-mail: marirk82@mail.ru

Информация об авторах

Малова Ирина Олеговна, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Иркутского государственного медицинского университета, г. Иркутск.

664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.

Тел.: (3952) 242313.

E-mail: dermatolog.ismu@gmail.com

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МАРКЁРОВ ВОСПАЛЕНИЯ (С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК И ИНТЕРЛЕЙКИН-6) ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Вострикова Н.В., Фёдоров Д.В., Климова Е.Е., Бишевский К.М.

В статье представлены результаты исследования 54 больных эссенциальной артериальной гипертензией в возрасте от 34 до 86 лет. Результаты исследования свидетельствуют о повышении содержания С-реактивного белка и интерлейкина-6 у таких пациентов. Отмечена также и высокая частота выявления указанных острофазовых показателей, что может иметь прогностическое значение в отношении развития и течения сердечно-сосудистой патологии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, острофазовые показатели.

The article describes the results of the research of 54 patients aged from 34 to 86 years having essential arterial hypertension. The results obtained reveal the increase of C-reactive protein and interleukin-6 in such patients. High frequency of revealing of abovementioned acute phase indices is noted as well, which may be of prognostic importance concerning the development and course of cardiovascular pathologies.

Key words: arterial hypertension, acute phase indices.

Артериальная гипертензия (АГ) является ведущим фактором риска атеросклероза и его осложнений, приводящих к инсульту и инфаркту миокарда [1, 2, 3]. Согласно современной концепции атерогенеза, атеросклероз представляет собой длительное, вялотекущее хроническое воспаление в интиме сосуда [4]. Такая концепция делает понятной связь между медиаторами воспаления и факторами риска развития атеросклероза. Малоактивное, вялотекущее воспаление проспективно определяет риск развития этих осложнений. Ранее были получены данные о том, что воспалительные изменения эндотелия генерализуются нейтрофилами, и такая активация провоспалительных факторов может быть зарегистрирована в системном кровотоке [5]. Поэтому изучение содержания основных маркёров воспаления – интерлейкина-6 (ИЛ-6) и С-реактивного белка (СРБ) – у больных АГ может дать информацию о прогрессировании атеросклеротического процесса.

Целью настоящего исследования являлось изучение содержания важнейших маркёров воспалительной реакции, а именно СРБ и ИЛ-6, у больных эссенциальной артериальной гипертензией.

Материалы и методы

Мы обследовали 54 больных (12 мужчин и 42 женщины) в возрасте 34–86 лет (средний возраст $65,5 \pm 1,6$ года). Средняя продолжительность АГ составила $17 \pm 1,0$ года. У 22-х больных имелась высокая степень риска поражения органов-мишеней и развития сердечно-сосудистых осложнений. Очень высокая степень риска развития сердечно-сосудистых осложнений была установлена у 31 больного по наличию

ассоциированных заболеваний, в том числе у 15 больных артериальной гипертензией в анамнезе имелись эпизоды атеротромбоза (острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения).

В исследование не включались лица со злокачественной формой артериальной гипертензии, симптоматической гипертензией, с наличием острых воспалительных процессов и хронических в стадии обострения, почечной и печеночной патологии, гематологических заболеваний, онкологических заболеваний, алкоголизма, наркомании, диффузных заболеваний соединительной ткани, психических заболеваний, хронической сердечной недостаточности III-IV функциональных классов по New York Heart Association и с наличием гемодинамически значимых пороков сердца. Контрольную группу составили 49 практически здоровых людей в возрасте до 40 лет.

Содержание ИЛ-6 и СРБ в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. Исследования проводились на аппарате «Униплан» с помощью набора реагентов Human IL-6 ELISA, производитель Bender MedSystems, Австрия, и набора Hs-CRP ELISA, производитель Biomerica, США.

Для оценки степени риска прогрессирования сердечно-сосудистого заболевания использовали уровень СРБ [6]. Из числа пациентов с артериальной гипертензией, у которых концентрация СРБ выше 3,0 мг/л, была сформирована группа с высоким риском прогрессирования сердечно-сосудистого заболевания.

Статистический анализ результатов проводили с применением пакета компьютерных программ SPSS 9 for Windows. Результаты ис-

следования представлены в виде: среднее арифметическое (\bar{X}) \pm ошибка среднего (m). Статистическую значимость различий в выборках расценивали при $p < 0,05$. Для оценки выраженности связи показателей применяли линейный корреляционный анализ.

Результаты и обсуждение

В мировой литературе накоплен громадный материал, на основании которого признается неблагоприятная прогностическая роль СРБ в отношении развития и течения сердечно-сосудистой патологии [6, 7, 8, 9, 10]. Именно поэтому мы сочли необходимым определить средние значения и частоту повышения этого показателя у больных артериальной гипертензией. При исследовании 54 пациентов с артериальной гипертензией было выявлено повышение уровня СРБ – $8,66 \pm 0,88$ мг/л ($p < 0,001$) по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе – $1,74 \pm 0,11$ мг/л. Полученные нами данные согласуются с результатами исследований других авторов, в которых было описано повышение уровня СРБ у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в том числе артериальной гипертензией [11, 12, 13].

Из числа обследованных больных нормальные значения СРБ были выявлены лишь у 4-х человек. Умеренное повышение уровня СРБ мы обнаружили у 11 пациентов. Высокий риск прогрессирования сердечно-сосудистого заболевания (содержание СРБ более 3,0 мг/л) мы выявили у 39 больных (72%) артериальной гипертензией. Высокая частота повышения СРБ свидетельствует о значимой роли этого маркера в патогенезе артериальной гипертензии.

Концентрация интерлейкина-6 у пациентов с АГ была также достоверно выше, чем у лиц контрольной группы, и в среднем составила соответственно $5,8 \pm 0,6$ пг/мл и $1,3 \pm 0,08$ пг/мл ($p < 0,001$).

Поскольку интерлейкин-6 является провоспалительным цитокином, участвующим в реализации иммунного ответа при воспалительной реакции, то, по всей видимости, достоверное повышение этого показателя и является отражением воспалительного процесса, происходящего в артериальной стенке у больных артериальной гипертензией.

Повышенное содержание интерлейкина-6 (79,6%) обнаружено у 43 больных артериальной гипертензией.

Ранее было показано, что ИЛ-6 способен активировать продукцию печенью белков острой фазы воспаления С-реактивного белка, фибриногена, компонентов комплемента и др. Именно поэтому мы провели корреляционный анализ между уровнем ИЛ-6 и СРБ у больных артериальной гипертензией. В результате была выявлена слабая положительная корреляци-

онная связь ($r=0,34$; $p=0,011$), что подтверждает ранее представленную информацию о том, что интерлейкин-6 контролирует синтез СРБ. Наличие связи между уровнем СРБ и интерлейкином-6 у обследованных больных позволяет предположить значимую роль этих маркеров воспаления в патогенезе артериальной гипертензии.

Выводы

1. У больных артериальной гипертензией обнаруживается высокий уровень острофазовых показателей: СРБ в 72% случаев, интерлейкина-6 – в 79,6% случаев.

2. Имеется положительная корреляционная связь между уровнем интерлейкина-6 и СРБ у больных артериальной гипертензией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Бурмистрова А.А., Шмунк И.В., Суслова Т.А., Григоричева Е.А. НЛА и цитокины у больных эссенциальной артериальной гипертензией. *Аллергология и иммунология*. 2006; 7(3): 343–344.
2. Ваулин Н.А. Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии: фокус на небиволол. *Системные гипертензии*. 2009; 1: 11–14.
3. *Руководство по артериальной гипертензии*. Под ред. Е.И. Чазова, И.Е. Чазовой. М., 2005: 734.
4. Гогин Е.Е. *Гипертоническая болезнь и ассоциированные болезни системы кровообращения: основы патогенеза, диагностика и выбор лечения*. М., 2006: 254.
5. Корякина Л.Б., Пивоваров Ю.И., Курильская Т.Е. и др. Дисфункция сосудистого эндотелия при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (обзор литературы). *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2013. 2-1 (90): 165–170.
6. Гусев Д.Е., Пономарь Е.Г. Роль С-реактивного белка и других маркеров острой фазы воспаления. *Клиническая медицина*. 2006; 3: 25–30.
7. Дмитриев В.А., Ощепкова Е.В., Титов В.Н. С-реактивный белок и артериальная гипертензия: существует ли связь? *Терапевтический архив*. 2006; 5: 86–89.
8. Титов В.Н. С-реактивный белок: физико-химические свойства, методы определения и диагностическое значение. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2004; 4: 3-9.
9. Антонова А.В., Шевченко А.О., Кочетова Е.В. Диагностическое значение PAPP-A и маркеров воспаления при остром коронарном синдроме. *Вестник РГМУ*. 2005; 42: 3-5.
10. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артери-

альная гипертония: терапевтические возможности. *Русский медицинский журнал*. 2002; 10(1): 11–15.

11. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH. et al. Elevated C-Reactive Protein Levels and Impaired Endothelial Vasoreactivity in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2000; 102(9): 1000-1006.

12. Шилкина Н. П., Юнонин И. Е., Столярова С. А. Михайлова Э. В. Артериальная гипертония и системный воспалительный процесс: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2008; 5: 91–96.

13. Danesh J, Whiter JG, Hirshfeld GM. et al. C-Reactive Protein and Other Markers of Inflammation in the Prediction of Coronary Heart Disease. *N Engl J M*. 2004; 350(14):1387-1397.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Вострикова Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры сестринского дела Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул. 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Тел.: 8 (913) 0969323. E-mail: benzobak10@yandex.ru

Информация об авторах

Фёдоров Дмитрий Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой сестринского дела Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656050, г. Барнаул, ул. Малахова, д. 53а.

Тел.: (3852) 402147.

E-mail: dima.fedorovdv@yandex.ru

Климова Елена Евгеньевна, к.м.н., ассистент кафедры сестринского дела Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40

Тел.: (3852) 366128.

E-mail: science@agmu.ru

Бишевский Константин Михайлович, к.м.н., доцент кафедры сестринского дела Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40

Тел.: (3852) 366128.

E-mail: science@agmu.ru

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМ

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Клестер Е.Б., Белова И.И., Балицкая А.С., Клестер К.В.

Цель исследования. Изучить частоту встречаемости и особенности клинических проявлений сопутствующих заболеваний органов пищеварения у больных ХОБЛ, в том числе при сочетании с артериальной гипертензией.

Материалы и методы. Проведен анализ клинико-функциональных нарушений у 319 больных, из них у 97 диагностирована хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (I группа), у 118 больных – сочетание ХОБЛ с артериальной гипертензией (АГ), у 104 больных – АГ (III группа).

Результаты. Установлено, что у больных ХОБЛ наиболее часто выявляемым заболеванием пищеварительной системы является хронический гастрит (до 78,2% больных), при этом гастроэнтерологические жалобы мало выражены. Инфицированность *Нр* составила от 67,6% (у пациентов II группы) до 83,8% (у пациентов I группы). По данным морфологического исследования, при наличии сочетанной патологии количество больных с признаками атрофии увеличивается, наблюдается расстройство микроциркуляции в слизистой желудка.

Заключение. Высокая частота сопутствующей патологии пищеварительной системы ведет к взаимному отягощению заболеваний, требует у больных ХОБЛ проведения дополнительного обследования и обязательной медикаментозной коррекции.

Ключевые слова: патология пищеварительной системы, хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия.

Research objective. To study the frequency and features of clinical implications of concomitant diseases of the digestive organs in patients with COPD, including the cases when combined with arterial hypertension.

Materials and methods. Clinical and functional disorders were analysed in 319 patients, among them, 97 were diagnosed chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (I group), 118 patients had the combination of COPD with arterial hypertension (AH) (II group), 104 patients had AH (III group).

Results. It was found that chronic gastritis is the most frequently detected digestive system disease in patients with COPD (up to 78.2% of patients), however, gastroenterological complaints are hardly expressed. *HP* infection ranged from 67.6% (in patients of the II group) to 83.8% (in patients of the I group). According to the morphological study, in the presence of a combined pathology, the number of patients with signs of atrophy increases, the microcirculation disorder in gastric mucosa can be observed.

Conclusion. High frequency of a concomitant digestive system pathology leads to mutual burdening of diseases, requires additional examination and obligatory medication correction in patients with COPD.

Key words: digestive system pathology, chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension.

Сочетание заболеваний органов пищеварения с патологией систем дыхания и кровообращения встречается от 8% до 80% случаев [1, 2]. Высокая частота сочетания объясняется, помимо генетической предрасположенности и наличия анатомических, функциональных взаимосвязей, реализуемых посредством общности иннервации и кровоснабжения, также общими факторами риска: табакокурение, пожилой возраст и др. [3, 4]. Одной из основных проблем современной медицины является нарастание множественности заболеваний, что отражает, прежде всего, инволюционные процессы (мультиморбидность), при этом детерминированная возможность их сочетания (коморбидность) остается трудной для изучения [5, 6]. Данная

проблема в полной мере относится к патологии пищеварительного тракта у больных с заболеваниями дыхательной и сердечно-сосудистой систем, ассоциация которых определяет существенные изменения клинических проявлений, течения, подходов к лечению и исходов каждого из заболеваний [7, 8]. В мировой литературе активно обсуждаются «системные проявления» ХОБЛ и взаимосвязь поражения сердца с возникшими и протекающими патологическими процессами дыхательной, пищеварительной, мочеполовой и ряда других систем [9], обусловленная тремя ведущими механизмами развития ХОБЛ: системным воспалением, оксидативным стрессом и нейрогормональным [10, 11].

Целью исследования являлось сравнительное изучение частоты встречаемости и особенностей клинических проявлений сопутствующих заболеваний органов пищеварения у больных с патологией дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

Материалы и методы

В исследование включены 319 больных ХОБЛ, диагностированной согласно GOLD (2018) [12], что определило формирование групп: I группа – 97 больных ХОБЛ, II группа – 118 больных при сочетании ХОБЛ и АГ, III группа – 104 больных АГ. Патология пищеварительной системы определялась согласно Российским стандартам (протоколам) диагностики и лечения больных с заболеваниями органов пищеварения (приказ Минздрава РФ № 125 от 17.04.98 с учетом стандартов оказания медицинской помощи согласно нозологий) [13].

Критерии исключения – острые формы ИБС, декомпенсации кровообращения (IIБ и III стадия ХСН), любая другая сочетанная патология в стадии декомпенсации. Больные включались в исследование по мере поступления. Все участники исследования подписывали информированное согласие.

При оценке распределения больных по полу большинство составляли мужчины: в I группе – 64,5±8,7%, во II – 62,8±7,2% в III – 61,6±4,6% ($p>0,05$).

Средний возраст пациентов I группы составил 58,7±1,73 года, II группы – 61,3±1,14 года, III группы – 59,5±1,41 года ($p>0,05$).

Больные групп наблюдения по основным клиническим характеристикам (возрасту, полу, степени тяжести ХОБЛ) не отличались между собой, что позволило сравнивать их. Так, пациенты I и II групп имели обструктивные нарушения бронхиальной проходимости, классифицированные по параметру ОФВ₁ легкой и средней степени выраженности, преобладала степень риска В (по GOLD, 2018 с учетом наличия даже одного обострения, приведшего к госпитализации) [12], при условии купированного обострения и АГ (больные II и III групп), преимущественно II степени (согласно Рекомендациям по ведению артериальной гипертонии Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертонии, 2018) [14]. Средний ФК ХСН составил у пациентов I группы 2,44±0,06, II группы – 2,86±0,07, III группы – 2,12±0,09 ($p_{I-II, II-III} <0,05$). При суммарной оценке клинического состояния больных по ШОКС определено у пациентов I группы – 4,48±0,11 балла, II группы – 4,97±0,13 балла, III группы – 4,22±0,11 балла ($p_{I-II, II-III} <0,05$).

Всем больным проводилось комплексное клинико-инструментальное и лабораторное обследование с анализом данных анамнеза, жалоб

и объективными методами исследования с анализом ЭКГ, исследования функции внешнего дыхания (ФВД), по показаниям – клинко-рентгенологические исследования (в том числе рентгеноскопия желудка), методы функциональной диагностики (ЭКГ, ФВД, эходоплерокардиография, ультразвуковое исследование органов гепатобилиарной зоны), эндоскопическое исследование (использовались аппараты GIF-Q10, GIF-Q20, GIF-P30 фирмы «Olympus») пищевода, желудка и кишечника с морфологическим изучением биоптатов, у больных после резекции желудка – из области анастомоза и сохраненной части с диагностикой Нр (степень обсемененности слизистой оболочки желудка Нр оценивали согласно критериям, предложенным Л.И. Аруином и соавт. [15]) и определением местной уреазной активности (Clo-тест). Гистологические изменения слизистой оболочки желудка (СОЖ) оценивали согласно модифицированной Сиднейской классификации с применением визуально-аналоговой шкалы [15].

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью методов вариационной статистики с использованием пакета программ Statistica 7.0. При нормальном распределении статистическую значимость различия средних показателей определяли с использованием критерия Стьюдента. При анализе распределений, отличающихся от нормальных, использовали непараметрические критерии. Качественные различия между группами определяли при помощи точного критерия Фишера (при $n<5$) или χ^2 при $n>5$, в том числе с поправкой Йетса при $n<50$. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

При изучении частоты встречаемости болезни пищеварительной системы наиболее высокая частота выявлена во II группе – у 77 (65,3%) больных, меньше в I – у 50 (51,5%) больных и III – у 42 (40,4%) пациентов ($p_{I-II, II-III} <0,05$).

Все больные самостоятельно заполняли опросник GerdQ. Количество баллов было от 1 до 18 (средний балл I группы 9,1±3,7; II группы – 10,3±4,1; III группы – 9,0±3,5; $p_{I-II, II-III} <0,05$). При сумме баллов 8 и более была диагностирована ГЭРБ, что подтверждалось данными ЭГДС. ГЭРБ проявлялась изжогой преимущественно у пациентов I группы (79,3%), реже у пациентов II и III групп (58,3% и 33,3% соответственно; $p_{1-2, 2-3} <0,05$), которая у половины больных наблюдалась как в дневное, так и в ночное время. Выявлена сильная ($r=0,71$) корреляция между суммой баллов опросника и результатами ЭГДС. Частота выявления ГЭРБ имеет умеренную корреляцию с баллами по САТ ($r=0,48$).

Хронический гастрит у пациентов всех групп был наиболее часто выявляемым заболеванием

пищеварительной системы (таблица 1), при этом гастроэнтерологические жалобы были мало выраженными. При анализе эндоскопической картины слизистой оболочки желудка у больных I

группы чаще по сравнению с пациентами II и III групп наблюдались признаки воспаления, больше выраженные в антральном отделе (у 44,1% больных), чем в фундальном (у 14,7% больных).

Таблица 1

Структура заболеваний пищеварительной системы у анализируемых групп больных

Заболевания	I группа (ХОБЛ) n=50		II группа (ХОБЛ+АГ) n=77			III группа (АГ) n=42		
	Абс. число	%	Абс. число	%	p	Абс. число	%	p
ГЭРБ	29	51,8	60*	69,0	$\chi^2=4,83$; p=0,03	24*	45,3	$\chi^2=4,70$; p=0,03
Хронический гастрит	34	60,7	68*	78,2	$\chi^2=6,68$; p=0,01	31	58,5	$\chi^2=3,12$; p=0,08
Хронический дуоденит	27	48,2	57*	65,5	$\chi^2=4,57$; p=0,03	23	43,4	$\chi^2=3,74$; p=0,05
Язвенная болезнь	15	26,8	42*	48,3	$\chi^2=6,42$; p=0,01	13*	24,5	$\chi^2=5,17$; p=0,02
Желчнокаменная болезнь	11	19,6	30	34,5	$\chi^2=3,25$; p=0,07	10	18,9	$\chi^2=2,16$; p=0,14
Хронический панкреатит	10	17,9	28	32,2	$\chi^2=3,13$; p=0,08	8	15,1	$\chi^2=3,08$; p=0,08
Хронический гепатит	9	16,1	28*	32,2	$\chi^2=4,10$; p=0,04	8	15,1	$\chi^2=3,08$; p=0,08
Цирроз печени	6	10,7	20	23,0	$\chi^2=2,83$; p=0,09	6	11,3	$\chi^2=1,54$; p=0,21
Хронические заболевания кишечника	8	14,3	27*	31,0	$\chi^2=4,61$; p=0,03	7*	13,2	$\chi^2=3,65$; p=0,03

Примечания: * – статистически значимые различия (p<0,05) между I и II группами; * – статистически значимые различия (p<0,05) между II и III группами.

Пангастрит обнаружен у 41,2% больных I группы. На фоне гиперемии и отека выявлялись кровоизлияния в виде петехиальных высыпаний и мелкоочечные эрозии (у 64,7% больных). Эрозивные дефекты различной глубины выявлены у 44,1% больных, из них «полные» у 29,4%. Очаги атрофических изменений локализовались чаще всего в антральном отделе (у 50,0% больных).

У пациентов II группы при выполнении ЭГДС чаще выявлялось диффузное поражение желудка при наличии обширных зон бледной слизистой оболочки с истончением или полной утратой желудочных складок, гиперемией и отеком слизистой оболочки в теле и антральном отделе, контактной кровоточивостью.

При эндоскопическом исследовании пациентов III группы гастрит с преимущественным поражением антрального отдела диагностирован у 22,6%, распространенный гастрит – у 71,0%, в то время как изолированное поражение тела и свода желудка имелось лишь у 6,4% больных. Инфицированность *Helicobacter pylori* (Hr) по данным комплексного применения цитологического, гистологического и уреазного

тестов составляла от 67,6% (у пациентов II группы) до 83,8% (у пациентов I группы), что свидетельствует о высокой степени ассоциации изучаемых заболеваний с Hr.

Результаты морфологического исследования показали, что активность воспаления (нейтрофильная инфильтрация) различной степени выраженности была выявлена практически у всех инфицированных (94-100%) больных, в то время как у неинфицированных пациентов активный гастрит определялся реже. Частота встречаемости кишечной метаплазии (27,9%) преобладала у больных II группы.

Полученные результаты согласуются с данными других исследователей, показавшими, что в 10–40% случаев у лиц с хроническим гастритом находят очаги полной и неполной кишечной метаплазии в СОЖ [16, 17].

У больных с неатрофическим гастритом уровень колонизации слизистой оболочки Hr коррелировал с показателями активности и степени воспаления. При этом у пациентов I группы обнаружена умеренная (p=0,44), у пациентов II и III групп средняя прямая корреляционная связь (p=0,70; p=0,61).

Гистологические изменения слизистой оболочки желудка у анализируемых групп больных

Характер изменений	I группа (ХОБЛ) n=34		II группа (ХОБЛ+АГ) n=68			III группа (АГ) n=31		
	Абс. число	%	Абс. число	%	p	Абс. число	%	p
Воспаление в том числе:								
слабое	11	32,3	11	16,2	$\chi^2=2,62$; p=0,10	12	38,7*	$\chi^2=4,86$; p=0,03
умеренное	16	47,1	24	35,3	$\chi^2=0,87$; p=0,35	12	38,7	$\chi^2=0,01$; p=0,92
тяжелое	7	20,6	33	48,5*	$\chi^2=6,30$; p=0,01	7	22,6*	$\chi^2=4,93$; p=0,03
Активность в том числе:								
отсутствует	6	17,6	10	14,8	$\chi^2=0,01$; p=0,92	3	9,7	p=0,75
слабая	7	20,6	9	13,2	$\chi^2=0,45$; p=0,50	11	35,5*	$\chi^2=5,23$; p=0,02
умеренная	14	41,2	20	29,4	$\chi^2=0,93$; p=0,33	11	35,5	$\chi^2=0,14$; p=0,71
тяжелая	7	20,6	29	42,6*	$\chi^2=3,91$; p=0,04	6	19,3*	$\chi^2=4,09$; p=0,04
Атрофия в том числе:								
отсутствует	9	26,5	5	7,4*	p=0,01	8	25,8*	p=0,02
слабая	7	20,6	9	13,2	$\chi^2=0,45$; p=0,50	5	16,1	p=0,76
умеренная	10	29,4	22	32,3	$\chi^2=0,01$; p=0,94	8	25,8	$\chi^2=0,18$; p=0,67
тяжелая	8	23,5	32	47,1*	$\chi^2=4,32$; p=0,04	10	32,3	$\chi^2=1,35$; p=0,24
Кишечная метаплазия	4	11,8	22	32,3*	p=0,03	4	12,9	p=0,05

Примечания: * – статистически значимые различия (p<0,05) между I и II группами; • – статистически значимые различия (p<0,05) между II и III группами.

У больных атрофическим гастритом обнаружена прямая умеренной силы корреляционная связь между атрофией и активностью, степенью воспаления. Обратная связь выявлена между атрофией и степенью колонизации Нр (у пациентов I группы p=-0,61; у пациентов II группы p=-0,76; у пациентов III группы p=-0,53).

Хронический дуоденит у всех обследованных был вторичным.

Сравнительный анализ воспалительных и атрофических изменений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны показал, что при наличии сочетанной патологии количество больных с признаками атрофии было больше, дистрофические процессы обнаруживались как в клетках желез, так и в клетках покровного эпителия, а также наблюдалось расстройство

микроциркуляции в слизистой оболочке желудка. По данным морфологического исследования, эти изменения встречались значительно чаще, чем при визуальном осмотре во время эндоскопического обследования.

Язвенный анамнез в среднем составил 18,4±7,8 года у пациентов I группы, 25,3±8,5 года у пациентов II группы (p_{I-II}<0,05), у больных III группы – 21,7±5,9 (p_{II-III}<0,05). У пациентов I группы преобладала дуоденальная локализация язв (у 40% больных). Нр был выявлен у 10 (66,7%) больных I группы.

Локализация язвенного процесса в желудке преобладала у пациентов II группы. Язва желудка отличалась большими размерами, образованием ее на фоне ишемии слизистой оболочки, обнаружением *Helicobacter pylori* у 19 больных

(45,2%). При оценке результатов эндоскопического исследования у пациентов III группы язвы также чаще располагались в желудке, чем в двенадцатиперстной кишке, и нередко (у 31%) были множественными.

По мере утяжеления течения ХОБЛ возрастала доля язв желудка: соотношение желудочных и дуоденальных язв увеличивалось с 1:4,2 (ХСН I ФК) до 1:2 (ХСН III ФК). Для 80,3% больных с сочетанной патологией было характерно хроническое рецидивирующее течение ЯБ.

Согласно критериям, предложенным А.А. Ильченко [18], желчнокаменная болезнь (ЖКБ) выявлена у 19,6% пациентов I группы, у 34,5% больных II группы, у 18,9% больных III группы, что превышает популяционный уровень, составляющий от 10% до 15% [19]. Из них I стадия чаще выявлялась у пациентов I группы (45,45%). II стадия диагностирована без статистически значимых различий по группам (27,3%; 30,0%; 30,0% соответственно). У половины (50,0%) больных II группы определялась III стадия ЖКБ. Больных IV стадией среди обследованных больных не выявлено.

Диагностика хронического панкреатита (ХП) базировалась на клинико-лабораторных показателях и данных, полученных с помощью трансабдоминального ультразвукового исследования, компьютерной и магнитно-резонансной томографии. ХП диагностирован как определенный у 17,9% больных I группы, у 32,2% больных II группы и у 15,1% больных III группы. Согласно классификации ХП [20], с учетом морфологических изменений поджелудочной железы наиболее часто определялся паренхиматозный вариант ХП (у 60,0%, 67,9%, 62,5% больных I, II, III групп соответственно).

Хронический гепатит (ХГ) выявлен у 16,1% больных I группы, у 32,2% больных II группы, у 15,1% больных III группы. Из них вирусный ХГ выявлен преимущественно у пациентов I (66,7%) и III (62,5%) групп, реже – у больных II группы (42,9%). При распределении больных по типу вирусного поражения печени ХГ "В" диагностирован примерно у половины больных без статистически значимых различий по группам. Факторами риска развития вирусного ХГ явились оперативные вмешательства (от 65,6% до 72,2% больных).

Цирроз печени (ЦП) диагностирован у 10,7% больных I группы, у 23,0% больных II группы, у 11,3% больных III группы.

Функциональные расстройства кишечника диагностировали в соответствии с критериями Римского консенсуса IV у 108 (33,8%) б-х, из них с преобладанием запора – 13,3%, с диареей – 21,7%, смешанный – у 65,0% б-х преимущественно I и II групп. Воспалительно-дистрофические изменения слизистой оболочки толстой кишки с нарушениями ее функции выявлены

у 38 (12,8%) б-х. Из них у 7 б-х диагностирован язвенный колит и у 1 б-го – болезнь Крона. Диагноз верифицирован данными клинических, лабораторных, инструментальных и гистологических методов исследования. По локализации поражения НЯК: левосторонний – у 28,6%, тотальный – у 14,3%, дистальный – у 57,1%. По степени тяжести (по Truelove and Witts): легкая – у 42,8%, средняя – у 42,8%, тяжелая – у 14,2% б-х. Воспалительные изменения выявлялись преимущественно в прямой и слепой кишке. Изменения слизистой чаще всего были представлены гиперемией – у 60,5%, эрозиями – у 42,1%, геморрагиями – у 34,2%, контактной кровоточивостью – у 50,0%. Псевдополипы – у 15,8%, микроабсцессы – у 7,9%, гранулемы – у 2,6%. Полученные результаты согласуются с данными зарубежных исследователей, представившими патогенетический механизм перекрестного влияния патологии дыхательной и пищеварительной систем [21, 22].

Заключение

Сопутствующая патология системы пищеварения выявляется у каждого второго больного ХОБЛ. Наиболее высокая частота заболеваний пищеварительной системы выявлена во II группе больных. При этом преобладают атрофическая форма хронического гастрита и желудочная локализация язвенного дефекта. Необходимо отметить, что неатрофическая форма хронического гастрита (с соответственно наибольшей инфицированностью *Helicobacter pylori*) и дуоденальная локализация язвенного дефекта чаще диагностированы у больных I группы. К особенностям патологии органов пищеварения у больных III группы можно отнести наибольшую частоту осложненного течения язвенной болезни. Отмечается взаимоотношение симптомов заболевания, особенно при наличии утяжеления течения ХОБЛ. Наличие клинических признаков патологии желудочно-кишечного тракта у больных ХОБЛ требует проведения дополнительного обследования и обязательной медикаментозной коррекции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Smith MC, Wrobel JP. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 871-888.
2. Kim SH, Park JH, Lee JK. et al. Chronic obstructive pulmonary disease is independently associated with hypertension in men: A survey design analysis using nationwide survey data. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (19): 6826-6835.
3. Park HJ, Leem AY, Lee SH. et al. Comorbidities in obstructive lung disease in Korea: data from

the fourth and fifth Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10: 1571-1582.

4. Barnes PJ. Senescence in COPD and Its Comorbidities. *Annu Rev. Physiol.* 2017;79: 517-539.

5. Pirogowicz I, Patyk M, Popecki P. et al. Lung function in patients with gastro-esophageal reflux disease and respiratory symptoms. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013; 788: 161-166.

6. Cazzola M, Calzetta L, Rinaldi B. et al. Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients with Cardiovascular Diseases. *Drugs.* 2017; 77(7): 721-732.

7. Смирнова Л.Е., Смирнова Е.Н., Егоров Е.Н. Нарушение иммунного статуса и кишечной микробиоты при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2016; (6): 56-59.

8. Agarwal SK, Heiss G, Barr RG. et al. Airflow obstruction, lung function, and risk of incident heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Eur. J. Heart Fail.* 2012; 14(4): 414-422.

9. Cavaillès A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A. et al. Comorbidities of COPD. *Eur. Respir Rev.* 2013; 22 (130): 454-475.

10. Camiciottoli G, Bigazzi F, Magni C. et al. Prevalence of comorbidities according to predominant phenotype and severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11: 2229-2236.

11. Conway DS, Thompson NR, Cohen JA. Influence of hypertension, diabetes, hyperlipidemia, and obstructive lung disease on multiple sclerosis disease course. *Mult. Scler.* 2017; 23(2): 277-285.

12. GOLD Report, Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Updated February 2018. Available from <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/04/GOLD-2018-WMS.pdf>.

13. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с заболеваниями органов пищеварения. Приложение к Приказу МЗ РФ N 125 от 17.04.1998. *Здравоохранение.* 1998; 7.

14. Williams B, Mancia G, Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *G. Ital Cardiol. (Rome).* 2018; 19 (11): 3-73.

15. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М., 1998: 496.

16. Zhou L, Lin S, Ding S. et al. Relationship of Helicobacter pylori eradication with gastric cancer and gastric mucosal histological changes: a 10-year follow-up study. *Chin. Med. J. (Engl).* 2014; 127(8): 1454-1458.

17. Courillon-Mallet A. Follow-up of patients after Helicobacter pylori eradication. *Rev. Prat.* 2014; 64(2): 211-214.

18. Ильченко А.А. Классификация желчно-каменной болезни. *Терапевтический архив.* 2004; 2: 75-78.

19. Di Ciaula A, Wang DQ, Garruti G. et al. Therapeutic reflections in cholesterol homeostasis and gallstone disease: a review. *Curr. Med. Chem.* 2014; 21(12): 1435-1447.

20. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* 2014; 4: 70-97.

21. Rodriguez-Roisin R, Bartolome SD, Huchon G, Krowka M. Inflammatory bowel diseases, chronic liver diseases and the lung. *Eur Respir J.* 2016; 47(2): 638-650.

22. Keely S, Hansbro PM. Lung-gut cross talk: a potential mechanism for intestinal dysfunction in patients with COPD. *Chest.* 2014; 145(2): 199-200.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Клестер Елена Борисовна, д.м.н., доцент, старший научный сотрудник ЦНИЛ Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1.

Тел.: (3852) 689880.

E-mail: klester@bk.ru

Информация об авторах

Белова Ирина Ивановна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656050, г. Барнаул, улица Малахова, 53.

Тел.: (3852) 402529.

E-mail: science@agmu.ru

Балицкая Александра Сергеевна, аспирант кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, ул. Молодежная, 20.

Тел.: (3852) 201279.

E-mail: science@agmu.ru

Клестер Каролина Владимировна, ординатор кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656045, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1.

Тел.: (3852) 689811.

E-mail: hospital.akkb@mail.ru

ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ ФИЗИОЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПРОСТАТИТОМ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства, г. Томск

² Томский НИИ курортологии и физиотерапии ФМБА России, г. Томск.

Колмацуй И.А.¹, Левицкий Е.Ф.²

Разработан метод комплексного лечения больных хроническим простатитом с сопутствующей доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) в зависимости от степени увеличения предстательной железы, выраженности нарушения мочеиспускания, преобладания обструктивной или ирритативной симптоматики. Лечебные комплексы включали дифференцированное применение сочетанных физиотерапевтических факторов: низкоэнергетической светоманнитотерапии, магнито-пеллоидотерапии (или микроклизм минеральной воды в сочетании с магнитотерапией), электростимуляции (или ультразвуковой терапии), йодобромных ванн. Применение при хроническом простатите в сочетании с ДГПЖ оптимизированных методов физиотерапевтического воздействия в комплексе с медикаментозным лечением позволило расширить показания к его назначению, повысило эффективность, обеспечило хороший профиль переносимости терапии, увеличило период ремиссии и не вызывало прогрессирования гиперплазии простаты, симптомов нижних мочевых путей и риска острой задержки мочеиспускания.

Ключевые слова: хронический простатит, ДГПЖ, дифференцированное физиолечение, оптимизация.

A method of complex treatment of patients with chronic prostatitis with concomitant benign prostatic hyperplasia (BPH) has been developed depending on the degree of prostate hyperplasia, severity of inappropriate urination, predominance of obstructive or irritative symptoms. Treatment complexes included the differentiated use of combined physiotherapeutic factors: low-energy light-magnetotherapy, magneto-pelotherapy (or micro-enemas of mineral water in combination with magnetotherapy), electrostimulation (or ultrasonic therapy), iodine-bromine baths. The use of optimized methods of physiotherapeutic impact combined with medicinal treatment in chronic prostatitis in combination with BPH allowed to expand the indications for its prescription, increased efficiency, provided a good profile of therapy tolerance, increased the period of remission, and did not cause the progression of prostate hyperplasia, symptoms of the lower urinary tract and risk of acute urination delay.

Key words: chronic prostatitis, BPH, differentiated physiotherapy, optimization.

Хронический простатит (ХП) отмечается у большинства (67–97%) больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), что отягощает течение заболевания и снижает качество жизни [1, 2]. Физиотерапия занимает значимое место в комплексном лечении больных ХП, однако при сопутствующей ДГПЖ факторы воздействия, обуславливающие эндогенные тепловые реакции, не применяются [3]. У больных ДГПЖ в сочетании с ХП возможно применение магнитолазерной терапии в период до и после оперативного лечения, что эффективно снижает ирритативную симптоматику, количество воспалительных осложнений и сокращает период реабилитации [4, 5]. Использование низкоинтенсивного лазерного излучения, постоянного магнитного поля (ПМП), электростимуляции и цветоритмотерапии в комплексном лечении больных ДГПЖ с сопутствующим ХП приводит к улучшению показателей секрета простаты, урофлоуметрии, уров-

ня ПСА, объема предстательной железы (ПЖ), индекса симптомов по шкале IPSS, QoL и значительно повышает эффективность лечения [6]. По данным А.А. Ушакова и соавт. (1999), применение ультразвуковой терапии (УЗТ), импульсной магнитотерапии, электростимуляции у данных пациентов обеспечивает выраженный противовоспалительный эффект, улучшает мочеиспускание и сексуальную функцию и при этом не стимулирует рост гиперплазии простаты [7]. Однако в целом работ, посвященных изучению данного вопроса, явно недостаточно, а результаты зачастую противоречивы.

Целью исследования являлось повышение эффективности комплексного лечения у больных ХП с сопутствующей ДГПЖ путем оптимизации методов физиотерапевтического воздействия.

Материалы и методы

Под наблюдением находился 141 больной ХП/синдромом хронической тазовой боли (СХТБ) с сопутствующей ДГПЖ I, II стадии. В зависимости от выраженности симптомов нижних мочевых путей (СНМП), пациенты были поделены на две группы: группу с легко выраженными СНМП (S) IPSS <12 баллов (76 человек) и группу с умеренно выраженными СНМП (S) IPSS 12-19 баллов (65 человек). Методом случайной выборки данные группы были распределены на основные группы (1А, 2А) и группы сравнения (1Б, 2Б). Исследуемые группы были сопоставимы по основным исходным показателям.

Критерии включения в исследование: наличие информированного согласия, верифицированный диагноз ХП/СХТБ (категория ША, ШВ; NIH, 1999) и ДГПЖ I, II стадии, легкие и умеренно выраженные СНМП (S) IPSS <19 баллов, возраст пациентов не больше 65 лет. Критерии исключения: высокий риск прогрессирования ДГПЖ: Vпж>40см³, ПСА общ.>1,6 нг/мл; наличие признаков инфравезикальной обструкции (ИВО): Qmax<10 мл/сек, Vом>50 мл; наличие острой задержки мочеиспускания (ОЗМ) в анамнезе; наличие внутрипузырного компонента средней доли ПЖ (по данным ТРУЗИ ОМТ) более 5 мл.

Верификация диагноза ХП/СХТБ и ДГПЖ и оценка эффективности лечения осуществлялась на основании данных опросников (NIH-CPSI, QoL, IPSS), дневника мочеиспускания, пальцевого исследования простаты, микроскопии, микробиологического и ПЦР исследования простатического секрета (ПС), ТРУЗИ (эхографии) органов малого таза (ОМТ), урофлоуметрии. Степень напряженности неспецифических адаптационных механизмов определяли по типу реакции адаптации и уровню реактивности по Л.Х. Гаркави и соавт. (1998). Оценка эффективности лечения определяли по интегральному показателю (В.Ф. Казаков и соавт., 2004), составляющему «улучшение» (20,1–30%) и «значительное улучшение» (более 30,1%) [8]. Результаты лечения оценивались непосредственно по окончании курса лечения и через 4 недели после (микроскопия секрета простаты), отдаленные результаты лечения оценивались через 1 год.

Пациенты основных групп (1А, 2А) получали светодиодную терапию (инфракрасного и синего диапазонов) ректально на проекцию предстательной железы в сочетании с магнитотерапией ПМП, сапропелевый тампон (t 37-38°C) в сочетании с воздействием ПМП, электростимуляцию СМТ (1А группа) или микроклизмы минеральной воды (t 37-38°C) в сочетании с воздействием ПМП и ультразвуковую (УЗ) терапию (2А группа). Пациентам групп сравнения

(1Б, 2Б) проводилась светодиодная терапия (инфракрасного и красного диапазонов), сапропелевые тампоны (t 37-38°C) (1Б группа) или микроклизмы минеральной воды (t 37-38°C) (2Б группа).

Светомагнитотерапия проводилась полостным излучателем ректально на проекцию предстательной железы посредством аппарата, генерирующего светодиодное излучение красного (660 нм) и инфракрасного (840–950 нм) диапазонов или синего (420–450 нм) и инфракрасного диапазонов с суммарной плотностью мощности 5 мВт/см² и величиной магнитной индукции 30–40 мТл. СМТ терапию проводили 3 и 4 родом работы (по 5 мин каждым), частота модуляции 100 (150) Гц, глубина модуляции 25 (50)%, длительность полупериодов 1:1,5 с. на курс 10 процедур. УЗТ проводилась на области поясницы (L₁-L₃), паравертебрально, мочевого пузыря и промежность, мощность излучения 0,2 (0,4) Вт/см², лабильно, по 3-4 мин на зону, курс 10 процедур.

Все пациенты в комплексе лечения получали йодобромные ванны на курс 10 процедур и базисную медикаментозную терапию, включающую α-адреноблокаторы.

Для проведения статистической обработки использовали статистический пакет SPSS 15.0 (Наследов А.Д., 2008). Проверку на нормальность распределения признаков проводили с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилкса. Данные представлены как «среднее ± среднее квадратичное отклонение» (M±σ). Если данные были представлены в баллах, применяли T-критерий Вилкоксона. Если распределение изучаемых выборок отличалось от нормального или данные были представлены в баллах, применяли непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости принимался равным 0,05 (Гланц С.А., 1999).

Результаты и обсуждение

В результате проведенного лечения у большинства пациентов купировались болевая и дизурический симптомы. Однако у пациентов основных групп (1А, 2А) положительная динамика была более выражена, что проявлялось более значимым снижением суммарного балла по шкале NIH-CPSI (таблица 1). У пациентов данных групп отмечалось в процессе лечения более значимое снижение суммарного балла по шкале IPSS, индекса оценки качества жизни QoL. Императивные симптомы более выражены уменьшались в основных группах, причем у пациентов основной группы 2А выявлено статистически значимое снижение по сравнению с группой сравнения 2Б (таблица 1). Улучшение копулятивной функции проявлялось повышением суммарного балла опросника МИЭФ-5

с 16,2±2,2 до 19,8±1,1 (p<0,05) только у пациентов основной группы 1А, что было обусловлено меньшей выраженностью нарушений и более направленным физиотерапевтическим воздействием. При пальцевом исследовании ПЖ у пациентов основных групп (1А, 2А) в результате лечения выявлено уменьшение болезненности и улучшение консистенции, более выраженное у больных основной группы 1А (таблица 1). Исследование ПС спустя 4 недели после проведенного лечения более объективно отражало динамику его эффективности. Так, количество лейкоцитов в секрете простаты в основных (1А, 2А) группах непосредственно сразу после курса лечения было повышенным в 38,5% и 31,1% случаев соответственно, что было обусловлено улучшением дренажной функции ацинусов и сопровождалось нормализацией пальпаторных параметров ПЖ (болезненности и консистенции). Нормализация содержания лейкоцитов происходила спустя месяц после проведенного лечения у 90,4% и 88,9% больных основных (1А, 2А) групп соответственно. В процессе лечения нормализация адаптационной реактивности происходила относительно чаще у пациентов основных (1А, 2А) групп, что свидетельствовало о хорошей переносимости лечения и про-

являлось повышением количества пациентов с реакцией спокойной активации и снижением с реакцией повышенной активации при высоком уровне реактивности. Уровень ПСА через 1 месяц после проведенного лечения у пациентов основных групп не превышал исходных значений показателей и показателей в группах сравнения. По данным урофлоуметрии, отмечалось увеличение Q_{max} и эффективной емкости мочевого пузыря только у пациентов основных групп, причем показатели Q_{max} достоверно отличались от аналогичных в группах сравнения (таблица 1). При ультразвуковом исследовании ПЖ отмечено некоторое уменьшение ее размеров за счет снижения отечности, улучшение эхоструктуры и статистически значимое снижение объема остаточной мочи, более выраженное в основных группах больных (p<0,01) (таблица 1). Патологической реакции в виде усиления болей, дизурии, болезненности при РПИ в процессе физиолечения в основных группах больных не наблюдалось. Интегральный показатель оценки эффективности лечения («улучшение» и «значительное улучшение») у больных основных (1А, 2А) групп и групп сравнения (1Б, 2Б) составил 90,4%, 86,7% и 61,5%, 57,7% соответственно (p<0,01).

Таблица 1

Сравнительная динамика показателей в исследуемых группах (M±σ)

Показатель	Основная группа (1А) n=52		Группа сравнения (1Б) n=24		Основная группа (2А) n=45		Группа сравнения (2Б) n=20	
	д/л	п/л	д/л	п/л	д/л	п/л	д/л	п/л
NIH-CPSI (S)	14,7±2,2	8,1±1,5*#	14,4±2,1	11,2±1,4*	18,5±2,4^	10,3±2,2*#	18,3±2,3	14,8±2,0*
NIH-CPSI (QoL)	3,7±0,3	2,1±0,2*#	3,5±0,4	2,7±0,2*	4,5±0,3^	2,6±0,2*#	4,4±0,3	3,2±0,2*
IPSS (S)	10,3±1,4	6,4±1,3**	10,2±1,3	8,1±1,2*	16,2±2,3^	9,1±1,7**	15,9±2,2	11,4±1,6*
симптомы наполнения (вопросы 2, 4, 7)*	5,1±0,6	3,5±0,5**	5,0±0,6	4,0±0,4*	8,7±0,6^	4,9±0,4**#	8,6±0,5	5,8±0,3*
РПИ, болезненность (балл)	2,8±0,2	1,7±0,3**#	2,7±0,3	2,3±0,2	2,7±0,3	1,9±0,3*	2,7±0,2	2,4±0,2
РПИ, консистенция (балл)	2,9±0,2	1,9±0,2**#	2,8±0,2	2,6±0,1	2,9±0,3	2,3±0,2*	2,8±0,2	2,6±0,2
Лейкоциты ПС (кол-во в пз)	25,2±9,5	7,9±3,4**#	24,6±8,4	17,4±5,3	24,8±9,7	8,2±3,8**	23,8±8,2	15,9±4,8
Q _{max} (мл/с)	17,3±2,0	22,7±1,2**#	17,5±1,8	18,8±1,1	13,1±1,4^	16,9±1,1**#	13,4±1,3	15,5±1,0
V (мл)	278,4±22,7	328,2±18,3*	285,3±21,5	296,3±17,6	236,3±20,3^	282,7±18,4*	242,3±20,1	263,8±16,4
Объем ОМ (мл)	14,8±5,4	4,7±2,6**	14,3±5,7	9,6±2,9	28,2±4,6^^	15,4±3,7**	28,5±4,2	18,2±3,5*

Примечание: * – критерий значимости различий внутри групп при p<0,05; ** – при p<0,01; # – критерий значимости различий с группой сравнения при p<0,05; ^ – критерий значимости различий между основными группами при p<0,05; ^^ – при p<0,01.

ПС – простатический секрет, ОМ – остаточная моча, V – объем мочеиспускания, пз – в поле зрения, РПИ – ректально-пальцевое исследование, ПЖ – предстательная железа, д/л – до лечения, п/л – после лечения, * – по шкале IPSS.

При анализе отдаленных результатов лечения установлено, что частота рецидивов ХП в течение года наблюдалась у 9 (17,3%) и 8 (17,8%) больных основных групп и у 11 (45,8%) и 8 (40%) больных групп сравнения (в 2,6 и 2,2 раза чаще соответственно, $p < 0,01$). При динамическом наблюдении не выявлено стимулирующего влияния проведенного комплексного лечения на рост гиперплазии ПЖ и прогрессирование ИВО (таблица 2). Объем ПЖ у пациентов основных (1А, 2А) групп составил $27,9 \pm 3,1$ и $36,9 \pm 3,2$

см³ соответственно и достоверно не отличался от показателей групп сравнения ($p > 0,05$). Уровень ПСА у больных основных групп и групп сравнения достоверно не увеличивался (таблица 2). У пациентов основных (1А, 2А) групп сохранялась положительная динамика СНМП по данным опросника IPSS, показателей Q_{max} и V_{om} (таблица 2). У исследуемых пациентов в течение года отсутствовали эпизоды ОЗМ и прогрессирование симптомов заболевания.

Таблица 2

Отдаленные результаты лечения в исследуемых группах (M±σ)

Показатель	Основная группа (1А) n=52		Группа сравнения (1Б) n=24		Основная группа (2А) n=45		Группа сравнения (2Б) n=20	
	д/л n=52	отд. рез-ты n=44	д/л n=24	отд. рез-ты n=18	д/л n=45	отд. рез-ты n=38	д/л n=20	отд. рез-ты n=17
IPSS (S)	10,3±1,4	9,4±1,2	10,2±1,3	9,6±1,1	16,2±2,3 [^]	15,3±1,9	15,9±2,2	15,5±2,0
Q _{max} (мл/с)	17,3±2,0	22,3±1,6	17,5±1,8	19,1±1,4	13,1±1,4 [^]	16,3±1,3	13,4±1,3	15,1±1,4
Объем ПЖ (см ³)	27,1±3,2	27,9±3,1	26,5±3,1	27,4±3,4	35,9±2,5 ^{^^}	36,9±3,2	35,5±2,3	36,6±3,1
Объем ОМ (мл)	14,8±5,4	6,4±2,5*	14,3±5,7	12,3±3,3	28,2±4,6 ^{^^}	18,7±3,0*	28,5±4,2	25,3±3,2
ПСА (нг/мл)	0,9±0,2	1,0±0,2	0,8±0,2	0,9±0,2	1,2±0,3	1,4±0,2	1,2±0,3	1,4±0,3

Примечание: * – критерий значимости различий внутри групп при $p < 0,05$; ^ – критерий значимости различий между основными группами при $p < 0,05$; ^^ – при $p < 0,01$.

ОМ – остаточная моча, ПЖ – предстательная железа, д/л – до лечения, отд. рез-ты – отдаленные результаты лечения.

Терапевтический эффект низкоэнергетической светодиодной терапии обуславливает противовоспалительное, трофическое и улучшающее микроциркуляцию влияние. Синий спектр излучения более выражено по сравнению с красным подавляет альтеративную и экссудативную фазы воспаления, стимулирует фагоцитоз, улучшает кровообращение и реологические свойства крови, оказывает бактерицидное действие [9]. Магнитное поле заметно снижает поглощение электромагнитных колебаний, увеличивая глубину проникновения света и уменьшая коэффициент отражения, тем самым потенцируя эффекты воздействия [10]. Ректальные сапропелевые тампоны при ХП у пожилых пациентов, в том числе и в сочетании с ДППЖ 1 стадии, проводят при температуре лечебной грязи 37-38°C, однако при этом происходит уменьшение проницаемости слизистой оболочки прямой кишки для биологически активных веществ, снижение действия химических факторов, что обуславливает недостаточный противовоспалительный эффект. Терапевтиче-

ская эффективность сапропеля и микроклизм минеральной воды при сочетании с ПМП существенно повышается, что делает возможным их применение при температуре 37-38°C, исключая тепловой фактор воздействия [11]. Оптимизированные параметры СМТ стимулируют сократительную функцию детрузора и ПЖ, поэтому рекомендованы при гипорефлексии детрузора и противопоказаны при детрузорной гиперактивности на фоне ИВО [3, 12]. УЗ-терапия обладает преимущественно противовоспалительным и спазмолитическим эффектом и применяется при гиперрефлексии детрузора [12]. Искусственные йодобромные ванны оказывают регуляторное влияние на гипоталамо-гипофизарную систему, уменьшают динамический компонент ИВО (снижают гипертонус сфинктера) и детрузорную гиперактивность [12].

Заключение

Оптимизация физиотерапевтического воздействия у больных ХП в сочетании с ДППЖ

осуществлялась за счет использования синего спектра светодиодного излучения и сочетанных методов магнитотерапии ПМП: светоманнитотерапии и магнитопелоидотерапии.

Применение оптимизированных методов физиотерапии у больных ХП в сочетании с ДППЖ позволило проводить дифференцированное лечение в зависимости от выраженности СНМП, преобладания обструктивной или ирритативной симптоматики и степени гиперплазии простаты, что повышало эффективность лечения, увеличило период ремиссии и обеспечивало хороший профиль безопасности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Михайличенко В.В., Тиктинский О.Л., Фесенко В.Н. и др. Хронический простатит у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Тезисы научных трудов 1-го конгресса Профессиональной Ассоциации Андрологов России.* М., 2001: 25.
2. Трапезникова М.Ф., Поздняков К.В., Морозов А.П. Медикаментозная терапия хронического простатита у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Трудный пациент.* 2006; 4(8): 15–19.
3. *Физиотерапия и курортология. Книга II.* Под ред. В.М. Боголюбова. М., 2008: 312.
4. Лоран О.Б., Марков А.В., Лукьянов И.В. Комплексная терапия ирритативных расстройств мочеиспускания после трансуретральной резекции простаты и аденомектомии. *Урология.* 2007; 4: 41-44.
5. Неймарк Б.А., Неймарк А.И., Снегирев И.В. Трансректальная магнитотерапия аденомы простаты на аппарате «Интрамаг» в профилактике послеоперационных осложнений после трансуретральной резекции доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Урология.* 2006; 2: 75-79.
6. Голубчиков В.А., Кочетов А.Г., Ситни-

ков Н.В., Переходов С.Н., Роюк Р.В. Физиотерапия в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы I ст. с сопутствующим хроническим простатитом. *Материалы конференции «Мужское здоровье».* М., 2005: 173-174.

7. Ушаков А.А., Бронников И.Ю. Анализ эффективности применения некоторых физических методов в комплексном лечении хронического простатита и доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Лечащий врач.* 1999; 6: 50-53.

8. Казаков В.Ф., Серебряков В.Г. *Бальнеотерапия ишемической болезни сердца.* М., 2004: 256.

9. *Фототерапия.* Руководство для врачей. Под ред. Н.Р. Палеева. М., 2001: 390.

10. Улащик В.С., Лукомский И.В. *Общая физиотерапия.* Минск, 2003: 510.

11. Левицкий Е.Ф., Кузьменко Д.И., Лаптев Б.И. *Комплексное применение природных лечебных факторов и поля постоянных магнитов в эксперименте и клинике.* Томск, 2001: 150.

12. *Частная физиотерапия.* Под ред. Г.Н. Пономаренко. М., 2005: 744.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Колмацуй Игорь Анатольевич, к.м.н., старший научный сотрудник консультативной группы отдела профилактики и восстановительного лечения профессиональных заболеваний Сибирского федерального научно-клинического центра ФМБА России, г. Томск.

634009, г. Томск, ул. Розы Люксембург, 1.

Тел.: (3822) 906511; 8 (913) 8060158.

E-mail: kolmacuiIA@med.tomsk.ru

Информация об авторах

Левицкий Евгений Федорович, д.м.н., профессор, Заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник Томского НИИ курортологии и физиотерапии ФМБА России, г. Томск.

634026, г. Томск, ул. Розы Люксембург, 1.

Тел.: (3822) 512005.

E-mail: niikf@med.tomsk.ru

ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ У ЛИЦ С ГЕМОФИЛИЯМИ: ПУТИ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ

¹ Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

² Российский университет дружбы народов, г. Москва

³ Краевая клиническая больница, г. Барнаул

⁴ Алтайский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, г. Барнаул

Никонорова М.А.¹, Карбышева Н.В.¹, Кожевникова Г.М.², Мамаев А.Н.³, Шевченко В.В.^{1,4}, Бесхлебова О.В.¹

Проведено клинико-лабораторное обследование 80 пациентов с гемофилией в возрасте от 16 до 59 лет, проживающих в Алтайском крае. Все больные с детства многократно получали криопреципитат или свежзамороженную плазму. У 50 из 80 пациентов с гемофилией (62,5%) установлен диагноз хронический вирусный гепатит (ХВГ): ХВГ В и С у 1 пациента (2%), ХВГ В у 2 (4%) и ХВГ С у 47 пациентов (94%). Средний возраст больных гемофилией и ХВГ – 38,4 (22–59 лет). У всех больных отсутствуют данные о ранее перенесенном остром гепатите В или С. У 30% отмечено повышение АлАТ, АсАТ у 20,4%, ГГТП у 26,6%, ЩФ у 13,3%. Полученные биохимические данные свидетельствуют о наличии минимальной степени активности хронического гепатита.

Ключевые слова: гемофилия, гепатит С, гепатит В, цирроз печени.

Clinical and laboratory examination of 80 patients with hemophilia aged 16-59 living in the Altai Krai was carried out. From childhood, all patients have repeatedly received cryoprecipitate or fresh frozen plasma. In 50 of 80 patients with hemophilia (62.5%), chronic viral hepatitis (CVH) was diagnosed: CVH B and C in 1 patient (2%), CVH B in 2 (4%) and CVH C in 47 patients (94%). The mean age of patients with hemophilia and CVH is 38.4 (22–59 years). All patients have no data on the prior acute hepatitis B or C. In 30%, we noted an increase of ALT (in 30%), AST (in 20.4%), GGT (in 26.6%), ALP (in 13.3%). The obtained biochemical data indicate the presence of a minimal degree of activity of chronic hepatitis.

Key words: hemophilia, hepatitis C, hepatitis B, liver cirrhosis.

Парентеральные вирусные гепатиты В и С – одна из наиболее актуальных проблем как мирового, так и отечественного здравоохранения. С этими инфекциями связаны летальные исходы у больных острыми гепатитами, а также случаи развития хронических заболеваний печени, включая циррозы и первичный рак печени [1, 2]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире ежегодно около 50 млн человек заболевают гепатитом В, а умирают – до 2 млн человек. От 100 до 200 млн являются носителями вируса гепатита С. По прогнозам ВОЗ, в ближайшие 10–20 лет на 60% может увеличиться число больных циррозом печени, на 68% – раком, и в два раза возрасти смертность от заболеваний печени [3]. Только в 2015 году от вирусных гепатитов умерло 1,34 миллиона человек, что сопоставимо со смертностью от туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Большинство случаев летальных исходов от вирусных гепатитов в 2015 году были связаны с хроническими заболеваниями печени (720000 случаев смерти из-за осложнений цирроза печени) и первичным раком печени (470000 случаев смерти из-за гепатоцеллюлярной карциномы). В глобальном масштабе в 2015 году около 257 миллионов человек жили с хронической инфекцией HBV

и 71 миллион людей с хронической инфекцией HCV [2].

Общепризнано, что кровь и ее препараты являются важнейшими факторами инфицирования вирусами гепатитов с парентеральным механизмом передачи. Больные гемофилией, получающие регулярное лечение препаратами крови, относятся к группе повышенного риска инфицирования вирусами гепатитов [4].

Все известные на сегодняшний день антигемофильные препараты, восполняющие дефицит плазменных факторов свертывания крови VIII и XI (FVIII и FXI) у больных гемофилией, могут быть выделены в 3 группы: невирусинактивированные, вирусинактивированные и рекомбинантные. В последние годы достигнуты существенные успехи в обеспечении проживающих в РФ больных гемофилией вирусинактивированными и рекомбинантными факторами, концентратами факторов свертывания крови для «домашнего лечения». Тем не менее, в неотложных ситуациях у таких больных возможно использование препаратов крови, не прошедших надёжных процедур для инактивации вирусов. До 2006 года препараты крови без осуществления карантинизации и без проведения процедур вирусной инактивации использова-

лись очень широко, что обусловило широкое распространение вирусных гепатитов у этой группы больных [5, 6]. Так, по данным многих исследователей, частота выявления маркеров вирусов гепатитов до настоящего времени остается высокой и достигает 60% у взрослых больных и 4,7% – у детей до 18 лет [7, 8, 9, 10].

Клинические проявления хронического гепатита у больных гемофилией чаще всего отсутствуют в течение многих лет или минимально выражены, что затрудняет диагностику и обуславливает развитие вялотекущего хронического воспалительного процесса. Регулярные трансфузии компонентов и препаратов крови (свежзамороженной плазмы, эритроцитарной массы, концентратов факторов свертывания и др.), а также токсемия, частота которой существенно увеличивается при наличии других осложнений, например, при резорбции гематом, являются пусковым механизмом активации аутоиммунных процессов, усиливающих цитолитический синдром. В связи с этим, морфологические признаки поражения паренхимы печени могут быть весьма глубокими и часто необратимыми. Как правило, данные процессы у этой категории пациентов происходят постепенно и асимметрично; кроме того, они могут быть причиной формирования гепатоцеллюлярной карциномы [6, 11]. Однако, несмотря на легкость течения, у больных гемофилией частота хронических заболеваний печени и связанная с ней смертность в 17 раз выше, а гепатоцеллюлярная карцинома встречается в 6 раз чаще, чем у населения в целом [12, 13]. Осложнения хронического гепатита С, цирроза печени (например, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, печеночная энцефалопатия) и гепатоцеллюлярная карцинома являются второй по частоте причиной смерти у пациентов с гемофилией [14, 15, 16].

Динамика прогрессирования хронического заболевания печени зависит от многих факторов: возраста, пола, генотипа HCV, активности воспаления, алкоголя, микст инфекции вирусом гепатита В (HBV) или вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), других инфекций, связанных с переливанием крови, наличия метаболических нарушений (диабет, ожирение, жировой гепатоз, повышенная концентрация железа в сыворотке) и курения [17, 18, 19, 20], и в общем такая коморбидная патология влияет на психосоматические особенности и качество жизни этих пациентов [21, 22, 23, 24].

Цель настоящего исследования – определить особенности течения вирусных гепатитов у больных гемофилией жителей Алтайского края и дальнейшую тактику ведения пациентов.

Материалы и методы

В настоящее время в Алтайском крае на учете в поликлиническом отделении КГБУЗ «Крае-

вая клиническая больница» (г. Барнаул) состоит 107 пациентов с гемофилией в возрасте от 16 до 59 лет (средний возраст – 25,9 (16–33), из них 65% жители районов Алтайского края и 35% – жители г. Барнаула. С гемофилией А – 73 больных (92%) и гемофилией В – 7 пациентов (8%). Легкое течение гемофилии имеют 4 пациента, 8 пациентов наблюдаются с тяжелой гемофилией и 68 пациентов с гемофилией средней степени тяжести. Все больные многократно получали криопреципитат или свежзамороженную плазму.

Клинико-лабораторное обследование включало: сбор анамнеза, клинический осмотр, лабораторные исследования (общий анализ крови, биохимический анализ крови с определением общего билирубина и его фракций, активности аминотрансфераз и др.), ультразвуковую диагностику печени, эластометрию печени, выявление антител к ВГС методом иммуноферментного анализа, обнаружение вирусной репликации с помощью полимеразной цепной реакции РНК ВГС, генотипирование ВГС и определение вирусной нагрузки РНК ВГС в сыворотке крови.

Результаты и обсуждение

У 50 из 80 пациентов с гемофилией (62,5%) установлен диагноз хронический вирусный гепатит: хронический вирусный гепатит В и С у 1 пациента (2%), хронический вирусный гепатит В у 2 (4%) и хронический вирусный гепатит С у 47 пациентов (94%). Средний возраст больных гемофилией и хроническими вирусными гепатитами – 38,4 (22–59 лет).

Из анамнеза у всех больных гемофилией отсутствуют данные о ранее перенесенном остром гепатите В или С, что указывает на вероятное заражение в детском возрасте. Такие субъективные проявления болезни как астения и проявления диспепсического характера встречались довольно редко. При лабораторном обследовании пациентов у 30% отмечено повышение АлАТ, АсАТ у 20,4%, повышение активности ГГТП у 26,6%, щелочной фосфатазы у 13,3% (таблица 1).

Полученные биохимические данные свидетельствуют о наличии минимальной степени активности хронического гепатита. По данным различных исследователей, клинически выраженные формы патологии печени развиваются не более чем у 10% больных гемофилией [25].

Хронический гепатит С у больных гемофилией, длительно инфицированных с раннего детства, характеризуется малосимптомным течением, низкой биохимической активностью в виде минимального повышения уровня АлТ (в 1,3 раза) при отсутствии значимых изменений других показателей нарушения функции печени, а также преимущественным преобладанием

Результаты лабораторного обследования пациентов

Показатель	N=80	% пациентов
АЛТ (0,0-40,0 Ед/л)	49-92,7	30%
АСТ(0,0-37,0 Ед/л)	61,2-129,6	20,4%
Билирубин (8,55-20,5 мкмоль/л)	10,9-16,9	N
Холестерин (3,24-5,17 ммоль/л)	5,91-7,65	6%
Общий белок (65,0-87,0 г/л)	66,2-82,9	N
ЩФ (270 Ед/л)	286-452	13,3%
ГТПП (11,0-61,0 Ед/л)	72,8-91,5	26,6%

1b генотипа возбудителя (56,9%) и высокой вирусной нагрузки (58,5%), протекает с меньшими клинико-лабораторными проявлениями относительно количества предъявляемых жалоб, частоты увеличения печени, выраженности цитолитического и иммуновоспалительного синдромов, чем у лиц без гемофилии, и клинико-лабораторные проявления хронического гепатита С не связаны с тяжестью гемофилии по основным показателям гемостаза, при этом относительная независимость течения HCV-инфекции от выраженности врожденной коагулопатии подтверждает основную значимость влияния инфицирования в раннем детском возрасте на выраженность манифестации и темпы прогрессирования вирусного гепатита С [26].

В настоящее время данное исследование продолжается. У обследованных пациентов преобладает 1b генотип вируса гепатита С и начальные стадии фиброза (0-2) по шкале.

Согласно международным рекомендациям (EASL) по лечению пациентов с ХГС, чрезвычайно важно проведение противовирусной терапии ХГС у всех пациентов с гемофилией вне зависимости от стадии заболевания (выраженности фиброза), длительности инфицирования, активности гепатита (уровень АлАТ и АсАТ), уровня виремии и генотипа вируса. Чем раньше будет проведена терапия и достигнута элиминация вируса из организма, тем быстрее произойдет полное структурное и функциональное восстановление печени. Устойчивый вирусологический ответ (УВО) после курса противовирусной терапии уменьшает риск неблагоприятного исхода у лиц с гемофилиями [27]. Результаты двойной противовирусной терапии (интерферон + рибавирин, пегасис + рибавирин, 24-48 нед.) показали высокую эффективность ПВТ у молодых людей с генотипами 3a и 2a и отсутствие эффекта у пожилых пациентов с генотипом 1b [28]. Противовирусная терапия препаратами прямого противовирусного действия ledipasvir-sofosbuvir для пациентов с HCV генотипом 1 или 4 инфекции или sofosbuvir-рибавирин для пациентов с генотипом 2 или 3 показывает устойчивый вирусологический ответ,

который через 12 недель после лечения составил 99% (98/99) у пациентов с генотипом 1 или 4 инфекции; 100% (5/5) у пациентов с циррозом, получавших лечение, с инфекцией генотипа 1; 100% (10/10) у пациентов с генотипом 2; 83% (5/6) у пациентов с инфекцией генотипа 3. Отмечена высокая эффективность и хорошая переносимость среди пациентов с гемофилиями [29].

В рекомендациях EASL (2015, 2016) отмечено, что скорость прогрессирования заболевания печени до терминальной стадии у пациентов с гемофилией такая же, как и у HCV-позитивных лиц в общей популяции. Обследование при хронических заболеваниях печени у пациентов с гемофилией такое же, как и у лиц без гемофилии. Для пациентов с гемофилией более безопасной процедурой является трансюгулярная биопсия печени. Для мониторинга прогрессирования заболевания можно применять неинвазивные методы. Печеночная недостаточность у HCV-позитивных лиц считается одной из самых распространенных причин смерти у пациентов с наследственными нарушениями свертываемости крови. Тактика ведения пациентов с ХГС и гемофилией такая же, что и в популяции не страдающих гемофилией, за исключением невозможности гистологического исследования печени. Новые ПППД для лечения ХГС можно применять и у больных гемофилией [30].

В мае 2016 года на встрече «Кройт IV» в результате обсуждений среди экспертов из 36 европейских стран обобщены рекомендации, касающиеся терапии гемофилии, в которых указано, что лечение гепатита С должно предоставляться всем людям с гемофилией в приоритетном порядке противовирусными агентами прямого действия [31].

В апреле 2016 года состоялся Круглый стол экспертов в области лечения гемофилии «Достижения и проблемы в лечении гемофилии», на котором вынесена резолюция о необходимости осуществления следующих мер: 1) сохранить систему централизованного обеспечения пациентов с наследственными коагулопатиями

концентрации факторов свертывания крови, доказавшую свою эффективность и рациональность; 2) органам здравоохранения уделить особое внимание лечению посттрансфузионных гепатитов с использованием современных противовирусных лекарственных средств. Учитывая специфику основного заболевания, считать целесообразным использование безинтерфероновых схем лечения ХГС у больных гемофилией и другими наследственными коагулопатиями; 3) разработать финансовое обеспечение диагностики и противовирусной терапии хронического гепатита С у больных гемофилией и другими наследственными коагулопатиями; 4) инициировать разработку профессиональным сообществом федеральных клинических рекомендаций (протокола лечения) оказания медицинской помощи больным гемофилией и другими наследственными коагулопатиями с хроническим гепатитом С и стандарта специализированной медицинской помощи больным гемофилией и другими наследственными коагулопатиями с хроническим гепатитом С [32].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

- World Health Organization. Monitoring and evaluation for viral hepatitis B and C: recommended indicators and framework [electronic resource]. Technical report. April 2016. 40 p. URL:<http://www.who.int/hepatitis/publications/guidelines-hepatitis-c-b-testing/en/>.
- World Health Organization. Global hepatitis report, 2017. April 2017. 83 p. URL:<http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>.
- Ott JJ, Horn J, Krause G, Mikolajczyk RT. Time trends of chronic HBV infection over prior decades - A global analysis. *J Hepatol.* 2017;66(1):48-54. doi:10.1016/j.jhep.2016.08.013.
- Morfini M. The History of Clotting Factor Concentrates Pharmacokinetics. *J. Clin. Med.* 2017;6(3). pii: E35. doi: 10.3390/jcm6030035.
- Макеев А.Б., Селиванов Е.А., Вечерко А.В., Попова Н.Н., Жибурт Е.Б. О некоторых факторах, определяющих состояние донорства на современном этапе. *Трансфузиология.* 2001; 2: 20-27.
- Мамаев А.Н. *Коагулопатии.* Руководство. М., 2012: 264.
- Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, Hoefs J, Gordon SC, Treppe C, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med.* 1998;339(21):1493-1499.
- Makris M, Konkle BA. Hepatitis C in haemophilia: time for treatment for all. *Haemophilia.* 2017; 23(2):180-181. doi: 10.1111/hae.13183.
- Яценко Е.А., Мазурин А.В., Якунина Л.Н., Рейзис А.Р., Плахута Т.Г., Сосков Г.И. Частота и клинические особенности вирусного гепатита С у детей, страдающих гемофилией. *Гематология и трансфузиология.* 2001; 46(1): 28-29.
- Игнатъев С.В., Ивашкина Е.П., Ворожцова С.И., Назарова Е.Л., Тимофеева М.А. Гемостазиологические и биохимические показатели у больных гемофилией с посттрансфузионным гепатитом. *Вестник службы крови России.* 2012; 3: 45-49.
- Игнатъев С.В., Ивашкина Е.П., Ворожцова С.И., Тарасова Л.Н., Чернова Т.А., Тимофеева М.А. Динамика биохимических показателей крови у больных гемофилией с посттрансфузионным гепатитом, получающих гепатотропную терапию гептралом. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2014; 59(6): 4-6.
- Makris M, Preston F, Rosendaal F, et al. The natural history of chronic hepatitis C in haemophiliacs. *Br J Haematol.* 1997; 96: 875-876.
- Telfer P, Sabin C, Devereux H, et al. The progression of HCV-associated liver disease in a cohort of haemophilic patients. *Br J Haematol.* 1994; 87: 555-561.
- Plug I, Van Der Bom JG, Peters M, et al. Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992-2001: A prospective cohort study. *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 510-516.
- Quraishi MN, Khan F, Tripathi D. How we manage variceal hemorrhage in cirrhotic patients. Key practical messages from the British Guidelines. *Pol Arch Med Wewn.* 2016; 126(3): 174-184.
- Musialik J, Chwist A, Baron J, Mędrecki D, Waluga M, Hartleb M. An unusual cause of hepatic encephalopathy. *Pol Arch Med Wewn.* 2015;125(4):303-304.
- Harris HE. Clinical course of hepatitis C virus during the first decade of infection: cohort study. *BMJ.* 2002; 324: 450-450.
- Hourigan LF, Macdonald GA, Purdie D, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology.* 1999; 29: 1215-1219.
- Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA.* 2000; 284: 450-456.
- Kucharska M, Zaleska-Dorobisz U, Szymczak A, Inglot M, Rymer W, Zalewska M, et al. Stage of liver fibrosis in patients with congenital bleeding disorders and infected with hepatitis C virus. *Pol Arch Intern Med.* 2017; 127(6):412-417. doi: 10.20452/pamw.4027.
- Лычев В.Г., Бабушкин И.Е., Никулина М.А. Психологические особенности больных гемофилией хронической почечной недостаточностью и ДЦП. Сборник тезисов I международного Конгресса «Психосоматическая медицина - 2006». СПб., 2006:127-128.

22. Бабушкин И.Е., Никулина М.А., Лычев В.Г., Кудинова И.Ю. Психосоматические аспекты вирусных гепатитов у больных гемофилией в сравнительном аспекте. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2011; 2-2(39): 318.

23. Бабушкин И.Е., Лычев В.Г., Момот А.П., Кудинова И.Ю., Никулина М.А. Качество жизни у больных с разнонаправленной патологией гемостаза: гемофилии и тромбофилии. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2011; 2-2(39): 319.

24. Salomon T, Chaves DG, Brener S, Martins PR, Mambrini JV, Peixoto SV. Determining the health-related quality of life in individuals with haemophilia in developing economies: results from the Brazilian population. *Haemophilia*. 2017;23(1):42-49. doi: 10.1111/hae.13130.

25. Снегирева-Давыденко И.Б., Плющ О.П. Парентеральные вирусные гепатиты В, С, G и TT у больных гемофилией широта распространения, особенности течения и терапии. *Гематология и трансфузиология*. 2002; 3: 20–23.

26. Стрельцов А.Г. Особенности течения вирусного гепатита С у больных гемофилией: автореферат диссертации кандидата медицинских наук: 14.00.10, 14.00.29. Санкт-Петербург, 2006: 20.

27. Holmström M, Nangarhari A, Öhman J, Duberg A-S, Majeed A., Aleman S. Long-term liver-related morbidity and mortality related to chronic hepatitis C virus infection in Swedish patients with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2016; 22: e494–e501. doi:10.1111/hae.13020.

28. Тенцова И.А., Плющ О.П., Полянская Т.Ю., Зоренко В.Ю. Лечение гепатита С у больных гемофилией. *Гематология и трансфузиология*. 2012; 57(S3): 139-140.

29. Walsh CE, Workowski K, Terrault NA, Sax PE, Cohen A, Bowlus CL et al. Ledipasvir-sofosbuvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C and bleeding disorders. *Haemophilia*. 2017; 23(2): 198-206. doi: 10.1111/hae.13178.

30. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C. *Journal of Hepatology*. 2018; 69(2): 461–511.

31. Giangrande PLF, Peyvandi F, O'Mahony B, Behr-Gross ME, Hilger A, Schramm W, Mannucci PM. Kreuth IV: European consensus proposals for treatment of haemophilia with coagulation factor concentrates. *Haemophilia*. 2017; 23(3): 370-375. doi: 10.1111/hae.13211.

32. Шестакова И.В., Зозуля Н.И., Жулёв Ю.А., Борисов С.В. Резолюция круглого стола экспертов «Достижения и проблемы в лечении гемофилии». Москва, 14 апреля 2016 года. URL: <http://hemophilia.ru/rhs/rhs-events/659-v-den-bolnyh-gemofiliey-ekspertry-obsudyat>

obespechennost-lekarstvami-i-borbu-s-epidemiye-gepatita-c-sredi-bolnyh-gemofiliey.html. (Дата обращения 1.09.2018)

Контактные данные:

Автор, ответственный за переписку: Никонорова Марина Анатольевна, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул. 656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40. Тел.: (3852) 566888. E-mail: ma.nikulina@mail.ru

Информация об авторах

Карбышева Нина Валентиновна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и фтизиатрии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул. 656045, г. Барнаул, Змеиногорский тракт, 75. Тел.: (3852) 268342. E-mail: nvk80@rambler.ru

Кожевникова Галина Михайловна, д.м.н., заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Российского университета дружбы народов, г. Москва. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8. Тел.: (495) 3654753. E-mail: kozhevnikova-gm@rudn.ru

Мамаев Андрей Николаевич, д.м.н., заведующий лабораторией патологии гемостаза Краевой клинической больницы, г. Барнаул. 656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40. Тел.: (3852) 566888. E-mail: science@agmu.ru

Шевченко Валерий Владимирович, к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и вирусологии Алтайского государственного медицинского университета, главный врач Алтайского краевого центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, г. Барнаул. 656024, г. Барнаул, ул. 5-Западная, 62. Тел.: (3852) 689471. E-mail: infecgepatit@yandex.ru

Бесхлебова Ольга Васильевна, к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул. 656045, г. Барнаул, Змеиногорский тракт, 75. Тел.: (3852) 268342. E-mail: olg.deriglazova@yandex.ru

ТЕЧЕНИЕ ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОДЕРЖАНИЯ D-ДИМЕРОВ И С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ

¹ Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

² Диагностический центр Алтайского края, г. Барнаул

³ Городская больница № 5, г. Барнаул

Петриков А.С.^{1,2}, Дудин Д.В.^{1,3}, Попкова Л.Н.³, Володин И.В.^{1,3}, Шойхет Я.Н.^{1,3}

Статья посвящена оценке течения и прогрессирования тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ТГВНК) в остром периоде с учетом динамики клинико-лабораторных показателей крови на фоне антикоагулянтной терапии (АКТ), а также изучению отношения шансов развития проксимального и дистального ТГВНК в зависимости от содержания маркеров коагуляционного гемостаза и воспаления – D-димеров и С-реактивного белка (СРБ).

Ключевые слова: проксимальный и дистальный тромбоз глубоких вен нижних конечностей, острый период, течение венозного тромбоза, D-димеры, С-реактивный белок, воспаление.

The article concentrates on the evaluation of the course and progression of deep vein thrombosis of lower limbs (DVT of lower limbs) in the acute phase, taking into account the dynamics of clinical and laboratory blood values against a background of anticoagulant therapy. It also studies the odds ratios of development of proximal and distal DVT of lower limbs depending on the contents of the markers of coagulation hemostasis and inflammation – D-dimers and C-reactive protein (CRP).

Key words: proximal and distal deep vein thrombosis of lower limbs, acute phase, course of venous thrombosis, D-dimers, C-reactive protein, inflammation.

Развитие тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ТГВНК) остается значимой проблемой медицины и является одной из основных причин смертности и инвалидизации населения [1, 2, 3, 4, 5], поэтому своевременная диагностика ТГВНК, определяющая характер заболевания и возможный риск для больного, приобретает первостепенное значение. Сегодня в диагностике ТГВНК наряду с ультразвуковыми методиками широко применяются лабораторные тесты, среди которых важное значение имеет определение D-димеров [5, 6, 7]. Известно, что D-димеры являются продуктом распада фибрина и неотъемлемым показателем активации системы коагуляционного гемостаза, а их высокая концентрация в плазме крови – неперенный показатель тромботического состояния [8]. В то же время содержание D-димеров может являться прогностическим признаком течения венозного тромбоза [9].

Многие исследователи в патогенезе развития венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) наряду с разнонаправленными нарушениями в системе гемостаза значительную роль отводят системному и локальному воспалению [10, 11, 12]. Значимым маркером воспалительного ответа является С-реактивный белок (СРБ), относящийся к группе белков острой фазы [12]. Е.А. Thomas, М. J. Cobby с соавт. доказали, что СРБ является высокочувствительным и надежным острофазным белком, способствующим установлению диагноза ТГВНК [13]. Было уста-

новлено, что использование СРБ в диагностике венозного тромбоза имеет 100%-ю чувствительность (95% ДИ; 78–100%) при специфичности метода 52% (95% ДИ; 34–70%). Согласно современным представлениям, содержание СРБ может отражать локальное воспаление в интима сосуда и проспективно определять риск развития сосудистых осложнений. Его повышенное содержание в сыворотке крови также может воздействовать на эндотелий и приводить к его деструкции, утрате тромборезистентности, потере способности противостоять агрегации тромбоцитов и фибринообразованию [14].

В последние годы появились работы, касающиеся определения содержания белков острой фазы воспаления и маркеров коагуляционного гемостаза, а также оценки ассоциативных взаимосвязей в остром периоде при ТГВНК [9, 14, 15, 16, 17, 18, 19]. Однако вопрос течения венозного тромбоза в остром периоде с учетом динамики содержания D-димеров и СРБ в зависимости от распространенности тромботического процесса остается недостаточно изученным. Анализ взаимосвязей воспалительных и гемостатических реакций в остром периоде у больных с ТГВНК может позволить определить прогностическое течение тромбоза на фоне изученных клинико-лабораторных маркеров и проводимой АКТ. Все вышеперечисленное явилось предпосылкой для определения количественного содержания D-димеров и СРБ в сыворотке крови в остром периоде, изучения взаимосвя-

зей между ними и их ассоциативного влияния на течение ТГВНК на фоне лечения.

Цель: изучить отношение шансов развития ТГВНК, характер поражения и его течение в зависимости от содержания D-димеров и СРБ в остром периоде на фоне антикоагулянтной терапии.

Материалы и методы

В сравнительное проспективное исследование с ноября 2015 по май 2017 г. были включены 62 пациента с документально подтвержденным ТГВНК в возрасте от 25 до 69 лет (средний возраст составил $55,1 \pm 1,5$ года), находившихся на лечении в отделении сосудистой хирургии КГБУЗ «Городская больница № 5, г. Барнаул» – клинической базе кафедры факультетской, госпитальной хирургии с курсом хирургии ДПО ФГБОУ ВО АГМУ МЗ РФ. В зависимости от характера поражения глубоких вен, больные были рандомизированы на 2 группы. В первую группу вошли 37 пациентов – 27 мужчин (73,0%) и 10 женщин (27,0%) с проксимальным ТГВНК (средний возраст $55,9 \pm 1,8$ года). Вторую группу составили 25 больных – 14 мужчин (56,0%) и 11 женщин

(44,0%) с дистальным тромбозом глубоких вен (средний возраст $53,9 \pm 2,6$ года). Статистически значимых различий между анализируемыми группами больных по полу и возрасту выявлено не было ($p > 0,05$).

В первой группе изолированный проксимальный тромбоз диагностирован у 30 больных (81,1%), сочетание ТГВНК с ТЭЛА было выявлено у 6 больных (16,2%), а сочетание с тромбозом поверхностных вен (ТПВ) – у 1 больного (2,7%). У 18 больных первой группы преобладали протяженные тромбозы бедренной вены в сочетании с поражением подколенной и берцовых вен (48,7%). У 13 больных выявлен тромбоз подвздошно-бедренно-подколенно-берцового сегмента (35,1%), а у 6 больных (16,2%) – подвздошно-бедренно-подколенный флеботромбоз. Во второй группе изолированный дистальный ТГВНК выявлен у 20 больных (80,0%), сочетание дистального ТГВНК с ТЭЛА – у 2 больных (8,0%), а сочетание с ТПВ – у 3 больных (12,0%). Тромбоз с поражением подколенно-берцового сегмента был диагностирован у 18 больных (72,0%), а изолированное поражение берцового сегмента – у 7 больных (28,0%) (таблица 1).

Таблица 1

Характер клинических проявлений у больных с ТГВНК

Характер клинических проявлений	Первая группа (n=37)		Вторая группа (n=25)		p >
	абс. число	%	абс. число	%	
Изолированный ТГВНК	30	81,1	20	80,0	0,05
ТГВНК + ТЭЛА	6	16,2	2	8,0	0,05
ТГВНК + ТПВ	1	2,7	3	12,0	0,05
Всего:	37	100,0	25	100,0	-

Критерии включения: тромбоз глубоких вен нижних конечностей, документально подтвержденный при выполнении ультразвукового ангиосканирования (УЗАС), возраст от 25 до 69 лет, длительность заболевания не более 14 суток. Критерии исключения: онкологические заболевания, острые инфекции, скелетные травмы и переломы, оперативные вмешательства, длительная иммобилизация, авиаперелеты, возраст моложе 25 лет и старше 69 лет, наличие противопоказаний к применению антикоагулянтной терапии (АКТ), тяжелые сопутствующие заболевания почек, печени и сердца в стадии декомпенсации.

Методом случай-контроль была сформирована контрольная группа, в которую включено 74 относительно здоровых человека (45 мужчин и 29 женщин) без признаков каких-либо заболеваний в возрасте от 23 до 67 лет (средний возраст $52,2 \pm 1,7$ года). Критерии включения в исследование: отсутствие острых сосудистых событий в анамнезе (венозного или артериаль-

ного тромбоза, ТЭЛА, инфаркта миокарда, инсульта и др.), отсутствие патологии со стороны бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем, заболеваний суставов, онкологических заболеваний, скелетных травм и длительной иммобилизации. Статистически значимых различий по полу и возрасту между анализируемыми группами больных и контрольной группой установлено не было ($p > 0,05$).

В стационаре наряду с общепринятыми клинико-лабораторными показателями крови (показатели общего анализа крови, основные биохимические показатели, АПТВ, МНО, ПТИ, РФМК, фибриноген) по стандартным методикам на 1–3, 5–7 и 12–14 сутки госпитализации осуществлялся забор крови из кубитальной вены для количественного определения содержания СРБ и D-димеров. Оценка концентрации СРБ в сыворотке крови осуществлялась иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе Sapphire 400 (Hirose Electronic System, Japan) с приме-

нением набора реагентов СРБ – Витал фирмы DAC – SpectroMed. Определение содержания D-димеров в сыворотке крови осуществлялось хемилюминесцентным двухстадийным иммуноферментным методом на автоматическом коагулометре Instrumentation Laboratory ACL

Elite Pro (USA) с использованием реактивов D-Dimer, HemosIL. Среднее содержание D-димеров в сыворотке в контрольной группе составило 143,2±9,2 нг/мл, а содержание СРБ – 1,4±0,2 мг/л (таблица 2).

Таблица 2

Динамика содержания D-димеров и СРБ у больных с ТГВНК в остром периоде

Динамика содержания D-димеров (нг/мл)						
период наблюдения	первая группа (n=37)	вторая группа (n=25)	контрольная группа (n=74)	P ₁₋₂ <	P _{1-к} <	P _{2-к} <
1–3 сутки	2809±346,7	1564±202,8	143,2±9,3	0,01	0,01	0,01
5–7 сутки	2331±391,3	1186±200,5		0,01	0,01	0,01
12–14 сутки	1514±221,3	448±79,5		0,01	0,01	0,01
P ₍₁₋₃₎ – P ₍₅₋₇₎	>0,05	<0,05		-	-	-
P ₍₁₋₃₎ – P ₍₁₂₋₁₄₎	<0,01	<0,01		-	-	-
P ₍₅₋₇₎ – P ₍₁₂₋₁₄₎	<0,01	<0,01		-	-	-
Динамика содержания С-реактивного белка (мг/л)						
период наблюдения	первая группа (n=37)	вторая группа (n=25)	контрольная группа (n=74)	P ₁₋₂ <	P _{1-к} <	P _{2-к} <
1–3 сутки	58,0±6,4	28,4±7,4	1,4±0,2	0,01	0,01	0,01
5–7 сутки	33,0±7,1	14,4±2,6		0,01	0,01	0,01
12–14 сутки	17,2±4,3	6,0±0,7		0,01	0,01	0,01
P ₍₁₋₃₎ – P ₍₅₋₇₎	<0,01	<0,01		-	-	-
P ₍₁₋₃₎ – P ₍₁₂₋₁₄₎	<0,01	<0,01		-	-	-
P ₍₅₋₇₎ – P ₍₁₂₋₁₄₎	<0,01	<0,01		-	-	-

В остром периоде лечение больных осуществлялось согласно российским клиническим рекомендациям [5]. Всем больным назначался нефракционированный гепарин (НФГ) в качестве стартового препарата. В дальнейшем 8 больных (12,9%) были переведены на антагонисты витамина К (АВК), а 54 больных (87,1%) – на новые пероральные антикоагулянты (НПО-АК). В первой группе 6 больным (16,2%) осуществлен подбор дозы варфарина, 29 больных (78,4%) с 5-х суток были переведены на прием дабигатрана этексилата (ДЭ) по 150 мг 2 раза в день, а 2 больным (5,4%) назначен ривароксабан. Во второй группе варфарин назначен 2 больным (8,0%), ДЭ – 21 больному (84,0%) и ривароксабан – 2 больным (8,0%). Статистически значимых различий с учетом применяемого препарата в анализируемых группах установлено не было.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием лицензионных программ MicrosoftOffice и Statistica,

version 10 (США), включавших оценку достоверности различия двух сравниваемых групп данных: для параметрических вариационных рядов – t-критерий Стьюдента, для дитохомных (качественных) данных – z-критерий Фишера, а также расчет коэффициента корреляции Пирсона (r). Для оценки нормальности распределения применялась визуальная оценка частотного распределения (по гистограмме и графику нормальности) с последующим использованием критерия Шапиро-Уилка. Статистически значимыми различия принимались при p<0,05.

Результаты и обсуждение

Установлено, что среднее содержание СРБ и D-димеров у больных с ТГВНК и ТЭЛА в остром периоде как среди пациентов с проксимальным, так и дистальным тромбозом было статистически значимо выше, чем в контрольной группе (таблица 2). Среднее содержание D-димеров у больных первой группы на 1–3 сутки от госпитализации было статистически зна-

чимо выше, чем в контрольной группе, на 2666 нг/мл ($p < 0,01$), на 5–7 сутки – на 2188 нг/мл ($p < 0,01$), а на 12–14 сутки – на 1371 нг/мл ($p < 0,01$). У больных второй группы концентрация D-димеров на 1–3 сутки от госпитализации была статистически значимо выше средних значений контрольной группы на 1421 нг/мл ($p < 0,01$), на 5–7 сутки – на 1043 нг/мл ($p < 0,01$), а на 12–14 сутки – на 305 нг/мл ($p < 0,01$).

При внутригрупповом сравнении установлено, что у больных с проксимальным ТГВНК на фоне АКТ на 12–14 сутки среднее содержание D-димеров было статистически значимо ниже на 1295 нг/мл ($p < 0,01$) по сравнению с 1–3 сутками и на 817 нг/мл по сравнению с 5–7 сутками ($p < 0,001$). Также отмечено статистически значимое снижение среднего содержания D-димеров на 12–14 сутки у пациентов с дистальным ТГВНК на 1116 нг/мл ($p < 0,01$) по сравнению с 1–3 сутками и на 378 нг/мл ($p < 0,05$) по сравнению с 5–7 сутками.

На 1–3 сутки от госпитализации содержание D-димеров у больных первой группы было статистически значимо выше, чем у больных второй группы, на 1245 нг/мл ($p < 0,01$), на 3–5 сутки – на 1145 нг/мл ($p < 0,01$), а на 12–14 сутки – на 1066 нг/мл ($p < 0,01$).

Среднее содержание СРБ у больных с проксимальным тромбозом группы на 1–3 сутки от госпитализации было статистически значимо выше, чем в контрольной группе, на 56,6 мг/л ($p < 0,01$), на 5–7 сутки – на 31,6 мг/л ($p < 0,01$), а на 12–14 сутки – 15,8 мг/л ($p < 0,01$). У больных с дистальным ТГВНК уровень СРБ на 1–3 сутки от госпитализации был статистически значимо выше контрольных данных на 27,0 мг/л ($p < 0,01$), на 5–7 сутки – на 13,0 мг/л ($p < 0,01$), а на 12–14 сутки – на $4,6 \pm 0,7$ мг/л ($p < 0,01$).

При внутригрупповом сравнении установлено, что у больных первой группы на фоне АКТ происходит статистически значимое снижение среднего содержания СРБ на 5–7 сутки на 25,0 мг/л ($p < 0,01$), а на 12–14 сутки на 40,8 мг/л ($p < 0,01$) в сравнении с 1–3 сутками. Также отмечено статистически значимое снижение среднего содержания СРБ у пациентов с дистальным ТГВНК – на 14,0 мг/л ($p < 0,05$) на 5–7 сутки, а на 12–14 сутки – на 22,4 мг/л ($p < 0,01$) по сравнению с 1–3 сутками.

На 1–3 сутки от госпитализации содержание СРБ у больных первой группы было статистически значимо выше, чем у больных второй группы, на 29,6 мг/л ($p < 0,01$), на 3–5 сутки – на 18,6 мг/л ($p < 0,01$), а на 12–14 сутки – на 11,2 нг/мл ($p < 0,01$).

Таким образом, среднее содержание D-димеров и СРБ в сыворотке крови у больных с проксимальным ТГВНК было статистически значимо выше, чем при дистальном венозном тромбозе, что свидетельствует о более значи-

мом и протяженном поражении венозного русла.

Корреляционный анализ установил наличие в первой группе ассоциативных взаимосвязей средней силы между содержанием D-димеров и СРБ на 5–7 сутки ($r=0,55$; $p=0,012$) и на 12–14 сутки ($r=0,46$; $p=0,0042$). У больных второй группы была установлена корреляционная взаимосвязь средней силы между содержанием D-димеров и СРБ на 1–3 сутки ($r=0,58$; $p=0,0092$) и на 12–14 сутки ($r=0,53$; $p=0,0204$).

В остром периоде у больных ТГВНК на фоне АКТ установлена тенденция к снижению как среднего содержания D-димеров, так и средней концентрации СРБ на 5–7 и 12–14 сутки по сравнению с исходными показателями ($p < 0,01$). В первой группе на 12–14 сутки синхронное снижение содержания D-димеров и СРБ наблюдалось у 27 больных (73,0%), снижение одного показателя – у 8 больных (21,6%), а синхронное повышение D-димеров и СРБ отмечено лишь у 2 больных (5,4%). Из них мужчина 45 лет с острым окклюзионным бедренно-подколенно-берцовым флеботромбозом слева, который был переведен на АВК, на 13-е сутки от госпитализации умер от ТЭЛА. При этом у него на фоне лечения отмечался значительный рост содержания СРБ на 5–7 и 12–14 сутки (100 мг/л и более), уровень D-димеров на протяжении всего срока госпитализации был резко повышен (7500 нг/мл и более).

Во второй группе на 12–14 сутки синхронное снижение содержания D-димеров и СРБ наблюдалось у 23 больных (92,0%), снижение D-димеров на фоне роста СРБ – у 1 больного (4,0%), а синхронное повышение D-димеров и СРБ лишь у одной женщины в возрасте 35 лет (4,0%). У нее был диагностирован острый подколенно-берцовый флеботромбоз слева. После терапии НФГ больная была переведена на АВК (варфарин) в суточной дозе 5 мг. На протяжении острого периода наблюдалась тенденция к увеличению содержания СРБ (более 50 мг/л) и D-димеров (более 3000 нг/мл) к 12–14 суткам. Спустя 4 месяца после выписки на фоне приема варфарина больная была госпитализирована повторно с острым рецидивным бедренно-подколенно-берцовым флеботромбозом слева.

Изучено влияние различных уровней СРБ и D-димеров в сыворотке крови на отношение шансов (ОШ) развития ТГВНК. Выявлено, что содержание СРБ в сыворотке до 5,0 мг/л не сопровождалось увеличением отношения шансов развития дистального [OR=0,104; 95% CI: 0.382-6.735, $p > 0,05$] и проксимального ТГВНК [OR=0,021; 95% CI: 0.721-3.774, $p > 0,05$]. Концентрация СРБ в диапазоне от 5,01 до 10,0 мг/л также не влияла на увеличение ОШ развития дистального [OR=1,612; 95% CI: 0.133-37.260, $p > 0,05$] и проксимального тромбоза [OR=1,672; 95% CI:

0.251-33.071, $p > 0,05$], тогда как содержание СРБ в сыворотке крови более 10,0 мг/л ассоциировано с ОШ развития дистального тромбоза в 8,7 раза [OR=8,7; 95% CI: 4.031-18.576, $p < 0,05$], а проксимального тромбоза в 16,8 раза [OR=16,8; 95% CI: 5.592-50.545, $p < 0,05$].

Установлено, что содержание D-димеров в сыворотке крови в диапазонах до 250 нг/мл не сопровождалось увеличением отношения шансов развития как дистального [OR=0,022; 95% CI: 0.001-0.087, $p > 0,05$], так и проксимального [OR=0,007; 95% CI: 0.001-0.055, $p > 0,05$] ТГВНК. Концентрация D-димеров от 251 до 500 нг/мл также не влияла на ОШ развития дистального [OR=0,207; 95% CI: 0.026-1.676, $p > 0,05$] и проксимального [OR=0,132; 95% CI: 0.017-1.055, $p > 0,05$] тромбоза, тогда как повышение содержания D-димеров более 500 нг/мл было ассоциировано с увеличением ОШ развития дистального тромбоза в 35,9 раза [OR=35,9; 95% CI: 9.11-141.17, $p < 0,05$], а проксимального тромбоза в 36,5 раза [OR=36,5; 95% CI: 9.27-143.3, $p < 0,05$].

Таким образом, увеличение содержания D-димеров в сыворотке крови более 500 нг/мл ассоциировано с увеличением ОШ развития как дистального, так и проксимального ТГВНК в 35,9 и 36,5 раза соответственно. Увеличение концентрации СРБ более 10,0 мг/л ассоциировано с увеличением ОШ развития дистального тромбоза в 8,7 раза, а проксимального тромбоза – в 16,8 раза.

Заключение

Определение содержания D-димеров и СРБ у больных с ТГВНК позволяет оценить его течение и прогноз, а также эффективность АКТ в остром периоде. Применение в остром периоде адекватной АКТ, сопровождающейся синхронным снижением содержания D-димеров и СРБ к 12–14 суткам от момента госпитализации, свидетельствует о благоприятном течении ТГВНК. В то же время нарастание лабораторных маркеров на 5–7 и 12–14 сутки на фоне применения антикоагулянтов, в частности, D-димеров и СРБ, может рассматриваться как прогностически неблагоприятный признак течения ТГВНК с развитием летального исхода или прогрессированием тромбоза.

Установлено, что содержание D-димеров в сыворотке более 500 нг/мл ассоциировано с увеличением ОШ развития проксимального и дистального ТГВНК в 36,5 и 35,9 раза соответственно. Увеличение уровня СРБ в сыворотке более 10 мг/л ассоциировано с увеличением ОШ развития проксимального и дистального тромбоза в 16,8 и 8,7 раза соответственно. Выявлено, что у больных с проксимальным и дистальным ТГВНК в остром периоде в течение 12–14 суток среднее содержание D-димеров и СРБ в сыворотке крови статистически значимо выше, чем

у здоровых лиц. При этом в остром периоде средние значения D-димеров и СРБ при проксимальном тромбозе статистически значимо выше по сравнению с дистальным тромбозом. Имеется умеренная корреляционная взаимосвязь между содержанием D-димеров и СРБ в сыворотке на 5–7 и 12–14 сутки от госпитализации у больных с проксимальным ТГВНК, на 1–3 и 12–14 сутки у больных с дистальным ТГВНК на фоне АКТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Othieno R, Okpo E, Forster R. Home versus in-patient treatment for deep vein thrombosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 9.01.2018. DOI:10.1002/14651858.
2. Kearon C, Akl AE, Comerota AJ. et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016; 149(2): 315-352. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
3. Lutsey PL, Horvath KJ, Fullam L. et al. Anticoagulant Preferences and Concerns among Venous Thromboembolism Patients. *Thrombosis and Haemostasis*. 2018;118 (3): 553-561.
4. Kahn SR, Springmann V, Schulman S. et al. Management and adherence to VTE treatment guidelines in a national prospective cohort study in the Canadian outpatient setting. *The Recovery Study*. *Thromb Haemost*. 2012; 108: 493-498.
5. Андрияшкин А.В., Арутюнов Г.П., Бритов А.Н. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). *Флебология*. 2015; 4(2-2): 10-17.
6. Potu KC, Ketineni S, Lamfers R. A Primer on Diagnostic and Financial Implications of D-dimer Testing. *S D Med*. 2016; 69(9): 414-417.
7. Jezovnic MK, Poredos P. Idiopathic venous thrombosis is related to systemic inflammatory response and to increased levels of circulating markers of endothelial dysfunction. *Int. Angiol*. 2010; 29(3): 226-231.
8. Reber G, de Moerloose P. Standardization of D-dimer testing. In: *Quality in laboratory hemostasis and thrombosis*. Wiley-Blackwell, Sheffield, UK. 2009: 99-109.
9. Петриков А.С., Шойхет Я.Н., Дудин Д.В. Течение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии в остром периоде в зависимости от содержания D-димеров и С-реактивного белка на фоне лечения. *Медицинский вестник юга России*. 2017; 3: 78-79.
10. Wang MF, Yang LH, Yang XL. et al. Correlation of inflammatory marker and coagulation factors with deep vein thrombosis. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2010; 18(3):753-756.

11. Lippi G, Favaloro EJ, Montagnana M, Franchini M. C-reactive protein and venous thromboembolism: causal or casual association? *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2010; 48(12): 1693–1701.

12. Kunutsor SK, Seidu S, Blom AW, Khunti K, Laukkanen JA. Serum C-reactive protein increases the risk of venous thromboembolism: a prospective study and meta-analysis of published prospective evidence. *European Journal of Epidemiology*. 2017; 32: 657–667.

13. Thomas EA, Cobby MJ, Rhys Davies E, Jeans WD. Whicher Liquid crystal thermography and C reactive protein in the detection of deep venous thrombosis. *J.T.B.M.J.* 1989; 299: 951–952.

14. Петриков А.С., Шойхет Я.Н., Белых В.И. Многофакторный анализ риска тромбозов вен нижних конечностей, тромбозов легочной артерии на основе маркеров воспаления, гемостаза и эндотелиальной дисфункции. Барнаул, 2015: 262.

15. Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein and risk of venous thromboembolism in the general population. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2010; 30(8): 1672–1678.

16. Петриков А.С., Белых В.И., Карбышев И.А., Шойхет Я.Н. Взаимосвязь С-реактивного белка с венозными тромбозами. *Проблемы клинической медицины*. 2015; 1(35): 41–45.

17. Folsom AR, Lutsey PL, Astor BC, Cushman M. C-reactive protein and venous thromboembolism. A prospective investigation in the ARIC cohort. *Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 102(4): 615–619.

18. Петриков А.С., Шойхет Я.Н., Дудин Д.В., Карбышев И.А., Белых В.И. Оценка течения венозных тромбозов в остром периоде в зависимости от содержания маркеров гемостаза и воспаления. *Материалы всероссийской научно-практической конференции «Экстренная и неотложная медицинская помощь – XXI век»*. Барнаул, 2017: 212–215.

19. Olson NC, Cushman M, Lutsey PL. et al. Inflammation markers and incident venous thromboembolism: the reasons for geographic and

racial differences in stroke (REGARDS) cohort. *Thrombosis and Haemostasis*. 2014; 12: 1993–2001.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Петриков Алексей Сергеевич, д.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии имени профессора И.И. Неймарка и госпитальной хирургии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул. 656045, г. Барнаул, Змеиногорский тракт, 75. Тел.: (3852) 685144. E-mail: petricov@asmu.ru

Информация об авторах

Дудин Денис Валерьевич, ассистент кафедры факультетской хирургии имени профессора И.И. Неймарка и госпитальной хирургии с курсом хирургии ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул. 656024, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1. Тел.: (3852) 268233. E-mail: ya.denis-dudin@yandex.ru

Попкова Любовь Никитична, заведующая лабораторией, врач клинической лабораторной диагностики Городской больницы № 5, г. Барнаул. 656045, г. Барнаул, Змеиногорский тракт, 75. Тел.: (3852) 268277. E-mail: gb5_barnaul@mail.ru

Володин Илья Владимирович, врач клинической лабораторной диагностики Городской больницы № 5, г. Барнаул. 656045, г. Барнаул, Змеиногорский тракт, 75. Тел.: (3852) 268277. E-mail: gb5_barnaul@mail.ru

Шойхет Яков Нахманович, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, заведующий кафедрой факультетской хирургии имени профессора И.И. Неймарка и госпитальной хирургии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул. 656045, г. Барнаул, Змеиногорский тракт, 75. Тел.: (3852) 685023. E-mail: starok100@mail.ru

ВНЕБОЛЬНИЧНЫЕ ПНЕВМОНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Омский государственный медицинский университет, г. Омск

Пузырева Л.В., Панева М.А.

Внебольничные пневмонии являются одной из причин заболеваний органов дыхания у пациентов с ВИЧ-инфекцией, особенно у потребителей инъекционных наркотиков. С целью оценить изучения клинических проявлений внебольничных пневмоний у пациентов, являющихся потребителями инъекционных наркотиков, ретроспективно были проанализированы 69 случаев заболеваний. Выявлены достоверные отличия в жалобах у пациентов, в общем анализе крови и рентгенологических изменений в легочной ткани у пациентов, являющихся потребителями инъекционных наркотиков.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, ВИЧ-инфекция, потребители инъекционных наркотиков.

Community-acquired pneumonia is one of the causes of respiratory diseases in HIV-infected patients, especially in injecting drug users. To assess the studies of clinical implications of community-acquired pneumonia in patients being the injecting drug users, 69 cases of diseases were analysed in retrospect. Reliable differences in complaints of patients, general blood analysis and X-ray changes in pulmonary tissue in patients being injecting drug users were revealed.

Key words: community-acquired pneumonia, HIV infection, injecting drug users.

Заболевания органов дыхания являются одной из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире, среди них пневмонии занимают лидирующее место. Проблема пневмоний всегда представляла большой научный и практический интерес. В последнее время она привлекает к себе еще большее внимание в связи с распространением ОРВИ, гриппа и приобретенных иммунодефицитных состояний, которые способствуют росту удельного веса пневмоний в общей заболеваемости населения [1].

Бактериальная пневмония является основной причиной заболеваемости и смертности среди ВИЧ-инфицированных лиц, при этом вероятность ее развития в 25 раз выше, чем среди обычного населения [2, 3, 4, 5]. В Европе у пациентов в стадии СПИДа развитие рецидивирующей бактериальной пневмонии увеличилось в 3 раза (от 1,5% до 4,6%) после начала АРТ [6].

Известно, что патогенез внебольничной бактериальной пневмонии тесно связан с употреблением инъекционных наркотиков, что является одним из основных объяснений изменений в легочной ткани. В этой группе пациентов часто выявляются изменения на клапанах сердца, в анамнезе нередко сведения о перенесенном ангиогенном сепсисе. Частым возбудителем пневмонии является золотистый стафилококк, гемофильная палочка и другие микроорганизмы. Летальность от пневмоний у пациентов, являющихся потребителями инъекционных наркотиков (ПИН), составляет 33,7%, в то время как в среднем по России среди больных молодого возраста 1–3% [7, 8].

Цель исследования – сравнение клинических проявлений внебольничных пневмоний у пациентов, являющихся потребителями инъекционных наркотиков.

Материалы и методы

Ретроспективно было проанализировано 69 случаев внебольничных пневмоний у ВИЧ-инфицированных пациентов, проходивших лечение в стационарах г. Омска.

Было проведено сравнение пациентов в двух группах в зависимости от наличия признаков бактериологического эндокардита и ангиогенного сепсиса – основная группа (n=16). Группу сравнения (n=53) составили пациенты без наличия признаков бактериологического эндокардита.

Выполненная работа не ущемляла прав, не подвергала опасности пациентов. Полученные данные обработаны с помощью программного средства Statistica 6. В связи с наличием распределения, отличного от нормального, применены методы описательной статистики с вычислением непараметрического критерия χ^2 Пирсона и критерия Манна-Уитни (U). Использованы данные медианы Me. Результаты считались значимыми при $p < 0,05$.

В обеих группах исследования пациенты были сопоставимы по полу, возрасту, социальному статусу ($p > 0,05$).

Результаты и обсуждение

Наиболее часто в стационар по СМП поступали пациенты основной группы исследования – 87,5% ($p = 0,044$) против 60,4% в группе сравнения.

На момент поступления пациенты в обеих группах предъявляли жалобы на слабость, недомогание, снижение аппетита, фебрильную температуру, кашель, преимущественно влажный, и одышку при физической нагрузке. Однако пациенты в основной группе часто жаловались на ломоту в мышцах, суставах (37,5%;

$p < 0,001$), отсутствие аппетита (25,0%; $p < 0,001$), дискомфорт и боль в груди, больше слева (25,0%; $p = 0,009$), отеки на ногах (31,3%; $p = 0,06$) и диарею (37,5%; $p < 0,001$) (таблица 1), что часто регистрируется у ПИН при развитии клиники септического воспаления [9].

Таблица 1

Характеристика жалоб у пациентов в группах исследования, абс (%)

Признак	Основная группа (n=16)	Контрольная группа (n=53)	χ^2 / p
Слабость, недомогание	14 (87,5)	41 (77,4)	1,045 / 0,307
Снижение аппетита	4 (25,0)	20 (37,7)	0,879 / 0,349
отсутствие	4 (25,0)	0 (0,0)	14,06 / 0,001
Ломота в мышцах и суставах	6 (37,5)	0 (0,0)	21,768 / 0,001
Кашель	16 (100,0)	45 (84,9)	2,732 / 0,099
сухой	5 (31,1)	11 (20,8)	0,76 / 0,384
влажный	11 (68,8)	34 (64,2)	0,115 / 0,735
Одышка при нагрузке	9 (56,3)	20 (37,7)	1,729 / 0,189
в покое	3 (18,8)	10 (18,9)	0,00 / 0,992
Боль в груди	8 (50,0)	9 (17,0)	7,216 / 0,008
слева	4 (25,0)	2 (3,8)	6,974 / 0,009
справа	2 (12,5)	4 (7,5)	0,38 / 0,538
без четкой локализации	2 (12,5)	3 (5,7)	0,855 / 0,356
Головная боль	1 (6,3)	4 (7,5)	0,031 / 0,861
Головокружение	1 (6,3)	8 (15,1)	0,848 / 0,358
Тошнота	0 (0,0)	2 (3,8)	0,622 / 0,431
Рвота	1 (6,3)	3 (5,7)	0,008 / 0,93
Температура	15 (93,8)	48 (90,6)	0,157 / 0,693
Отеки на ногах	5 (31,3)	3 (5,7)	7,852 / 0,006
Диарей	6 (37,5)	0 (0,0)	21,76 / 0,001

При анализе клинических стадий ВИЧ-инфекции на момент обращения в стационар было выявлено преобладание пациентов из основной группы в стадиях острой ВИЧ-инфекции со вторичными заболеваниями (2В) и субклинической 3 стадии – 75,0%, а больных в контрольной группе – 50,9% в стадиях вторичных заболеваний ($p > 0,05$).

Нами был рассчитан стаж ВИЧ-инфекции от момента его регистрации до дня обращения. В основной группе и в группе сравнения он составил по Ме 6 лет ($U = 414$; $p = 0,88$).

По результатам проведенных иммунологических исследований выявлено, что в группах сравнения отсутствуют статистически достоверные отличия, за исключением абсолютного количества CD4+ лимфоцитов, количество которых меньше в группе сравнения (по Ме 288 кл/мкл, в основной группе – 371 кл/мкл; $U = 270,0$;

$p = 0,02$), что соответствует клиническим стадиям ВИЧ-инфекции.

При обращении в медицинское учреждение в связи с жалобами более 80,0% больных с ВИЧ-инфекцией не принимали антиретровирусную терапию, что, возможно, и послужило причиной развития вторичных заболеваний ($p > 0,05$).

При поступлении в стационар состояние у пациентов было чаще средней степени тяжести у каждого второго, а тяжелое почти у каждого четвертого пациента в группах исследования ($p > 0,05$). Кожный покров был бледного цвета у 75,0% пациентов в основной группе, в группе сравнения у 52,8% ($p > 0,05$). При аускультации органов дыхания выслушивалось либо жесткое, либо жесткое ослабленное у пациентов в группах исследования. В редких случаях – везикулярное в группе сравнения ($p > 0,05$). При

аускультации органов средостения выслушивались тоны ясные, ритмичные более чем у 70,0% пациентов, а при пальпации органов брюшной полости безболезненность была диагностирована более чем у 60,0% больных в группах исследования. У половины пациентов в каждой группе выявлялось увеличение печени до 4 см от края реберной дуги ($p > 0,05$).

При поступлении в стационар температура тела у больных составляла по Ме 38,7 С в обеих группах ($U=404,0$; $p=0,78$). Частота дыхательных движений при поступлении (Ме 20 и 18 в минуту; $U=405,0$; $p=0,78$) и пульс на лучевой артерии (Ме 98 и 90; $U=305,5$; $p=0,09$) достоверно не отличались.

В общем анализе крови отмечалось значение гемоглобина по Ме в основной группе 100 г/л, в группе сравнения – 110 г/л ($U=387,0$; $p=0,598$). Уровень эритроцитов в группах исследования составлял $2,6 \times 10^{12}/л$ ($U=379,5$; $p=0,521$). Лейкоциты в основной группе составляли $9,5 \times 10^9/л$, в группе сравнения – $6,4 \times 10^9/л$. ($U=284,0$; $p=0,04$). Скорость оседания эритроцитов в обеих группах составила 42 мм/час ($U=391,5$; $p=0,644$).

В лейкоцитарной формуле и в биохимическом анализе крови значимых различий в группах исследования не выявлено ($p > 0,05$).

При проведении рентгенологического исследования органов грудной клетки были выявлены следующие изменения. Наличие инфильтративных изменений было выявлено у всех больных, как одно-, так и двустороннее ($p > 0,05$). Выявлено, что поражение средней доли справа гораздо чаще регистрировалось у пациентов в основной группе (43,8%; $p < 0,01$). Также у пациентов ПИН с внебольничными пневмониями в 56,3% регистрировались полости распада в легочной ткани ($p < 0,01$).

В обеих группах описывалось расширение корней легких за счет увеличения внутригрудных лимфатических узлов. У каждого четвертого пациента выявлялся гидроторакс.

При исследовании мокроты на вторичную микрофлору у пациентов ПИН с внебольничными пневмониями в 68,8% верифицировался *Staphylococcus aureus* ($p < 0,01$) (таблица 2). В группе контроля в мокроте выявлялась *Klebsiella pneumoniae* в 22,6% ($p < 0,05$).

Таблица 2

Данные бактериологического исследования мокроты у пациентов в группах исследования, абс (%)

Возбудитель	Основная группа (n=16)	Контрольная группа (n=53)	χ^2 / p
<i>Staphylococcus aureus</i>	11 (68,8)	6 (11,3)	21,83 / 0,001
<i>Pneumocystis jirovecii</i> + <i>Staphylococcus aureus</i>	1 (6,25)	1 (1,9)	0,831 / 0,362
<i>Escherichia coli</i> .	1 (6,25)	1 (1,9)	0,831 / 0,362
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0 (0,0)	12 (22,6)	4,385 / 0,037
<i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>Staphylococcus aureus</i>	0 (0,0)	1 (1,9)	0,306 / 0,58
<i>Haemophilus influenzae</i>	0 (0,0)	5 (9,4)	1,627 / 0,203
<i>Pneumocystis jirovecii</i> + не определенный	0 (0,0)	8 (15,1)	2,732 / 0,09
<i>Streptococcus viridans</i>	0 (0,0)	1 (1,9)	0,306 / 0,58
Не определенный	3 (18,8)	18 (34,0)	1,343 / 0,247

Преимущественно пациенты в обеих группах провели примерно одинаковое количество койко-дней в стационаре – 17 и 18 дней ($U=411,0$; $p=0,85$), а летальный исход наблюдался у 18,8% и 35,8% ($\chi^2=1,611$; $p=0,199$) в основной и контрольной группах соответственно.

Заключение

При исследовании пациентов с внебольничными пневмониями, являющихся ПИН, выявлены следующие отличия. Среди жалоб преобладали ломота в костях, мышцах, отсутствие аппетита, дискомфорт и боль в груди, чаще

слева, отеки на ногах и диарея. Эти пациенты поступают в стационар по СМП, что говорит о выраженности жалоб и тяжести их состояния. В общем анализе крови отмечались лейкоцитоз и лимфопения, а рентгенологически определялись полости распада, инфильтративные изменения в средней доли справа. В мокроте верифицировался *Staphylococcus aureus* у 68,8%.

Следовательно, при поступлении в стационар необходимо определить у пациента склонность к ПИН, что поможет в выборе тактики ведения и лечения пациента.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н., Авдеев С.Н. Пульмонология. Национальное руководство. Под ред. А.Г. Чучалина. М., 2016: 800.
2. Gebo KA, Moore RD, Keruly JC, Chaisson RE. Risk factors for pneumococcal disease in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis.* 1996; 173: 857–862.
3. Tumbarello M, Tacconelli E, de Gaetano Donati K, Ardito F, Pirroni T, Cauda R, et al. Bacterial pneumonia in HIV-infected patients: analysis of risk factors and prognostic indicators. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1998;18: 39–45.
4. Feikin DR, Feldman C, Schuchat A, Janoff EN. Global strategies to prevent bacterial pneumonia in adults with HIV disease. *Lancet Infect Dis.* 2004; 4: 445–455.
5. Зими́на В.Н., Астафьев А.В. Внебольничные пневмонии у взрослых больных ВИЧ-инфекцией: особенности течения и лечения, профилактика. *Пульмонология.* 2016; 4(26): 488-497.
6. Puro V, Serraino D, Piselli P, Boumis E, Petrosillo N, Angeletti C, et al. The epidemiology of AIDS associated recurrent bacterial pneumonia in Europe in the pre- and post-HAART periods [abstract 295]. In: *Program and abstracts of 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection (Chicago).* Alexandria, 2001: 131.

7. Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых. Под ред. А.Г. Чучалина, А.И. Синопальникова. М., 2005: 200.

8. Андросова Н.А., Быконя И.Н., Пудова А.Н. и др. Клинико-рентгенологические особенности пневмонии у наркоманов. *Вестник рентгенологии и кардиологии.* 2001; 2: 4-9.

9. Утешев Д.Б., Карабиненко А.А., Филатова Е.Н., Сторожаков Г.И. Инфекционные и септические осложнения у наркоманов. *Лечащий врач.* 2001; 1: 28-31.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Пузырева Лариса Владимировна, к.м.н., заведующий кафедрой инфекционных болезней Омского государственного медицинского университета, г. Омск.

644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.

Тел.: (3812) 532666.

E-mail: puzirevalv@mail.ru

Информация об авторах

Панева Марина Александровна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, эндокринологии Омского государственного медицинского университета, г. Омск.

644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.

Тел.: (3812) 359362.

E-mail: rector@omsk-osma.ru

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ ПРЕСЕПСИНА ПРИ ПНЕВМОНИИ И СЕПСИСЕ У БОЛЬНЫХ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

¹ Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

² Краевая клиническая больница, г. Барнаул

Титова Е.А.¹, Эйрих А.Р.², Титова З.А.¹, Жгут О.Г.²,

Иванова С.И.², Затеева Т.Н.², Петрова Д.В.², Реуцкая Е.М.²

Цель. Изучение маркера воспаления пресеписина для улучшения диагностики тяжелой пневмонии и сепсиса у больных на гемодиализе.

Материалы и методы. Обследованы 42 больных тяжелой пневмонией, сепсисом, хроническим гломерулонефритом и нефропатией в возрасте от 17 до 77 лет. Среди них были 18 пациентов, которые получали гемодиализ. Уровень пресеписина определяли количественно на иммунохемилюминесцентном анализаторе Pathfast (Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Япония).

Результаты. Уровень пресеписина при тяжелой пневмонии у больных на гемодиализе составил $4431,2 \pm 2448,41$ пг/мл. Уровень пресеписина при пневмогенном сепсисе у больных, получающих гемодиализ, был $7256,1 \pm 1547,14$ пг/мл. У больных хроническим гломерулонефритом, нефропатиями на гемодиализе пресеписин был $2204,0 \pm 240,75$ пг/мл. Уровни пресеписина у больных тяжелой пневмонией, пневмогенным сепсисом и у больных хроническим гломерулонефритом, нефропатией, которые получали гемодиализ, не различались. Пресеписин у больных пневмогенным сепсисом, которым проводили гемодиализ, был выше, чем у больных хроническим гломерулонефритом и нефропатией, получающих гемодиализ.

Заключение. Высокий уровень пресеписина отражает активность инфекционного процесса и/или влияние гемодиализа. Следует рассматривать возможную недооценку развития тяжелой пневмонии, сепсиса у больных на гемодиализе. Пневмогенный сепсис у больных, получающих гемодиализ, можно предполагать при трехкратном повышении уровня пресеписина по сравнению с исходным.

Ключевые слова: пресеписин, пневмония, сепсис, гемодиализ.

The research objective is to study presepsin as an inflammation marker to improve diagnosis of severe pneumonia and sepsis in patients on hemodialysis.

Materials and methods. 42 patients with severe pneumonia, sepsis, chronic glomerulonephritis and nephropathy aged from 17 to 77 years were examined. Among them, 18 patients received hemodialysis. Presepsin level was quantified on immunochemiluminiscent analyzer Pathfast (Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Japan).

Results. Presepsin level in hemodialysis patients with severe pneumonia was 4431.2 ± 2448.41 pg/ml. In hemodialysis patients with pneumogenic sepsis, presepsin was 7256.1 ± 1547.14 pg/ml. Presepsin in hemodialysis patients with chronic glomerulonephritis and nephropathy was 2204.0 ± 240.75 pg/ml. There was no difference between the presepsin level in patients with severe pneumonia, pneumogenic sepsis and hemodialysis patients with chronic glomerulonephritis and nephropathy. Presepsin in hemodialysis patients with pneumogenic sepsis was higher than in hemodialysis patients with chronic glomerulonephritis and nephropathy.

Conclusion. High presepsin level is an indication of an active infection process and/or an effect of hemodialysis. Possible underestimation of the progression of severe pneumonia and sepsis in hemodialysis patients should be taken into account. Pneumogenic sepsis in hemodialysis patient may be considered if presepsin level is three times higher than the original one.

Key words: presepsin, pneumonia, sepsis, hemodialysis.

Пресеписин (ПСП) используется как биомаркер бактериальной инфекции [1]. Известно, что ПСП выделяется почками и повышается при нарушении их функций [1, 2].

В то же время диагностика пневмонии и сепсиса у больных, получающих гемодиализ, в целом и в зависимости от определения биомаркеров вызывает трудности. Требуются дальнейшие исследования для определения роли ПСП в диагностике пневмонии, сепсиса у больных, получающих гемодиализ.

Цель исследования – изучение ПСП для повышения эффективности диагностики тяжелой

пневмонии и сепсиса у больных на гемодиализе. Для этого определяли уровень ПСП в группах: 1) больных пневмонией, сепсисом, которые получают гемодиализ, 2) пациентов, получающих гемодиализ, без инфекционных осложнений, 3) больных пневмонией, сепсисом.

Материалы и методы

Обследовано 42 больных. Пациенты находились на лечении в пульмонологическом отделении, отделении нефрологии, отделении реанимации и интенсивной терапии КГБУЗ «Краевая клиническая больница» в период с 2014 по 2018

год. Возраст больных – от 17 до 77 лет, средний возраст – 53,5±2,40 года (±m). Среди них было 25 мужчин (59,5%), женщин – 17 (40,5%). Все больные были разделены на 5 групп. Первую группу составили пациенты с тяжелой пневмонией (n=5, 11,9%), вторую группу – пневмогенным сепсисом (n=9, 21,4%), третью группу – хроническим гломерулонефритом (ХГН), нефропатией (n=4, 9,5%). Пациенты 1–3 групп получали гемодиализ. Пациентам с пневмогенным сепсисом (n=4, 9,5%) в связи с острым почечным повреждением применяли гемодиализ по неотложным показаниям. Четвертую и пятую группы составили пациенты с тяжелой пневмонией и пневмогенным сепсисом, которые не получали гемодиализ (n=13, 31,0% и n=11, 26,2%).

Уровень ПСП определяли количественно на иммунохемилюминесцентном анализаторе Pathfast (Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Япония). Результаты измерения

представлены в пикограммах на миллилитр, пг/мл. ПСП определяли при поступлении. Ведение больных осуществлялось в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и стандартами.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ Statistica V. 10.0. Для определения статистически значимых различий вычислялся U-критерий Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

Результаты и обсуждение

Уровень ПСП у больных тяжелой пневмонией и больных тяжелой пневмонией, получающих хронический гемодиализ, представлен в таблице 1. Уровень ПСП у больных тяжелой пневмонией было ниже, чем у больных тяжелой пневмонией, получающих хронический гемодиализ.

Таблица 1

ПСП у больных тяжелой пневмонией и тяжелой пневмонией, получающих хронический гемодиализ

Показатель	Больные тяжелой пневмонией (1)	Больные тяжелой пневмонией, получающие хронический гемодиализ (2)	p
	$\bar{X} \pm m$	$\bar{X} \pm m$	
ПСП при поступлении	362,6±76,29 n=13	4431,2±2448,41 n=5	1-2 p=0,010

Примечание: ПСП – пресепсин.

Уровень ПСП у больных пневмогенным сепсисом и больных пневмогенным сепсисом, получающих хронический гемодиализ, представлен в таблице 2. Уровень ПСП у больных

пневмогенным сепсисом был ниже, чем у больных пневмогенным сепсисом, получающих хронический гемодиализ.

Таблица 2

ПСП у больных пневмогенным сепсисом и пневмогенным сепсисом, получающих хронический гемодиализ

Показатель	Больные пневмогенным сепсисом (1)	Больные пневмогенным сепсисом, получающие хронический гемодиализ (2)	p
	$\bar{X} \pm m$	$\bar{X} \pm m$	
ПСП при поступлении	1415,6±297,83 n=11	7062,0±1046,08 n=5	1-2 p=0,002

ПСП у больных тяжелой пневмонией, пневмогенным сепсисом, ХГН и нефропатией, которым проводили гемодиализ (хронический и по неотложным показаниям), представлен в таблице 3. Уровень ПСП у больных тяжелой пневмонией в сравнении с больными пневмогенным сепсисом, ХГН и нефропатией, которым проводили гемодиализ (хронический и по неотложным показаниям), не различался. ПСП у больных пневмогенным сепсисом, которым проводили гемодиализ, был выше, чем у больных ХГН и нефропатией, получаю-

щих гемодиализ. Данные об уровне ПСП могут свидетельствовать о повышении уровня ПСП у больных с пневмогенным сепсисом, получающих гемодиализ, в сравнении с больными ХГН и нефропатией, получающими хронический гемодиализ.

ПСП у больных тяжелой пневмонией, пневмогенным сепсисом, ХГН и нефропатией, которым проводили только хронический гемодиализ, представлен в таблице 4. Уровень ПСП у больных тяжелой пневмонией в сравнении с больными пневмогенным сепсисом, ХГН

и нефропатией, которым проводили только хронический гемодиализ, не различался. ПСП у больных пневмогенным сепсисом, которым проводили только хронический гемодиализ, был выше, чем у больных ХГН и нефропатией, получающих хронический гемодиализ. Данные

об уровне ПСП могут свидетельствовать о повышении уровня ПСП у больных с пневмогенным сепсисом, получающих хронический гемодиализ, в сравнении с больными ХГН и нефропатией, получающими хронический гемодиализ.

Таблица 3

ПСП у больных тяжелой пневмонией и пневмогенным сепсисом, получающих гемодиализ, в сравнении с больными ХГН и нефропатией

Показатель	Больные тяжелой пневмонией, получающие гемодиализ (1)	Больные пневмогенным сепсисом, получающие гемодиализ (2)	Больные ХГН и нефропатией, получающие гемодиализ (3)	p		
	$\bar{X} \pm m$	$\bar{X} \pm m$		1-2	1-3	2-3
ПСП при поступлении	4431,2±2448,41 n=5	7256,1±1547,14 n=9	2204,0±240,75 n=4	p=0,142	p=0,713	p=0,037

Таблица 4

ПСП у больных тяжелой пневмонией и пневмогенным сепсисом, получающих хронический гемодиализ, в сравнении с больными ХГН и нефропатией

Показатель	Больные тяжелой пневмонией, получающие хронический гемодиализ (1)	Больные пневмогенным сепсисом, получающие хронический гемодиализ (2)	Больные ХГН и нефропатией, получающие хронический гемодиализ (3)	p		
	$\bar{X} \pm m$	$\bar{X} \pm m$		1-2	1-3	2-3
ПСП при поступлении	4431,2±2448,41 n=5	7062,0±1046,08 n=5	2204,0±240,76 n=4	p=0,144	p=0,711	p=0,019

Уровень ПСП у больных пневмогенным сепсисом, которым проводили хронический гемодиализ и гемодиализ по неотложным показаниям, не отличался от уровня ПСП у больных пневмогенным сепсисом, получающих только хронический гемодиализ (p=0,841).

Получены данные о более высоком уровне ПСП у больных тяжелой пневмонией и пневмогенным сепсисом, получающих хронический гемодиализ, в сравнении с тяжелой пневмонией и пневмогенным сепсисом. Эти данные могут свидетельствовать о влиянии хронического гемодиализа на уровень ПСП при тяжелой пневмонии и пневмогенном сепсисе.

Данные литературы об изменении уровня ПСП у больных пневмонией, пневмогенным сепсисом при хроническом гемодиализе ограничены.

Известно о повышении уровня ПСП при сепсисе и остром почечном повреждении (ОПП) до 1523 (293–16764) пг/мл [1].

Nakamura Y. и соавт. изучали ПСП у пациентов без ОПП и с ОПП, без сепсиса и с сепсисом

[3]. Авторы определили, что медианное значение ПСП увеличивается при увеличении степени тяжести ОПП в группах септических больных и без сепсиса. Пограничный уровень ПСП в группе без ОПП составил 670 пг/мл, у больных с ОПП уровень ПСП был выше на 864 пг/мл. Исследователи сделали вывод, что уровень ПСП может использоваться для определения сепсиса у пациентов с менее тяжелыми формами ОПП. Однако при значительном снижении функции почек ПСП может быть ненадежен.

В исследовании Takahashi G. и соавт. определяли пограничный уровень ПСП для диагностики сепсиса при ОПП, который выявляли с помощью различных индикаторов [4]. При ОПП, определяемом с помощью липокалина, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (NGAL), пограничный уровень ПСП составил 828 пг/мл.

В нашем исследовании получены данные, которые свидетельствуют о повышении уровня ПСП у больных пневмогенным сепсисом, получающих гемодиализ или только хронический

гемодиализ, в сравнении с пациентами, получающими гемодиализ, но не имеющими инфекционных осложнений.

В исследовании Nagata T. и соавт. были определены уровни ПСП у больных со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в зависимости от стадии хронической болезни почек (ХБП, KDIGO, 2012) и у больных, получающих хронический гемодиализ с анурией (при исключении больных с инфекцией, раком, заболеваниями печени, аутоиммунными нарушениями, применяющих стероиды и иммунодепрессанты) [5]. При снижении СКФ и отсутствии инфекции уровни ПСП повышались в зависимости от стадии ХБП, максимально до 251,0 (213–297,5) пг/мл при пятой стадии ХБП. Медианное значение ПСП у пациентов, получающих гемодиализ, составило 1160,0 (1070,0–1400,0) пг/мл. После получения этих результатов у пациентов, получающих гемодиализ, измеряли уровень ПСП перед, сразу после и через 2 дня после гемодиализа. Уровень ПСП уменьшился с 1510 (1280–1670) пг/мл до 753 (542–1210) пг/мл после гемодиализа. Результаты, полученные авторами, позволили предположить, что ПСП фильтруется при гемодиализе. Повышение ПСП у пациентов, получающих гемодиализ, обусловлено снижением клиренса и/или увеличением выработки ПСП.

Выводы:

1. Уровень пресепсина при пневмонии, пневмогенном сепсисе у больных, получающих гемодиализ, составил 5469,5±2862,58 пг/мл и 7256,1±1547,14 пг/мл соответственно. У больных хроническим гломерулонефритом, нефропатиями на гемодиализе пресепсин был 2204,0±240,75 пг/мл. Высокий уровень пресепсина отражает активность инфекционного процесса и/или влияние гемодиализа.

2. Уровни пресепсина у больных тяжелой пневмонией, пневмогенным сепсисом и больных хроническим гломерулонефритом, нефропатией, которые получали гемодиализ, не различались. В связи с чем можно предполагать недооценку развития тяжелой пневмонии, сепсиса у больных на гемодиализе.

3. Пневмогенный сепсис у больных, получающих гемодиализ, можно предполагать при трехкратном повышении уровня пресепсина по сравнению с исходным.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Вельков В.В. *Использование биомаркера «Пресепсин» для ранней и высокоспецифической диагностики сепсиса. Клинические рекомендации.* М., 2014. Доступно по: <http://www.fedlab.ru/upload/medialibrary/e5e/kochetov-ag.-klin-rek.->

kld.-presepsin_-dek-2014.pdf. Ссылка активна на 26.12.2018.

2. Saito J, Hashiba E, Kushikata T, Mikami A, Hirota K. Changes in presepsin concentrations in surgical patients with end-stage kidney disease undergoing living kidney transplantation: a pilot study. *J Anesth.* 2016; 30 (1): 174-177. DOI: 10.1007/s00540-015-2065-1.

3. Nakamura Y, Ishikura H, Nishida T, Kawano Y, Yuge R, Ichiki R, Murai A. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in patients with or without acute kidney injury. *BMC Anesthesiology.* 2014. 14:88. DOI: 10.1186/1471-2253-14-88.

4. Takahashi G, Shibata S, Fukui Y, Okamura Y, Inoue Y. Diagnostic accuracy of procalcitonin and presepsin for infectious disease in patients with acute kidney injury. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.* 2016. 86 (2): 205-210. DOI:10.1016/j.diagmicrobio.2016.07.015.

5. Nagata T, Yasuda Y, Ando M, Abe T, Katsuno T, Kato S, Tsuboi N, Matsuo S, Maruyama S. Clinical impact of kidney function on presepsin levels. *PLoS One.* 2015. 10(6). DOI:10.1371/journal.pone.0129159.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Титова Елена Александровна, д.м.н., профессор кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул. 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40. Тел.: (3852) 366091. E-mail: tea6419@yandex.ru

Информация об авторах

Эйрих Андрей Рудольфович, заведующий лабораторией экспресс-диагностики Краевой клинической больницы, г. Барнаул. 656024, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1. Тел.: (3852) 689989. E-mail: areyrih@mail.ru

Титова Зоя Александровна, к.м.н., доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и клинической фармакологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул. 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40. Тел.: (3852) 366091. E-mail: zoy.t22@yandex.ru

Жгут Ольга Георгиевна, к.м.н., заведующий отделением нефрологии Краевой клинической больницы, г. Барнаул. 656024, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1. Тел.: (3852) 689872. E-mail: zhgut_olga@mail.ru

Иванова Светлана Александровна, врач высшей категории отделения нефрологии Краевой клинической больницы, г. Барнаул.
656024, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1.
Тел.: (3852) 689872.
E-mail: hospital@hospital.e4u.ru

Затеева Татьяна Николаевна, врач высшей категории отделения нефрологии Краевой клинической больницы, г. Барнаул.
656024, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1.
Тел.: (3852) 689872.
E-mail: hospital@hospital.e4u.ru

Петрова Дина Владимировна, к.м.н., заведующий отделением пульмонологии Краевой клинической больницы, г. Барнаул.
656024, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1.
Тел.: (3852) 689684.
E-mail: dinapetrova05@mail.ru

Реуцкая Елена Михайловна, заместитель главного врача по медицинской части Краевой клинической больницы, г. Барнаул.
656024, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1.
Тел.: (3852) 689812.
E-mail: hospital@hospital.e4u.ru

ТРЕБОВАНИЯ К ПУБЛИКАЦИЯМ В НАУЧНОМ ЖУРНАЛЕ «БЮЛЛЕТЕНЬ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ»

Научный журнал «Бюллетень медицинской науки» публикует оригинальные исследования, описания клинических случаев, научные обзоры, дискуссии. Тематика всех разделов отражает медицинскую направленность.

Редакция журнала «Бюллетень медицинской науки» при получении, оформлении и публикации статей руководствуется положениями «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы». К печати принимаются материалы, оформленные в соответствии с этими требованиями.

ОСНОВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ:

1. Статья должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа, экспертным заключением (по требованию редакции) и визой научного руководителя.

2. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа, весь текст – через двойной интервал, ширина полей 2,5-3 см. В редакцию необходимо присылать два экземпляра.

3. В начале 1-й страницы пишутся инициалы и фамилии всех авторов, название статьи, учреждение, где была выполнена работа. На последней странице основного текста должны стоять подписи всех авторов. На отдельной странице нужно указать фамилию, полное имя, отчество всех авторов статьи, а также полный адрес, телефоны и E-mail (при наличии) автора, с которым редакция будет вести диалог. Для удобства на этой же странице указывается название статьи.

4. Объем оригинальной статьи должен составлять от 12 до 18 тысяч знаков с пробелами. Количество рисунков и таблиц должно соответствовать объему представляемой информации, по принципу «необходимо и достаточно». Данные, представленные в таблицах, не должны дублировать данные рисунков и текста и наоборот.

5. К статье необходимо приложить резюме на русском и английском языках, каждое – на отдельной странице, размером примерно 0,5 страницы машинописи, в начале которого полностью повторить фамилии и инициалы авторов и название материала. В конце резюме с красной строки нужно указать 3-5 ключевых слов или выражений.

6. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена авторами. Изложение материала должно быть ясным, без длинных введений и повторений. В работе должна использоваться международная система единиц СИ. Если исследование выполнялось на приборах, дающих показатели в других единицах, необходимо последние перевести в систему СИ

с указанием в разделе «Материал и методы» коэффициента пересчета либо компьютерной программы, в которой этот пересчет производился.

7. Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Аббревиатуры включаются в текст лишь после их первого упоминания с полной расшифровкой: например – хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). В аббревиатурах использовать заглавные буквы.

8. Специальные термины приводятся в русской транскрипции. Химические формулы и дозы визируются автором на полях. Математические формулы желательнее готовить в специализированных математических компьютерных программах или редакторах формул типа «Equation».

9. Рисунки должны быть четкими, фотографии – контрастными. На обороте каждой иллюстрации простым карандашом без нажима указывается ФИО первого автора, первые два слова из названия статьи, номер рисунка, обозначается верх и низ рисунка словами «верх» и «низ» в соответствующих местах. Подписанные подписи даются на отдельном листе с обозначением фамилии автора и названия статьи, с указанием номера рисунка, с объяснением значений всех кривых, букв, цифр и других условных обозначений. Особые требования автора по размещению рисунков учитываются при верстке при их обозначении в макете.

10. Таблицы должны быть наглядными, иметь название, порядковый номер, заголовки должны точно соответствовать содержанию граф. На каждую таблицу должна быть ссылка в статье. Оформляются таблицы аналогично рисункам.

11. Статьи с оригинальными исследованиями должны содержать следующие разделы, четко разграниченные между собой: 1. «Введение», 2. «Цель исследования»; 3. «Материал и методы»; 4. «Результаты»; 5. «Обсуждение»; 6. «Выводы» или «Заключение». Возможно объединение 4-го и 5-го разделов в один, т. е. «Результаты и обсуждение». Во «Введении» приводится краткое изложение сути проблемы. «Цель (и) работы» содержит 2-3 предложения, ясно и четко ее формулирующие. Возможно использование дробления цели на задачи. В этом случае раздел обозначают как «Цели и задачи». «Материал и методы» включает в себя подробное изложение методик исследования, аппаратуры, на которой оно проводилось, количество и характеристику пациентов с разбивкой их по полу и возрасту, с указанием средних величин. Обязательно указывается принцип разбивки на группы пациентов, а также дизайн

исследования. Если исследование было рандомизированным, указывается принцип рандомизации. Данный раздел должен содержать максимальную информацию, что необходимо для последующего возможного воспроизведения результатов другими исследователями, сравнения результатов аналогичных исследований и возможного включения данных статьи в мета-анализ. В конце раздела «Материал и методы» выделяется подраздел «Обработка данных», в котором подробно указывается, какими методами обработки данных пользовался автор. Средние величины приводятся в виде $M \pm a$, где M – среднее арифметическое, a – среднеквадратичное отклонение. В тексте статьи и в таблицах при указании достоверности желательно приводить полное значение p ($p=...$, а не $p<...$). Коэффициенты корреляции приводить только с указанием их достоверности, т.е. со значением p , например ($r=0,435$; $p=0,006$).

12. Список литературы должен быть напечатан на отдельном листе, каждый источник с новой строки под порядковым номером. Нумерация осуществляется по мере цитирования их в статье. Оформление списка литературы осуществляется в соответствии с требованиями Ванкуверского стиля. За правильность приведенных в литературном списке данных ответственность несет автор.

Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции.

13. Текст следует дублировать в электронном виде в текстовом редакторе Word (текст набирается без абзацных отступов, без переносов) присылать на CD-диске и (или) E-mail редакции с отметкой «Для «Медицинского обозрения». Каждый рисунок / фото формировать отдельным файлом с расширением .tif или .jpeg, с разрешением не менее 300 dpi. Таблицы и диаграммы необходимо дублировать дополнительно в формате Excel, название файла должно быть одноименное с основным файлом формата Word.

14. Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование присланных статей. Рецензии на статьи будут отправлены авторам при наличии письменного запроса.

15. За опубликование рукописей аспирантов плата не взимается. Статьи, оформленные не в соответствии с настоящими требованиями, рассматриваться не будут, присланные рукописи обратно не возвращаются.

Контактные данные редакции:

656038, РФ, Алтайский край, Барнаул,

пр. Ленина, 40, кабинет 220.

Телефон: +7(3852) 566869.

E-mail: bmn@agmu.ru www.bmn.asmu.ru