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
Редакционная коллегия
Брико Николай Иванович
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор
Воевода Михаил Иванович
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор
Дыгай Александр Михайлович
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор
Злобин Владимир Игоревич
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор
Лобзин Юрий Владимирович
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор
Мадонов Павел Геннадьевич
доктор медицинских наук, профессор
Онищенко Геннадий Григорьевич
академик РАН, 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
Ответственный за перевод
Широкова Валерия Олеговна
Корректор
Буянкина Татьяна Викторовна

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
Shoikhet Yakov Nahmanovich
Corresponding member of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor
Bryukhanov Valery Mikhailovich
Doctor of Medical Sciences, Professor
Kolyado Vladimir Borisovich
Doctor of Medical Sciences, Professor
Lukyanenko Natalya Valentinovna
Doctor of Medical Sciences, Professor
Editorial board
Briko Nikolai Ivanovich
Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor
Voeyvoda Mikhail Ivanovich
Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor
Dygai Aleksandr Mikhailovich
Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor
Zlobin Vladimir Igorevich
Academician of the RAS, 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
Onishchenko Gennady Grigoryevich
Academician of the RAS, 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
Responsible for translation
Shirokova Valeriya Olegovna
Proof-reader
Buyankina Tatyana Viktorovna

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 1/8. Усл. печ. л. 10.
Заказ 177. Тираж 500 экземпляров.
Цена свободная.

СОДЕРЖАНИЕ

Науки о здоровье

Влияние минеральной воды на течение экспериментальной гастропатии
Онищенко Г.Г., Рахманин Ю.А., Салдан И.П. 3

Опыт работы научной лаборатории эколого-гигиенического профиля по проведению аккредитации на соответствие ГОСТ ИСО/МЭК 17025-2009 «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий»
Баландович Б.А., Красиков А.А., Тулин Н.Ю., Мазко О.Н., Макарова О.Г., Баландович К.Б., Щекочихина Р.О. 7

Превентивные мероприятия в отношении клещевого вирусного энцефалита среди взрослого населения СФО
Широкоступ С.В., Лукьяненко Н.В. 11

Оценка иммунизации против пневмококковой инфекции детей до 5 лет г. Барнаула вне календаря профилактических прививок
Козянова Ю.А., Сафьянова Т.В. 16

Фундаментальная медицина

Биохимические маркеры повреждения почечных тканей при экспериментальном оксалатном нефролитиазе
Якушев Н.Н., Мадонов П.Г., Атабаева О.Ш. 19

Морфофункциональная характеристика тучноклеточной популяции печени белых крыс при глубокой иммерсионной гипотермии (экспериментальное исследование)
Долгатов А.Ю., Бобров И.П., Лепилов А.В., Крючкова Н.Г., Алымова А.А., Лушникова Е.Л., Молодых О.П. ... 24

Роль острой гипоксической гипоксии в повышении концентрации компонентов амниотической жидкости у крольчих на поздних сроках беременности
Сузопов Е.В., Поповцева А.В., Лытарь И.А., Кинан Л.А., Кореновский Ю.В. 29

Эффективность использования сочетанного витаминного комплекса: витамин Д и витамин К (обзор литературы)
Костюченко Л.А., Харитонова Н.С., Вдовин В.М. 33

Связь биологических и сезонных факторов с показателями количества и активности тромбоцитов при физиологической беременности в условиях Алтайского края
Мальцева А.Е. 41

Клиническая медицина

Клинико-динамические механизмы инициального периода подтипа шизофрении с ведущим негативным симптомокомплексом
Бохан Н.А., Семке А.В., Корнетова Е.Г., Корнетов А.Н., Гончарова А.А., Мальцева Ю.Л. 46

Тромботические события и состояние тромботической готовности у пациентов с ишемической болезнью сердца
Елыкомов В.А., Номоконова Е.А., Ефремушкина А.А. 53

Динамика состояния высших психических функций при различных видах анестезии хирургической реконструкции сонных артерий по поводу атеросклеротической окклюзии
Шмелев В.В., Неймарк М.И., Рахмонов А.А. 58

АПС-резистентность на фоне коморбидных состояний как возможный предиктор ВТЭО у носительниц мутации фактор V лейден во время беременности
Николаева М.Г., Момот А.П., Молчанов А.В. 63

Аутоиммунный тиреоидит у больных с хроническим гепатитом С
Никонорова М.А., Лубская Н.С., Волчкова Е.В., Матрос О.И. 72

Возможности отдельных серологических тестов в диагностике нейросифилиса
Пронькина Е.В., Иванова Ю.А., Казанцев И.В., Эйрих А.Р., Подгурский Г.М. 77

Ликворный уровень фактора некроза опухоли альфа как прогностический биомаркер частоты обострений рассеянного склероза
Смагина И.В., Ельчанинова С.А., Палащенко А.С., Переверзева О.В. 81

Требования к публикациям в научном журнале «Бюллетень медицинской науки» 85

УДК 615.327:616.33-002.44

ВЛИЯНИЕ МИНЕРАЛЬНОЙ ВОДЫ НА ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГАСТРОПАТИИ

[1] НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина, г. Москва
[2] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, г. Москва
[3] Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Онищенко Г.Г. [2], Рахманин Ю.А. [1], Салдан И.П. [3]

Исследование проводилось на двух группах самцов крыс сток Вистар: контрольной (моделирование язвенной болезни желудка) и подопытной (моделирование язвенной болезни желудка + профилактическое семидневное применение в качестве питья в свободном доступе минеральной воды). Крыс подвергали эвтаназии, желудки извлекали и производили оценку эффективности гастропротекторного действия путем макро- и микроскопического исследования.
Результаты исследования показали, что у животных, которые получали минеральную воду, по сравнению с контролем заболевания в 3,3 раза уменьшилось количество эрозий слизистой оболочки желудка и Индекс Паулса, в 2,5 раза уменьшилась плотность воспалительного инфильтрата и в 1,3 раза увеличилась толщина слизистой оболочки желудка.
Таким образом, семидневное употребление минеральной воды в качестве питья в свободном доступе сопровождается значительным облегчением протекания экспериментальной «индометациновой» язвы у крыс.
Ключевые слова: *минеральная вода, экспериментальная гастропатия, профилактика.*

The study was carried out in two groups of male Wistar rats: control (modeling of peptic ulcer disease) and experimental (modeling gastric ulcer + prophylactic seven-day use as a drink in free access to mineral water). The rats were euthanized, the stomachs extracted and the effectiveness of the gastroprotective action by macro and microscopic examination was evaluated.
The results of the study showed that in animals that received mineral water, as compared to the control of the disease, the amount of erosions of the gastric mucosa and the Pauls Index decreased by 3.3 times, the density of the inflammatory infiltrate decreased by 2.5 times and in 1.3 the thickness of the mucous membrane of the stomach increased.
Thus, the seven-day use of mineral water as a drink in free access is accompanied by a significant simplification of the experimental «indomethacin» ulcer in rats.
Key words: *mineral water, experimental gastropathy, prophylaxis.*

Гастриты и язвенная болезнь желудка продолжают оставаться одними из наиболее распространенных патологий желудочно-кишечного тракта [1]. Современная медицина значительно продвинулась в своих возможностях в лечении и профилактике гастропатий. Существует целый ряд эффективных лекарственных препаратов с доказанной антиульцерогенной активностью. Их применение в соответствии с общепризнанными схемами назначения позволяет добиваться серьезных успехов в терапии гастритов и язвы желудка [2].

В то же время очевидно, что высокую актуальность в области немедикаментозного сопровождения таких больных имеют вопросы гигиены питания и питья. Научно-обоснованное использование специальных режимов питья может способствовать отсрочиванию рецидивов гастропатий и общему повышению качества жизни больных. В этом контексте пристальное внимание врачей-гигиенистов продолжают привлекать минеральные и лечебно-столовые воды [3]. Изучение их антиульцерогенных свойств может внести существенный вклад в развитие медицинской профилактики и реабилитологии больных с язвенной болезнью желудка и гастритами.

Алтайский край в силу своего уникального природного многообразия биоресурсов обладает многочисленными источниками минеральных вод, которые могут потенциально использоваться в гастроэнтерологии. Нас заинтересовало изучение влияния минеральной воды, добываемой из скважин в Алтайском крае, на течение экспериментальной гастропатии у животных, что и явилось целью настоящего исследования.

Материал и методы

Исследование проводилось на 20 самцах крыс сток Вистар возрастом 2-3 месяца и массой 250-280 г, разделенных поровну на две группы: контрольную (моделирование язвенной болезни желудка) и подопытную (моделирование язвенной болезни желудка + профилактическое семидневное применение в качестве питья в сво-

бодном доступе минеральной воды, добываемой на территории Алтайского края (далее – минеральная вода)). Животных содержали в стандартных условиях. Исследования выполняли с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

В качестве язвообразующего фактора использовали нестероидный противовоспалительный препарат индометацин. Модель индометацинового повреждения желудка крыс воспроизводили путем однократного внутрижелудочного введения индометацина в дозе 60 мг/кг в 1 мл физиологического раствора. Животным контрольной группы до введения индометацина в течение 7 дней внутрижелудочно вводили 1 мл дистиллированной воды. Животные подопытной группы в аналогичных условиях в течение 7 дней получали в свободном доступе в виде питья минеральную воду. Через 6 часов после введения язвообразующего фактора крыс подвергали эвтаназии, желудки извлекали, промывали в дистиллированной воде, материал фиксировали в растворе 10% нейтрального формалина и производили оценку эффективности гастропротекторного действия путем макро- и микроскопического исследования.

Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином. Гистохимическое выявление нейтральных мукополисахаридов осуществляли с помощью ШИК-реакции, кислые мукополисахариды выявляли при помощи окраски альциановым синим (pH-2,5). Плотность воспалительного инфильтрата подсчитывали в 1 мм^2 при помощи окулярной сетки Автандилова Г.Г. Морфометрические измерения слизистой оболочки желудка (СОЖ) осуществляли при помощи морфометрической программы Image Tool 3.0. Индекс Паулса высчитывали путем перемножения среднего числа деструкций в желудке на одно животное на процент поражений в группе и деления на 100%.

Статистический анализ проводили при помощи программы Statistica 6.0. Результаты представлены в виде среднего значения (M) и стандартной ошибки среднего (±m). Статистическую обработку результатов проводили с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Различия считались достоверными при значении коэффициента достоверности $p<0,05$ [4].

Результаты и обсуждение

Результаты проведенного морфологического исследования показали, что у животных контрольной группы в слизистой оболочке желудка (СОЖ) наблюдались явления выраженного эрозивного гастрита. При макроскопическом исследовании поверхность СОЖ выглядела бугристой с отчетливо различимыми деструктивными изменениями в виде пылевидных кровоизлияний, поверхностных эрозий, точечных и полосовидных язв и явления гиперемии. Деструктивные изменения выявлены у всех 10 экспериментальных животных контрольной группы. Количество язв и эрозий в желудке варьировало в диапазоне от 8 до 17, в среднем составляя 13,0±1,6. Индекс Паулса равнялся 13.

По результатам микроскопического исследования установлено, что СОЖ выглядела атрофичной, железистый и покровно-ямочный эпителий находился в состоянии дистрофии. Толщина СОЖ составила 285,9±10,3 мкм. При гистохимическом исследовании по методу ШИК столбчатый эпителий поверхностных отделов СОЖ давал слабую реакцию на нейтральные мукополисахариды. При этом кислые мукополисахариды были слабо выражены в клетках глубоких отделах желудочных ямок. Некротические изменения в язвенных дефектах достигали мышечного слоя. Дно язв было представлено фибрином и гнойно-некротическими массами (рисунок 1). Плотность воспалительного инфильтрата в подслизистом слое составила 4704,0±313,3 клетки в 1 мм^2. Воспалительный инфильтрат представлен лимфоцитами, плазматическими клетками и большим количеством нейтрофилов.

На этом фоне у животных, которые получали минеральную воду, макроскопически СОЖ на большинстве участков выглядела ровной и гладкой, на некоторых участках определяются слабо выраженные деструктивные изменения в виде пылевидных кровоизлияний и мелких точечных эрозий. Такие деструктивные изменения выявлены у всех 10 животных подопытной группы. Количество эрозий составило от 2 до 8, в среднем – 4,0±0,9, что было в 3,3 раза меньше, чем в контроле заболевания ($p<0,001$). Индекс Паулса аналогичным образом снижался относительно контрольной группы и составил 4 ($p<0,001$).

При микроскопическом исследовании в СОЖ крыс подопытной группы определялись признаки незначительной атрофии (рисунок 2). Толщина СОЖ увеличилась относительно контроля заболевания в 1,3 раза и составила 358,9±10,8 мкм ($p<0,01$). При гистохимическом исследовании по методу ШИК столбчатый эпителий поверхностных отделов СОЖ давал очаговую выраженную реакцию на нейтральные мукополисахариды. Кислые мукополисахариды умеренно определялись в клетках глубоких отделов желудочных ямок. В подслизистом слое наблюдались явления слабо выраженного воспаления. Плотность воспалительного инфильтрата подслизистого слоя у животных подопытной группы была в 2,5 раза меньше, чем в контроле заболевания, составляя 1872,0±225,7 мм^2 ($p<0,001$).

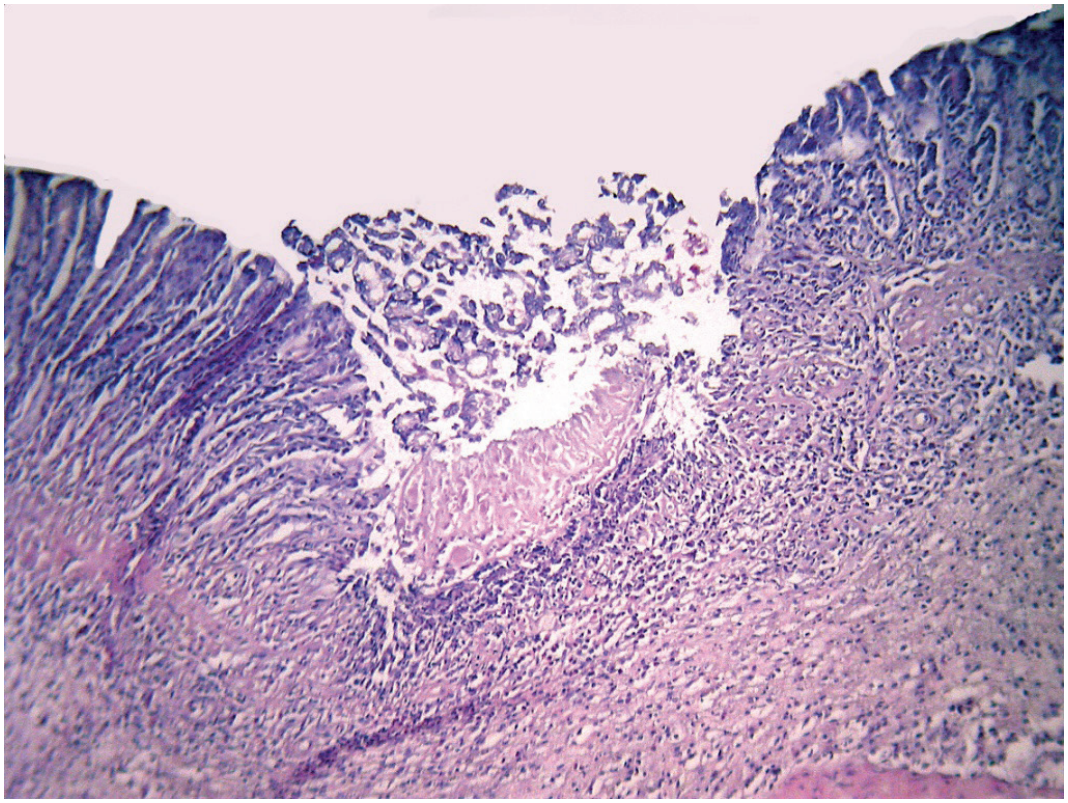


Рисунок 1 – Поверхностная эрозия в СОЖ крысы при воздействии индометацина. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение х 100.

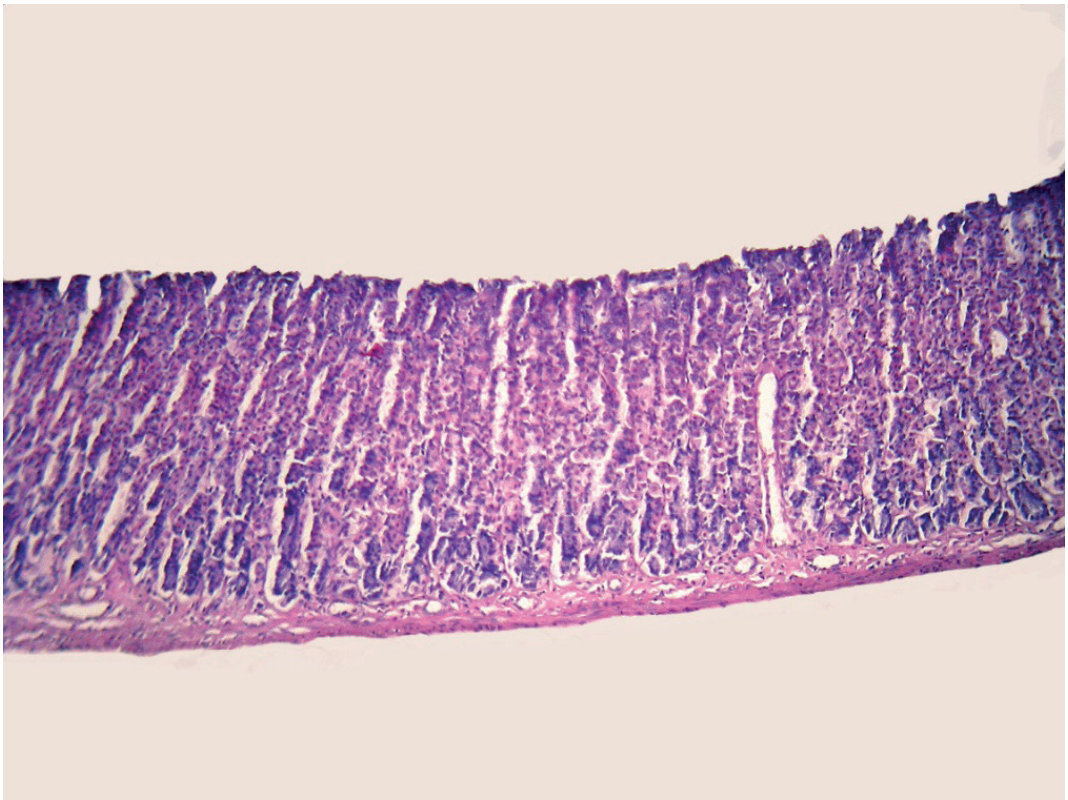


Рисунок 2 - Признаки атрофии и отсутствие эорзий при применении минеральной воды. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение х 100.

Таким образом, в ходе проведенного исследования установлено выраженное гастропротекторное действие, оказываемое минеральной водой при ее потреблении в качестве питья в свободном доступе при экспериментальной «индометациновой» язве. Об этом свидетель-

ствовало значительное снижение числа и агрессивности эрозий СОЖ, уменьшение плотности воспалительного инфильтрата и увеличение толщины СОЖ крыс по сравнению с контролем заболевания.

Как известно, индометацин – это нестероидное противовоспалительное средство, в основе механизма фармакологической активности которого лежит способность ингибировать циклооксигеназу и нарушать синтез простагландинов, в том числе – так называемых гастропротекторных простагландинов, которые регулируют синтез защитной слизи в желудке. Под его влиянием в желудке ослабляется синтез защитной слизи, что ведет к повреждению СОЖ соляной кислотой, вырабатываемой в желудке, и таким образом развивается язвенное поражение желудка [5]. По данным производителя, вода является хлоридно-сульфатной кальциево-магниево-натриевой с минерализацией 4,5 – 6,5 г/л. Особо отмечается высокое содержание катионов Mg^{2+}. Не исключено, что хотя бы отчасти этим и можно объяснить высокую гастропротекторную активность воды, выявленную в наших экспериментах. Хорошо известно, что ионы магния в желудке нейтрализуют соляную кислоту, ослабляя тем самым ее агрессивное влияние на СОЖ. Добавим, что схожие результаты, касающиеся антиульцерогенного действия солей магния, были получены и другими исследователями [6].

Заключение

Семидневное употребление минеральной воды в качестве питья в свободном доступе сопровождается значительным облегчением протекания экспериментальной «индометациновой» язвы у крыс, о чем свидетельствовало значительное снижение числа и агрессивности эрозий СОЖ, уменьшение плотности воспалительного инфильтрата и увеличение толщины СОЖ.

Список литературы

1. Graham D.Y. History of Helicobacter pylori, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. World J Gastroenterol. 2014; 20(18):5191-204. doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5191.

2. Oshima T., Miwa H. Potent Potassium-competitive Acid Blockers: A New Era for the Treatment of Acid-related Diseases. J Neurogastroenterol Motil. 2018; 24(3):334-344. doi: 10.5056/jnm18029.

3. Razumov A.N., Surkov N.V., Frolkov V.K., Ziniakov N.T. Therapeutic and preventive effects of sulfate-chloride-sodium mineral water in experimental peptic ulcer. Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult. 2009;(3):22-5.

4. Хафазиянова Р.Х., Бурыкин И.М., Алеева Г.Н. Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии. Казань: Медицина; 2006.

5. Усманова Ш.Э., Якубов А.В. Взаимоотношения некоторых агрессивно-протективных факторов в слизистой желудка при индометацин-индуцированной гастропатии и пути ее коррекции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(S2):120.

6. Adewoye E.O., Salami A.T. Anti-ulcerogenic mechanism of magnesium in indomethacin induced gastric ulcer in rats. Niger J Physiol Sci. 2013;28(2):193-9.

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

Онищенко Геннадий Григорьевич, д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой экологии человека и гигиены окружающей среды Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, г. Москва.
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Тел.: (499) 248-05-53.
E-mail: rektorat@sechenov.ru
Рахманин Юрий Анатольевич, д.м.н., профессор, академик РАН, директор научно-исследовательского института экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина, г. Москва.
119121, г. Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр.1.
Тел.: (495) 5406171.
E-mail: info@sysin.ru

УДК 614.3/614.7: 658.56

ОПЫТ РАБОТЫ НАУЧНОЙ ЛАБОРАТОРИИ ЭКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ПО ПРОВЕДЕНИЮ АККРЕДИТАЦИИ НА СООТВЕТСТВИЕ ГОСТ ИСО/МЭК 17025-2009 «ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ К КОМПЕТЕНТНОСТИ ИСПЫТАТЕЛЬНЫХ И КАЛИБРОВОЧНЫХ ЛАБОРАТОРИЙ»

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул
ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Алтайском крае», г. Барнаул

Баландович Б.А., Красиков А.А., Тулин Н.Ю., Мазко О.Н., Макарова О.Г., Баландович К.Б., Щекочихина Р.О.

В статье представлен анализ подготовки лаборатории гигиенического мониторинга условий труда института гигиены труда и промышленной экологии АГМУ к проведению процедуры аккредитации в Национальной системе аккредитации на соответствие межгосударственному стандарту ГОСТ ИСО/МЭК 17025-2009 «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий». Особое внимание уделяется процедуре внедрения методик исследования физических, химических и радиационных факторов окружающей и производственной среды как ключевой составляющей успешного проведения аккредитации испытательной лаборатории, а также необходимости интеграции системы менеджмента качества научной лаборатории эколого-гигиенического профиля в общую систему управления качеством университета.
Ключевые слова: *аккредитация, испытательная лаборатория, система менеджмента качества, методики выполнения измерений, внутрилабораторный контроль, межлабораторные сличительные испытания.*

The article presents the analysis of the preparation of the laboratory for hygienic monitoring of the working conditions of the Institute of Occupational Health and Industrial Ecology of the Azerbaijan State Medical University for the accreditation procedure in the National Accreditation System for compliance with the interstate standard GOST ISO / IEC 17025-2009 "General requirements for the competence of test and calibration laboratories". Particular attention is paid to the procedure for introducing methods for studying the physical, chemical and radiation factors of the environment and the production environment as a key component of the successful accreditation of the testing laboratory, as well as the need to integrate the quality management system of the scientific laboratory of the ecological and hygienic profile into the overall quality management system of the university.
Key words: *accreditation, testing laboratory, quality management system, methods for performing measurements, in-laboratory testing, interlaboratory test trials.*

Федеральный закон №412-ФЗ от 28.12.2013 г. «Об аккредитации в национальной системе аккредитации» регулирует необходимость проведения исследований лабораториями различного профиля, в том числе и научными, на высоком профессиональном уровне, гарантирующем получение достоверных результатов и оказание качественных услуг заказчикам в пределах установленной области аккредитации [1]. При этом процедура аккредитации в российской национальной системе аккредитации представляет собой подтверждение национальным органом по аккредитации (в настоящее время это Федеральная служба по аккредитации, или Росаккредитация) соответствия юридического лица критериям аккредитации, что является официальным свидетельством компетентности испытательной лаборатории осуществлять деятельность в определенной области аккредитации. В свою очередь критерии аккредитации, утвержденные приказом Минэкономразвития России №326 от 30.05.2014 г., предполагают обязательное наличие в испытательной лаборатории системы менеджмента качества, необходимой профессиональной подготовки компетентного персонала, материально-технической базы, всех необходимых документов в области стандартизации, правил и методов исследований, метрологически аттестованных средств измерений и испытательного оборудования, программ проведения внутреннего аудита, внутрилабораторного контроля и межлабораторных сличительных испытаний (МСИ), планов корректирующих и предупреждающих действий [2]. В этой связи наряду с критериями аккредитации основным документом, регламентирующим деятельность всех лабораторий независимо от численности персонала и видов их деятельности в области испытаний и который необходимо применять при аккредитации в национальной системе, является межгосударственный стандарт ГОСТ ИСО/МЭК 17025-2009 «Общие требования к компетентности испытательных и калибровоч-

ных лабораторий» [3]. Аккредитация испытательной лаборатории института гигиены труда и промышленной экологии ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России осуществлялась на основе данного стандарта. Решением Федеральной службы по аккредитации №Аа-471 от 16.07.2018 г. лаборатория гигиенического мониторинга условий труда института гигиены труда и промышленной экологии АГМУ внесена в Реестр аккредитованных лиц, включая Национальную часть Единого реестра органов по сертификации и испытательных лабораторий Таможенного союза. Лаборатории присвоен номер аттестата аккредитации RA.RU.21E94 от 16 июля 2018 года, который будет действовать бессрочно с периодическим подтверждением компетентности лаборатории критериям аккредитации. Впервые в истории АГМУ испытательная лаборатория эколого-гигиенического и трудоохранного направления получила признание своей независимости и компетентности в Национальной системе аккредитации, а опыт проведения аккредитации будет учитываться и другими лабораторными подразделениями вуза.

Методы исследований

В области аккредитации лаборатории гигиенического мониторинга условий труда 57 методик, которые можно условно дифференцировать на пять основных групп методов: 1) методы исследования физических факторов производственной и окружающей среды (электромагнитные поля, параметры микроклимата, ультрафиолетовое, инфракрасное и лазерное излучение, шум, вибрация, ультразвук и инфразвук, световая среда, аэроионный и аэрозольный состав воздуха); 2) методы исследования ионизирующих излучений (гамма-, альфа-, бета-, рентгеновское и нейтронное излучения, радон в воде, воздухе помещений и почвенном воздухе); 3) методы исследований химических факторов в воздухе рабочей зоны (количественный химический анализ марганца, железа, серной кислоты, едких щелочей, витамина В6 и цефалоспориновых антибиотиков, а также измерение концентраций 22 химических веществ в воздухе помещений с помощью газоанализатора АНТ-3М); 4) методы исследований фармацевтических показателей качества и безопасности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов (сумма флавоноидов в пересчете на рутин, влажность, зола общая); 5) методы исследований тяжести и напряженности трудового процесса в соответствии с Приказом Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации №33н от 24.01.2014 г. «Об утверждении Методики проведения специальной оценки условий труда, Классификатора вредных и (или) опасных производственных факторов, формы отчета о проведении специальной оценки условий труда и инструкции по ее заполнению». Все 57 методик были официально внедрены в практику работы лаборатории постоянно действующей комиссией института гигиены труда и промышленной экологии с декабря 2016 года по июль 2018 года с оформлением сопутствующих отчетных документов – программы внедрения методики измерения, акта внедрения методики, рабочего протокола проведения измерений и заключительного протокола лабораторных испытаний, который оформляется для заказчика лабораторных исследований. В рамках внедрения методик научно-лабораторных исследований за прошедший период времени проведено 14885 измерений факторов производственной среды (микроклимат, световая среда, аэроионный состав воздуха, электромагнитные излучения, шум, вибрация, химические вещества и аэрозоли) на 375 рабочих местах сотрудников Алтайского государственного медицинского университета. Кроме того, в соответствии с договором о научно-практическом сотрудничестве с медицинским учреждением «Санаторий Центросоюза Российской Федерации в г. Белокуриха» выполнено 1550 измерений факторов производственной среды на рабочих местах медицинского персонала, а также исследование мощности эквивалентной дозы гамма-излучения (570 измерений), эквивалентной равновесной объемной активности радона в воздухе помещений (320 измерений) и удельной активности радона в лечебной воде (130 измерений).

Результаты и обсуждение

В ходе аккредитации лаборатории была проведена оценка системы менеджмента качества лабораторных испытаний, материально-технической базы лаборатории, средств измерений, обеспеченности необходимой документацией, квалификации и опыта работников, а также контроль выполнения процедуры выполнения измерений по основным методикам, внедренным в лаборатории: исследование микроклимата, световой среды, электромагнитных полей, шума, вибрации, показателей радиационной безопасности окружающей среды, электромагнитных полей, вредных химических веществ в воздухе рабочей зоны и лекарственного растительного сырья. В частности, необходимо было провести измерения параметров микроклимата, освещенности, коэффициента пульсации и яркости рабочей поверхности, электромагнитных полей промышленной частоты (50 Гц), мощности дозы гамма-излучения, ЭРОА радона-222 и торона-220 в соответствии методическими указаниями МУ 2.6.1.2838-11 «Радиационный контроль и санитарно-эпидемиологическая оценка жилых, общественных

и производственных зданий и сооружений после окончания их строительства, капитального ремонта, реконструкции по показателям радиационной безопасности», а также выполнить исследование локальной вибрации ручного механизированного инструмента по ГОСТ 31192.2.-2005, эквивалентного уровня шума по стратегии «трудовая функция» согласно ГОСТ ISO 9612-2016, продемонстрировать процедуры проведения исследований вредных веществ в сварочном аэрозоле по марганцу, исследовать концентрации цефалоспориновых антибиотиков (цефалексин) в воздухе рабочей зоны и определить сумму флавоноидов в пересчете на рутин в бузине черной по ФС.2.5.0008.15. Особый интерес представляет анализ проверки методики проведения количественного химического анализа вредных веществ в воздухе рабочей зоны. Экспертиза проверки технической компетентности лаборатории по этому направлению осуществлялась в аналитическом зале. Эксперт осмотрела помещение, установленное оборудование, посуду, проверила надписи на приготовленных растворах для проведения фотометрических и потенциометрических исследований, наличие методик для их проведения. Далее эксперт проконтролировала весовую комнату и помещение моечной, место хранения химических реактивов. Обойдя помещения, эксперт детально оценила заявленное аналитическое оборудование – спектрофотометр ПЭ-5400УФ, сделав замечание об отсутствии в лаборатории метрологически аттестованной программы для построения градуировочных графиков для него. Данное замечание было устранено в ходе проверки.

Затем, на следующий день, сотрудникам лаборатории необходимо было продемонстрировать заявленную в области аккредитации методику отбора проб воздуха рабочей зоны на рабочем месте сварщика в помещении лаборатории и определение концентрации марганца в сварочном аэрозоле (МУ 4945-88). Отбор проб был проведен с использованием электрического аспиратора ПУ-4Э, в точном соответствии с методикой отбора без существенных замечаний со стороны эксперта. Далее была проведена подготовка отобранной пробы воздуха для определения концентрации марганца на спектрофотометре. Необходимо было подтвердить стабильность градуировочной зависимости по контрольному раствору. Стабильность не была подтверждена, и градуировка была построена новая. Стабильность градуировочной характеристики напрямую зависит от качества химических реактивов, которые применяются для получения окрашенных растворов. Для повышения достоверности полученных результатов, облегчения расчетов и проверки стабильности в ходе аккредитации была оформлена заявка на приобретение метрологически аттестованной программы построения градуировочной зависимости. Полученный результат исследования – менее предела обнаружения. Для подтверждения стабильности и правильности результата анализа было проведено измерение контрольного раствора марганца неизвестной концентрации, приготовленного из стандартного раствора. Результат был принят как удовлетворительный, с учетом величины погрешности измерения.

Далее эксперту было продемонстрировано построение градуировочной зависимости, согласно заявленной в области аккредитации методике определения содержания цефалоспориновых антибиотиков (МУ 3994-85). Градуировка построена без замечаний с коэффициентом линейной корреляции близким к 1,00.

Персонал лаборатории успешно выполнил все девять контрольных заданий, охватывавших все направления области аккредитации – исследование физических, химических и радиационных факторов, а также фармацевтические показатели. Экспертной группе было продемонстрировано, что в лаборатории действует система менеджмента качества лабораторных испытаний, интегрированная в общую систему управления качеством университета и представляющая собой совокупность организационной структуры, ответственности, процедур, видов работ, возможностей и средств, направленных на обеспечение условий, позволяющих получить при измерениях достоверные и объективные результаты.

По итогам проверки был составлен акт выездной экспертизы, в котором был сделан однозначный вывод о соответствии лаборатории гигиенического мониторинга условий труда института гигиены труда и промышленной экологии Критериям аккредитации и ГОСТ ИСО/МЭК 17025-2009 «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий».

Заключение

Основной ключевой составляющей успешной аккредитации испытательной лаборатории эколого-гигиенического профиля является проведение подготовительной работы в следующих направлениях:

1) Поэтапное становление системы менеджмента качества лабораторных исследований, интегрированной в общую систему управления качеством университета.

2) Создание необходимой материально-технической базы и оснащение научной лаборатории современным высокотехнологичным оборудованием для измерения физических, химических, радиационных факторов окружающей и производственной среды, тя-

жести и напряженности трудового процесса, исследования фармацевтических показателей качества и безопасности лекарственного растительного сырья.

3) Своевременная метрологическая аттестация средств измерений и испытательного лабораторного оборудования.

4) Тщательный подбор и расстановка кадров лаборатории, составление и реализация программ повышения квалификации персонала.

5) Проведение межлабораторных сличительных испытаний с аккредитованными лабораториями по основным методам исследований.

Список литературы

1. Федеральный закон №412-ФЗ от 28.12.2013 «Об аккредитации в национальной системе аккредитации».

2. Приказ Министерства экономического развития Российской Федерации от 30.05.2014 №326 «Об утверждении критериев аккредитации, перечня документов, подтверждающих соответствие заявителя, аккредитованного лица критериям аккредитации, и перечня документов в области стандартизации, соблюдение требований которых заявителями, аккредитованными лицами обеспечивает их соответствие критериям аккредитации».

3. ГОСТ ИСО/МЭК 17025-2009 «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий».

Контактные данные

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

Информация об авторах

Красиков Александр Анатольевич, заведующий лабораторией 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: dr.balandovich@mail.ru

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

Мазко Олеся Николаевна, старший научный сотрудник лаборатории биомедицины Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.
Тел.: (3852) 566898.
E-mail: olesia.mazko@yandex.ru

Макарова Олеся Геннадьевна, старший научный сотрудник лаборатории биомедицины Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.
Тел.: (3852) 566898.
E-mail: olesia552@mail.ru

Баландович Константин Борисович, инженер лаборатории неионизирующих излучений Центра гигиены и эпидемиологии в Алтайском крае, г. Барнаул.
Тел.: (3852) 503040.
E-mail: mr.balandovich@mail.ru

Щекочихина Рита Олеговна, преподаватель кафедры фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656031, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126.
Тел.: (3852) 566806.
E-mail: ritashekochihina@mail.ru

УДК 616.831-002:616.927-036.22

ПРЕВЕНТИВНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ В ОТНОШЕНИИ КЛЕЩЕВОГО ВИРУСНОГО ЭНЦЕФАЛИТА СРЕДИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ СФО

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Широкоступ С.В., Лукьяненко Н.В.

В статье представлены результаты анализа эффективности мероприятий специфической и неспецифической профилактики в отношении клещевого вирусного энцефалита среди взрослого населения регионов Сибирского федерального округа. В результате проведенного факторного анализа были выявлены ведущие факторы, определяющие формирование тенденции динамики заболеваемости клещевым энцефалитом взрослого населения регионов Сибирского федерального округа, включая: вирусофорность клещей (r=0,44; p<0,001), площадь акарицидной обработки территории (r=-0,33; p<0,001) и показатель иммунной прослойки взрослого населения (r=-0,41; p<0,001). На основе результатов проведенного анализа авторами разработаны рекомендации по оптимизации комплекса мер профилактики данной инфекции в сибирских регионах.

Ключевые слова: *клещевой энцефалит, профилактика, вакцинация, иммунизация.*

The article presents the results of the analysis of the effectiveness of specific and non-specific prophylaxis measures against tick-borne viral encephalitis among adults in the regions of the Siberian Federal District. As a result of the factor analysis, the leading factors determining the formation of a trend in the incidence of tick-borne encephalitis in adults in the regions of the Siberian Federal District have been identified, including: mite viral resistance (r = 0.44; p <0.001); acaricidal area (r = -0,33; p <0.001) and the adult immunodeficiency index (r = -0.41, p <0.001). Based on the results of the analysis, the authors developed recommendations for optimizing the package of preventive measures for this infection in the Siberian regions.

Key words: *tick-borne encephalitis, prophylaxis, vaccination, immunization.*

Введение

Эпидемический процесс клещевого вирусного энцефалита на территории регионов Сибирского федерального округа (СФО) отличается наличием выраженных природных и антропогенных факторов риска развития заболевания. Высокая доля сельского населения (30-50%), характерная для сибирских регионов, обеспечивает интенсивную частоту контактов населения с очагами инфекции и, следовательно, случаи болезни в группах риска. В общей структуре заболеваемости основная доля случаев приходится на взрослое население регионов СФО в силу наличия профессиональных рисков и характера хозяйственно-бытовой деятельности. Возможность развития хронической формы болезни, тяжелого течения заболевания, инвалидизации заболевших лиц может стать причиной утраты трудоспособности взрослого работающего населения. Совокупность причин и последствий заболевания обуславливает необходимость в разработке и практической реализации региональных календарей профилактических прививок, учитывающих особенности эпидемического процесса клещевого энцефалита на территории каждого отдельного региона и основанных на определении групп риска развития болезни.

Целью проведенного исследования явилось определение характеристик эпидемического процесса КВЭ в когорте взрослого населения Сибирского федерального округа, а также анализ эффективности осуществляемых в регионах мероприятий специфической и неспецифической профилактики.

Материалы и методы

Проведенное исследование основано на ретроспективном анализе данных о заболеваемости взрослой когорты населения регионов Сибирского федерального округа. В качестве материалов исследования использовались данные региональных служб здравоохранения, Федеральной службы государственной статистики, Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека за период с 2000 по 2017 гг. Использованы формы государственного статистического учета №5 «Сведения о профилактических прививках» и №5 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях». Обработка и анализ данных проводились в программе «Statistica 13.0».

Результаты и обсуждение

Исследуемый период 2000-2017 гг. характеризовался выраженной тенденцией, направ-

ленной на снижение заболеваемости КВЭ населения Российской Федерации. Отмечалось снижение показателей в 3,1 раза с 4,1±0,03 $^0/_{0000}$ до 1,3±0,03 $^0/_{0000}$ соответственно (p<0,001). На фоне данной тенденции ежегодно регистрировались случаи летальных исходов болезни и наличие тяжелых ее форм. В течение 2017 года в российских регионах было выявлено 1,9 тысячи случаев КВЭ. Ежегодный темп убыли в исследуемый период составил 3,7%, или 67,5% с 2000 по 2017 гг. Сложившиеся особенности эпидемического процесса были обусловлены ростом объемов превентивных мероприятий, а также естественной многолетней цикличностью заболеваемости.

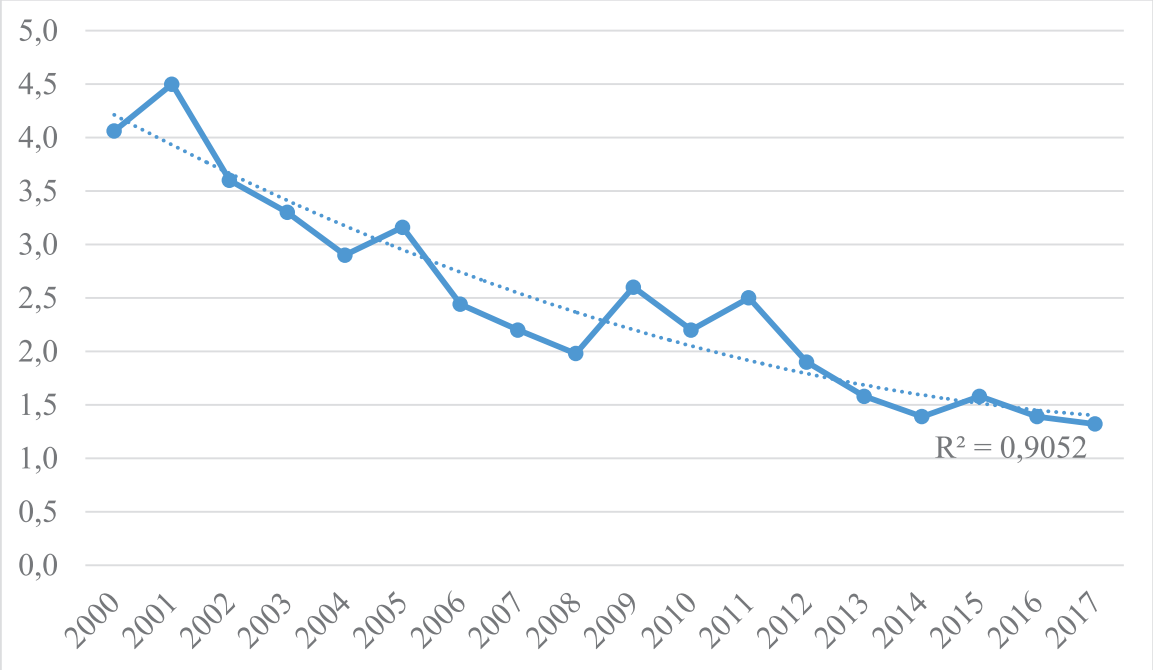


Рисунок 1 – Многолетняя динамика заболеваемости клещевым вирусным энцефалитов в Российской Федерации (на 100 тыс. населения) в 2000-2017 гг. с полиномиальной линией тренда.

Территория Западной Сибири, на которой располагается Сибирский федеральный округ, традиционно эндемична в отношении эндемичных клещевых инфекций, внося основной вклад в формирование уровня ежегодной заболеваемости КВЭ в России. В 2000-2017 гг. в регионах СФО отмечалась тенденция к снижению показателей с темпом убыли в 62,3%, или 3,9% в год. Средний многолетний уровень заболеваемости составил 10,1±0,23 $^0/_{0000}$. Наибольшая доля случаев болезни был зарегистрирована в Томской области – 14,21±0,19%, Новосибирской области – 9,88±0,17%, Иркутской области – 8,45±0,16%, Кемеровской области – 10,38±0,17%, и Красноярском крае – 33,64±0,26%. Территории данных регионов имеют благоприятные природно-климатические условия, которые необходимы для подержания активного существования природных очагов КВЭ. В границах населенных пунктов регионов СФО имеется множество антропургических очагов, активность которых проявляется в течение эпидемического сезона и способствует возникновению случаев болезни среди городских жителей.

Основной вклад в формирование общей структуры заболеваемости населения регионов СФО КВЭ вносил контингент населения от 18 лет и старше, составив 85,5%. Средний многолетний показатель заболеваемости в данной возрастной группе в течение исследуемого периода с 2000 по 2017 гг. составлял 8,7±0,82 $^0/_{0000}$, что на 39,7% выше аналогичного показателя в когорте детей и подростков в возрасте до 17 лет – 6,2±1,39 $^0/_{0000}$, p<0,001. Показатели заболеваемости взрослого населения, превышающие средние многолетние уровни по СФО, отмечались в Республике Тыва, Республике Хакасия, Республике Алтай, Томской области и Красноярском крае. Данные представлены на рисунке 2.

Ежегодно в регионах СФО отмечается в среднем 1321 случай заболевания КВЭ среди взрослого населения. При этом среднее число случаев болезни среди детей и подростков в 5,9 раз меньше. В течение 2000-2017 гг. в составе общей структуры заболеваемости КВЭ в СФО количество случаев болезни в 5 регионах обеспечивало 77,8% общего числа случаев КВЭ среди взрослых. Так, в Кемеровской области отмечалось в среднем 165 случаев ежегодно, Иркутской области – 96 случаев, Новосибирской области – 140 случаев, Красноярском крае – 442 случая, Томской области – 185 случаев. На территории отдельных регионов СФО в общей структуре сред-

него многолетнего показателя заболеваемости КВЭ от 52,9% до 94,1% приходилось на когорту взрослого населения. Наибольшая доля случаев КВЭ среди взрослого населения в региональной структуре уровня заболеваемости КВЭ приходилась на Омскую область – 93,1%, Забайкальский край – 94,1%, Томскую область – 90,2%.

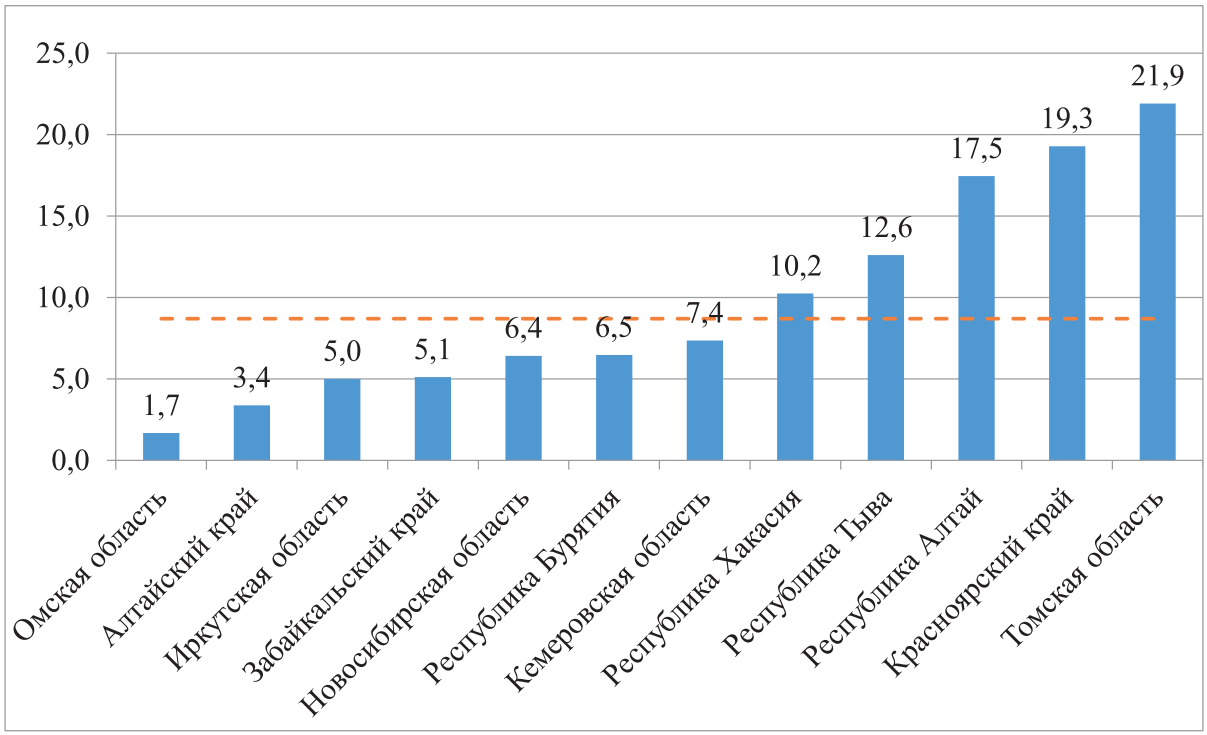


Рисунок 2 – Средние многолетние показатели заболеваемости КВЭ взрослого населения (18 лет и старше) в регионах СФО и средний многолетний уровень заболеваемости КВЭ по СФО (пунктиром) в 2000-2017 гг., на 100 тыс. населения.

Для анализа пространственного распространения заболеваемости КВЭ по территории регионов СФО были построены картограммы с использованием ГИС-технологий программного пакета ArcGIS. Результаты обработки данных позволили оценить, какие территории характеризуются для взрослого населения наиболее высоким риском заражения КВЭ. Все субъекты СФО были ранжированы на три группы по уровню среднего многолетнего показателя заболеваемости населения КВЭ в 2000-2017 гг.: с высоким потенциальным риском заражения от 12,9 и более $^{0}/_{0000}$, средним – от 6,7 до 12,8 $^{0}/_{0000}$, низким – от 0,0 до 6,6 $^{0}/_{0000}$. На территории регионов СФО с высоким и средним потенциальным риском заражения взрослого населения КВЭ отмечалась высокая вирусофорность клещей-переносчиков вируса КЭ, а также лесные, предгорные и горные ландшафты, характеризующиеся пригодными условиями для существования и развития активности природных очагов инфекции. Стоит отметить, что на современном этапе проживание в сельской местности не является фактором, определяющим большие выраженные с другими субъектами СФО уровни заболеваемости взрослых КВЭ. Например, Республика Бурятия, которая относится к группе регионов с долей сельских жителей в общей структуре населения в 80%, была отнесена к субъектам с низкой потенциальной опасностью заражения КВЭ. В то же время, несмотря на то, что доля горожан в структуре населения Красноярского края составляет 70,3%, регион был включен в группу субъектов СФО, имеющих высокую потенциальную опасность инфицирования КВЭ. Данные представлены на рисунке 3.

Набор факторов, оказывающих влияние на формирование направления динамики эпидемического процесса КВЭ, индивидуален для каждого региона СФО. Большая протяженность территории Западной Сибири обуславливает различную выраженность факторов риска в границах одного субъекта, что определяет региональные особенности эпидемиологии КВЭ. В связи с этим при эпидемиологическом прогнозировании заболеваемости отдельных групп населения необходимо учитывать многофакторное совокупное влияние компонентов природной и антропогенной среды на эпидемический процесс клещевых инфекций. Анализ многофакторного влияния позволит санитарно-эпидемиологической службе принимать научно обоснованные управленческие решения в части реализации превентивных мероприятий на территориях эндемичных по КВЭ регионов.

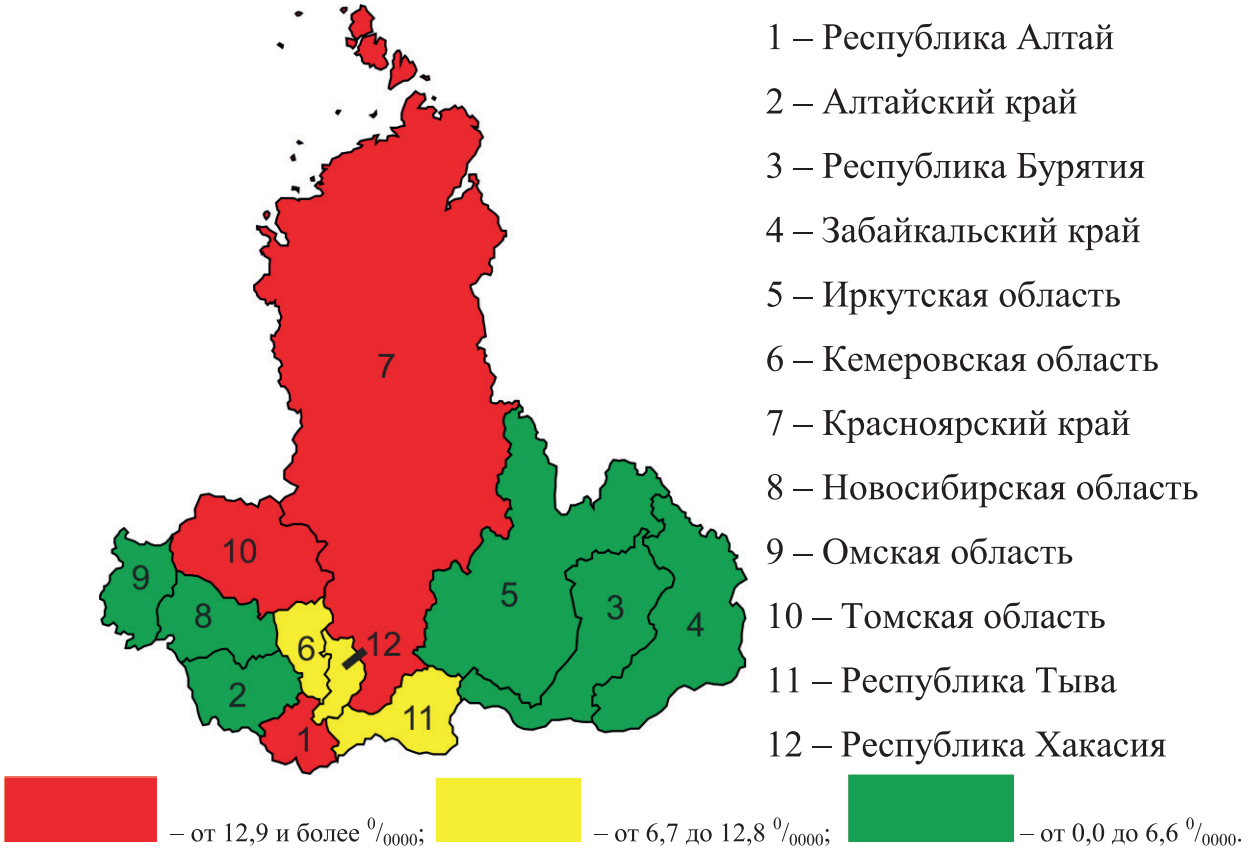


Рисунок 3 – Картограмма ранжирования субъектов СФО по величине показателя средней многолетней заболеваемости КВЭ лиц в возрасте 18 лет и старше в 2000-2017 гг. ($^{0}/_{0000}$).

Многофакторный анализ, проведенный в ходе выполнения данного исследования, позволил выявить ведущие компоненты, оказывающие наиболее существенное влияние на формирование тенденций эпидемического процесса КВЭ. К таким факторам относятся площадь акарицидных обработок территории, вирусофорность клещей-переносчиков вируса КЭ, показатель иммунной прослойки среди взрослого населения регионов СФО. Показатель вирусофорности клещей возрастает с продвижением на север и в северных регионах СФО достигает максимальных для Западной Сибири значений. Данный фактор является ведущим в формировании показателей заболеваемости в связи с наличием выявленной прямой корреляционной связи средней силы с уровнями заболеваемости в 2000-2017 гг. ($r=0,44$; $p<0,001$). Влияние на показатель вирусофорности клещей-переносчиков вируса КЭ не представляется возможным, что на фоне постоянно высокой частоты контактов взрослого населения с природными и антропургическими очагами инфекции обуславливает ежегодно высокие показатели числа пострадавших от присасывания клеща лиц.

В качестве меры неспецифической профилактики КВЭ на эндемичных территориях Западной Сибири используются акарицидные обработки, позволяющие регулировать на обрабатываемых территориях численность клещей. В результате проведенного факторного анализы была выявлена обратная корреляционная средней силы между данным фактором и заболеваемостью КВЭ взрослого населения ($r=-0,33$; $p<0,001$). Акарицидные обработки в регионах СФО проводились, как правило, в границах населенных пунктов, включая места массового посещения людей. Это позволило снизить численность клещей в антропургических очагах инфекции.

Вакцинация является мерой специфической профилактики, оказывающей непосредственное влияние на динамику заболеваемости КВЭ в эндемичных регионах Западной Сибири. Данный фактор является ведущим в формировании показателя заболеваемости КВЭ, обеспечивая его снижение и наличие в популяции иммунной прослойки. Несмотря на высокую частоту контактов населения с природными и антропургическими очагами КВЭ, вакцинация позволяет предотвратить заражение вирусом и, следовательно, развитие болезни. Весомый вклад фактора в формирование средних многолетних уровней заболеваемости взрослого населения СФО подтверждается наличием обратной корреляционной связи средней силы ($r=-0,41$; $p<0,001$).

Заключение

Заболеваемость взрослого населения регионов СФО характеризуется средним многолетним показателем в 8,7±0,82 $^{0}/_{0000}$ и превышает аналогичный показатель среди детского населения в возрасте до 17 лет на 39,7% (6,2±1,39 $^{0}/_{0000}$, p<0,001). Вклад взрослого населения в формирование общего показателя заболеваемости КВЭ в СФО составляет 85,5%, что определяется наличием групп профессионального риска, а также особенностями хозяйственно-бытовой деятельности, предполагающей высокую вероятность контакта с природными и антропургическими очагами инфекции. Данные обстоятельства формируют ежегодную заболеваемость во всех регионах Западной Сибири.

Проведенный факторный анализ позволил определить ведущие факторы, обуславливающие формирование тенденций заболеваемости КВЭ во взрослой когорте населения. К группе таких факторов относятся показатель иммунной прослойки взрослого населения (r=-0,41; p<0,001), площадь акарицидной обработки территории (r=-0,33; p<0,001), вирусофорность клещей-переносчиков вируса КЭ (r=0,44; p<0,001). Эпидемиологическое прогнозирование заболеваемости КВЭ на эндемичных территориях СФО должно включать учет и анализ указанных ведущих факторов, что позволит обеспечить своевременную корректировку вероятности развития болезни в группах риска и, следовательно, оптимизацию объемов превентивных мероприятий.

Список литературы

1. Ильинских Н.Н., Ильинских Е.Н. Возрастные особенности цитогенетических последствий весенне-летнего клещевого энцефалита у жителей севера Западной Сибири в связи с полиморфизмом по генам глутатион-s-трансферазы. Успехи геронтологии. 2016; 29(5): 756-759.

2. Авдеева М.Г., Аликеева Г.К., Антонова М.В. и др. Инфекционные болезни. Клещевой энцефалит. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.

3. Позднякова Л.Л., Спиридонова Э.А., Бурмистрова Т.Г., Добровольский А.В., Казаковцев С.Л., Шестакова И.В. Клещевой вирусный энцефалит у взрослых. Клинические рекомендации. М.: МЗ РФ; 2016.

4. Keesing F., Ostfeld R.S. The Tick Project: Testing Environmental Methods of Preventing Tick-borne Diseases. Trends in parasitology. 2018; 34(6): 447-450.

5. Kollaritsch H., Heininger U. Tick-Borne Encephalitis Vaccines. Pediatric Vaccines and Vaccinations. Springer, Cham, 2017: 137-145.

6. Rodríguez Y., Rojas M., Gershwin M.E., J.M. Anaya et al. Tick-borne diseases and autoimmunity: A comprehensive review. Journal of autoimmunity. 2017.

7. Taba P., Schmutzhard E., Forsberg P., Lutsar I., Ljøstad U., Mygland Å. et al. EAN consensus review on prevention, diagnosis and management of tick-borne encephalitis. Eur J Neurol. 2017; 24(10):1214-e61.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Широкоступ Сергей Васильевич, к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и вирусологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, РФ, Алтайский край, Барнаул, пр. Ленина, 40.
Тел.: (3852) 566869.
E-mail: shirokostup@yandex.ru

Информация об авторах

Лукьяненко Наталья Валентиновна, д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии, микробиологии и вирусологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, РФ, Алтайский край, Барнаул, пр. Ленина, 40.
Тел.: (3852) 566923.
E-mail: natvalluk@mail.ru

УДК 614.446:616.24-002:616.157-053.4(571.15)

ОЦЕНКА ИММУНИЗАЦИИ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ ДЕТЕЙ ДО 5 ЛЕТ Г. БАРНАУЛА ВНЕ КАЛЕНДАРЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Козянова Ю.А., Сафьянова Т.В.

В декабре 2016 года в рамках ретроспективного когортного эпидемиологического исследования было набрано 2 когорты детей (вакцинированные и невакцинированные), каждая по 156 участников в возрасте до 60 месяцев, для оценки эффективности вакцинации 10-валентной конъюгированной вакциной (ПКВ) против пневмококковой инфекции на число эпизодов Случаев заболеваний органов дыхания и ЛОР-органов, а также на число курсов антибиотиков, назначенных для лечения данных заболеваний. Результаты исследования показали, что применение поливалентной конъюгированной пневмококковой вакцины снизило частоту эпизодов Случаев заболеваний органов дыхания и ЛОР-органов на 34,1% (95% ДИ: 31,1-37,0), а частоту назначений антибактериальных препаратов для их терапии на 52,7% (95% ДИ: 43,7-61,6).
Ключевые слова: *S. pneumoniae, заболевания органов дыхания, заболевания ЛОР-органов, конъюгированные пневмококковые вакцины, курсы антибактериальной терапии.*

In December 2016, as part of a retrospective cohort epidemiological study, 2 cohorts of children (vaccinated and unvaccinated) were chosen, each of 156 children under the age of 60 months, to assess the effectiveness of vaccination with a 10-valent conjugate vaccine (PCV) against pneumococcal infection on the number of episodes of respiratory and ENT diseases, as well as on the number of antibiotic courses prescribed for the treatment of these diseases. The results of the study showed that the use of polyvalent conjugate pneumococcal vaccine reduced the frequency of episodes of respiratory and ENT diseases by 34.1% (95% CI: 31.1-37.0), and the frequency of prescriptions of antibacterial drugs for their therapy by 52.7% (95% CI: 43.7-61.6).
Key words: *S. pneumoniae, respiratory diseases, diseases of the respiratory tract, conjugated pneumococcal vaccines, courses of antibacterial therapy.*

Введение

Streptococcus pneumoniae часто является представителем нормальной микрофлоры верхних дыхательных путей [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), пневмококк занимает лидирующие позиции в этиологической структуре острых средних отитов (ОСО) и внебольничных пневмоний (ВП), особенно в детском возрасте [2, 3, 4, 5], что является значимой проблемой для здравоохранения во всем мире. С учетом существующей антибиотикорезистентности данного микроорганизма [6, 7] особую актуальность приобретает вакцинация как один из наиболее эффективных способов профилактических мероприятий против данной инфекции [5]. В Российской Федерации вакцинация против пневмококковой инфекции введена в Национальный календарь профилактических прививок в конце 2014 г. [8]. В Алтайском крае оценка эффективности иммунизации не проводилась, однако есть опыт применения вакцинации против пневмококковой инфекции в организованном детском коллективе до 2014 года.

Цель исследования**:** оценить эпидемиологическую эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции вне Национального календаря профилактических прививок в отношении числа эпизодов Случаев инфекций органов дыхания и ЛОР-органов у детей г. Барнаула в возрасте до 5 лет.

Материалы и методы

В рамках ретроспективного когортного эпидемиологического исследования было набрано 2 группы детей 2012-2013 г.р., каждая по 156 детей в возрасте до 60 месяцев. Одна группа включала в себя детей, вакцинированных 10-валентной ПКВ по схеме 2+0, 2+1 до начала массовой иммунизации против пневмококковой инфекции, другая группа – невакцинированных детей такого же возраста (±1-2 месяца), наблюдавшихся в той же поликлинике (не получивших ни одной дозы вакцины против пневмококковой инфекции). Период наблюдения составлял: с момента последней дозы вакцинации + 1 месяц до 60 месяцев.

Исследование состояло из пассивного компонента: самостоятельное изучение медицинской документации вошедших в когорты детей. По данным формы № 112/у «История развития ребенка» в исследуемых группах отслеживались зарегистрированные врачом эпизоды Случаев заболеваний ЛОР-органов и органов дыхания

и назначение курсов антибиотиков при лечении данных нозологий.

Для расчета эффективности вакцины (VE) использовалась формула VE = 1- RR, где RR = relative rate (относительная частота) курсов антибиотиков либо эпизодов Случаев.

Для оценки распределения и описания данных использовался метод квартилей. При ассиметричном распределении признака оценка достоверности различий в анализируемых группах производилась по критерию χ^2 (хи-квадрат). В остальных случаях – вычислялись средняя арифметическая (X) и стандартная ошибка средней (±m) с последующей оценкой по критерию Стьюдента.

Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

По результатам проведенного исследования нами выявлено, что средний возраст начала вакцинации составил 16,6±7,5 мес., что отличалось от рекомендованного – 2 мес. Вакцинированных детей по схеме 2+0 было 141, по схеме 2+1 было 15. Суммарная длительность наблюдения (время риска) для каждой когорты составила по 335,86 года (4030,3 мес.). В среднем длительность наблюдения для каждого участника (время риска) обеих когорт составила 2,55±0,40 года (25,84± 4,76 мес.).

За исследуемый период общее количество эпизодов исследуемых нозологий у когорты привитых детей было равным 666, у когорты непривитых было зарегистрировано 1011 эпизодов. Основная доля привитых детей болела в диапазоне от 0 до 4 раз, непривитые – от 5 до 9 раз (табл. 1).

Таблица 1

Удельный вес привитых и непривитых детей в зависимости от количества эпизодов Случаев исследуемых нозологий

Квартили	Непривитые дети, %	Привитые дети, %
1 (0-4 эпизода)	32,1	58,3
2 (5-9 эпизодов)	48,7	35,3
3 (10-14 эпизодов)	17,3	6,4
4 (15 и более эпизодов)	1,9	0,0

Максимальное число эпизодов за время наблюдения было зарегистрировано у непривитого ребенка и составило 23 случая. Аналогичное число среди привитых составляло 14.

Следовательно, частота эпизодов исследуемых заболеваний среди привитых детей меньше, чем среди непривитых ($p<0,05$).

За исследуемый период в когорте привитых детей был назначен 61 курс антибактериальных препаратов, когорте непривитых – 129 курсов. Наблюдалась большая асимметрия частоты назначений антибиотиков для лечения исследуемых заболеваний среди привитых детей: больший удельный вес детей с низкой частотой назначений курсов антибактериальных препаратов среди привитых по сравнению с непривитыми (табл. 2).

Таблица 2

Удельный вес привитых и непривитых детей в зависимости от количества назначенных курсов антибактериальных препаратов для лечения исследуемых нозологий

Квартили	Непривитые дети, %	Привитые дети, %
1 (0-1 курс)	78,2	94,2
2 (2-3 курса)	17,3	5,1
3 (4-5 курса)	3,2	0,6
4 (6 и более курсов)	1,3	0,0

Эффективность вакцинации данной выборки в отношении сокращения назначений курсов антибактериальных препаратов составила 52,7% (95% ДИ: 43,7-61,6), в отношении сокращения эпизодов Случаев исследуемых заболеваний – 34,1% (95% ДИ: 31,1-37,0).

Заключение

Результаты исследования показали, что применение конъюгированной пневмококковой вакцины снизило заболеваемость органов дыхания и ЛОР-органов в исследуемой когорте, а также частоту назначений антибактериальных препаратов при их терапии, что может оказать

существенное значение в борьбе с развитием антибиотикоустойчивости.

Список литературы

1. Баранов А.А., Брико Н.И., Намазова-Баранова Л.С., Ряпис Л.А. Стрептококки и пневмококки. М.: Феникс; 2013.

2. Козлов Р.С., Кречикова О.И., Муравьев А.А. и соавт. Результаты исследования распространенности в России внебольничной пневмонии и острого среднего отита у детей в возрасте до 5 лет (PAPIRUS). Роль S. pneumoniae и H. influenzae в этиологии данных заболеваний. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2013; 15(4):246-260.

3. Сафьянова Т.В. Некоторые особенности распространенности внебольничной пневмонии и острого среднего отита в Алтайском крае. МедиАль. 2014; 3(13):78-80.

4. Козянова Ю.А., Сафьянова Т.В. Некоторые эпидемиологические особенности внебольничных пневмоний в Алтайском крае. Медицинский Альманах. 2016; 3(43):108-111.

5. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization-WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2007; 82(12):93-104.

6. Козлов Р.С. Проблема антибиотикорезистентности в педиатрии. Русский медицинский журнал. 2014;3:238.

7. Малявина У.С., Гончарова М.Г., Овчинников А.Ю. Антимикробная терапия острых гнойных средних отитов в педиатрической практике: целесообразность применения цефалоспоринов. Consilium Medicum. 2007;1:30-32.

8. Приказ МЗ РФ №125н от 21.03.2014 г. «Об утверждении Национального календаря профилактических прививок». Москва; 2014.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Козянова Юлия Анатольевна, аспирант кафедры эпидемиологии, микробиологии и вирусологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656031, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126.
Тел.: (3852) 25-66-24.
E-mail: ykozyanova@yandex.ru

Информация об авторах

Сафьянова Татьяна Викторовна, д.м.н., заведующая кафедрой эпидемиологии, микробиологии и вирусологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656031, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126.
Тел.: (3852) 25-66-24.
E-mail: tvsafyanova@yandex.ru

УДК 616.613-003.7:616.151-07

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕЧНЫХ ТКАНЕЙ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОКСАЛАТНОМ НЕФРОЛИТИАЗЕ

[1] Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул
[2] Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск

Якушев Н.Н.[1], Мадонов П.Г.[2], Атабаева О.Ш.[1]

Целью исследования явилось изучение динамики активности γ-глутамилтрансферазы и концентрации циклооксигеназы-1 в моче и динамики концентрации малонового диальдегида в почечной ткани крыс при экспериментальном оксалатном нефролитиазе.
Эксперименты проведены на 15 самцах крыс сток Вистар возрастом 2-3 месяца и весом 180-220 г. Оксалатный нефролитиаз моделировался на протяжении 6 недель в соответствии с общепринятой этиленгликолевой моделью. До начала эксперимента, а также по прошествии 3 и 6 недель производился сбор мочи, в которой определялась активность γ-глутамилтрансферазы (ГГТ) и концентрация циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1). По завершении 6 недель в гомогенате почечной ткани определяли концентрацию тиобарбитуратреактивных продуктов (ТБРП). Результаты экспериментов показали, что активность ГГТ в моче после 6 недель моделирования нефролитиаза увеличилась в 6,6 раза, концентрация ТБРП в гомогенате почек относительно уровня здоровых крыс увеличилась в 1,3 раза, а также наблюдалась тенденция к росту концентрации в моче ЦОГ-1 в 1,7 раза.
При экспериментальном оксалатном нефролитиазе наблюдается рост активности биохимических маркеров литогенеза – ГГТ и ТБРП. Это свидетельствует о развитии повреждающего фактора в почках, в основе которого лежит активация перекисного окисления липидов.
Ключевые слова: *оксалатный нефролитиаз, γ-глутамилтрансфераза, малоновый диальдегид, циклооксигеназа-1.*

The aim of the research was to study the dynamics of γ-glutamyltransferase activity and cyclooxygenase-1 concentration in urine and the dynamics of malonic dialdehyde concentration in rat kidney tissue under experimental oxalate nephrolithiasis.
Experiments were performed on 15 male Wistar rats aged 2-3 months and weighing 180-220 g. Oxalate nephrolithiasis was modeled for 6 weeks in accordance with the generally accepted ethylene glycol model. Prior to the start of the experiment, and after 3 and 6 weeks, urine collection was performed, in which γ-glutamyl transferase (GGT) activity and cyclooxygenase-1 (COX-1) concentration were determined. At the end of 6 weeks in the homogenate of renal tissue, the concentration of thiobarbituractivative products (TPBP) was determined. The results of the experiments showed that the activity of GGT in the urine after 6 weeks of nephrolithiasis simulation increased 6.6-fold, the concentration of TBP in the kidney homogenate relative to the level of healthy rats increased 1.3-fold, and there was a tendency to increase the concentration in the urine of COX-1 in 1.7 times. Experimental oxalate nephrolithiasis shows an increase in activity of biochemical markers of lithogenesis - GGT and TPBP. This indicates the development of a damaging factor in the kidneys, which is based on the activation of lipid peroxidation.
Key words: *oxalate nephrolithiasis, γ-glutamyltransferase, malonic dialdehyde, cyclooxygenase-1.*

Мочекаменная болезнь по-прежнему остается одним из наиболее распространенных и тяжелых заболеваний мочевыделительной системы. Эпидемиология нефролитиаза охватывает каждого 10-го жителя развитых стран [1]. Современные представления о патогенезе нефролитиаза указывают на инициирующую роль в процессе камнеобразования так называемого «повреждающего фактора» – деструктивных изменений в структуре и функции эпителия канальцев почки, в результате которых происходит преципитация кристаллического материала из мочи на определенном участке и формируется первичный очаг литогенеза [2]. В этой связи принято считать, что определенные сигнальные молекулы, указывающие на развитие повреждающего фактора, могут являться биохимическими маркерами литогенеза. Это может иметь важное значение не только при изучении патогенеза нефролитиаза, но и при оценке эффективности разрабатываемых способов медикаментозного лечения мочекаменной болезни.

Результаты ряда исследований свидетельствуют, что каскад реакций, провоцирующих развитие повреждающего фактора, начинается с деструкции клеточных мембран нефроцитов под влиянием движущих сил кристаллизации

[3]. Поэтому нас заинтересовало изучение динамики активности и/или содержания в почках при экспериментальном нефролитиазе γ-глутамилтрансферазы, малонового диальдегида и циклооксигеназы 1 типа. Как известно, γ-глутамилтрансфераза – мембраносвязанный фермент, в большом количестве присутствующий в почках [4]. Малоновый диальдегид – основной продукт перекисного окисления мембранных фосфолипидов [5]. Циклооксигеназа-1 – фермент, участвующий в катаболизме мембранных фосфолипидов на этапе превращения арахидоновой кислоты в простагландины [6]. Эти сигнальные молекулы в значительном количестве содержатся в почках, в связи с чем потенциально могут являться биохимическими маркерами развития оксалатного нефролитиаза.

Таким образом, цель исследования – изучить динамику активности γ-глутамилтрансферазы и концентрации циклооксигеназы-1 в моче и динамику концентрации малонового диальдегида в почечной ткани крыс при экспериментальном оксалатном нефролитиазе.

Материалы и методы

Эксперименты проведены на 15 самцах крыс сток Вистар возрастом 2-3 месяца и весом 180-220 г. Исследования проводились согласно требованиям «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных». Животные на протяжении всего исследования находились в индивидуальных метаболических клетках, приспособленных для сбора мочи. Оксалатный нефролитиаз моделировался в соответствии с общепринятой этиленгликолевой моделью, согласно которой крысам на протяжении 6 недель предоставлялся в качестве питья в свободном доступе 1%-ный раствор этиленгликоля (ЭГ) [7].

До начала эксперимента, а также по прошествии 3 и 6 недель производился сбор мочи, в которой определялась активность γ-глутамилтрансферазы (ГГТ) и концентрация циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1). Активность ГГТ (U/мг креатинина в сутки) определяли оптимизированным кинетическим методом на полуавтоматическом анализаторе Vitalon 400. Под действием γ-глутамилтрансферазы в реакции переноса L-γ-глутамил-3-карбокси-п-нитроанилида на глицилглицин образуется окрашенный 5-амино-2-нитробензоат. Скорость увеличения оптической плотности пробы при длине волны 405 нм пропорциональна активности ГГТ в анализируемом образце. Для количественного определения циклооксигеназы-1 в моче методом иммуноферментного анализа использовали набор для определения простагландин-эндопероксид-синтетазы 1 (PTGS 1) фирмы Cloud-Clone Corp.

По завершении 6 недель моделирования нефролитиаза животных подвергали эвтаназии под эфирным наркозом, извлекали обе почки, одна из которых служила для определения концентрации тиобарбитуратреактивных продуктов, основным представителем которых является малоновый диальдегид, а также для проведения морфологических исследований для подтверждения процессов камнеобразования. Концентрацию тиобарбитуратреактивных продуктов (ТБРП) в гомогенате почечной ткани определяли колориметрическим методом, измеряя интенсивность окраски раствора в ходе химической реакции ТБРП с тиобарбитуровой кислотой. Для проведения морфологических исследований почки фиксировались в 10%-ном растворе формалина, обрабатывались по стандартной методике, и изготавливался поперечный срез толщиной 6 мкм через почечный сосочек. Полученные срезы окрашивались гематоксилином и эозином. Кальциевые депозиты идентифицировались гистохимическим методом Косса, и при помощи компьютерной программы на снимках подсчитывалось количество кальциевых депозитов в поле зрения и определялся их размер. Морфометрические исследования проводили с использованием программных пакетов ImageJ 1.43 и AxioVision 3.1.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием компьютерной программы «Statistica 12.0». Результаты представлены медианой (M) и интерквартильным размахом (25%, 75%) для ГГТ, ЦОГ-1 и ТБРП, а также средним значением и стандартной ошибкой среднего (M±m) для морфометрических показателей. Статистические сравнения зависимых выборок проводились с использованием непараметрического критерия Вилкоксона. Результаты признавались достоверными при значении показателя достоверности $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате проведенных экспериментов установлено, что активность ГГТ в моче к исходу 3-й недели опыта увеличилась относительно исходного уровня в 5,0 раза. В дальнейшем рост значения описываемого показателя продолжился, вследствие чего по завершении 6 недель оно уже превышало исходные цифры в 6,6 раза. На этом фоне концентрация ЦОГ-1 в моче к исходу 6-й недели периода наблюдений увеличилась относительно исходного уровня в 1,7 раза. Это изменение не было статистически достоверным и проявлялось лишь в виде тенденции (табл. 1).

Как следует из рисунка 1, концентрация ТБРП в гомогенате почечной ткани крыс с шестинедельным экспериментальным нефролитиазом составила 7,6 (7,23 ; 7,65) мкмоль, что было в 1,3 раза больше, чем у здоровых крыс – 6,1 (5,37 ; 6,91) мкмоль ($p=0,00428$).

Таблица 1

Показатели активности ГГТ и концентрации ЦОГ-1 в моче при шестинедельном экспериментальном оксалатном нефролитиазе

Неделя	Активность ГГТ (U / мг креатинина в сутки)	Концентрация ЦОГ-1 (нг/мл)
Исходный уровень	0,25 (0,05 ; 0,85) n=14	3,9 (2,18 ; 5,69) n=15
3-я неделя	1,24 (0,36 ; 2,10) n=14 p=0,0231	Не определялась
6-я неделя	1,64 (0,87 ; 4,63) n=11 p=0,0166	6,6 (6,0 ; 7,4) n=10 p=0,114

Примечание: n – количество проб мочи для анализа; p – показатель достоверности изменений относительно исходного уровня.

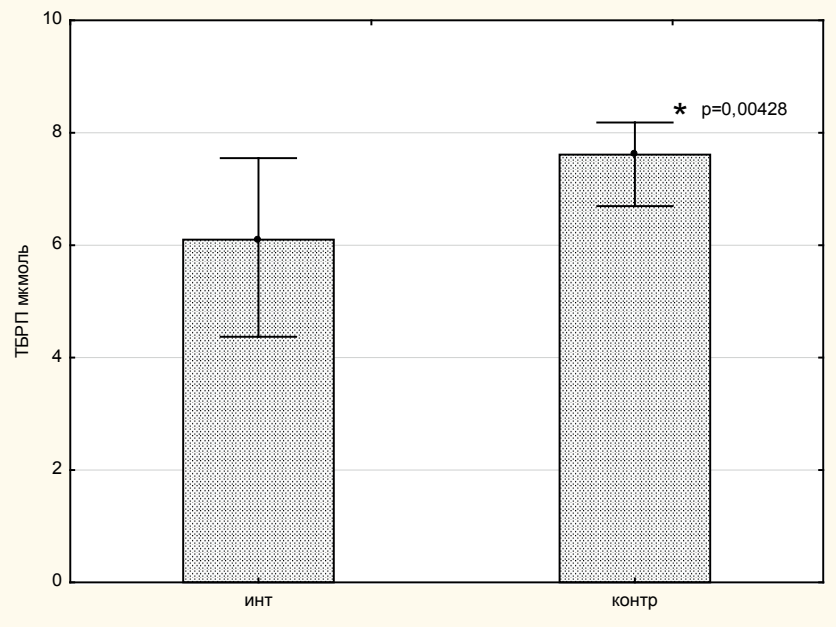


Рисунок 1 – Концентрация ТБРП при экспериментальном оксалатном нефролитиазе относительно группы интактных крыс.

Примечание: инт – показатель здоровых крыс; контр – показатель крыс с нефролитиазом.

При гистохимическом окрашивании на кальций по методу Косса в канальцах почек крыс отмечали расположенные поодиночке или группами кристаллы депозитов камней коричневато-черного цвета различной формы и размера (рисунок 2). Число депозитов в просветах канальцев варьировало от 3 до 7 и в среднем составляло 4,6±0,2 в поле зрения при увеличении ×400, при модальном значении 4. При проведении компьютерной морфометрии площадь депозитов камней составила от 31,5 мкм^2 до 567,9 мкм^2 и в среднем составляет 171,9±27,6 мкм^2.

Обсуждая полученные результаты, отметим, что в условиях смоделированного оксалатного нефролитиаза наиболее выраженному росту подверглась активность ГГТ. Как известно, ГГТ – это мембранный фермент, локализующийся на наружной стороне мембраны многих клеток организма [4]. Поэтому, с одной стороны, увеличение его активности в моче при нефролитиазе может свидетельствовать о разрушении клеточных мембран нефроцитов и высвобождении фермента в просвет канальцев. С другой стороны, известно, что активность ГГТ – маркер оксидативного стресса в тканях организма [8]. Установлено, что важнейшей функцией ГГТ в организме является поддержание физиологической концентрации глутатиона в цитоплазме клеток, который является главным тиоловым антиоксидантом в организме [8]. Поэтому не исключено, что столь выраженный рост активности ГГТ мог являться компенсаторной реакцией на развивающийся оксидативный стресс в почечной ткани при оксалатном нефролитиазе.

Подтверждением этому можно считать зафиксированный в наших экспериментах рост концентрации ТБРП в гомогенате почечной ткани. Как известно, основным представителем ТБРП является малоновый диальдегид – главный продукт перекисного окисления мембранных фосфолипидов [5].

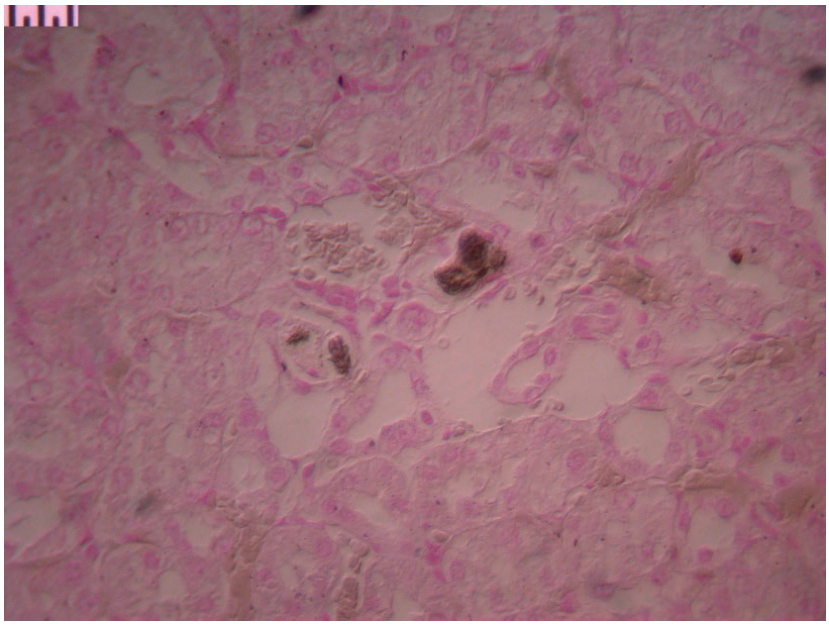


Рисунок 2 – Депозиты в канальцах почек крыс с экспериментальным оксалатным нефролитиазом. Окраска по Коссу. Увеличение ×400.

Примечание: в поле зрения кальциевые депозиты коричневого цвета.

В дополнение следует отметить зафиксированную в наших экспериментах тенденцию к росту концентрацию ЦОГ-1 в моче. Данный фермент участвует в реакции метаболизма арахидоновой кислоты до простагландина H_2 – промежуточного продукта в синтезе целого ряда простагладинов [6]. Роль циклооксигеназного пути метаболизма мембранных фосфолипидов в патогенезе почечных патологий довольно сложна и многообразна. Существует мнение, что ЦОГ-1 участвует в цитопротекции, наиболее ярким примером которой является регулирование продукции защитной слизи в желудке [6]. Возможно, подобную функцию ЦОГ-1 может иметь и в почках. Однако, несомненно, этот вопрос подлежит дальнейшему углубленному изучению.

Суммируя вышеизложенное, отметим, что в условиях шестинедельного моделирования экспериментального оксалатного нефролитиаза были зафиксированы характерные изменения динамики биохимических маркеров развития патологии. Главным образом об этом свидетельствовал почти 7-кратный рост активности ГГТ в ходе эксперимента и достоверное увеличение концентрации ТБРП в гомогенате почечной ткани на 30%. Подтверждением развития нефролитиаза стали результаты морфологических исследований, которые показали формирование значительного количества кальциевых депозитов в канальцах почек подопытных крыс.

Заключение

При экспериментальном оксалатном нефролитиазе наблюдается рост активности биохимических маркеров литогенеза – ГГТ и ТБРП. Это свидетельствует о развитии повреждающего фактора в почках, в основе которого лежит активация перекисного окисления липидов.

Список литературы:

1. Scales C.D. Jr., Tasian G.E., Schwaderer A.L. et al. Urinary Stone Disease: Advancing Knowledge, Patient Care, and Population Health. Clin J Am Soc Nephrol. 2016. 11(7): 1305-1312.
2. Жариков А.Ю., Зверев Я.Ф., Брюханов В.М., Лампатов В.В. Механизм формирования кристаллов при оксалатном нефролитиазе. Нефрология. 2009; 13(4):37-50.
3. Khan S.R. Histological aspects of the «fixed-particle» model of stone formation: animal studies. Urolithiasis. 2017;45(1):75-87.
4. Castellano I., Merlino A. γ-Glutamyltranspeptidases: sequence, structure, biochemical properties, and biotechnological applications. Cell Mol Life Sci. 2012;69:3381-94.
5. Ayala A., Muñoz M.F., Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. Oxid Med Cell Longev. 2014;2014:360438.
6. Li Y., Xia W., Zhao F., Wen Z., Zhang A., Huang S., Jia Z., Zhang Y. Prostaglandins in the

pathogenesis of kidney diseases. Oncotarget. 2018;9(41):26586-26602.

7. *Жариков А.Ю., Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В.* **Современные методы моделирования оксалатного нефролитиаза**. Нефрология. 2008; 12(4): 28-35.

8. Ndrepepa G., Kastrati A. Gamma-glutamyl transferase and cardiovascular disease. Ann Transl Med. 2016; 4(24): 481.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Якушев Николай Николаевич, доцент кафедры фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656031, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126.
Тел.: (3852) 566891.
E-mail: yakushevnn@mail.ru

Информация об авторах

Мадонов Павел Геннадьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины Новосибирского государственного медицинского университета, г. Новосибирск.
630075, г. Новосибирск, ул. Залесского, 4.
Тел.: (3832) 360902.
E-mail: kaffarm@yandex.ru
Атабаева Ольга Шукурулловна, к.м.н., доцент кафедры фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656031, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126.
Тел.: (3852) 566891.
E-mail: science@agmu.ru

УДК 616.61-076.5:616-001.18/.19

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТУЧНОКЛЕТОЧНОЙ ПОПУЛЯЦИИ ПЕЧЕНИ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ГЛУБОКОЙ ИММЕРСИОННОЙ ГИПОТЕРМИИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул
Институт молекулярной патологии и патоморфологии Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины, г. Новосибирск

Долгатов А.Ю.[1], Бобров И.П.[1], Лепилов А.В.[1], Крючкова Н.Г.[1], Алымова А.А.[1], Лушникова Е.Л.[2], Молодых О.П.[2]

Целью работы являлась оценка морфофункциональной активности тучных клеток (ТК) печени крыс при гипотермии. Исследование выполнено на 20 крысах линии Wistar. Гипотермию моделировали путем помещения животных, находящихся в индивидуальных клетках, в воду температурой 5°С, при температуре окружающего воздуха 7°С. Критерием прекращения воздействия служило достижение животными ректальной температуры 20-25°С, что соответствовало глубокой степени гипотермии. В ходе эксперимента животные были разделены на 4 группы: крысы 1-й группы выводились из эксперимента сразу после прекращения охлаждения; крысы 2-й группы – через 2 суток; крысы 3-й группы – через 7 суток, и крысы 4-й группы – через 14 дней. Результаты исследования показали, что холодовой стресс оказывал выраженное воздействие на ТК печени крыс. На 2-й день эксперимента наблюдали возрастание морфофункциональной активности ТК печени, что совпадало с началом регенерации печеночных клеток. На 7-й день (в период наибольшей активности адаптивных процессов) количественные и морфометрические параметры ТК были наиболее высокими. Активность ТК уменьшалась на 14-й день. Таким образом, гипотермия является мощным активатором морфофункциональной активности тканевых ТК. Внутритканевые ТК могут являться важными факторами активации регенеративных и адаптивных процессов в печени в ответ на повреждающее действие холодового фактора.
Ключевые слова: *гипотермия, печень, тучные клетки, адаптация.*

*The objective of the work was the estimation of the morphofunctional activity of mast cells of rat liver by hypothermia. The research was conducted in 20 Wistar rats. Hypothermia was modeled by means of immersion of the animals, caged individually, into the water of 5° C at the environmental temperature of 7° C. The criteria of the termination of the impact was rectal temperature 20-25 °**C**, that showed the deep stage of hypothermia. During the experiment, the animals were divided into 4 groups. The rats of the 1st group were killed immediately after the termination of cold impact, the animals of the 2nd group were killed 2 days after the experiment, the rats of the 3rd group animals were examined in 7 days and the 4th group animals were studied after 14 days of cold impact. The results of the research showed that the cold stress had an expressed influence on mast cells of rat liver. On the 2nd day of the experiment, the morphofunctional activity of mast cells increased, which coincided with the onset of regeneration of hepatic cells. On the 7th day (in the period of highest activity of adaptive processes) the quantative and morphometric parameters of mast cells were the highest. On the 14th day of the experiment, the activity of mast cells sufficiently decreased. Thus, hypothermia is a potent activator of the morphofunctional activity of tissue mast cells. Interstitial mast cells can be important factors in the activation of regenerative and adaptive processes in the liver in response to the damaging effect of the cold factor.*
Key words: *hypothermia, liver, mast cells, adaptation.*

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные гибели людей от холода, диагностика холодовой смерти и смертельной гипотермии продолжает оставаться актуальной. В настоящее время достаточно полно изучены многие аспекты воздействия холода на организм человека, а также разработаны диагностические и дифференциально-диагностические критерии смерти от переохлаждения, однако целостное представление по вопросам компенсаторно-приспособительных процессов и адаптации организма к холодовому фактору в патологической анатомии и судебно-медицинской науке к настоящему моменту отсутствует.

По современным представлениям, тучные клетки (ТК) являются ключевым звеном воздействия на метаболические процессы, и они имеют важное биологическое значение при опухолевом росте, регенерации, адаптации к стрессу и гипоксии [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10].

Тучноклеточная популяция в тканях организма представляет собой самостоятельную регуляторную систему. Это утверждение подтверждается тем, что ТК различных тканей

экспериментальных животных системно включаются в приспособительные процессы при действии на него экстремальных факторов. В то же время исследованию значения ТК при гипотермии посвящены лишь единичные работы. Так, показано, что воздействие холодового фактора вызывает возрастание числа ТК и их дегранулирующих форм в коже, скелетной мускулатуре и брыжейке кишечника экспериментальных животных [11, 12, 13].

Целью исследования явилось изучение влияния глубокой иммерсионной гипотермии на морфофункциональную активность тучноклеточной популяции печени крысы в эксперименте.

Материалы и методы

Исследование выполнено на 25 крысах линии Wistar. Гипотермию моделировали путем помещения животных, находящихся в индивидуальных клетках, в воду температурой 5°С, при температуре окружающего воздуха 7°С. Критерием прекращения воздействия служило достижение животными ректальной температуры 20-25°С, что соответствовало глубокой степени гипотермии. Время экспозиции было индивидуальным и в среднем составляло 40±5 мин. В ходе эксперимента крысы были разделены на 4 группы. Животные 1-й группы *(n = 5)* выводились из эксперимента декапитацией сразу после прекращения охлаждения, животные 2-й группы *(n = 5)* – через 2 суток, животные 3-й группы *(n = 5)* – через 7 суток, и животные 4-й группы *(n = 5)* – через 14 суток. Также проводилось морфологическое исследование печени интактных животных *(n = 5)*, которые служили группой контроля.

Для гистологического исследования образцы печени фиксировали в 10% нейтральном формалине, затем осуществляли проводку материала на автомате TISSUE-TEK VIPTM6 (Sakkura, Япония), заливали в парафин Histomix (станция парафиновой заливки TISSUE-TEK TEC 5, Sakkura, Япония). Срезы толщиной 5-7 мкм изготавливали на роторном микротоме Accu-Cut SRM (Sakkura, Япония), окрашивали гематоксилином и эозином в автомате TISSUE-TEK Prisma (Sakkura, Япония) и заключали под пленку в автомате TISSUE-TEK Film (Sakkura, Япония). ТК выявляли толуидиновым синим («BioVitrum», Россия). **Микрофотографии ТК в печени получали при помощи микроскопа** Nikon Eclipse E200 (Япония) с цифровой видеокамерой VIDI CAM (Россия) **при увеличении х 400.** Подсчет плотности распределения ТК проводили в пяти полях зрения при увеличении микроскопа х 400 в программе Image Tool. 3. Высчитывали индекс дегрануляции ТК (ИДТК) (процент клеток в состоянии дегрануляции от общего числа ТК). Морфометрию ТК осуществляли с помощью лицензионной морфометрической программы «ВидеоТест-Морфология 5,2». Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи статистического пакета «Statistica 6.0».

Результаты и обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что в печени крыс контрольной группы ТК располагались в соединительной ткани портальных трактов и вдоль синусоидов. Они были небольшого размера и округлой формы (рисунок 1). Количество клеток варьировало от 1 до 2, среднее их число составило 1,2±0,2 в пяти полях зрения при увеличении х 400. Площадь ТК была равной 34,0±0,7 мкм^2. Гранулы в основном располагались компактно в цитоплазме ТК. Число компактных форм ТК составило 83,2±0,3%. Явление дегрануляции отмечали в небольшом количестве клеток. ИДТК был равен 16,8±0,5% (табл. 1).

Сразу после воздействия однократной глубокой иммерсионной гипотермии ТК в ткани печени выглядели небольшими, округлой или вытянутой формы, располагались поодиночке в портальных трактах, локализовались возле сосудов и желчных протоков (рисунок 2). Плотность распределения ТК составила 4,0±0,5 в пяти полях зрения, площадь клеток была равна 40,2±3,2 мкм^2. Компактных форм ТК было выявлено 84,5%±5,1. ИДТК составил 15,5%±5,1 (табл. 1).

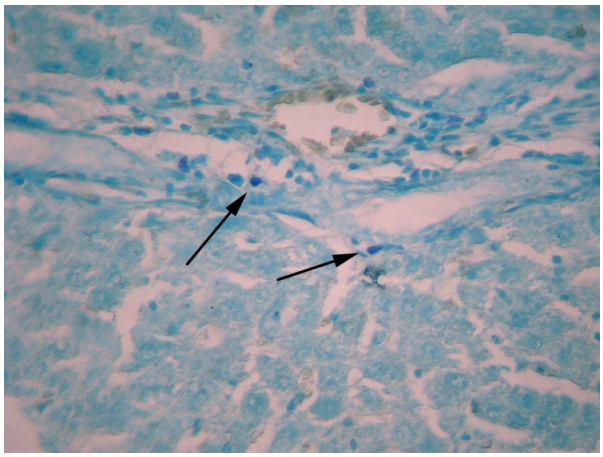


Рисунок 1 – Малое количество небольших тучных клеток в портальных трактах печени крыс контрольной группы (показаны стрелками). Окраска толуидиновым синим. Увеличение х 400.

На 2-е сутки после однократной иммерсионной гипотермии ТК в печени располагались группами и поодиночке в портальных трактах, в строме печени, около сосудов и желчных протоков. ТК выглядели полиморфными, при этом преобладали клетки удлиненной формы (рисунок 3). Плотность распределения ТК на данном сроке эксперимента составила 10,2±1,4, площадь ТК – 51,5±1,9 мкм^2. Компактных форм

ТК было 75,8%±0,9. ИДТК был равен 24,2%±0,9 (таблица).

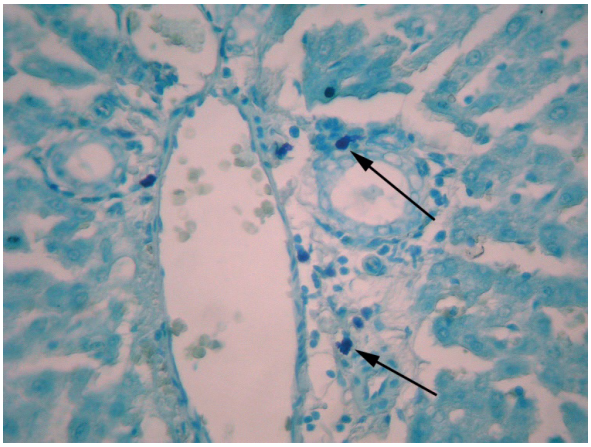


Рисунок 2 – Возрастание количества тучных клеток в портальных трактах печени крысы непосредственно после проведения глубокой гипертермии (показаны стрелками). Окраска толуидиновым синим. Увеличение х 400.

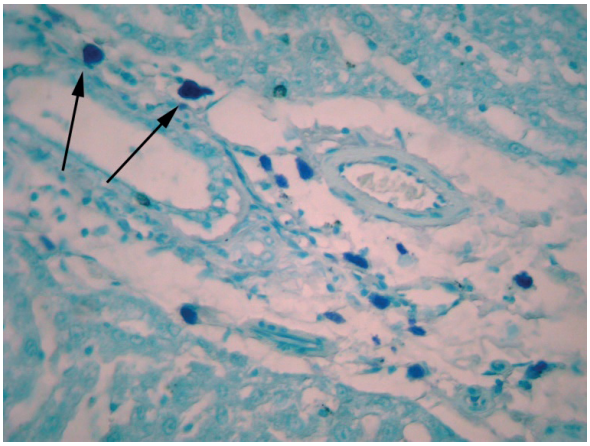


Рисунок 3 – Через 2 суток после гипотермии количество тучных клеток в портальных трактах печени крысы возрастает, клетки увеличены в размерах, полиморфны (показаны стрелками). Окрашивание толуидиновым синим. Увеличение х 400.

На 7-е сутки после гипотермии ТК располагались группами и поодиночке в портальных трактах, около сосудов, желчных протоков и в соединительнотканной строме. На данном сроке эксперимента по своим морфологическим характеристикам ТК значительно отличались от клеток предыдущих сроков исследования: они имели крупные размеры, преобладали клетки удлиненной и неправильной формы (рисунок 4). Плотность распределения ТК на данном сроке эксперимента составила 10,8±0,9, площадь их увеличилась до 73,3±3,2 мкм^2. Компактных форм ТК было 67,2%±1,9. ИДТК был равен – 32,8%±0,9 (табл. 1).

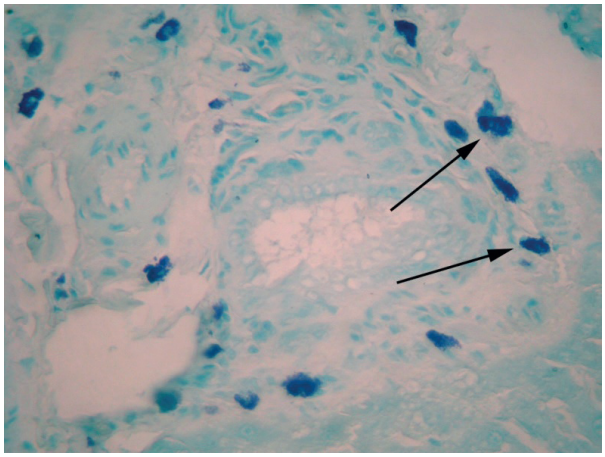


Рисунок 4 – Через 7 суток после гипотермии количество тучных клеток в портальных трактах печени крысы высокое, клетки крупного размера (показаны стрелками). Окрашивание толуидиновым синим. Увеличение х 400.

На 14-е сутки эксперимента ТК располагались в портальных трактах преимущественно поодиночке, возле сосудов и желчных протоков. По сравнению с предыдущим сроком эксперимента размер ТК уменьшался. Преобладали клетки округлой формы (рисунок 5). Плотность распределения ТК на данном сроке эксперимента составила 9,0±1,4, площадь клеток составила 57,9±2,3 мкм^2. Компактных форм ТК было 84,9%±3,1. ИДТК составил 15,1%±3,1 (табл. 1).

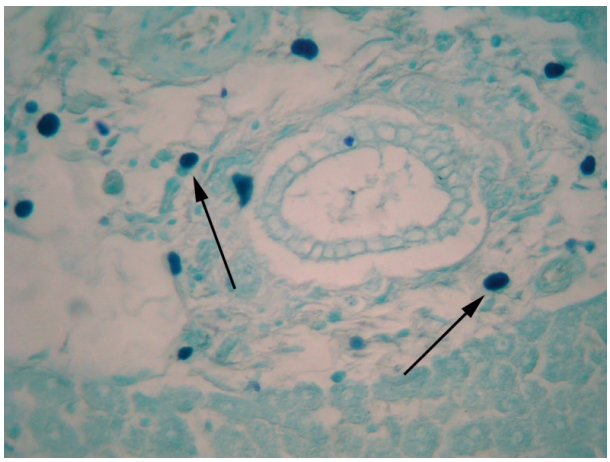


Рисунок 5 – Через 14 суток после гипотермии количество тучных клеток в портальных трактах печени крыс уменьшаются (показаны стрелками). Окрашивание толуидиновым синим. Увеличение х 400.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что однократная глубокая иммерсионная гипотермия оказывала значительное влияние на морфофункциональную активность ТК печени экспериментальных животных. Количество и размеры ТК начинали возрастать сразу после воздействия гипотермии, а через 7 дней, в период активной регенерации и адаптации

гепатоцитов, число ТК и их морфометрические параметры были наиболее высокими, а количество дегранулирующих форм данных клеток было максимальным. К 14-му дню эксперимента содержание ТК в печени оставалось на том же уровне, но площадь ТК и ИДТК значительно уменьшались. Возрастание количества ТК в ткани печени животных на 7-е сутки эксперимента может быть связано с миграцией их из других органов. Увеличение морфофункциональной активности ТК в постгипотермическом периоде приводит к ускорению регенераторных процессов в ткани печени после повреждения, вызванного воздействием холодового фактора. Таким образом, гипотермия является мощным активатором активности внутритканевых ТК печени. Внутритканевые ТК служат важными стимуляторами регенерации гепатоцитов в процессе адаптации печени к гипотермии.

Таблица 1

Количественная и морфометрическая характеристика тучных клеток в зависимости от срока проведения экспериментальной однократной глубокой иммерсионной гипотермии

Срок эксперимента	Параметры тучных клеток			
	Число ТК	Число компактных ТК (%)	ИДТК	Площадь ТК (мкм2)
Контроль	1,2±0,2*	83,2±0,3	16,8±0,5	34,0±0,7*
Сразу после гипотермии	4,0±0,5*	84,5±5,1*	15,5±5,1*	40,2±3,2*
Через 2 дня после гипотермии	10,2±1,4*	75,8±0,9*	24,2±0,9*	51,5±1,9*
Через 7 дней после гипотермии	10,8±0,9	67,2±1,9*	32,8±0,9*	73,3±3,2*
Через 14 дней после гипотермии	9,0±1,4	84,9±3,1*	15,1±3,1*	57,9±2,3*

Примечание * - данные достоверны при < 0,05.

Список литературы

1. Лазарев А.Ф., Бобров И.П., Черданцева Т.М., Климачев В.В., Брюханов В.М., Авдалян А.М., Лубенников В.А., Гервальд В.Я. Тучные клетки и опухолевый рост. Сибирский онкологический журнал. 2011; 4: 59-63.
2. Varricchi G., Galdiero M.R., Loffredo S., Marone G., Iannone R., Gianni Marone G., Granata F. Are mast cells masters in cancer? Front. Immunol. 2017; 8: 1-13.
3. Maciel T.T., Moura I.C., Hermine O. The role of mast cells in cancers. F1000Prime Reports. 2015; 7: 1-6.
4. Черданцева Т.М., Бобров И.П., Авдалян А.М., Климачев В.В., Казарцев А.В., Крючкова Н.Г., Климачев И.В., Мяделец М.Н., Лепилов А.В., Лушникова Е.Л., Молодых О.П. Тучные клетки при раке почки: клинико-морфологические взаимосвязи и прогноз. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017; 6: 768-773.
5. Казарцев А.В., Черданцева Т.М., Бобров И.П., Лазарев А.Ф., Климачев В.В. Интратуморальные стромальные тучные клетки при почечно-клеточном раке: клинико-морфологические сопоставления. Российский онкологический журнал. 2017; 1: 21-25.
6. Бобров И.П., Черданцева Т.М., Крючкова Н.Г., Лепилов А.В., Лазарев А.Ф., Авдалян А.М., Климачев В.В., Мяделец М.Н., Казарцев А.В., Малинина Е.И. Диагностическое и прогностическое значение исследования тучных клеток при раке почки. Современные проблемы науки и образования. 2017; 3: Science-education.ru
7. Арташян О.С., Юшков Б.Г. Участие тучных клеток в процессе репаративной регенерации печени. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2011; 2(1): 9-10.
8. Арташян О.С., Юшков Ю.С., Храмцова Ю.С. Морфологические аспекты участия тучных клеток в формировании общего адаптационного синдрома. Таврический медико-биологический вестник. 2012; 15(3): 22-25.
9. Арташян О.С., Храмцова Ю.С., Юшков Б.Г. Участие тучных клеток в процессе репаративной регенерации щитовидной железы. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2013; 2: 9-10.
10. Юшков Б.Г., Климин В.Г., Арташян О.С. Тучные клетки и гипоксия. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2006; 1: 45-48.
11. Луценко М.М., Луценко М.Т. Морфофункциональная характеристика брыжейки при общем охлаждении организма. Бюллетень. 2010; 37: 56-59.
12. Лычева Н.А., Шахматов И.И., Киселев В.И., Бобров И.П., Лепилов А.В., Долгатов А.Ю. Патоморфология скелетной мускулатуры и микроциркуляторного русла при экспериментальной гипотермии. Судебная медицина. 2017; 2: 12-16.

13. Бобр О.А., Мяделец О.Д., Дубровский В.В. Динамика популяции тучных клеток раневого процесса у крыс, подвергнутых гипобиотическим состояниям (голодание, гипотермия). Вестник ВГМУ. 2006; 4: 1-10.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: 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. Ленина, д. 40.
Тел.: (3852) 408439.
E-mail: adolgatov@yandex.ru

Информация об авторах

Бобров Игорь Петрович, д.м.н., с.н.с., заведующий морфологической лабораторией Центра медико-биологических исследований Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40.
Тел.: (3852) 408439.
E-mail: ig.bobrov2010@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. Ленина, д. 40.
Тел.: (3852) 408439.
E-mail: lepilov@list.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. Ленина, д. 40.
Тел.: (3852) 408439.
E-mail: cruckova@yandex.ru
Алымова Екатерина Евгеньева, студентка 5-го курса Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40.
Тел.: (3852) 408439.
E-mail: papasha199614@mail.com
Лушникова Елена Леонидовна, д.б.н., профессор, директор «Института молекулярной патологии и патоморфологии», заведующая отделом молекулярно-клеточной биологии и морфологии и заведующая лабораторией цитологии и клеточной биологии, г. Новосибирск.
639117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2.
Тел.: (383) 334-80-03.
E-mail: pathol@inbox.ru
Молодых Ольга Павловна, д.б.н., профессор, заведующая лабораторией механизмов патологических процессов Института молекулярной патологии и патоморфологии, г. Новосибирск.
639117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2.
Тел.: (383) 334-80-03.
E-mail: pathol@inbox.ru

УДК 618.2:612.273.2-092.4

РОЛЬ ОСТРОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ В ПОВЫШЕНИИ КОНЦЕНТРАЦИИ КОМПОНЕНТОВ АМНИОТИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТИ У КРОЛЬЧИХ НА ПОЗДНИХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ

[1] Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул
[2] Государственный университет штата Нью-Йорк в Олбани, Политехнический институт, Колледж нанонаук, Олбани, г. Нью-Йорк

Сузопов Е.В.[1], Поповцева А.В.[1], Лытарь И.А.[1], Кинан Л.А.[2], Кореновский Ю.В.[1]

Цель исследования: оценить влияние острой гипоксической гипоксии продолжительностью 60 мин. на объем и состав амниотической жидкости (АЖ) первобеременных крольчих на 27-28-е сутки беременности. Методика: Крольчихи случайно были разделены на опытную (n = 9) и контрольную группы (n = 6). Определялись объем АЖ, ее осмоляльность, концентрации электролитов – Na^+, K^+, Cl^-, неорганического фосфата (P_i), Ca^{2+} и органических компонентов (креатинин, мочевина, белок). Результаты: Острая гипоксическая гипоксия повышает осмоляльность, концентрацию электролитов и органических компонентов в АЖ. Заключение: Полагаем, что описанные изменения параметров АЖ обусловлены повышением ее образования и усилением реабсорбции воды оболочками плода или почками плода из первичной мочи. Обнаружено, что повышение осмоляльности АЖ сопровождается повышением концентрации нормальных компонентов АЖ. Таким образом, одним из подходов к нормализации концентрации компонентов АЖ может быть использование пересчета концентрации диагностически значимых соединений на осмоляльность или концентрацию естественного компонента АЖ (в частности креатинина).

Ключевые слова: *амниотическая жидкость, беременность, плод, гипоксическая гипоксия, кролики*

The purpose of research: The influence of 60 minutes' exposure to acute hypoxic hypoxia (10,0 ± 2,0 % O_2) on the amniotic fluid (AF) of first-pregnant rabbits on the 27-28th day of gestation was investigated.
Material and methods: An experimental (9 rabbits) and control (6 rabbits) group each were used in this study. Volume of amniotic fluid, osmolality and concentration of electrolytes – Na^+, K^+, Cl^-, non-organic phosphate (P_i), Ca^{2+} and organic components (creatinine, urea, protein) in AF were measured.
Results: We found that acute hypoxic hypoxia caused an increase in volume and osmolality of AF, as well as an increase in AF's electrolytes and organic components. We postulate that changes in AF parameters were caused by an increase of AF formation and an acceleration of water resorption in fetus kidneys or fetus membranes.
Conclusion: We found that an increase in AF osmolality during hypoxia is associated with an increasing concentration of normal components of AF, and it is possible that this phenomenon may increase the concentration of diagnostic biomolecules. We hypothesize that correcting the concentration of diagnostic biomolecules in AF according to it's osmolality (especially in hypoxia) could provide a more precise diagnostic technique than using raw concentrations.

Key words: *amniotic fluid, pregnancy, fetus, hypoxic hypoxia, rabbits*

Объем и состав амниотической жидкости (АЖ) отражает гомеостаз матери и плода, поэтому представляется полезным его мониторирование в ходе беременности с определением ряда важных параметров [1]. Однако изучение регуляции объема и состава АЖ затрудняется наличием целого ряда источников ее формирования и оттока [2].

В регуляции объема и состава АЖ участвуют несколько механизмов: диурез плода, интрамембранный путь (переход воды и электролитов из АЖ в сосуды плода), заглатывание АЖ плодом, секреция легкими и носоглоткой плода, трансмембранный путь (всасывание жидкости через амнион в организм матери), чрескожный путь и всасывание через эпителий пуповины [3]. Следует учитывать, что к 20-му дню беременности кожа плода и поверхность пуповины кератинизированы, вследствие чего чрескожный и пуповинный пути практически не обеспечивают транспорт компонентов АЖ [4]. Оставшиеся шесть путей можно разделить на пути формирования (моча плода, секрет легких и секрет носоглотки), ведущие к увеличению объема АЖ, и пути оттока (интрамембранный путь, заглатывание и трансмембранный путь), ведущие к его уменьшению.

Диурез плода – основной путь формирования АЖ [5]. Показана прямая корреляция скорости тока мочи плода и объема АЖ [6], которая образует приблизительно три четверти объема АЖ, являясь основным источником ее ионно-

го и органического состава [2]. Известно также, что протекание беременности в значительной степени зависит от обеспечения нормального газообмена между организмом матери и плодом. Последние исследования показывают, что хроническая гипоксия не вызывает изменения в объеме АЖ [7].

Целью настоящего исследования было изучение влияния острой гипоксической гипоксии на объем и электролитный состав амниотической жидкости крольчих на 27-28-е сутки беременности.

Материал и методы

Исследование проведено на первобеременных крольчихах (n = 15) массой 4-5 кг на сроке беременности 27-28 суток (при нормальной длительности беременности – 31 сутки). Оплодотворение проводили разными случайно выбранными самцами, после чего крольчихи находились в одиночных клетках на свободном питании. Крольчихи случайно были разделены на две группы: опытную (n = 9) и контрольную (n = 6).

Крольчих из опытной группы на 60 мин. помещали в индивидуальную герметичную проточную камеру, куда компрессором нагнеталась газовая смесь, содержащая 10 ± 2 % кислорода и 90 ± 2 % азота. Контроль газового состава в камере производили при помощи газоанализатора Microlux O_2+CO_2 (ООО «Микролюкс», Екатеринбург, Россия). Крольчихи из контрольной группы помещались в эту же камеру на 60 мин., содержащую атмосферный воздух.

После этого животных забивали методом цервикальной дислокации и через 15 мин. проводили срединную лапаротомию и удаляли матку. Из полости матки выделяли и извлекали амниотические мешки с плодами и разделяли материнскую и плодную части плаценты, не нарушая целостности амниотического мешка. Одноразовым шприцем из амниотического мешка извлекалась амниотическая жидкость.

Критериями включения крольчих в исследование: 1) срок беременности 27-28 суток; 2) масса беременных крольчих 4-5 кг. Критерий исключения плодов из исследования – вес плода менее 20 г. Общая характеристика крольчих и их плодов представлена в табл. 1.

Таблица 1

Масса плода и плаценты на 27-28-е сутки жизни

	Гипоксия (n = 43)	Контроль (n = 40)	P
Масса плода, г	37,8 (30,6—50,3)	38,4 (31,0—41,8)	P = 0,280
Масса плодной части плаценты, г	3,37 (2,79—3,71)	3,47 (3,10—4,22)	P = 0,180

Примечание: данные представлены в виде — медиана (25-75 %), P – достоверность межгрупповых различий по U-тесту Манна-Уитни.

Были получены образцы амниотической жидкости у крольчих опытной группы (n = 43) и контрольной группы (n = 40). Образцы центрифугировали в течение 15 мин. при 1200 g, замораживали и хранили при температуре минус 20°С не более одного месяца до проведения биохимического исследования. В образцах амниотической жидкости определяли концентрации ионов Na^+, K^+, Cl^-, неорганического фосфата (P_i) и Ca^{2+}, креатинина, мочевины, белка и осмоляльность.

Биохимические исследования проводили на автоматическом биохимическом анализаторе Dimension Xpand (Siemens, Германия). Концентрацию ионов Na^+, K^+ и Cl^- определяли потенциометрическим методом с использованием модуля QuikLyte Integrate Multisensor (Siemens, кат. № S600, США); общую концентрацию Ca^{2+} – колориметрическим методом набором реагентов CA Calcium Flex reagent cartridge (Siemens, кат. № EA4164, США); концентрацию P_i – колориметрическим методом набором реагентов PHOS Phosphorus Flex reagent cartridge (Siemens, кат. № EA4172, США). Осмоляльность АЖ определяли при помощи осмометра Vapro (Wescor, США). Концентрацию креатинина в АЖ определяли модифицированным методом Яффе реагентами CREA Creatinine Flex reagent cartridge (Siemens, кат. № DA4254, США); концентрацию мочевины – кинетическим ферментативным (уреазным) методом реагентами BUN Urea Nitrogen Flex reagent cartridge («Siemens», кат. № EB4309, США); концентрацию белка – колориметрическим методом с пирогаллоловым красным с помощью набора реагентов Белок-ПГК-Ново («Вектор-Бест», кат № B-8084, Россия) с использованием анализатора общего белка «Беллур-600» (ООО НПП «Техномедика», Россия). Настоящая работа одобрена локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России.

Обработка данных

Статистическую обработку данных проводили в программе JMP 7.0 (SAS Institute, США). Рассчитывали медиану, 25 и 75 перцентили, до-

стоверность межгрупповых различий по критерию Манна-Уитни, множественный корреляционный анализ по критерию Спирмена. Уровень статистической значимости был принят за 5% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Острая гипоксическая гипоксия вызывала повышение осмоляльности АЖ и концентрации всех исследованных неорганических ионов и органических компонентов (табл. 2).

Таблица 2

Влияние острой гипоксической гипоксии на объем и состав амниотической жидкости крольчих на 27-28-е сутки беременности

	Гипоксическая гипоксия (n = 43)	Контроль (n = 40)	p
Объем амниотической жидкости, мл	0,36 (0,15—0,88)	0,46 (0,24—0,78)	0,357
Осмоляльность, мОсмоль/кг	301,0 (295,8—307,3)	237,0 (223,0—245,3)	< 0,001
Na^+, ммоль/л	144,0 (142,0—148,0)	132,0 (129,0—135,3)	< 0,001
K^+, ммоль/л	10,50 (9,80—11,13)	7,40 (6,68—8,93)	< 0,001
Cl^-, ммоль/л	109,0 (107,0—111,0)	102,0 (100,8—106,0)	<0,001
Ca^{2+}, ммоль/л	2,99 (2,51—3,55)	2,13 (2,05—2,30)	< 0,001
P_i, ммоль/л	1,32 (1,12—1,55)	1,00 (0,78—1,11)	< 0,001
Белок, г/л	5,15 (4,89—5,38)	3,65 (3,15—3,75)	< 0,001
Креатинин, ммоль/л	0,200 (0,162—0,231)	0,155 (0,136—0,166)	< 0,001
Мочевина, ммоль/л	8,20 (7,75—8,70)	6,50 (6,05—6,85)	< 0,001

Примечание: Данные представлены в виде — медиана (25—75 %); p – достоверность межгрупповых различий по критерию Манна-Уитни.

Обнаружено повышение концентрации всех исследованных компонентов, а также осмоляльности АЖ, включая повышение только фильтруемых компонентов – креатинина и мочевины. Это свидетельствует о том, что фильтрация в почках плода повысилась, но также усилилась реабсорбция воды либо на стадии формирования почками плода [7], либо в самом амниотическом мешке [8]. Учитывая существование двух систем транспорта в оболочках плода – транспорт воды аквапоринами [9] и трансцитоз [10], а также то, что концентрация большинства исследованных компонентов (за исключением ионов Na^+ и Cl^-) была превышена приблизительно на треть, наиболее вероятным является сочетание активации реабсорбции компонентов АЖ в оболочках плода обоими этими механизмами.

Объем АЖ коррелировал с концентрацией креатинина и Ca^{2+} при острой гипоксической гипоксии ($r = 0,460$, $p = 0,023$; $r = 0,445$, $p = 0,029$ соответственно), но не коррелировал в контрольной группе ($r = 0,093$, $p = 0,597$; $r = 0,187$, $p = 0,286$, соответственно), что указывает на увеличение процесса фильтрации в почках плода. Кроме того, объем амниотической жидкости в норме находился в обратной зависимости от концентрации мочевины ($r = -0,481$, $p = 0,0004$), при остром гипоксическом воздействии связь становилась прямой ($r = 0,434$, $p = 0,034$).

Заключение и выводы

В соответствии со знаниями о путях формирования АЖ (моча плода, секреция легкими и носоглоткой, интрамембранный путь, глотание, трансмембранный путь) выявленное концентрирование АЖ на фоне острой гипоксической гипоксии, вероятно, обусловлено удалением воды из образующейся первичной мочи плода или плодными оболочками из амниотического мешка.

Эти данные показывают, что повышение концентрации биомолекул в АЖ во время гипоксии, например, лактата [11] или интерлейкина-8 [12], может быть связано с повышением осмоляльности АЖ. Для нормализации концентрации биомолекул в АЖ (особенно при гипоксии) может оказаться важным рассчитать отношения исследуемых биомолекул к осмоляльности или нормальным компонентом мочи плода, например, креатинина [3].

Список литературы

1. Кореновский Ю.В., Калитникова И.А., Бурякова С.И. и др. Регуляция объема амниотической жидкости. Акушерство и гинекология. 2016;2:44–48.

2. Brace RA, Cheung CY. Regulation of amniotic fluid volume: evolving concepts. Adv Exp Med Biol. 2014;814:49-68.

3. Torrance HL, Pistorius L, Voorbij HA, Visser GH. Lactate to creatinine ratio in amniotic

fluid: a pilot study. J Matern Fetal Neonatal Med. 2013;26(7):728-730.

4. Maruyama T, Yoshizuka M, Fujimoto S. Light and electron microscopy of fetal rabbit skin with special reference to the role of mesenchymal cells in epidermal differentiation. Acta Anatomica. 1988;133:143–155.

5. Beall MH, van den Wijngaard JP, van Gemert MJ, Ross MG. Amniotic fluid water dynamics. Placenta. 2007;28:816–23.

6. Mann SE, Nijland MJ, Ross MG. Ovine adaptations to chronically reduced urine flow: preservation of amniotic fluid volume. J Appl Physiol. 1996;81:2588-2594.

7. Thurlow RW, Brace RA. Swallowing, urine flow and amniotic fluid volume responses to prolonged hypoxia in the ovine fetus. Am J Obstet Gynecol. 2003;189:601–608.

8. Daneshmand SS, Cheung CY, Brace RA. Regulation of amniotic fluid volume by intramembranous absorption in sheep: role of passive permeability and vascular endothelial growth factor. Am J Obstet Gynecol. 2003;188:786–93.

9. Mann SE, Dvorak N, Gilbert H, Taylor RN. Steadystate levels of aquaporin 1 mRNA expression are increased in idiopathic polyhydramnios. Am J Obstet Gynecol. 2006;194:884–887.

10. Chen J, Braet F, Brodsky S, Weinstein T, Romanov V, Noiri E. et al. VEGF-induced mobilization of caveolae and increase in permeability of endothelial cells. Am J Physiol Cell Physiol. 2002;282:1053–63.

11. Wiberg-Itzel E, Pettersson H, Andolf E, Hansson A, Winbladh B, Akerud H. Lactate concentration in amniotic fluid: a good predictor of labor outcome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010;152(1):34-38.

12. Kacerovsky M, Drahosova M, Hornychova H, Pliskova L, Bolehovska R, Forstl M, Tosner J, Andrys C. Value of amniotic fluid interleukin-8 for the prediction of histological chorioamnionitis in preterm premature rupture of membranes. Neuro Endocrinol Lett. 2009;30(6):733-8.

Контактная информация

Автор, ответственный за переписку: Сузопов Егор Валерьевич, лаборант кафедры общей и биологической химии, клинической лабораторной диагностики Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
Тел.: (3852) 241309.
E-mail: suzopov1egor@gmail.com

Информация об авторах

Поповцева Анна Валентиновна, ассистент кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, проспект Ленина, 40.
Тел.: (3852) 24-13-92.
E-mail: popovceva@gmail.com

Лытарь Ирина Александровна, ассистент кафедры патологической физиологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, проспект Ленина, 40.
Тел.: (3852) 24-19-71.
E-mail: eireenl86@gmail.com

Кинан Лиза Анна, сотрудник государственного университета штата Нью-Йорк в Олбани, Политехнический институт, Колледж нанонаук, Олбани, США, г. Нью-Йорк.
Тел.: +1 518-437-8686
E-mail: lisaakeenan@gmail.com

Кореновский Юрий Владимирович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой общей и биологической химии, клинической лабораторной диагностики Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
Тел.: (3852) 566862.
E-mail: timidin@gmail.com

УДК 615.356:577.161.2:577.161.5

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СОЧЕТАННОГО ВИТАМИННОГО КОМПЛЕКСА: ВИТАМИН Д И ВИТАМИН К (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Костюченко Л.А., Харитонова Н.С., Вдовин В.М.

В представленном обзоре литературы приводятся данные о роли двух витаминов – Д и К, совместно участвующих в регуляции кальциевого обмена, а также прочих физиологических и патофизиологических процессах в организме человека. С учетом современных данных рассматривается связь между уровнем и эффектами витамина К и витамина Д на процессы обмена кальция в костной ткани.
Ключевые слова: *витамин Д, витамин К, остеопороз, внекостные эффекты витамина Д.*

In the present literature review, the data on the role of two vitamins involved in the regulation of calcium metabolism as well as other physiological and pathophysiological processes in the human body (vitamin D and vitamin K) is provided. Taking into account modern data, the relationship between the level and effects of vitamin K and vitamin D on calcium metabolism in bone tissue is discussed.
Key words: *vitamin D, vitamin K, osteoporosis, extra-osseous effects of vitamin D.*

Роль витамина Д в регуляции костной структуры

Количество кальция, содержащегося в костной ткани человека, находится в состоянии непосредственного динамического равновесия с концентрацией данного иона в плазме крови человека. Таким образом поддерживается стабильный уровень его циркуляции в крови. При этом 99% кальция содержится в костной ткани, а оставшийся 1% приходится на долю плазмы крови, мышцы, клетки мозга, а также кожу. Несмотря на столь малый процент содержания кальция в этих органах, биологическая активность его весьма высока – он выступает в качестве регулятора мышечных сокращений, в том числе и сердечной мышцы, участвует в механизмах синоптической передачи импульса, изменяя нервную возбудимость, влияет на проницаемость клеточных мембран, участвует в процессах свертывания крови и т.д.

Сами по себе кости скелета не являются инертным местом депонирования кальция. Старые кальциевые отложения в них разрушаются, на их месте образуются новые. Скорость этого процесса, называемая скоростью оборота, значительно меняется в зависимости от возраста.

У младенцев в течение первого года жизни может сменяться до 100% кальция, находящегося в костях. У более старших детей оборот кальция составляет порядка 10% в год, тогда как у взрослых цифра не превышает 2-3%. Увеличение костной массы происходит в основном в детстве и в подростковом возрасте, при этом трабекулярная (губчатая) кость достигает пика (максимальное количество) массы в 12-16 лет, а кортикальная – в 20-24 года. Пик костной массы достигается к 25-30 годам, а у 40-50-летних людей костная масса обычно начинает уменьшаться (примерно до 1% в год), так как резорбция костной ткани может начать преобладать над ее образованием. Потеря костной массы ускоряется в период менопаузы – в течение первых 5 лет менопаузы показатель минеральной плотности кости (МПК) может снижаться до 5% в год. Пик костной массы служит важным прогностическим фактором риска переломов в период зрелости и старения организма. На величину пика костной массы влияют генетические (на 60-85%) и гормональные, а также факторы внешней среды (в частности, физическая активность и питание) [1]. Огромную роль в поддержании нужной костной плотности играют гормоны, включая экзогенные гормоны: витамины Д и К.

Кальций – трудноусвояемый элемент, поступающий в организм с пищей через тонкий кишечник, всасываясь главным образом в двенадцатиперстной кишке. Здесь жирные кислоты образуют с солями кальция комплексные соединения, которые затем всасываются ворсинками кишечника. Всасывание кальция в кишечнике происходит двумя способами: чрезклеточно (трансцелюллярно) и межклеточно (парацелюллярно). Первый механизм опосредован действием активной формы витамина Д (кальцитриола) и ее кишечными рецепторами. Он играет большую роль при малом и умеренном потреблении кальция с пищей. При увеличении содержания кальция в пище ведущую роль начинает играть межклеточный транспорт иона из-за значительного градиента его концентрации.

Для эффективного усвоения кальция необходим жирорастворимый витамин Д. Без него, а также без жирных кислот кальций не сможет преодолеть барьер между желудочно-кишечным трактом и кровью. Витамин Д усиливает всасывание кальция в тонком кишечнике путем индукции синтеза энтероцитами кальцийсвязывающего протеина, а также повышает реабсорбцию кальция в почечных канальцах.

Витамин Д увеличивает проницаемость цитоплазматической мембраны клеток кишечного эпителия для кальция, вследствие чего он входит в энтероциты по электрохимическому градиенту. Данный процесс транспорта кальция может быть опосредован через ядра клеток-мишеней путем стимуляции витамином Д транскрипции ДНК и РНК [2], что сопровождается усилением синтеза специфических транспортных белков, например, кальцийсвязывающего протеина [3], в том числе и белка-переносчика, обеспечивающего дальнейший транспорт кальция из энтероцитов в кровь.

Оказывая влияние на почки, витамин Д усиливает реабсорбцию кальция в них. Помимо этого, витамин Д стимулирует всасывание из кишечника фосфатов и магния, а также участвует в заключительной дифференцировке и созревании остеобластов, без которых невозможно нормальное формирование костной ткани [4, 5].

Таким образом, поддержание нормальной концентрации данного витамина в организме имеет огромное значение для минерального обмена. Так, при гипокальциемии витамин Д влияет на костную архитектуру подобно паратгормону (ПТГ), т.е. усиливает резорбцию костной ткани и одновременно всасывание кальция в кишечнике. При дефиците витамина Д в кишечнике адсорбируется лишь 10-15% кальция и 60% фосфора, поступившего с пищей [6].

Внекостные эффекты витамина Д

Всеми вышеперечисленными эффектами роль витамина Д в организме не ограничивается. Исследования последних лет доказали воздействие витамина Д на иммунную систему [7]: в частности, стимулируя трансформирующий фактор роста TGFbeta-1 и производство интерлейкина 4 (IL-4), витамин Д подавляет воспалительную активность Т-лимфоцитов, аллергические и аутоиммунные расстройства, например, такие как юношеский диабет, ревматоидный артрит и т.д. [8-14]. Витамин Д и кальций предупреждают развитие слабости мышечной ткани, необходимы для функционирования щитовидной железы и нормальной свертываемости крови. Ряд исследований показывает, что, улучшая усвоение кальция и магния, витамин Д способствует восстановлению миелиновых оболочек нейронов [15-16], поэтому он включается в комплексную терапию рассеянного склероза, участвует в регуляции артериального давления и сердечного ритма (в частности, при гипертонии у беременных). Его дефицит связывают с такими распространенными заболеваниями, как болезнь Альцгеймера и шизофрения [17]. Витамин Д влияет на пролиферацию, дифференциацию и апоптоз клеток, а также модулирует активность иммунной системы. Апоптоз важен для элиминации опухолевых клеток. Так, витамин Д через иммуномодулирующую активность собственного рецептора вызывает гибель раковых клеток. В этом процессе имеет место влияние витамина Д на транскрипцию генов, вовлеченных в регуляцию роста, деления и апоптоза клеток [18]. Указанные эффекты делают его эффективным в профилактике и лечении рака груди, яичников, предстательной железы, головного мозга, а также лейкемии [19-26].

Витамин Д реализует свои биологические эффекты посредством геномных и внегеномных механизмов. Внегеномные механизмы подразумевают воздействие витамина Д на сигнальные пути в клетках иммунной и нервной систем. Механизм, опосредованный через генетический материал клетки, является наиважнейшим механизмом осуществления эффектов витамина Д. Рецептор витамина Д регулирует экспрессию нескольких тысяч генов в геноме человека [27]. Таким образом, витамин Д является одним из ключевых факторов поддержания стабильности генома.

В недавних исследованиях было показано, что дети с дефицитом витамина Д чаще страдают ожирением [27]. Установлено, что в развитии ожирения имеет значение нарушение активности инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1). Данный регуляторный пептид является одним из важнейших факторов, поддерживающих баланс между жировой и мышечной тканями. При дефиците активности IGF-1 жировая ткань начинает преобладать над мышечной [28]. В результате ускоряются процессы атеросклероза и кальцификации сосудов. Витамин Д стимулирует синтез IGF-связывающих белков, что продлевает период полураспада IGF-1, тем самым усиливая антиатеросклеротические эффекты. Следовательно, дефицит витамина Д может быть связан с ожирением [29], высоким ИМТ [30], инсулинорезистентностью [31] и неблагоприятным влиянием на секрецию инсулина [27].

Имеется достаточно большое количество данных об эффектах витамина Д на регенерацию кожи и тканей организма. Известно, что сахарный диабет протекает с характерными изменениями кожных покровов: гиперпигментацией и сухостью локтей, тусклым видом кожи лица, зудом кожи, склонностью к образованию гнойничковых элементов. Такие изменения свя-

зывают с нарушением активности инсулинового рецептора (инсулинорезистентность). Активные формы витамина Д изменяют экспрессию гена инсулинового рецептора, увеличивая их плотность и активность в почках, печени и жировой ткани. При этом витамин Д регулирует транскрипцию фактора роста фибробластов, необходимого для осуществления процесса заживления ран [32], что весьма значимо при лечении и профилактике диабетической стопы у пациентов с сахарным диабетом. Рецептор витамина Д регулирует экспрессию интерлейкинов, фактора некроза опухоли, влияет на выработку антимикробных пептидов, которые являются эндогенными «антибиотиками», синтезируемыми для поддержания иммунитета кожи и других эпителиальных поверхностей. Витамин Д способствует заживлению ран, восстановлению кожи при псориазе и атопическом дерматите [27].

Витамин Д поступает в организм человека двумя путями: с пищей, богатой этим витамином (жирные сорта рыбы, рыбий жир, молочные продукты с нормальной жирностью) [4], и из кожи, где витамин Д образуется из холестериноподобного вещества под воздействием солнечных лучей. Если организм получает достаточное количество ультрафиолетового излучения на открытую поверхность кожи, потребность в витамине Д компенсируется полностью [33, 34]. Однако, рассмотрев этот процесс подробнее, легко можно убедиться, что для современного жителя города избежать гиповитаминоза достаточно сложно, ведь количество витамина Д, синтезируемого в мальпигиевом и базальном слоях эпидермиса под действием солнечного света, зависит от таких факторов, как:

- длина волны видимого света – наиболее эффективен средний спектр волн УФ-В, длина волны 290-315 нм;

- интенсивность УФ-В излучения. Достаточность УФ-В излучения для синтеза витамина Д наблюдается только в определенное время суток: примерно с 11 до 14 ч [35]. Большая часть территории России расположена в зоне низкой инсоляции (севернее 40° широты), и большинство населенных пунктов характеризуется малым числом солнечных дней в году (от 40 до 70 дней) [36]. При этом УФ-В излучение, необходимое для синтеза витамина Д, достигает поверхности Земли далеко не во всех регионах страны [37];

- уровень загрязненности атмосферы. Промышленные выбросы и пыль не пропускают спектр ультрафиолетовых лучей, потенцирующих синтез витамина Д. Этим объясняется, в частности, высокая распространенность рахита у детей, проживающих в промышленных городах [38];

- исходная пигментация кожи. Активность процесса синтеза витамина Д находится в обратной зависимости от степени пигментации кожи [39, 40], синтез витамина Д постепенно падает по мере усиления загара [7];

- возраст. Стареющая кожа теряет свою способность синтезировать витамин Д [41];

- физическая активность. Достаточно активный переход синтезированного витамина Д из эпидермиса в кровоток происходит при активной физической нагрузке. Гиподинамия существенно снижает содержание синтезируемого в коже холекальциферола в кровеносное русло [42].

Кроме того, известно, что кальцитриол может синтезироваться не только в почках, но и в клетках поджелудочной железы, желудка, толстого кишечника, эпидермиса, эндотелия сосудов, а также в макрофагах и плаценте, что говорит о пара- и аутокринной функции.

В настоящее время существует много работ, доказывающих наличие дефицита витамина Д у современного жителя северных широт [43-52,37], а также дефицита Са и остеопороза. Низкий уровень витамина Д ассоциируется с повышенным риском переломов костей. Дефицит витамина Д может способствовать слабости в мышцах проксимальных отделов конечностей, замедлению скорости ходьбы, трудности при вставании из положении сидя или на корточках, а также при подъеме тяжелых предметов [27].

Витамин Д вместе с препаратами кальция применяется для профилактики и комплексного лечения остеопороза в ряде развитых стран [53]. Препараты витамина Д назначаются индивидуально пациентам, исходя из лабораторных данных концентрации данного витамина в плазме крови [37]. В случаях неправильно подобранной дозировки или назначения препаратов без лабораторного контроля возможен эффект передозировки. И при этом применяемая терапия не всегда достигает желаемого эффекта. Гипервитаминоз Д чреват различными последствиями, важнейшим из которых является ненормальная кальцинация (отложения в сосудах, почках и других тканях: депозиты в молочных железах, пяточная шпора) [54]. Откладываясь в сосудах и придавая им жесткость, драгоценный кальций серьезно вредит организму. К тому же кальций часто откладывается в холестериновых бляшках, делая их очень плотными. В результате просвет сосуда сужается, а его стенка разрушается. Все это приводит к тромбозу или разрывам сосудов, а значит, к инфарктам, инсультам и внутренним кровоизлияниям. Содержание кальция в артериях теперь оказалось более опасным, чем диабет, повышенный уровень холестерина и гипертония [55]. В таких случаях кальций, преодолев

с таким трудом барьер желудочно-кишечного тракта, может оказывать неблагоприятный эффект на организм.

Именно нарушения распределения кальция в организме (возникающие прежде всего именно вследствие дефицита кальция), а не какое-то воображаемое «избыточное потребление» кальция, может быть причиной и атеросклероза, и остеопороза. Остеопороз и сосудистые заболевания представляют собой коморбидные состояния (результаты 25-летних наблюдений за Фрамингемской когортой) [56]. Крупномасштабное исследование толщины стенки интимы и плотности люмбарных костей показало, что толщина стенки интимы (показатель прогрессии атеросклероза) обратно пропорциональна плотности костей (отражающей состояние кальциевого депо организма) [57]. Прием препаратов кальция приводит к улучшению вазодилятации сосудов и достоверно снижает сердечно-сосудистый риск [58]. При этом следует отметить, что прием препаратов кальция в дозах, соответствующих нормам рекомендуемому суточному потреблению, полностью безопасен [27].

О значении витамина К

Известно, что, поступив в кровь, кальций должен попасть по своему назначению – в костную, мышечную и другие ткани, а не циркулировать бесконечно в слишком большом количестве в кровяном русле.

Но самостоятельно кальций сделать этого не может. Ему нужен переносчик, им является витамин К-зависимый белок. Именно он доставляет кальций в костную ткань и органы – мышцы, сердце, мозг. Долгое время витамину К не придавали такого большого значения, так как считалось, что гиповитаминоза К не бывает, и единственное предназначение витамина К – регулировать образование витамин К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X, протеины С и S), тем самым влиять на свертываемость крови [59, 60].

На самом же деле физиологическая функция витамина К гораздо шире. Витамин К – это жирорастворимый витамин, который кроме гемостатической играет значимую роль в обмене веществ в костной и соединительной тканях. Начнем с того, что витамин К состоит из смеси нескольких схожих веществ, главные из которых – K_1 (филлохинон) и K_2 (менахинон) [61]. Филлохинон близок к хлорофиллу, находится в зеленой части растений с огородной зеленью (петрушке, укропе, шпинате, щавеле, ботве моркови, свеклы, репы, а также во всех видах капусты, кабачках, огурцах, томатах, бобовых, яблоках, орехах) и поступает из двенадцатиперстной кишки в кровь, где находится недолго, 2-3 часа, в отличие от K_2 (6-8 часов). Витамин K_2 (менахинон) синтезируется нормальной микрофлорой (кишечной палочкой) толстого кишечника, а также поступает с жирной пищей (богаты им ферментированные сыры и соевые продукты, говяжья печень, яичные желтки, сливочное масло). Обе формы витамина К влияют на обмен кальция, однако K_2 обладает более мощным эффектом, чем K_1 [62].

Витамин К участвует в синтезе 16 белков (десяти в печени и шести другими тканями). Эти белки подвергаются карбоксилированию при участии соответствующего фермента (витамин К – кофактор этого фермента) [63-68], и только после этого белок связывает кальций. Предполагается, что форма витамина K_2 имеет большее сродство к этим белкам по сравнению с формой витамина K_1, чем и объясняется его большая эффективность [62].

Костная ткань представлена клеточными элементами, органическим матриксом и минеральными веществами. Органический матрикс из 90% состоит из фибрилл коллагена, а оставшиеся 10% – различные неколлагеновые белки. Остеокальцин (матриксный Gla-белок) является главным неколлагеновым белком, синтезируемым преимущественно остеобластами. При этом остеокальцин относится к витамин К-зависимым белкам [69]. Этот важный в формировании костной ткани белок способствует отложению в них солей кальция. Витамин K_2 обеспечивает карбоксилирование остеокальцина. Замедление карбоксилирования данного белка негативно сказывается на его способности связываться с костной тканью и снижает минерализацию костей. Важно, что при недостатке витамина К образуются менее карбоксилированные формы остеокальцина. При выраженном дефиците витамина К часть остеокальцина остается некарбоксилированной полностью. Эти формы обладают меньшим сродством к костной ткани. Таким образом, чем больше в крови некарбоксилированного остеокальцина, тем меньше минеральная плотность костной ткани [70].

Другим значимым белком является MGP, который, вырабатываясь хондроцитами и гладкомышечными клетками сосудов, предотвращает отложение кальция в сосудах [71]. В присутствии достаточного количества витамина К в организме процесс кальцификации костей протекает нормально и кальций распределяется в организме правильно [72]. Следовательно, дефицит витамина К – это прямой путь к остеопорозу и атеросклерозу [73, 74].

Следует отметить, что не только назначение витамина K_2, но и просто назначение витамина Д снижает уровень некарбоксилированного остеокальцина. Кроме того, данный показатель считается фактором риска остеопоротических переломов.

Еще одним из механизмов воздействия витамина К на костную систему является влияние на остеокласты: поддерживая запрограммированную гибель остеокластов (апоптоз) [75], витамин К сохраняет баланс между образованием и гибелью этих клеток, предотвращая тем самым избыточную деминерализацию костной ткани. Витамин К обладает и другими функциями: препятствует окислительным процессам в клетках [76] (особенно отмечен этот эффект в клетках нервной ткани), участвует в синтезе сфинголипидов, необходимых для миелиновых оболочек нервов [77], а также помогает в регуляции воспалительного ответа организма (снижает освобождение некоторых медиаторов воспаления, например, интерлейкина-6) [78].

Исследования последних лет показали положительную роль витамина К в профилактике и лечении ряда заболеваний: вирусного гепатита, рака печени, сахарного диабета, болезни Альцгеймера, ревматоидного артрита [79].

Сегодня можно отметить наличие дефицита этого важнейшего витамина [80, 81]. Витамин K_1 содержится в зеленых листовых овощах – капустах, салатах, а также в пшенице и других злаках. А вот витамина K_2 в них мало, он синтезируется из витамина K_1 в организме животных и птиц, питающихся травами и злаками, а именно в жировых тканях, а также попадает в молоко и во все продукты, которые из него делают. Современная концепция здорового питания гласит, что все продукты должны быть обезжиренными, т.е. лишенными витамина К. Да и самих животных и птицу почти перестали кормить зеленой травой и злаками, переведя на корма, лишенные витамина K_1. В результате они тоже перестали синтезировать для нас K_2. Сливочное масло и прочие молочные продукты стали по преимуществу не полезными.

В обезжиренных твороге и молоке витамин К полностью отсутствует. Выходит, то здоровое питание, которое последние годы нам усиленно пропагандируют, только вредит. В обезжиренном твороге повышенное содержание кальция, но вещества, которое грамотно распределяет его по организму, нет. Значит, любителей обезжиренных продуктов, боящихся накопления холестерина в организме, поджидает дисбаланс веществ в организме. Кстати, о холестерине. Он участник создания бляшек на стенках сосудов, но вместе с кальцием. Однако, поскольку витамин К препятствует отложению кальция на стенках сосудов, то и холестерин при достаточном содержании данного витамина там не накопится. Выходит, по-настоящему здоровая пища хоть и содержит холестерин, но включает и противодействие вредной работе холестерина.

Другой источник витамина К, которым является нормальная флора кишечника, также страдает. Ведь любые проблемы с пищеварением могут способствовать дефициту витамина К [82], основной из которых на сегодняшний день является дисбактериоз.

Прием большого количества различных лекарственных препаратов, присутствие консервантов, антибиотиков в продуктах питания, повышенный радиационный фон – все это привело к тому, что почти каждый человек подвержен нарушению нормальной флоры кишечника, а стало быть, и дефициту витамина К. Кроме того, гиповитаминоз могут вызывать: язвенный колит, целиакия, синдром укороченной тонкой кишки, операции ЖКТ, проблемы с функцией поджелудочной железы, печени, желчного пузыря. Лекарственные препараты, не только вызывающие дисбактериоз, но и многие другие: антикоагулянты, салицилаты – способствуют гиповитаминозу [83]. Недостаточность витамина К чаще развивается эндогенно, вызванная нарушением образования его в кишечнике или нарушением всасывания. Существует ряд доказательств, что и процесс старения сам по себе может способствовать дефициту витамина К.

Итак, можно сделать вывод, что у большинства людей на сегодняшний день имеет место не только дефицит такого важного и трудноусвояемого микроэлемента, как кальций, но также и недостаток веществ, которые делают его работу эффективной, что создает условия для развития остеопороза и атеросклероза. Поэтому и проводить профилактику этих заболеваний необходимо, применяя кальций только в сочетании с ними, т.е. с витаминами Д и К [84-86].

Список литературы

1. Древаль А.В. Остеопороз, гиперпаратиреоз и дефицит витамина D. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2017.

2. Sanchez B., Lopez-Martin E., Segura C., Labandeira-Garcia J.L., Perez-Fernandez R. 1,25-dihydroxyvitamin D (3) increases the Striped GDNF mRNA and protein expression in adult rats. Brain Res Mol Brain Res. 2002; 108: 143-146.

3. Кишкун А.А. Клиническая лабораторная диагностика. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.

4. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010.

5. Cranney A., Horsley T., O'Donnell S., Weiler H., Puil L., Ooi D. et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. Evid Rep Technol Assess (Full Rep). 2007; 158: 1-235.

6. Древаль А.В., Коробкова И.В., Барсуков И.А., Тевосян Л.Х. Внекостные эффекты витамина Д (обзор литературы). Русский медицинский журнал. 2017; 1: 53–56.

7. Cantorna M.T., Mahon B.D. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factors affecting autoimmune disease prevalence. Exp Biol Med (Maywood). 2004;229(11):1136-42.

8. Arnson Y., Amital H., Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. Rheum Dis. 2007; 66 (9): 1137-1142.

9. Merlino L.A., Curtis J., Mikuls T.R. et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. Arthritis Rheum. 2004;50(1):72-77.

10. Ponsonby A.L., McMichael, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: a view from epidemiological studies. Toxicology. 2002; 181-182: 71-78.

11. Cantorna M.T., Zhu Y., Froicu M., et al. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D 3, and the immune system. Am J Clin Nutr. 2004; 80: 1717.

12. Hyppönen E., Läärä E., Reunanen A., Järvelin M.R., Virtanen S.M. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. Lancet. 2001; 358 (9292): 1500-1503.

13. Pittas A.G., Dawson-Hughes B., Li T. et al. Vitamin D and calcium in relation to type 2 diabetes, women in 2006. Diabetes care. 2006; 29: 650-656.

14. Cantorna T. Vitamin D and its role in immunology: Multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. Prog Biophys Mol Bio. 2006; 92: 60-64.

15. Wang Y., Chiang Y.H., Su T.P., Hayashi T., Morales M., Hoffer B.J., Lin S.Z. Vitamin D(3) attenuates cortical infarction induced by middle cerebral arterial ligation in rats. Neuro Pharmacol. 2000; 39: 873-880.

16. Калуев А.В., Еремин К.О., Туохимаа Р. Механизмы нейропротекторного действия витамина D (3). Биохимия (Москва). 2004; 69(7): 738-741.

17. McGrath J.J., Burne T.H., Féron F., Mackay-Sim A., Eyles D.W. Developmental Vitamin D Deficiency and Risk of Schizophrenia: A 10-Year Update. Schizophr Bull. 2010; 36(6): 1073-1078.

18. Ingraham B.A., Bragdon B., Nohe A. Molecular basis of the potential of vitamin D to prevent cancer. Curr Med Res Opin. 2008; 24(1):139-149.

19. Vitamin D and cancer: Overview, Priorities and Challenges: IARC Working Group Reports. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2008.

20. Holick M. Vitamin D. A millenium perspective. J Cell Biochem. 2003; 88:296-307.

21. Morris J.G., Earle K.E. Vitamin D and calcium requirements of kittens. Vet Clin Nutr 1996; 3: 93.

22. Pitcher T., Pettifor J.M., Buffenstein R. The effect of dietary calcium content and oral vitamin D3 supplementation on mineral homeostasis in a subterranean mole-rat Cryptomys damarensis. Bone Miner. 1994; 27: 145-157.

23. How K.L., Hazewinkel H.A., Mol J.A. Dietary vitamin D dependence of cat and dog due to inadequate cutaneous synthesis of vitamin D. Gen Comp Endocrinol. 1994; 96(1): 12-18.

24. Velluz L., Amiard G., Petit A. Le precalciferol-ses relations d'equilibre avec le calciferol. [Precalciferol and its relationship of equilibrium with calciferol]. Bull Soc Chim Fr. 1949; 16: 501-508.

25. Holick M.F., Tian X.Q., Allen M. Evolutionary importance for the membrane enhancement of the production of vitamin D3 in the skin of poikilothermic animals. Proc Natl Acad Sci USA. 1995; 92: 3124-3126.

26. Holick M.F. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007; 357: 266-281.

27. Громова О.А., Торшин И.Ю. и др. Витамин D – смена парадигмы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.

28. Garten A., Schuster S., Kiess W. The insulin-like growth factor in adipogenesis and obesity. Endocrinol Metab Clin North Am. 2012; 41(2): 283-295.

29. Snijder M.B., van Dam R.M., Visser M., Deeg D.J. et al. Adipocity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: A population-based study in older men and women. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90(7): 4119-4123.

30. Bodnar L.M., Catov J.M., Roberts J.M., Simhan H.N. Prepregnancy obesity predicts poor vitamin D status in mothers and their neonates. J Nutr. 2007; 137(11): 2437-2442.

31. Ford E.S., Ajani U.A., McGuire L.C., Liu S. Concentration of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adult. Diabetes Care, 2005; 28: 1228-1230.

32. Lee J.G., Kay E.P. FGF–2–induced wound in corneal endothelial cell requires Cdc42 activation and Rho inactivation through the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. Inv Ophthalmol Vis Sci. 2006; 47(4): 1376-1386.

33. Holick M.F. Vitamin D: D-underappreciated bright hormone that is important for skeletal and cellular health. Kerr OPIN Endocrinol Diabetes. 2002; 9: 87-98.

34. Holick M.F. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007; 357: 266-281.

35. Desai N.S., Tukvadze N., Frediani J.K., Kipiani M. et al. Effects of sunlight and diet on vitamin D status of pulmonary tuberculosis patients in Tbilisi, Georgia. Nutrition. 2012; 28(4): 362-366.

36. Шмакин А.Б. Развитие климатологических исследований в Институте географии Российской академии наук. Известия РАН. 2008; 5: 95–105.

37. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Клинические рекомендации. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Москва, 2015.

38. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences

for bone loss and fractures and therapeutic implications. Endocr Rev. 2001; 22(4): 477-501.

39 Need A.G., Morris H.A., Horowitz M., Nordin C. Effects of skin thickness, age, body mass fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D. Am J Clin Nutr. 1993; 58: 882-885.

40. Holick M.F. Vitamin D: Extraskeletal health. Rheum Dis Clin North Am. 2012; 38(1): 141-160.

41. Holick M. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. American Journal of Clinical Nutrition. 2004; 3(79): 362-371.

42. Макаров Г.А. Механизмы расстройств синтетических процессов в тканях на фоне пролонгированной гиподинамии. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1974; 4: 41–45.

43. Holick M.F., Matsuoka L.Y., Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. Lancet. 1989; 1: 1104-1105.

44. Reid I.R., Gallagher D.J.A., Bosworth J. Prophylaxis against vitamin D deficiency in the elderly by regular sunlight exposure. Age Aging. 1985; 15: 35-40.

45. Chuck A., Todd J., Diffey B. Subliminal ultraviolet-B irradiation for the prevention of vitamin D deficiency in the elderly: a feasibility study. Photochem Photoimmunol Photomed. 2001; 17: 168-171.

46. Specker B., Tsang R.C., Hollis B.W. Effect of race and diet on human-milk vitamin D and 25-hydroxyvitamin D. Am J Dis Child. 1985; 139: 1134-1137.

47. Kreiter S.R., Schwartz R.P., Kirkman H.N., Charlton P.A., Calikoglu A.S., Davenport M. Nutritional rickets in African American breast-fed infants. J Pediatr. 2000; 137: 2-6.

48. Nesby-O'Dell S., Scanlon K.S., Cogswell M.E., Gillespie C., Hollis B.W., Looker A.C. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Am J Clin Nutr. 2002; 76: 187-192.

49. Tangpricha V., Pearce E.N., Chen T.C., Holick M.F. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. Am J Med 2002; 112: 659-662.

50. Bell N.H., Epstein S., Greene A., Shary J., Oexmann M.J., Shaw S. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in obese subjects. J Clin Invest. 1985; 76: 370-373.

51. Lucas J.A., Bolland M.J., Grey A.B., Ames R.W., Mason B.H., Horne A.M., Gamble G.D., Reid I.R. Determinants of vitamin D status in older women living in a subtropical climate. Osteoporos Int. 2005; 16(12): 1641-1648.

52. Steingrimsdottir L., Gunnarsson O., Indridason O.S., Franzson L., Sigurdsson G. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. JAMA. 2005; 294 (18): 2336-2341.

53. Calvo M.S., Whiting S.J., Barton C.N. Consumption of vitamin D: a global perspective of current status. Nutr J. 2005; 135 (2): 310-316.

54. Price P.A., Faus S.A., Williamson M.K. Warfarin-induced artery calcification is accelerated growth and vitamin D. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000; 20 (2): 317-27.

55. Fruchart J.C., Nierman M.C., Stoes E.S.G., Kastelein J.J.P., Duriez P. New risk factors for atherosclerosis and patient risk factor assessment. Circulation. 2004; 109 (Suppl): 15–19.

56. Kiel D.P., Kauppila L.I., Cupples L.A., Hannan M.T., O'Donnell C.J., Wilson P.W. Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: The Framingham Heart Study. Calcified Tissue Int. 2001; 68(5): 271-276.

57. Hyder J.A., Allison M.A., Barrett-Connor E., Detrano R. et al. Bone mineral density and atherosclerosis: The multi-ethnic study of atherosclerosis, abdominal aortic calcium study. Atherosclerosis. 2010; 209 (1): 283-289.

58. Burt M.G., Mangelsdorf B.L., Srivastava D., Petersons C.J. Acute effect of calcium citrate on serum calcium and cardiovascular function. J Bone Miner Res. 2013; 28 (2): 412-418.

59. Brody T. Nutritional biochemistry. 2nd ed. San-Diego: Academic Press, 1999.

60. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед-АО, 2008.

61. Shearer M.J. Vitamin K. Lancet. 1995; 345 (8944): 229-234.

62. Koshihara Y., Hoshi K., Ishibashi H. et al. Vitamin K2 promotes 1-alpha-25 (OH) 2 vitamin D3-induced mineralization in human periosteal osteoblasts. Calcif Tissue Int. 1996;59: 466-473.

63. Vermeer C., Braam L. Role of K vitamins in the regulation of tissue calcification. J Bone Miner Metab. 2001; 19: 201-206.

64. Berkner K.L. The vitamin K-dependent carboxylase. J Nutr. 2000; 130:1877-80.

65. Sunnerhagen M., Drakenberg T., Forsen S. Effect of Ca2+ on the structure of vitamin K-dependent coagulation factors. Haemostasis. 1996; 26: 45-53.

66. Vermeer C. Gamma-carboxyglutamatecontaining proteins and the vitamin K-dependent carboxylase. Biochem J. 1990; 266: 625-36.

67. Suttie J.W. Synthesis of vitamin K-dependent proteins. FASEB J. 1993; 7: 445-52.

68. Bouchard B.A., Furie B.C. Vitamin K-dependent biosynthesis of carboxyglutamic acid Blood. 1999; 93: 1798-808.

69. Weber P. Vitamin K and bone health. Nutrition. 2001; 17: 880-887.

70. Панкратова Ю.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин К-зависимые белки: остеокальцин, матриксный Gla-белок и их внекостные эффекты. Ожирение и метаболизм. 2013; 2: 11–14.

71. Luo G., Ducy P., McKee M.D. et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilagen mice lacking matrix GLA protein. Nature. 1997; 386: 78-81.

72. Iwamoto J., Takeda T., Ichimura S. Effect of combined administration of vitamin D3 and vitamin K2 on bone mineral density of the lumbar spine in postmenopausal women with osteoporosis. J Orthop Sci. 2000; 5(6): 546-551.

73. Adams J., Pepping A. Vitamin K in the treatment and prevention of osteoporosis and arterial calcification. J Health Syst Pharm. 2005; 62(15): 1574-81.3.

74. Iwamoto J., Takeda T., Ichimura S. Effect menatetrenone (Vit. K2) on bone mineral density and vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a comparison with the effect of Etidronate. J Orthop Science. 2001; 6 (6): 487-492.

75. Koshihara Y., Hoshi K., Okawara R. et al. Vitamin K stimulates osteoblastogenesis and inhibits osteoclastogenesis in human bone marrow cell culture. J Endocrinol. 2003; 176: 339-348.

76. Vervoort L.M., Ronden J.E., Thijssen H.H. Potent antioxidant activity of vitamin K in the cycle of microsomal lipid peroxidation. Biochem Pharmacol. 1997; 54 (8): 871-876.

77. Carey I., Portoukalian J., Vicaretti R., Rochford J., Potvin S., Ferland G. Menaquinone-4 concentration is correlated with sphingolipid concentrations in rat brain. J Nutr. 2000; 1 (134): 167-172.

78. Shea M.K., Booth S.L., Massaro M. et al. Vitamin K and vitamin D status: associations with inflammatory markers in the Framingham Offspring Study. Am J Epidemiol. 2008;167:313–20.

79. Habu D., Shiomi S., Tamori A., Takeda T. et al. The role of vitamin K2 in the development of hepatocellular carcinoma in women with viral cirrhosis. JAMA. 2004; 292 (3): 358-61.

80. Knapen M.H.J., Kon-SiongG.J. et al. Vitamin K-induced changes in indicators of osteoblast activity and urinary calcium loss. Calcif tissue Int. 1993; 53 (2): 81-85.

81. Booth S.L. et al Assessment of dietary phylloquinone intake and vitamin K status in postmenopausal women. Eur J Clin Nut. 1995; 49 (11): 832-841.

82. Krasinski S.D., Russell R.M., Furie B.C., Kruger S.F., Jacques P.F., Furie B. The prevalence of vitamin K deficiency in chronic gastrointestinal disorders. Am J Clin Nutr. 1985; 41: 639-643.

83. Crowther M.A., Julian J., McCarthy D. et al. Treatment of warfarin associated coagulopathy with oral vitamin K: a randomized controlled trial. Lancet. 2000; 356 (9241): 1551-1553.

84. Matsunaga S., Ito H., Sakou T. The effect of vitamin K and D supplementation on ovariectomy-induced bone loss. Calcif Tissue Int. 1999; 65: 285-289.

85. Braam L.A., Knapen M.H., Geusens P. et al. Vitamin K1 supplementation retards bone loss in postmenopausal women between 50 and 60 years of age. Calcif Tissue Int. 2003; 73: 21-26.

86. Hirano J., Ishii Y. Effects of vitamin K2, vitamin D, and calcium on the bone metabolism of rats in the growth phase. J Orthop Sci. 2002; 7: 364-369.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Вдовин Вячеслав Михайлович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой патологической физиологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.
Тел.: (3852) 241962.
E-mail: erytrab@gmail.com

Информация об авторах

Костюченко Лилия Альбертовна, к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.
Тел.: (3852) 241962.
E-mail: lilya.kostyuchenko@mail.ru
Харитонова Наталья Сергеевна, врач эндокринолог медицинского центра «Исида», г. Барнаул.
656049, г. Барнаул, ул. Партизанская, 132.
Тел.: (3852) 622020.
E-mail: xlorab@gmail.com

УДК 611.018.52:613.99:618.2

СВЯЗЬ БИОЛОГИЧЕСКИХ И СЕЗОННЫХ ФАКТОРОВ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ КОЛИЧЕСТВА И АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ В УСЛОВИЯХ АЛТАЙСКОГО КРАЯ

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Мальцева А.Е.

Целью настоящей работы явилось изучение динамики количества тромбоцитов у беременных женщин в связи с биологическими (масса, длина тела, возраст) и сезонными факторами. Материалом для исследования служили данные карт обследования беременных женщин. Учитывались данные о количестве тромбоцитов на 12-й и 28-й неделях беременности, росте, весе пациенток до беременности. Рассмотрены возможные причины тромбоцитарной динамики с учетом анализа результатов работы других авторов. Результаты свидетельствуют о влиянии солнечной активности на показатели системы гемостаза и состав периферической крови. Показано, что при нормальном содержании тромбоцитов их динамика в течение беременности зависит от биологических факторов и подвержена внутригодовым колебаниям, то есть наблюдаются сезонные сдвиги.

Ключевые слова: *тромбоциты, беременность, конституция матери, сезон года.*

The aim of this work was to study the dynamics of platelet number in pregnant women due to biological (weight, body length, age) and seasonal factors. The data of examination maps of pregnant women served as a material for the study. Data on the number of platelets on the 12th and 28th weeks of pregnancy, growth, weight of patients before pregnancy were taken into account. The possible causes of platelet dynamics, taking into account the analysis of the results of other authors, are considered. The results indicate the influence of solar activity on the hemostatic system and the composition of peripheral blood. It is shown that by normal platelet content their dynamics during pregnancy depends on biological factors and is subject to intra-annual fluctuations, that is, seasonal shifts are observed.

Key words: *platelets, pregnancy, mother's body composition, year season.*

При беременности развиваются адаптивные сдвиги в гемостазе, отражающие состояние в системе, обеспечивающей ограничение кровопотери во время родов. Гемостазиологический статус характеризуется увеличением потенциала свертывания крови, повышением структурных свойств кровяного сгустка, угнетением ферментативной фибринолитической активности [1]. Эти изменения вместе с увеличением объема циркулирующей крови (ОЦК) препятствуют кровотечению при отделении плаценты, образованию внутрисосудистого тромба, играют важную роль в предупреждении таких осложнений беременности, как тромбоэмболия, кровотечения после развития ДВС-синдрома. При нормальной беременности наблюдается повышение уровня VII (проконвертин), VIII (антигемофильный глобулин), X (фактор Стюарта) факторов свертывания (от 50 до 100%), уровня протромбина и IX фактора (фактор Кристмаса на 20-40% и особенно уровня фибриногена плазмы. Концентрация фибриногена увеличивается на 50%, что является основной причиной существенного увеличения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) при беременности. К 38-40-й неделе беременности достоверно повышается и протромбиновый индекс. Несколько уменьшается количество тромбоцитов за счет возросшего их потребления [2].

В системе гемостаза особая роль принадлежит тромбоцитам, содержащим тромбопластические и антигепариновый факторы, фибриназу, фибринолитические агенты, белки, обеспечивающие адгезию, агрегацию и реакции высвобождения тромбоцитов. Сведения об изменении количества тромбоцитов в течение гестационного процесса при физиологически протекающей беременности неоднозначны.

В норме у женщин уровень тромбоцитов в крови составляет 150-450 тыс./1 мкл. С наступлением беременности уровень тромбоцитов в крови несколько уменьшается, что называется тромбоцитопенией. У беременных женщин нормальными показателями является 100-415 тыс./1 мкл тромбоцитов. Это обусловлено добавлением третьего круга кровообращения (плацентарного) и некоторым разжижением крови. Таким образом, большинство авторов указывают на уменьшение количества тромбоцитов на протяжении беременности и связывают это как с увеличением объема циркулирующей крови, так и с потреблением тромбоцитов в маточно-плацентарном кровотоке. Другие исследователи изменения количества тром-

боцитов в течение беременности не выявляют и даже отмечают случаи тромбоцитоза [3] как следствие обезвоживания и сгущения крови или наличия скрытого заболевания. При этом не учитывается конституция беременной.

Известно, что динамика показателей гемостаза подвержена сезонным изменениям [4]. Знания о сезонных изменениях тромбоцитов имеют прогностическое значение, особенно в случаях, когда фоновые показатели указывают на тромбоцитоз или тромбопению.

Целью исследования стало изучение динамики количества тромбоцитов у беременных женщин в связи с биологическими и сезонными факторами.

Материалы и методы

Материалом для исследования служили данные карт обследования 1154 беременных женщин, находящихся под наблюдением в стационаре роддома №2 г. Барнаула в течение 1998 года. Возраст обследованных 15-43 года (средний возраст – 24,6±0,19 года). С целью верификации вида и степени выявленных зависимостей осуществлен повторный анализ на доступном материале данных 2014 г. (2150 женщин). Отбор материалов для анализа именно в эти годы обосновывался тем, что в 1998 и 2014 гг. показатели факторов среды были наиболее близки и типичны для климата Алтайского края; среднегодовые показатели солнечной активности были сопоставимыми и соответствовали середине восходящей ветви 11-летнего солнечного цикла. Сезоны классифицировались следующим образом:

1. Астрономические сезоны: отсчитываются от точек солнцестояния (зимой от 22 декабря, весной от 21 марта, летом от 22 июня, осенью от 22 сентября). Определяются динамикой вращения Земли вокруг Солнца.

2. Календарные сезоны: деление года на четыре сезона, по три календарных месяца в каждом: ***осень*** *– с середины августа по середину ноября;* ***зима*** *– с середины ноября по середину февраля;* ***весна*** *– с середины февраля по середину мая;* ***лето*** *– с середины мая по середину августа.*

3. Климатические сезоны: деление года на четыре сезона в соответствии с годичной температурой среды данного региона [1].

Среди испытуемых были женщины, беременность которых протекала в сельских и городских условиях среды. В ходе исследования учитывались данные о количестве тромбоцитов на 12-й (Т12) и 28-й (Т28) неделях, длительности беременности, росте (средний рост 164,14±0,24 см), весе пациенток до беременности (средний вес 62,14±0,43 кг). Определение индекса массы тела (ИМТ) проводилось по формуле: ИМТ = масса тела (в кг)/длину тела (в см2). Учитывались следующие градации индекса массы тела (ИМТ), принятые для женщин: дефицит массы тела – ИМТ <19; нормальная масса тела – 19< ИМТ <24; избыточная масса тела (предожирение) – ИМТ >29. В работе использованы методы параметрической статистики с вычислением среднего и его ошибки и регрессионный анализ с использованием пакета «Statistica-6».

Результаты и обсуждение

В общей выборке присутствовали три человека с уровнем ТР12 ≤ 150 тыс./1 мм3 и один человек с уровнем ТР28 ≤ 150 тыс./1 мм3, а лиц с количеством тромбоцитов ≥400 тыс./1 мм3 не выявлено. При дальнейшем анализе случаи тромбоцитопении были исключены из выборки как нетипичные. Таким образом, у обследованных беременных количество тромбоцитов на 12-й и 28-й неделях гестации находилось в пределах физиологической нормы [5].

Часто встречающейся экстрагенитальной патологией является метаболический синдром (превышение должной массы тела). К числу нарушений, сопровождающих метаболический синдром, относят склонность к тромбообразованию и повышение в плазме крови уровня ингибитора активатора плазминогена [4]. Метаболический синдром представляет собой сочетание абдоминального ожирения, гипергликемии, дислипопротеидемии, артериальной гипертензии, нарушения системы гемостаза и хронического субклинического воспаления, патогенетической сущностью которого выступает феномен инсулинорезистентности (ИР) [6]. Интерес к этой проблеме также объясняется существенным вкладом метаболического синдрома в развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний [7].

В последние годы существенно возрос интерес к изучению взаимосвязи метаболических нарушений, ожирения и сопутствующих им изменений в системе гемостаза с ростом сердечно-сосудистых осложнений у лиц с метаболическим синдромом. К настоящему времени накоплено достаточно данных, указывающих на то, что инсулинорезистентность (ИР) и развивающаяся гиперинсулинемия (ГИ) могут увеличить риск развития сердечно-сосудистых осложнений и за счет индуцированных ими нарушений в свертывающей системе крови. Но если большинство исследователей придерживаются единого мнения о характере изменений в сосудистом и плазменном компонентах системы гемостаза при метаболическом синдроме, то относительно состояния тромбоцитарного звена свертывающей системы суждения весьма противоречивы. В связи с этим нами определялось количество тромбоцитов и оценивалась степень физиологической тромбоцитопении к 28-й неделе у беременных с разными значениями индекса массы тела (ИМТ) (рисунок 1).

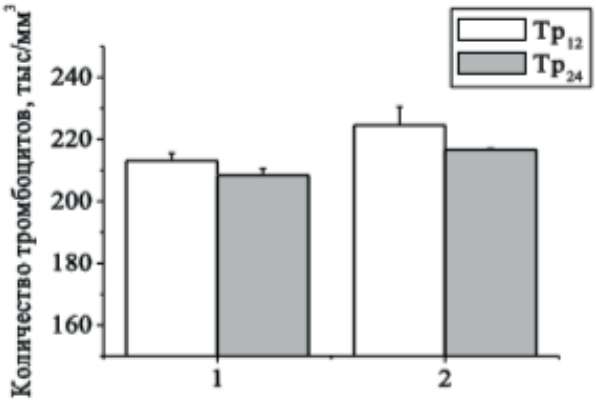


Рисунок 1 – Количество тромбоцитов в процессе гестации у пациенток с нормальным весом (1) и при ожирении (2) Все наблюдаемые были разделены на две группы: 1 – с ИМТ ≤30 (84 чел.) и ИМТ >30 кг/м2 (834 чел.).

Согласно критериям ВОЗ, в выборке значительно преобладают женщины с ожирением. Как на 12-й, так и на 28-й неделях беременности количество тромбоцитов выше в группе женщин с избыточным весом. Снижение количества тромбоцитов к 28-й неделе гестации более выражено у женщин с ожирением (4,9% против 2,2%). Согласно данным авторов, выявлена корреляционная связь между показателями липидного спектра плазмы крови и жирно-кислотным составом мембран тромбоцитов, обусловленная изменением содержания и соотношения омега-3 и омега-6 ПНЖК на фоне атерогенных изменений липидного профиля крови у лиц с метаболическим синдромом [5].

В их организме наблюдается преобладание активированных свободно циркулирующих морфологических форм тромбоцитов, представленных дискоэхиноцитами, сфероцитами, сфероэхиноцитами, а также имеется связь между морфологическими формами тромбоцитов и жирно-кислотным составом их мембран, обусловленная увеличением омега-6 ПНЖК, выявлена взаимосвязь между количеством активных морфологических форм тромбоцитов и уровнем функциональной тромбоцитарной активности, определяемой по интенсивности агрегационного ответа на действие различных индукторов.

В литературе отсутствуют данные о влиянии возраста и длины тела на количество тромбоцитов как у женщин вне беременности, так и во время нее. Регрессионный анализ показал, что на 28-й неделе беременности число тромбоцитов обратно пропорционально длине тела (P =0,02) и возрасту женщины (P=0,001) (рисунок 2).

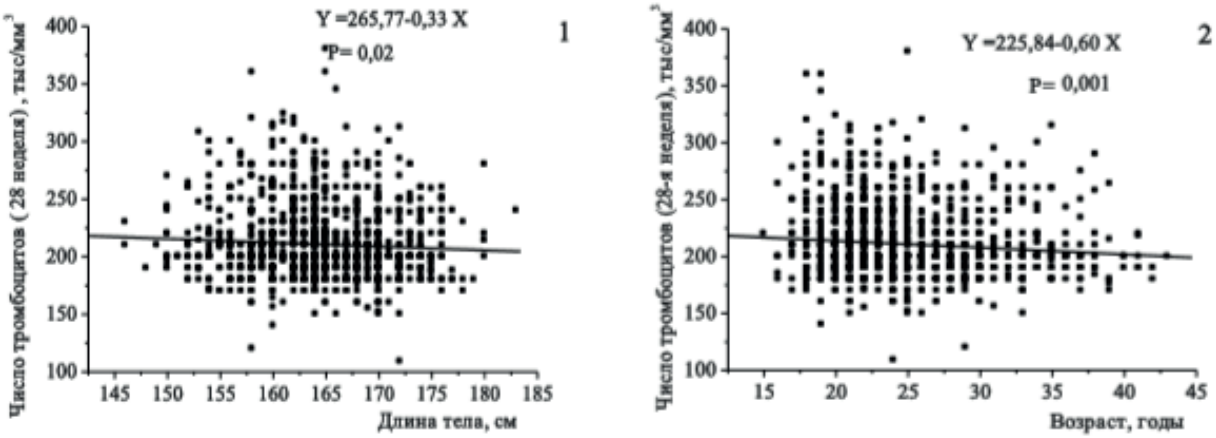


Рисунок 2 – Зависимость числа тромбоцитов от длины тела (1) и возраста (2) беременных женщин и 28-й неделе гестации.

Зависимости между степенью снижения количества тромбоцитов к 28-й неделе беременности по отношению к их количеству на 12-й неделе с возрастом не обнаружено. Умеренная тромбоцитопения без изменения их функциональной активности может быть связана с повышенным потреблением тромбоцитов в сосудах периферического кровообращения [7].

Wallaschofski H. и соавт. [8] объясняют снижение числа тромбоцитов при физиологической беременности агрегацией тромбоцитов, которая происходит под влиянием прогестерона и пролактина. Эти гормоны способны вызывать агрегацию тромбоцитов без добавления индукторов агрегации. Подобная активность тромбоцитов отмечена Лифенко Р.А. в I-II три-

местрах, когда агрегация тромбоцитов практически соответствует показателям у небеременных женщин во II фазу менструального цикла, но к III триместру этот показатель может снижаться [9].

На динамику показателей крови значительное воздействие оказывает смена сезонов года. Сезонным изменениям подвержена свертывающая система крови. Активация системы свертывания крови чаще происходит весной и значительно реже летом. Показано, что агрегационная активность тромбоцитов подвержена сезонным колебаниям и все регистрируемые показатели агрегации выше в осенне-зимний период. Наиболее вариабельной оказались дезагрегационная составляющая агрегационного потенциала, она преобладает в весенне-летнее время [5].

В нашем исследовании в метеорологических условиях Алтайского края максимальное число тромбоцитов на 28-й неделе беременности отмечалось при зачатии в феврале, а минимальное – при зачатии в январе и декабре. В мае и августе у беременных число тромбоцитов повышено, а в июле – понижено (рисунок 3).

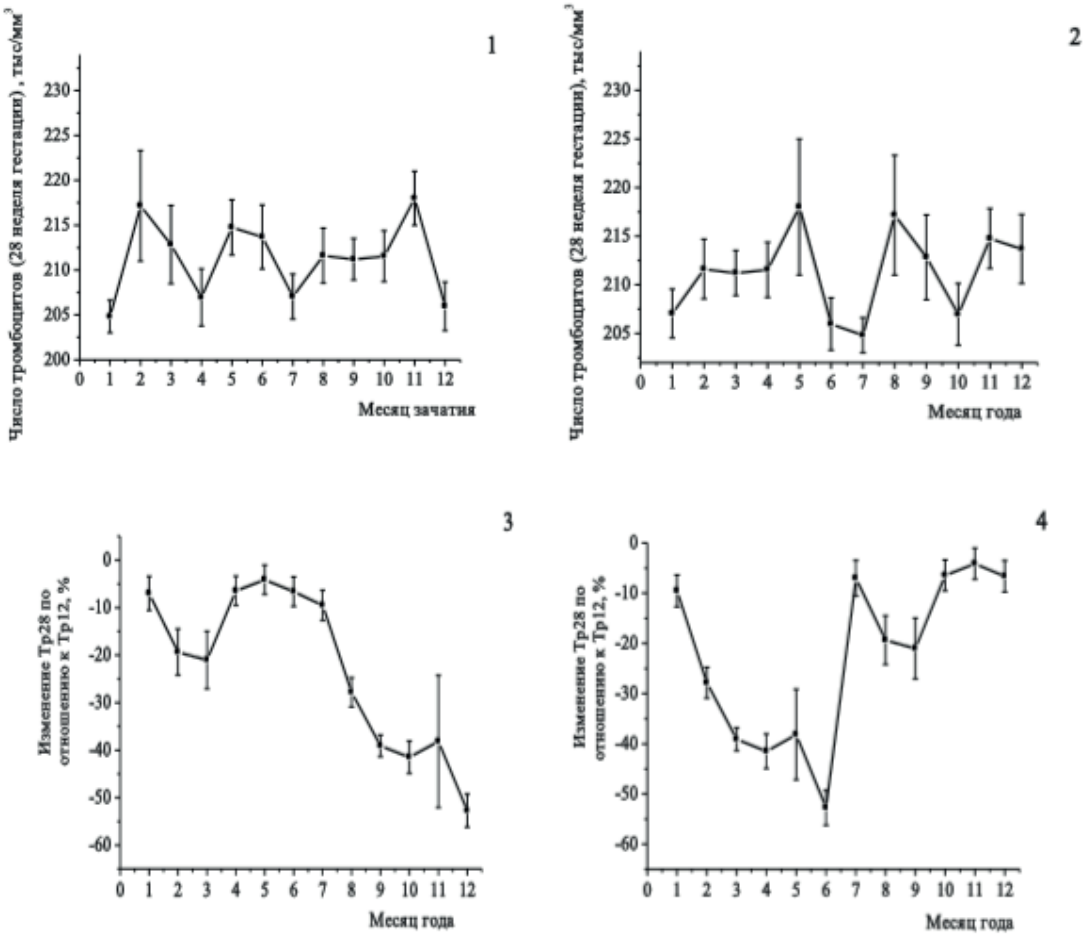


Рисунок 3 – Число тромбоцитов на 28-й неделе гестации в зависимости от месяца зачатия (1) и в разные месяцы года (2), физиологическое снижение числа тромбоцитов от 12-й к 28 неделе беременности в зависимости от месяца зачатия (3) и в разные месяцы года (4).

Наибольшая выраженность физиологического снижения числа тромбоцитов отмечается при зачатии в декабре. Максимальная выраженность физиологического снижения числа тромбоцитов к 28-й неделе беременности наблюдается в июле (рисунок 1). Эти результаты могут иметь прогностическое значение, особенно в случаях риска развития тромбоцитопении или тромбоцитоза. По данным других авторов, исследования показали, что в период сезонных геомагнитных изменений (зима – лето) количество тромбоцитов уменьшается, главным образом, за счет перераспределения субпопуляций клеток. Эти результаты свидетельствуют о влиянии солнечной активности на показатели системы гемостаза и состав периферической крови. В ряде работ показано, что состояние микроциркуляторного гемостаза и антиагрегационная активность сосудов у здоровых людей связаны с сезонным содержанием антиоксидантов в организме. Высказывается предположение, что осенью, когда имеются естественные условия для увеличения уровня антиоксидантов (режим питания связан с преобладанием

в рационе овощей и фруктов), коагуляционная и агрегационная способность тромбоцитов ослаблена. По-видимому, солнечные возмущения, как и другие факторы среды обитания человека, не являются исключением, и здоровый организм реагирует на их воздействие адекватной приспособительной реакцией: ускорение процесса свертывания крови компенсируется активацией фибринолитической системы крови для сохранения баланса реологических свойств крови и энергетических процессов в клетках [11]. Не исключено, что при этом меняются и функциональные свойства тромбоцитов.

Выводы

1. У женщин с избыточным весом количество тромбоцитов на 12-й и на 28-й неделях беременности повышено по сравнению с женщинами, имеющими нормальные показатели индекса массы тела.

2. На 28-й неделе беременности число тромбоцитов обратно пропорционально длине тела и возрасту женщины.

3. Максимальное число тромбоцитов на 28-й неделе беременности отмечается при зачатии в феврале, а минимальное – при зачатии в январе и декабре. В августе у беременных число тромбоцитов повышено, а в июле – понижено. Наибольшая выраженность физиологического снижения числа тромбоцитов к 28-й неделе беременности отмечается при зачатии в декабре, и в течение беременности – в июле.

Список литературы

1. Сидельникова В.М., Шмаков Р.Г. Механизмы адаптации и дезадаптации гемостаза при беременности. М: Триада–Х; 2004.

2. Лифенко Р.А. Морфофункциональные особенности тромбоцитов и эритроцитов в структуре гестационной адаптации системы гемостаза. Автореф. дис…. канд. мед. наук. М.; 2009.

3. Паршина С.С., Токаева Л.К. Сезонные биоритмы систем гемостаза, фибринолиза и вязкости крови у здоровых. В кн.: Материалы 2–й Всероссийской научно–практической конференции 22-24 июня 2010. Волгоград. 2010: 73–76.

4. Медоева Н.О., Жукова Е.А., Хетагурова Л.Г., Плахтий Л.Я., Тагаева И.Р. Биологические ритмы физиологических функций, системы гемостаза, их сезонная динамика и характеристика биотопа десневой борозды у лиц без патологии в ротовой полости. В кн.: 1 Российский съезд по хронобиологии и хрономедицине с международным участием: материалы съезда, 15-17 октября 2008 г. Владикавказ. 2008: 84–85.

5. Мочалов А.А., Соколов Е.И., Манухин И.Б., Невзоров О.Б. Нарушения в системе гемостаза и его коррекция у беременных с метаболическим синдромом. Лечащий врач. 2011; 3: 43-47.

6. Медведев И.Н., Савченко А.П. Внутрисосудистая активность тромбоцитов у лиц юношеского возраста, имевших в 18 лет высокое и нормальное артериальное давление, избыточную массу тела или их сочетание на фоне регулярных физических нагрузок. Фундаментальные исследования. 2012; 4 (2): 328-334.

7. Шевелева А.С. Физиологические изменения в системе гемостаза во время беременности. В кн.: Материалы V Международной научной конференции (Санкт-Петербург, июль 2018 г.). 2018: 35-40.

8. Wallaschofski H., Kobsar A., Sokolova O., Siegemund A., Stepan H., Faber R., Eigenthaler M., Lohmann T. Differences in platelet activation by prolactin and leptin. Horm Metab Res. 2004; 36(7):453–457.

9. Лифенко Р.А., Гаспарян С.А., Чотчаева С.М. Особенности морфофункционального статуса тромбоцитов в структуре синдрома гестационной дезадаптации системы гемостаза. В кн.: Цитометрия в медицине и биологии: фундаментальные и прикладные аспекты. Москва; 2009: 55–56.

10. Архипова И.В., Ловцкая О.В., Ротанова И.Н. Медико-географическая оценка климатической комфортности территории Алтайского края. Вычислительные технологии. 2005; 10(2): 80-86.

11. Ващенко В.И., Вильянинов В.Н., Павлова Е.А., Сороколетова Е.Ф., Лесничий В.В., Ващенко Т.Н., Гусев С.В., Титулова Т.Б. Показатели системы гемостаза и морфологического состава крови у доноров клеток крови при изменении солнечной активности в течение года. Вестник гематологии. 2013, IX(2): 70-74.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Мальцева Анастасия Евгеньевна, старший преподаватель кафедры биологии, гистологии, эмбриологии и цитологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656031, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126.
Тел.: (3852) 566927.
E-mail: mungus10@mail.ru

Информация об авторах

Мальцева Анастасия Евгеньевна, старший преподаватель кафедры биологии, гистологии, эмбриологии и цитологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656031, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126.
Тел.: (3852) 566927.
E-mail: mungus10@mail.ru

УДК 616.895.8-07

КЛИНИКО-ДИНАМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ИНИЦИАЛЬНОГО ПЕРИОДА ПОДТИПА ШИЗОФРЕНИИ С ВЕДУЩИМ НЕГАТИВНЫМ СИМПТОМОКОМПЛЕКСОМ

[1] Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск
[2] Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

Бохан Н.А.[1,2], Семке А.В.[1,2], Корнетова Е.Г.[1,2], Корнетов А.Н.[2], Гончарова А.А.[1], Мальцева Ю.Л.[1]

Проведена систематизация проявлений инициального периода простой шизофрении как подтипа с ведущим негативным симптомокомплексом с определением клинико-динамических механизмов формирования каждого клинического паттерна с учетом его продолжительности. Цель исследования – выделение клинико-динамических механизмов инициального периода подтипа шизофрении с ведущим негативным симптомокомплексом. Материал и методы: обследовано 168 пациентов с простой шизофрений, из них мужчин 128 (76,2%), женщин – 40 (23,8%). Средний возраст пациентов выборки 28,1±1,4 года. Применялось структурированное диагностическое интервью, проводился сбор анамнестических сведений о преморбиде, инициальном периоде и манифестации заболевания. Стандартизация проводилась с помощью оценочного перечня и глоссария симптомов для психических расстройств для ICD-10. Статистическая обработка проводилась с применением критерия Манна-Уитни, коэффициента корреляции Спирмена и критерия Фишера. Результаты. Инициальный период с доминированием псевдоневротических расстройств отмечен у 73 пациентов (43,5%), у женщин он встречался значимо чаще (p<0,05). Поведенческие нарушения преобладали у 70 пациентов (41,7%). Продром по типу собственно «симплекс»-синдрома наблюдался у 25 больных (14,8%). У большинства пациентов – 75,6% преобладал постепенный инициальный период. Подострый и острый продром – у 17,3% и 7,1% соответственно. Статистически значимых различий в частоте встречаемости его типов по длительности в зависимости от пола выявлено не было. Обсуждение. Выделены клинико-динамические механизмы продромальной стадии расстройства, различавшиеся по преобладанию тех или иных клинических проявлений, а также ее длительности. Заключение: при простой шизофрении в большинстве случаев (75,6%) инициальный период протекал с постепенным нарастанием псевдоневротических и поведенческих нарушений, а также проявлений «симплекс»-синдрома. Эта тенденция характерна для обоих полов, но у женщин статистически значимо чаще (p<0,05) встречались псевдоневротические нарушения (57,5%). Переход инициального периода в дебют простой шизофрении проходил плавно.

Ключевые слова: *шизофрения, симптомокомплекс, диагностика.*

The systematization of the manifestations of the initial period of simple schizophrenia as a subtype with a leading negative symptomocomplex with the determination of the clinical-dynamical mechanisms of the formation of each clinical pattern, taking into account its duration, was carried out. Aim was systematization of clinical-dynamic mechanisms of the initial period of the schizophrenia subtype with a leading negative symptomocomplex. Material and methods: 168 patients with simple schizophrenia were examined, men were 128 (76.2%), women 40 (23.8%). The average age of the sample was 28.1±1.4 years. A structured diagnostic interview was used, anamnestic information was collected on premorbid, the initial period, and the manifestation of the disease. Standardization was carried out using the ICD symptom checklist and the ICD-10 symptom glossary for mental disorders. Statistical processing was carried out using the Mann-Whitney criterion, the Spearman correlation coefficient, and the Fisher criterion. Results: the initial period with prevalence of pseudo-neurotic disorders was noted in 73 patients (43.5%), in women it was significantly more frequent (p <0.05). Behavioral disturbances prevailed in 70 patients (41.7%). Prodrome by the type of the "simplex"-syndrome proper was observed in 25 patients (14.8%). In most patients (75.6%), a gradual initial period prevailed. Subacute and acute prodrome was in 17.3% and 7.1%, respectively. There were no statistically significant differences in the frequency of occurrence of its types in terms of duration depending on sex. Discussion: clinical-dynamical mechanisms of the prodromal stage of the disorder were distinguished, differing in the prevalence of certain clinical manifestations, as well as in its duration. Conclusion: in simple schizophrenia, in most cases (75.6%), the initial period occurred with a gradual increase in pseudo-neurotic and behavioral disturbances, as well as manifestations of the "simplex"-syndrome. This trend is typical for both sexes, but in women statistically significantly more frequent (p <0.05) met pseudo-neurotic disturbances (57.5%). The transition of the initial period to the debut of simple schizophrenia proceeded smoothly.

Key words: *schizophrenia, symptom complex, diagnostics.*

В последние десятилетия клиническая картина шизофрении рассматривается преимущественно в дихотомической модели, в которой противоположные полюса занимают позитивный и негативный симптомокомплексы, представленные, соответственно, бредом и галлюцинациями с одной стороны и эмоциональным безразличием и безволием (абулией) – с другой [1-2]. В классическом делении шизофрении на подтипы лишь два из них полностью проявляются клинической картиной, ведущее место в которой занимают негативные симптомы, – простая и резидуальная. Резидуальная шизофрения является исходом параноидной, гебефренной, кататонической и дезорганизованной шизофрении и обычно, фиксируется после нескольких эпизодов обострения перечисленных подтипов. В фокусе внимания данной работы находится простая шизофрения как единственный из подтипов негативного полюса, имеющий инициальный (продромальный) период.

В концепте ICD-10 [3] простая шизофрения рассматривается как нечастое, трудно диагностируемое расстройство. К основным его признакам отнесены прогрессирующее развитие странностей в поведении и неспособность соответствовать требованиям общества. Характерны уплощение аффекта, утрата побуждений без предшествующих выраженных психотических симптомов. Расстройство имеет не столь отчетливый психотический характер, как другие подтипы шизофрении. В целом, отдельные подтипы в последние годы выступают в качестве объектов изучения все реже в силу постепенной смены категориальной парадигмы в психиатрии на дименсиональную [4], а простая форма практически выпала из исследовательского пространства из-за сужения диагностических границ шизофрении в последних систематиках DSM [5-8], базирующихся в данном разделе на симптомах первого ранга, описанных K. Schneider [9]. В то же время исследования последних лет показывают важность научного поиска в этом направлении [10-11], тем более что в DSM-5 [8] все же имеется указание на необходимость дальнейшего изучения простой шизофрении, которая в данной систематике названа «размытый синдром психоза».

Инициальный период шизофрении, как правило, остается вне поля зрения психиатров в силу низкой обращаемости за специализированной помощью на данном этапе, хотя даже при обращении возникает проблема, обусловленная сложностями диагностики, что ведет к затруднениям в выборе терапии. Адекватное лечение более эффективно, если начинается еще до манифестации шизофренического процесса. Вместе с тем необходимо уточнение диагностических критериев и классификации инициального периода шизофрении, особенно при затяжных его вариантах [12].

Доманифестный этап проявляется субклиническими изменениями, которые затрагивают адаптационные возможности и проявляются большим числом прогулов или прекращением учебы, стойким изменением интересов, длительной социальной пассивностью, отгороженностью и изоляцией, продолжительным изменением во внешнем виде и поведении [13]. Среди поведенческих феноменов продрома особое место занимает суицидальный [14-15]. Хотя следует подчеркнуть, что иногда происходящая в инициальный период суицидальная попытка является следствием реальной психотравмирующей ситуации и не должна рассматриваться проявлением шизофренического процесса [16], поскольку линейный детерминизм способствует ошибочной квалификации психического статуса [17]. С другой стороны, суицидальный акт, осуществленный при отсутствии психотравмирующей ситуации, расстройств настроения, может квалифицироваться в рамках поведенческих расстройств [18] или как диссоциации эмоциональных проявлений при шизофрении [19]. Наиболее полной попытка систематизации продромальной стадии простой шизофрении предпринята Е.Д. Косенко [20], который разделил его в зависимости от доминирующих симптомов на психопатоподобный, апато-абулический, неврозоподобный и болезненное заострение преморбидных патологических черт характера, с выраженными аффективными нарушениями, с явлениями философической интоксикации.

В соответствии с вышесказанным нами проведена систематизация проявлений инициального периода простой шизофрении как подтипа с ведущим негативным симптомокомплексом с определением клинико-динамических механизмов формирования каждого клинического паттерна с учетом его продолжительности.

Цель исследования – выделение клинико-динамических механизмов инициального периода подтипа шизофрении с ведущим негативным симптомокомплексом.

Материал и методы

Выборка включила 168 пациентов с простой шизофренией, верифицированной в соответствии с критериями для данного подтипа ICD-10 [3], и находившихся на момент исследования на диспансерном наблюдении в городе Томске. Среди всех обследованных мужчин оказалось 128 (76,2%), женщин – 40 (23,8%), средний возраст выборки составил 28,1±1,4 года. Исследование было проведено с соблюдением протокола, утвержденного локальным этическим комитетом НИИ психического здоровья Томского НИМЦ.

Дизайн исследования

Данная работа представляет собой наблюдательное когортное ретроспективное исследование, предметом которого являются клинико-динамические механизмы инициального периода простой шизофрении, манифестирующей хроническими негативными нарушениями. С учетом раннего возраста начала шизофрении, выраженных проявлений снижения адаптационного потенциала в продромальную стадию и ее длительности, исследование строилось через клинико-типологическую [21], статико-динамическую оценку [22], принятую для подобных выборок. Обследование проводилось с помощью структурированного диагностического психиатрического интервью, осуществлялся сбор анамнестических сведений о преморбиде, инициальном периоде и манифестации заболевания. Для стандартизации клинических данных использовались оценочный перечень [23] и глоссарий симптомов для психических расстройств [24] для ICD-10.

Обработка данных проводилась при помощи пакета Statistica 8.0. Для оценки достоверности различий количественных показателей применяли критерий Манна-Уитни. Для оценки линейной зависимости количественных данных рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена. Для сопоставления независимых выборок по частоте встречаемости вариантов инициального периода применялся критерий Фишера. За достоверные были приняты полученные в ходе анализа связи при значениях коэффициента корреляции r=0,5-1,0 при значимости уровня различий p<0,05.

Результаты и обсуждение

На основании группировки клинических проявлений их полиморфизм объединен нами в три группы симптомокомплексов инициального периода простой шизофрении: с доминированием псевдоневротических нарушений, преобладанием поведенческих нарушений и проявления «симплекс»-синдрома (табл. 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика инициального периода простой шизофрении

Инициальный период	Пол					
	Мужчины		Женщины		Оба пола	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1. Псевдоневротические нарушения	50	39,1	23*	57,5	73	43,5
2. Поведенческие нарушения	54	42,2	16	40,0	70	41,7
3. «Симплекс»-синдром	24	18,7	1	2,5	25	14,8
Всего	128	100,0	40	100,0	168	100,0

Примечание: * обозначены данные с уровнем значимости p<0,05

Инициальный период с доминированием псевдоневротических расстройств был отмечен у 73 пациентов (43,5%). Причем у женщин он встречался значимо чаще (p<0,05). Клинически он выражался в жалобах на слабость, вялость, чувство разбитости. Появлялась рассеянность, нарушение сосредоточения, возникали «разбегающиеся» мысли, «пустота» в голове, «бедность мыслей», «отсутствие» памяти. Наряду с этим имели место раздражительность, зябкость конечностей, гиперакузия. Все это способствовало снижению активности, возникновению субклинической ипохондрии с фиксацией на различных телесных ощущениях, которые носили самый разнообразный характер. Возникали локальные или генерализованные аморфные, тягостные, трудно квалифицируемые ощущения, иногда имитирующие соматические или неврологические заболевания. Появлялось чувство измененности своего «я», ощущение надвигающейся катастрофы, преходящие явления ауто- и аллопсихической дереализации, отчуждение телесных ощущений, чувство безжизненности окружающего. Развивалась хроническая гипогедония. Псевдоневротическая симптоматика могла возникать и в виде соматической сенсации, под «вуалью» физического неблагополучия. Такие больные жаловались на боли в области сердца, расстройства деятельности желудочно-кишечного тракта. Объективно отмечались вегетативно-сосудистые нарушения, носовые кровотечения, кардиалгии, псевдоневротические приступы, напоминавшие панические атаки, но не удовлетворявшие критериям диагноза панического расстройства по выраженности, количеству и временному фактору. За фасадом различных вариантов псевдоневротических нарушений иногда появлялись транзиторные «наплывы» мыслей, их «звучание», вычурные сенестопатии, потеря чувства непрерывности и интегрированности психического процесса. В целом симптомокомплекс складывался из сочетания гиперстенических расстройств и психической истощаемости.

Поведенческие нарушения преобладали у 70 пациентов (41,7%). Они проявлялись рас-

торможенностью, отказом от общепринятых форм поведения, оппозиционным отношением к ближайшему окружению, безмотивными вспышками ярости, угрюмостью, бездеятельностью. Больные становились отчужденными, малодоступными, с открытой ненавистью относились к родственникам, становились холодными и черствыми. Так как дебют заболевания в большинстве случаев наблюдался в подростково-юношеский период, родители часто рассматривали такое поведение в рамках «переходного» возраста или как дефект воспитания. В поведении отмечались выраженная асоциальность, тяготение к криминогенным группам. Иногда на первый план выступала расторможенность, повышенная возбудимость, суетливость. В силу эмоциональной холодности внешние аффективные разряды, поступки, действия были особенно нелепыми и брутальными. Многие больные были склонны к дромоманиям, не имеющим определенного ареала. Они были малопонятны и необъяснимы для окружающих. Слабость волевых задержек приводила к общественно опасным действиям. Смутное чувство измененности, «душевного» дискомфорта и разлада психической деятельности определяло возникновение влечения к алкоголю. В опьянении еще более проявлялись поведенческие девиации и эмоционально-волевые нарушения.

Инициальный период, протекавший по типу собственно «симплекс»-синдрома, наблюдался у 25 больных (14,8%). Для них характерным являлось снижение психической продуктивности, появление оппозиционного отношения к близким, обостренная чувствительность или вялость, леность, угрюмость, замкнутость, отчужденность. Больные ощущали собственную «измененность», которая проявлялась неразвернутыми идеями отношения и чувством «катастрофы». Мышление становилось расплывчатым, нечетким. Появлялись более или менее выраженные явления метафизической интоксикации. На фоне подавленного настроения периодически возникали «наплывы», «задержки», «обрывы» мыслей. Отмечалась непродуктивная склонность к анализу своих поступков, отвлеченных проблем. Красной нитью через всю инициальную «симплекс»-симптоматику проходила нарастающая утрата аллопсихического эмоционального резонанса с аутопсихической ориентацией и деструкцией межличностных отношений. Больные худели, замыкались, бросали учебу, работу. Развитие этих нарушений, как правило, было постепенным.

Механизм формирования симптомокомплексов от первых признаков продрома до манифестации также определяется продолжительностью инициального периода. Его длительность нами оценивалась до трех месяцев как острое начало заболевания, от трех месяцев до одного года как подострое и свыше одного года как постепенное. У большинства обследованных пациентов – 75,6% преобладал постепенный инициальный период (табл. 2).

Таблица 2

Длительность инициального периода простой шизофрении

Длительность инициального периода	Пол					
	Мужчины		Женщины		Оба пола	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1. Острый	10	7,8	2	5	12	7,1
2. Подострый	20	15,6	9	22,5	29	17,3
3. Постепенный	98	76,6	29	72,5	127	75,6
Всего	128	100,0	40	100,0	168	100,0

Подострый и острый продром встречались значительно реже – 17,3% и 7,1% соответственно. Статистически значимых различий в частоте встречаемости его типов по длительности в зависимости от пола выявлено не было.

В отличие от подтипов шизофрении, характеризующихся эпизодическим течением, особенно с преобладающим позитивным симптомокомплексом, при простой форме, с ее «стертым» началом и хроническим характером, выделение инициального периода является достаточно трудной задачей. В представленном исследовании выделены клинико-динамические механизмы продромальной стадии расстройства, различавшиеся по преобладанию тех или иных клинических проявлений, а также ее длительности.

«Симплекс»-синдром, являясь основанием для диагностики простой шизофрении после манифестации процесса, в продроме встречался всего в 14,8% случаев. Наличие на первом плане псевдоневротических и поведенческих нарушений у большинства обследованных свидетельствует в пользу того, что чаще при данном подтипе в инициальный период появляются неспецифические психопатологические предвестники болезни, которые крайне усложняют диагностику. Полученные данные открывают перспективы дальнейших исследований прежде всего с позиции клинической динами-

ки от продромальной стадии до завершения первого года болезни для понимания механизмов синдромообразования.

Приведенные типы продромальных периодов по длительности выделялись ранее и другими авторами [25-26]. Применительно к данному исследованию было необходимо установить, какова частота их встречаемости при простой шизофрении. Полученные результаты о преобладании постепенного инициального периода соответствуют традиционным представлениям о незаметном, постепенном начале простой шизофрении [27-31], а также дают понимание о том, что длительность продрома не зависит от пола пациентов. В дальнейшем представляется необходимым проанализировать ее связь с другими конституциональными факторами.

Следует подчеркнуть, что в рутинной клинической практике ретроспективный анализ инициального периода, развития болезни важен для прогнозирования клинических проявлений расстройства и адаптационных возможностей пациентов, что очевидно из настоящего исследования и неоднократно подчеркнуто в психиатрической литературе [20, 32-36].

Заключение

В результате исследования установлено, что при простом подтипе шизофрении, характеризующемся преобладанием негативного симптомокомплекса в клинической картине, в большинстве случаев (75,6%) инициальный период протекал с постепенным нарастанием псевдоневротических и поведенческих нарушений, а также проявлений «симплекс»-синдрома. Эта тенденция характерна для обоих полов, но у женщин статистически значимо чаще ($p<0,05$) встречались псевдоневротические нарушения (57,5%). Переход инициального периода в дебют простой шизофрении проходил плавно, что в ряде случаев требовало дополнительной дифференциальной диагностики для верификации дебюта заболевания.

Список литературы

1. Andreasen NC, Flaum M, Swayze VW 2nd, Tyrrell G, Arndt S. Positive and negative symptoms in schizophrenia. A critical reappraisal. *Arch. Gen. Psych.* 1990;47(7): 615-621.

2. Harvey RC, James AC, Shields GE. A systematic review and network meta-analysis to assess the relative efficacy of antipsychotics for the treatment of positive and negative symptoms in early-onset schizophrenia. *CNS Drugs.* 2016;30(1):27-39.

3. World Health Organization ICD-10: Classification of mental and behavioural disorders – clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: WHO, 1992.

4. Ahmed AO, Strauss GP, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Carpenter WT. Are negative symptoms dimensional or categorical? detection and validation of deficit schizophrenia with taxometric and latent variable mixture models. *Schizophr Bull.* 2015;41(4):879-91.

5. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (3rd ed.) (DSM-III). Washington, DC: American psychiatric Association, 1980.

6. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (3rd ed., rev.) (DSM-III-R). Washington, DC: American psychiatric Association, 1987.

7. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.) (DSM-IV). Washington, DC: American psychiatric Association, 1994.

8. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Washington DC: American Psychiatric Publishing Incorporated, 2013.

9. Schneider K. Klinische psychopathology. Stuttgart: G.Th. Verlag, 1962:257.

10. Agarwal V, Maheshwari S, Agarwal V, Kalra ID. Simple schizophrenia remains a complicated diagnosis: case report and literature review. *J Nerv Ment Dis.* 2016;204(1):57-60.

11. O'Brien D, Macklin J. Late onset simple schizophrenia. *Scott Med J.* 2014;59(1):e1-3.

12. Дереча В.А., Суслов С.В. О дифференцированной диагностике инициального периода шизофрении и шизотипических расстройств. В кн.: *XVI Съезд психиатров России. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием* «Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы». 2015:967-968.

13. Moller P, Husby R. The initial prodrome in schizophrenia: searching for naturalistic core dimensions of experience and behavior. *Schizophr Bull.* 2000;26(1):217-232.

14. Данилова М.Б., Пепеляева Т.И. Диагностика и профилактика суицидального поведения больных шизофренией. М., 1987.

15. Лапицкий М.А., Ваулин С.В. Суицидальное поведение у больных эндогенными заболеваниями. В кн.: Аффективные и шизоаффективные психозы (современное состояние проблемы). Под ред. проф. Г.П. Пантелеевой и проф. М.Я. Цуцульковской. М., 1998:49-53.

16. Данилова М.Б., Пепеляева Т.И., Цупрун В.Е. Особенности суицидального поведения больных шизофренией на инициальных этапах заболевания. Комплексные исследования в суицидологии. М., 1986:93-98.

17. Корнетов Н.А. К вопросу о систематике психических и поведенческих расстройств. В кн.: *XVI Съезд психиатров России. Всероссийская научно-практическая конференция с международ-*

ным участием «Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы». 2015:590.

18. Куценок Е.Н. Клиника и дифференциальная диагностика депрессивных дебютов шизофрении в подростковом возрасте. В кн.: *VII* съезд невропатологов и психиатров Украинской ССР. Винница, 1984;2:179.

19. Ментешашвили И.Т., Местиашвили М.Г. О некоторых клинико-психопатологических особенностях начальных проявлений шизофрении подросткового возраста. Проблемы психоневрологии. М., 1969:195-197.

20. Косенко Е.Д. Некоторые вопросы диагностики простой формы шизофрении. Ежегодник научных работ Алмаатинского ин-та усовершенствования врачей. Алма-Ата, 1967;3:247-252.

21. Елисеев А.В. Расстройства психического развития в детско-подростковом возрасте (клинико-динамические и социально-психологические механизмы формирования): Дис. … докт. мед. наук. Томск.; 2006.

22. Шмуклер А.Б. Шизофрения. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017:176.

23. Janca A., Üstün T.B., van Drimmelen J., Dittmann V., Isaac M. The ICD symptom checklist: A companion to the ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Geneva: WHO, 1993.

24. Isaac M., Janca A., Sartorius N. The ICD-10 symptom glossary for mental disorders. Geneva: WHO, 1994.

25. Осипов В.П. Границы схизофрении, ее мягкие формы и их легкомысленное распознавание. Советская невропатология, *психиатрия и псих*огигиена. 1935;4(7):1-30.

26. Корнетов А.Н., Самохвалов В.П., Корнетов Н.А. Клинико-генетико-антропометрические данные и факторы экзогенной ритмики при шизофрении. Киев: Здоровь'я, 1984:152.

27. Diem O. Die einfach demente Form der Dementia praecox (Dementia simplex). *Arch f Pszch*. 1903;37(1):111-187.

28. Молохов А.Н. К учению о формах шизофрении. Журнал невропатологии и психиатрии. 1960;60(9):1159-1162.

29. Кербиков О.В. Шизофрения как нозологическая проблема. Шизофрения. Вопросы нозологии, патогенеза, клиники и анатомии. М., 1962:5-18.

30. Косенко Е.Д. Клиника и течение простой формы шизофрении. Вопросы психиатрии. Алма-Ата, 1968;1:73-78.

31. Нисс А.И. Об одном из вариантов простой формы шизофрении в свете психофармакотерапии. Журнал невропатологии и психиатрии. 1976;76(1):114-121.

32. Молохов А.Н. Формы шизофрении и их лечение. Кишинев, 1948.

33. Мелехов Д.Е. Клинические основы прогноза трудоспособности при шизофрении. М.: Медгиз, 1963:198.

34. Мелехов Д.Е. К проблеме резидуальных и дефектных состояний при шизофрении (в связи с задачами клинического и социально-трудового прогноза): Обзор. Журнал невропатологии и психиатрии. 1981;81(1):128-138.

35. Вроно М.Ш. Шизофрения у детей и подростков. М.: Медицина, 1971:128.

36. Hafner H., van der Heiden W. The course of schizophrenia in the light of modern follow-up studies: the ABC and WHO studies. *Eur. Arch. Psych. Clin. Neurosci.* 1999;249(4):14-26.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Корнетова Елена Георгиевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения эндогенных расстройств НИИ психического здоровья, «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», консультант-психиатр клиник ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск.
634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4.
Тел.: (3822) 513306.
E-mail: kornetova@sibmail.com

Информация об авторах

Бохан Николай Александрович, академик РАН, Заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, руководитель отделения аддиктивных состояний, директор Научно-исследовательского института психического здоровья ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск.
634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4.
Тел.: (3822) 513306.
E-mail: bna909@gmail.com
Семке Аркадий Валентинович, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе НИИ психического здоровья, «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», заведующий отделением эндогенных расстройств НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ. Профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск.
634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4.
Тел.: (3822) 513306.
E-mail: asemke@mail.ru
Корнетов Александр Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой фундаментальной психологии и поведенческой медицины ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск.

634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4.
Тел.: (3822) 513306.
E-mail: kornetov@mail.tomsknet.ru
Гончарова Анастасия Александровна, аспирант отделения эндогенных расстройств Научно-исследовательского института психического здоровья, «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск.
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5.
Тел.: (3822) 513306.
E-mail: goncharanastasya@gmail.com
Мальцева Юлия Леонидовна, заведующая вторым клиническим психиатрическим отделением клиники Научно-исследовательского института психического здоровья, «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск.
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5.
Тел.: (3822) 513306.
E-mail: center@tnimc.ru

УДК 616.151.5:616-005.4:616.12-008

ТРОМБОТИЧЕСКИЕ СОБЫТИЯ И СОСТОЯНИЕ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ ГОТОВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

[1] Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул
[2] Краевая клиническая больница, г. Барнаул

Елыкомов В.А.[1], Номоконова Е.А.[1,2], Ефремушкина А.А.[1]

Ретроспективно было включено n=130 мужчин с ИБС (основная группа) и n=39 мужчин без ИБС (контрольная группа) для анализа тромботических событий в анамнезе и исследования параметров системы гемостаза с целью оценки состояния тромботической готовности. Выявлено, что для пациентов с ИБС, в сравнении с группой контроля, характерно повышенное содержание уровней фибриногена, РФМК, ГЦ, ЭТ-1, повышение активности фактора VIII и ФВ, свидетельствующее о наличии тромботической готовности. Больные ИБС и многососудистым поражением КА имели более выраженную активацию свертывания крови по уровням РФМК, ФВ и активности фактора VIII, а также АгрТ оказалась значительно выше, чем у пациентов с менее выраженным атеросклерозом КА. У этих же больных обнаружена более частая встречаемость Hmzg и Htzg форм генов фолатного цикла. У молодых пациентов, перенесших ИМ с «чистыми» КА, генные полиморфизмы обнаружены не только в фолатном цикле, но и по PAI-1 и F XIII.

Ключевые слова: *тромботические события, состояние тромботической готовности, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз коронарных артерий.*

Retrospectively, n = 130 men with ischemic heart disease (main group) and n = 39 men without ischemic heart disease (control group) were included for the analysis of thrombotic events in the anamnesis and the study of the parameters of the hemostasis system in order to assess the thrombotic readiness status. It was found that for patients with IHD, in comparison with the control group, an increased content of fibrinogen levels, RFMC, HC, ET-1, increased activity of factor VIII and FV, indicating the presence of thrombotic readiness, are typical. Patients with IHD and multivessel CA lesions had a more pronounced activation of blood clotting at the levels of RFMC, PV and factor VIII activity, and also ArgpT was significantly higher than in patients with less severe atherosclerosis of the SC. In these patients, more frequent occurrence of Hmzg and Htzg forms of folate cycle genes was found. In young patients who underwent MI with "pure" CA, gene polymorphisms were detected not only in the folate cycle, but also in PAI-1 and F XIII.

Key words: *thrombotic events, thrombotic state, ischemic heart disease, coronary artery atherosclerosis.*

Важную роль в процессе развития атеросклероза как основной причины развития ишемической болезни сердца (ИБС) играют нарушения в системе гемостаза [1, 2]. Формируется постоянное гиперкоагуляционное состояние, предрасполагающее к развитию тромботических осложнений на фоне атеросклероза. Данные процессы могут быть обусловлены как генетическими дефектами при врожденных тромбофилиях, так и следствием воздействия неблагоприятных факторов внешней среды и многих заболеваний [3, 4]. В последние десять лет были не только идентифицированы генетические корни большинства врожденных видов патологий, но и найдены гены-кандидаты подавляющего числа приобретенных заболеваний, в том числе тромбогенные полиморфизмы и мутации, создающие врожденную предрасположенность к усиленному тромбообразованию [5]. Исследования, посвященные изучению тромбогенных полиморфизмов у пациентов с ИБС, говорят, что мутации некоторых могут быть независимыми факторами риска (ФР) в процессе развития коронарного атеросклероза и осложнений, связанных с ними. Вместе с тем некоторые мутации могут снижать риски развития тромбоза коронарных артерий даже при выраженном коронарном атеросклерозе [6, 7, 8, 9]. Остается малоизученным феномен развития тромбоза коронарных сосудов как причины инфаркта миокарда (ИМ) на фоне отсутствия атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА) у молодых пациентов.

Материалы и методы

Исследование проводилось у группы пациентов n=130 чел., отобранных из регистра хронической ишемической болезни сердца (ХИБС) и прошедших обследование в КГБУЗ «Краевая клиническая больница». Данные пациенты составили основную группу со средним возрастом 50,7±10,4 года. Группу сравнения (контроля) представили 39 мужчин, считавшие себя здоровыми, без личного и семейного тромботического анамнеза, средний возраст – 47,5±3,8 года. Группы были сопоставимы по возрасту и полу.

В краевом Гематологическом центре им. З.С. Баркагана у пациентов обеих групп было проведено лабораторное исследование крови с использованием методов изучения коагуляционного, антикоагулянтного, фибринолитического звеньев системы гемостаза, сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, маркеров эндотелиоза и молекулярно-генетического тестирования по 12 параметрам методом полимеразной цепной реакции. Статистическая обработка материала проводилась с помощью описательной статистики, пакетов прикладных программ «Statistica 6.0». При наличии нормального распределения статистическую значимость различий определяли при помощи критерия Стьюдента (t-test). Для каждой из величин, имеющих нормальное распределение, приведены средние (M), стандартное отклонение (SD). При обнаружении выборочных распределений, отличных от нормального, применяли непараметрические методы обработки данных. Статистически значимыми считали различия, при которых вероятность события была p ≤0,05.

Результаты и обсуждение

Исследование тромботического анамнеза среди пациентов ИБС показало, что 77,7% пациентов имеют в анамнезе артериальные тромботические события (ИМ, ишемический инсульт), а семейные тромботические события у них составили 31,5 %.

При исследовании параметров гемостаза установлено, что для больных ИБС (основная группа) в сравнении с контрольной группой (табл. 1) оказались характерными повышение уровней фибриногена и высокомолекулярных компонентов фибриногенового пула (РФМК), повышение активности факторов VIII и Виллебранда (ФВ), в целом свидетельствующее об умеренной активации свертывания крови – состоянии тромботической готовности [10, 11], уравновешенной физиологическими антикоагулянтами. Так, уровень РФМК у больных ИБС был в два раза выше его значения в группе контроля, тогда как активность антитромбина (АТ) III и протеина С оставалась нормальной. У больных ИБС почти в два раза оказалось удлиненным и время XII-а зависимого фибринолиза (XII-а ЗФ), активируемого через триггеры контактной фазы свертывания крови и калликреин-кининовую систему. При этом количество субстрата фибринолитической системы – плазминогена оказалось достаточным.

Таблица 1

Сравнительная характеристика исследуемых показателей системы гемостаза и маркеров эндотелиоза у пациентов основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа (ИБС), n=130 (X±SD)	Группа контроля (здоровые), n=39 (X±SD)	p
Тромбоциты,*109/л	229,80±55,87	249,66±49,03	0,3
АПТВ, с	33,83±4,96	35,02±2,03	0,1
Протромбиновое время, с	13,42±2,16	13,36±1,26	0,8
Тромбиновое время, с	20,02±3,51	18,84±1,20	0,04
Фибриноген, г/л	4,09±1,41	2,98±0,74	<0,001
РФМК, мг/100 мл	8,97±7,30	6,01±3,94	0,01
D-димер, нг/мл	115,19±108,02	68,23±29,89	0,008
Активность антитромбина III, %	104,34±11,22	108,79±9,23	0,02
Скрининг нарушений в системе протеина С, НО	1,01±0,18	1,09±0,14	0,007
XIIа-зависимый фибринолиз, мин	25,82±13,99	14,35±9,26	<0,001
Плазминоген, %	118,86±21,63	114,48±15,82	0,2
Активность фактора VIII, %	171,68±29,93	131,41±38,24	<0,001
АгрТ – АДФ, %	53,41±15,64	64,35±17,93	<0,001
АгрТ – ристомицин, %	81,22±19,37	86,90±7,81	0,1
АгрТ – адреналин, %	34,94±23,56	36,64±28,20	0,7
АгрТ – коллаген, %	48,03±23,72	65,17±20,87	<0,001
ФВ, %	172,34±34,30	131,05±38,14	<0,001
ГЦ, мкмоль/л	13,64±5,87	9,86±2,22	0,04
ЭТ-1, фмоль/мл	0,79±0,90	0,26±0,02	<0,001

Кроме того, выявлено повышение уровней эндотелина (ЭТ) – 1 и гомоцистеина (ГЦ), что указывает на наличие эндотелиальной дисфункции [4, 12]. Разница в агрегационной активности (агрегация тромбоцитов – АгрТ) в группах больных ИБС и контрольной группы, по нашим данным, была связана с приемом дезагрегантов.

По частоте носительства тромбогенных мутаций и полиморфизмов в сравниваемых группах наблюдения (табл. 2) у больных с ИБС из 12 исследуемых генов обнаружено значимое преобладание лишь Htzg генотипа *A66G* гена *MTRR* (*p=0,03*).

Таблица 2

Полиморфные варианты генов факторов свертывания крови и генов системы фолатного цикла в исследуемых группах

Локус	Генотип	Основная группа n=130, n (%)	Группа контроля n=39, n (%)	p
MTRR A66G	AA	31 (23,8)	12 (30,8)	0,4
	AG	68 (52,4)	13 (33,3)	0,03
	GG	31 (23,8)	14 (35,9)	0,1

Пациенты основной группы были разделены на три подгруппы в зависимости от количества пораженных атеросклерозом КА: n=35 – однососудистое, n=32 – двухсосудистое, и n=58 – многососудистое поражение КА. Пять пациентов основной группы не вошли ни в одну из этих подгрупп в связи с отсутствием поражения КА по данным КАГ.

При сравнении параметров системы гемостаза у больных с одно- и многососудистым поражением КА оказалось, что достоверная разница обнаружена по уровню РФМК (*p=0,03*), ФВ (*p=0,03*) и активности фактора VIII (*p<0,001*), которые были выше при более тяжелом поражении КА (табл. 3). В сравнении с группой контроля достоверная разница обнаружена у больных по уровню фибриногена, активности АТ III, XII-а ЗФ наряду с повышенным уровнем РФМК, D-димера и активности фактора VIII. Так, наибольшие сдвиги выявлены по РФМК при многососудистом поражении. Вместе с тем в антикоагулянтном звене и фибринолизе при сравнении подгрупп между собой и контрольной группой различий не обнаружили, что свидетельствует о сдерживающем действии антикоагулянтов и системы фибринолиза в ответ на умеренную тромбинемию, выявленную у пациентов ИБС.

Таблица 3

Сравнительная характеристика исследуемых показателей системы гемостаза и эндотелиальной дисфункции у пациентов с ИБС в зависимости от степени поражения КА

Показатель	Основная группа n=130, (X±SD)			p1-2/1-3/2-3
	Однососуд. поражение n=35	Двухсосуд. поражение n=32	Многососуд. поражение n=58	
	1	2	3	
РФМК, мг/100 мл	8,27±5,19	8,57±4,83	11,05±6,33	0,8/0,03/0,06
Активность фактора VIII, %	159,33±37,65	166,58±30,25	181,40±21,75	0,4/<0,001/0,009
АгрТ – АДФ, %	48,03±8,36	51,83±16,04	58,61±17,18	0,2/0,001/0,07
АгрТ – адреналин, %	29,32±19,11	32,38±24,34	43,02±24,73	0,6/0,01/0,1
АгрТ – коллаген, %	40,12±24,65	44,00±26,39	55,15±19,62	0,6/0,02/0,07
ФВ, %	159,90±38,83	176,00±27,80	176,12±33,14	0,06/0,03/0,9

Исследование АгрТ на АДФ, адреналин и коллаген показало достоверную разницу с большей агрегацией у пациентов с многососудистым поражением.

Сравнение подгрупп показало, что двухкомпонентную антиагрегантную терапию получали 52,9% больных с однососудистым поражением и 52,6% больных с многососудистым поражением КА (*p=0,9*). Данный факт указывает на меньшую эффективность дезагрегантной терапии пациентов с многососудистым поражением КА.

При исследовании параметров поражения эндотелия выявлена достоверная разница

во всех подгруппах в сравнении с группой контроля по уровню ФВ, ГЦ и ЭТ-1. Вместе с тем разница между подгруппами, так же, как при исследовании системы гемостаза, обнаружена у больных с многососудистым поражением КА, где нарушения были больше, чем при однососудистом процессе.

Сравнительное исследование ТП показало, что у больных с многососудистым поражением распространенность *Htzg* генотипа *A1298C* гена *MTHFR* выше (53,5%), чем в контрольной группе (28,2%, *p=0,01*) и у больных с одно- (31,4%, *p=0,04*), двухсосудистым поражением КА (31,2%, *p=0,04*).

Следует отметить, что *Hmzg* генотип *G226A* гена *F XIII* реже встречался как раз в подгруппе с многососудистым поражением КА (3,5%), когда как в группе контроля этот генотип гена встречался чаще (15,4%, *p=0,03*). Этот интересный факт может свидетельствовать о возможном защитном действии носительства *Hmzg* формы этого гена в развитии ИМ. Сообщениями Андреенко Е.Ю., Самоходской Л.М., Балацкого А.В., Макаревича П.И., Бойцова С.А. (2011) и Цепокиной А.В., Панасенко А.В. (2016) эта гипотеза поддерживается [6, 13].

Как показали наши исследования, из 130 пациентов с ИБС только у пяти (3,8%) отсутствовало атеросклеротическое поражение КА. Эти пять пациентов перенесли в молодом возрасте ИМ, подтвержденный лабораторно и инструментально (ЭКГ, ЭхоКГ). Средний возраст пациентов с «чистыми» КА составил 36,6±2,6 года.

У пациентов с «чистыми» КА в сравнении с пациентами с различным поражением КА обнаружена тенденция к более высокому содержанию компонентов фибриногенового пула (РФМК) – 13,30±6,22 мг/100 мл (p<0,05); к увеличению времени XII-а зависимого фибринолиза – 29,80±14,65 мин. и содержанию ГЦ – 14,52±4,41 мкмоль/л. У всех пятерых пациентов обнаружено носительство однотипных тромбогенных полиморфизмов – сочетания *Hmzg* и *Htzg* форм генов *PAI 1* и генов фолатного цикла (*MTR, MTRR, MTHFR*). А также, несмотря на ИМ в анамнезе, во всех случаях отмечается наличие *Hmzg* или *Htzg* формы гена *F XIII*, что опровергает теорию защитного действия от ИМ этого гена у пациентов с «чистыми» КА.

Интересным в нашей работе оказался феномен «чистых» коронарных артерий и наличие ИМ в анамнезе у молодых пациентов. Это частично подтверждается обнаружением достоверно меньшей частоты носительства *Hmzg* формы гена *F XIII* у больных с многососудистым коронарным поражением.

Согласно принятым понятиям, для тромбофилий характерен: молодой возраст, семейный ТА, изменения в системе гемостаза в сочетании с носительством *Hmzg* или *Htzg* форм тромбогенных генов [13, 14, 15]. Следовательно, развитие ИМ у пациентов с «чистыми» КА, на наш взгляд, и обусловлено тромбофилией.

Выводы

1. Ретроспективно ТС среди пациентов с ИБС составили 77,7%, а семейные ТС – 31,5%.
2. У пациентов с ИБС выявлено состояние тромботической готовности, которое лабораторно более выражено у пациентов с многососудистым поражением КА. На фоне одинаковой дезагрегантной терапии у пациентов с многососудистым поражением КА АгрТ на АДФ, адреналин и коллаген была выше, чем у пациентов с однососудистым поражением КА.
3. Обнаружены факты преобладания носительства Htzg генотипа *A1298C* гена *MTHFR* с одновременно низкой частотой Hmzg генотипа *G226A* гена *F XIII* при многососудистом поражении КА.
4. Среди пациентов с «чистыми» КА и ИМ в анамнезе во всех случаях обнаружено носительство Hmzg или Htzg форм генов *PAI 1, F XIII* и фолатного цикла (*MTR, MTRR, MTHFR*).
5. ИМ в молодом возрасте у пациентов с «чистыми» КА связан с тромбофилией.

Список литературы

1. Баркаган З.С. Атеротромбоз – основы патогенеза, диагностики и терапии. Омский научный вестник. 2005; 1(30): 9-17.
2. Панченко Е.П. Атеротромбоз: механизмы развития и реально проводимая терапия. Атеротромбоз. 2008; 1: 22-26.
3. Момот А.П., Цывкина Л.П., Тараненко И.А. и др. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности. Барнаул, 2011.
4. Salli M.I. Endothelial dysfunction in patients with acute lacunar stroke. International neurological J. 2015; 3(73): 170–172.
5. Елыкомов В.А., Цывкина Л.П., Момот А.П. Учение о гематогенной тромбофилии: традиции и новации. Проблемы клинической медицины. 2014; 1-2(33): 43-49.
6. Цепокина А.В., Понасенко А.В. Гены системы гемокоагуляции при определении рисков острых сосудистых событий при сердечно-сосудистых заболеваниях. Тромбоз, гемостаз и реология. 2016; 1: 21–26.
7. Сумароков А.Б. Ишемическая болезнь сердца у больных с патологией системы крови. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7 (6): 115-122.
8. Чумакова Г.А., Дашкова А.А., Веселовская Н.Г. Распространенность некоторых полиморфных вариантов генов системы гемостаза и фолатного цикла у больных с ишемической болезнью сердца. Сердце. 2012; 3: 137-140.

9. Щербак С.Г., Камилова Т.А., Лисовец Д.Г. и др. Генетический полиморфизм системы гемостаза (обзор литературы). Вестник Северо-Западного ГМУ им. И.И. Мечникова. 2015; 7 (4): 66-75.

10. Момот А.П., Тараненко И.А., Цывкина Л.П. Состояние тромботической готовности – возможности современной диагностики и перспективы. Медицинский алфавит. 2013; 1 (3): 20-23.

11. Hernández V., Muñoz N., Montero M.A. et al. Acute myocardial infarction for thrombotic occlusion in patient with elevated coagulation factor VIII. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2012; 65 (7): 673–674.

12. Petrescu P. Endothelin plasma concentration in patients with essential hypertension, atherogenic dislipidemia and coronary artery disease. Revista Romana de Medicina de Laborator. 2010; 12: 35–54.

13. Андреенко Е.Ю., Самоходская Л.М., Балацкий А.В. и др. Прогностическая значимость носительства аллельных вариантов генов, контролирующих систему гемостаза, и их сочетание с традиционными факторами риска в раннем развитии ишемической болезни сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10 (8): 32-39.

14. Баркаган З.С., Костюченко Г.И. Метаболически-воспалительная концепция атеротромбоза и новые подходы к терапии больных. Бюллетень СО РАМН. 2006; 2 (120): 132-138.

15. Момот А.П. Проблемы тромбофилии в клинической практике. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2015; 2 (1): 36-48.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Елыкомов Валерий Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.
Тел.: (3852) 689673.
E-mail: realzel@gmail.com

Информация об авторах

Номоконова Евгения Александровна, к.м.н., ассистент кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, заведующая приемным отделением, врач-кардиолог Краевой клинической больницы, г. Барнаул.
656000, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1.
Тел.: (3852) 689852.
E-mail: nomokonova-81@mail.ru

Ефремушкина Анна 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) 689673.
E-mail: sunsun3@yandex.ru

УДК 616-089.5-031.81:616.13-004.6

ДИНАМИКА СОСТОЯНИЯ ВЫСШИХ ПСИХИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ АНЕСТЕЗИИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ СОННЫХ АРТЕРИЙ ПО ПОВОДУ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ ОККЛЮЗИИ

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Шмелев В.В., Неймарк М.И., Рахмонов А.А.

Обследовано 278 пациентов, перенесших реконструктивные операции на сонных артериях по поводу атеросклеротического стенозирующего поражения с применением различных видов анестезии. В динамике проведено нейропсихологическое обследование с использованием краткой шкалы оценки психического статуса, батареи лобной дисфункции и теста рисования часов. Показано, что наименьший когнитивный дефицит у пациентов как с симптомным, так и с асимптомным стенозами вызывает регионарная анестезия в сочетании с облегченной общей анестезией. У больных с асимптомными стенозами ингаляционная анестезия севофлюраном сопровождается более выраженными когнитивными расстройствами по сравнению с тотальной внутривенной анестезией пропофолом. Медикаментозная профилактика когнитивных расстройств послеоперационного периода цераксоном клинически эффективна, способствует более быстрому восстановлению высших психических функций и улучшению качества жизни.

Ключевые слова: *пропофол, севофлюран, регионарная анестезия, каротидная эндартерэктомия, когнитивные нарушения, цераксон.*

There were examined 278 patients who had undergone reconstructive operations on carotid arteries concerning atherosclerotic stenosis of a lesion with application of various kinds of anaesthesia. In dynamics, there was conducted a neuropshychological inspection with the use of a short rating scale of the mental status, the battery of frontal dysfunction and the clock drawing test. It is shown that the least cognitive deficiency in patients with both symptomatic and asymptomatic stenoses is invoked by regional anaesthesia in a combination to the facilitated general anaesthesia. In patients with asymptomatic stenoses, inhalation anaesthesia with sevoflurane is accompanied with more expressed cognitive disorders in comparison with total intravenous anaesthesia with propofol. Medicated correction of cognitive disorders with ceraxon during postoperative period is clinically effective, contributes to faster restoration of the highest mental functions and enriching of quality of life.

Key words: *propofol, sevoflurane, carotid endarterectomy, cognitive disorders, ceraxon.*

В последнее время в анестезиологической практике отмечается неуклонный рост интереса к изучению изменений высших психических функций (ВПФ) после проведения операций в условиях общей анестезии. Этим обстоятельством обусловлено появление в современной медицинской терминологии понятия о постоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) [1], а термин «умеренные когнитивные расстройства» (УКР) как преддементное состояние в качестве самостоятельной позиции включен в 10-ю редакцию МКБ. В этой связи особый интерес представляют пациенты с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных сосудов, которым проведена каротидная эндартерэктомия (КЭЭ). Проблемность ситуации заключается в наличии у большинства больных с критическим стенозом внутренней сонной артерии (ВСА) исходных нарушений высших психических функций вследствие хронической ишемии головного мозга, которые могут усугубляться интраоперационным пережатием общей сонной артерии и повреждающим действием препаратов для общей анестезии. Этим вопросам посвящены единичные клинические исследования [2].

Особый интерес представляют появившиеся данные о медикаментозной коррекции имеющихся когнитивных расстройств, в том числе связанных с проведением общей анестезии. Перспективным в этом отношении является Цераксон® (цитидин 5′-дифосфохолин, или ЦДФ-холин) – естественный промежуточный метаболит биосинтеза фосфолипидов мембран. Являясь предшественником ацетилхолина, обеспечивает усиление синтеза и высвобождение ацетилхолина с повышением активности холинергической системы. Кроме этого, оказывает мультимодальное нейропротекторное действие, обеспечивая защиту и восстановление поврежденных клеточных мембран, блокируя токсическое действие глутамата, тормозит активность фосфолипаз, тем самым предотвращая формирование свободных жирных кислот и свободных радикалов [3, 4]. Один из немногих нейропротекторов, имеющих доказательную

базу в проведенных клинических исследованиях, включенных в международные рекомендации 2008 г. по лечению ишемического инсульта. В последнее время появились данные об эффективности препарата для коррекции послеоперационных когнитивных расстройств [5].

Цель исследования – изучение нарушений высших психических функций при применении различных современных методов анестезии КЭЭ и поиск возможных путей их медикаментозной профилактики.

Материалы и методы

Обследовано 278 больных в возрасте от 45 до 68 лет (192 мужчины и 80 женщин). Все пациенты были с ипсилатеральным стенозом сонной артерии большим, чем 70%, либо с нестабильной атероматозной бляшкой, что подтверждено результатами дуплексного исследования. В зависимости от метода анестезии больные были разделены на IV группы. По шести основным признакам (пол, возраст, характер сопутствующих заболеваний, объем оперативного вмешательства, продолжительность операции, выраженность неврологических расстройств) сравниваемые группы были сопоставимы. 60 пациентам I группы в качестве метода анестезии применялась тотальная внутривенная анестезия на основе пропофола (инфузия пропофола 5-6 мг/кг/ч с болюсным введением фентанила 3-4 мкг/кг/ч). Во II группе (n=60) после выполнения регионарной анестезии шейного сплетения по Пащуку (верификация последнего осуществлялась путем нейростимуляции) и развития адекватной аналгезии оперативное вмешательство проводилось в условиях ИВЛ и внутривенной инфузии тиопентала Na. 70 больным III группы проводилась низкопоточная ингаляционная анестезия севофлюраном (севоран «Abbott Laboratories Ltd», Великобритания) до достижения 1 МАК. Для потенцирования аналгетического эффекта применялось болюсное введение фентанила 1-1,5 мкг/кг/ч. IV группу составили 88 пациентов с асимптомными стенозами, ее сформировали в равном процентном соотношении больные с каждым из применявшихся методов анестезии, получавшие в послеоперационном периоде медикаментозную коррекцию выявленных когнитивных расстройств цераксоном.

Для оценки общей тяжести когнитивных нарушений использовались суммарные показатели основных скрининговых нейропсихологических тестов: краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС) (англ. Mini Mental State Examination – MMSE) [6], батареи тестов для оценки лобной дисфункции (англ. Frontal Assessment Battery – FAB) [7], для оценки пространственной функции использовался тест рисования часов [8]. Нейропсихологическое тестирование проводилось на следующих этапах: до операции, на 3-5-е сутки послеоперационного периода, через 1 месяц после операции.

В работе использованы различные методы статистической обработки в зависимости от типа случайных величин и поставленной задачи исследования [9].

Для оценки нормальности распределения признаков использовали показатели эксцесса и асимметрии, характеризующие форму кривой распределения. Распределение считали нормальным при значении данных показателей от -2 до 2. Равенство выборочных дисперсий оценивали по F-критерию.

Значения непрерывных величин представлены в виде M±m, где M – выборочное среднее и m – стандартная ошибка среднего.

В случаях нормального распределения, а также равенства выборочных дисперсий для множественного сравнения средних использовали q-критерий Ньюмена-Кейлса. Для сравнения основных групп с контрольной группой использовали q-критерий Даннета. Для сравнения связанных выборок использовали парный t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони.

В случае распределений, не соответствующих нормальному, а также при неравенстве дисперсий для множественного сравнения использовали непараметрический Q-критерий Данна. Для сравнения связанных выборок использовали непараметрический критерий Фридмана. Для сравнения осложнений между группами – критерий χ-квадрат.

Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующий $P<0,05$. Во всех случаях использовали двусторонние варианты критериев.

Обработку и графическое представление данных проводили с помощью компьютерных программ «Statistica 6.0» и «Excel 2003».

Результаты и обсуждение

Анализ результатов нейропсихологического тестирования выявил различное исходное состояние ВПФ. В результате проведения сравнительной оценки когнитивных функций в исследуемых группах установлено, что до операции статистически значимых различий оценки нейропсихологических тестов между группами не было. Причем у пациентов с симптомными стенозами (у большинства из которых определялся сопутствующий неврологический дефицит) результаты нейропсихологического тестирования позволили диагностировать синдром УКР, а у больных с асимптомными стенозами – синдром легких когнитивных расстройств (ЛКР).

На 5-7-е сутки послеоперационного периода в подгруппах больных с симптомными стено-

зами (табл. 1) определялось развитие ПОКД в I и III группах больных, отсутствие статистически значимой отрицательной динамики состояния ВПФ – во II группе.

Таблица 1

Сравнительная характеристика динамики когнитивных функций между группами у больных с симптомными стенозами (n=96) (M±m)

Нейропсихологический тест	Группы больных	Этапы исследования		
		До операции	5-7-е сутки	1 месяц
MMSE	I	25,8±0,7	24,9±0,4	27,2±0,3
	II	25,7±0,6	25,6±0,5	27,8±0,4
	III	25,5±0,6	24,2±0,4	27,8±0,6
		p_1=0,999	p_1=0,624	p_1=0,999
		p_2=0,984	p_2=0,525	p_2=0,755
		p_3=0,999	p_3=0,046	p_3=0,550
FAB	I	14,1±0,5	13,2±0,7	17,1±0,6
	II	13,9±0,5	13,8±0,7	17,0±0,8
	III	13,6±0,3	12,9±0,5	16,5±0,4
		p_1=0,989	p_1=0,907	p_1=0,999
		p_2=0,778	p_2=0,980	p_2=0,793
		p_3=0,940	p_3=0,049	p_3=0,925
Тест рисования часов	I	8,2±0,4	8,1±0,6	8,9±0,5
	II	8,4±0,6	8,6±0,5	9,0±0,3
	III	8,9±0,5	7,5±0,3	9,1±0,4
		p_1=0,990	p_1=0,893	p_1=0,998
		p_2=0,624	p_2=0,755	p_2=0,986
		p_3=0,893	p_3=0,045	p_3=0,996

Обозначения: p_1 – достоверность различия показателей между I и II группами, p_2 – достоверность различия показателей между I и III группами, p_3 – достоверность различия показателей между II и III группами.

На этом этапе исследования определялись достоверные различия в общей суммарной балльной оценке основных нейропсихологических тестов между I и III группами пациентов. Это подтверждалось снижением уровня MMSE на 1,4 балла (p=0,046), FAB на 0,9 балла (p=0,049) и оценки по тесту рисования часов на 1,1 балла (p=0,045) у больных III группы по сравнению со I. Других статистически значимых изменений на этом этапе зарегистрировано не было. Через 1 месяц после оперативного лечения достоверных различий между анализируемыми группами зафиксировано не было, а состояние ВПФ соответствовало синдрому ЛКР.

Следовательно, ингаляционная анестезия севофлюраном у пациентов с симптомным стенозом сопровождается развитием более выраженного когнитивного дефицита по сравнению с анестезией пропофолом и регионарной методикой, причем последняя сопровождается развитием наименее выраженной когнитивной дисфункции.

Более отчетливые изменения изучаемых показателей наблюдались в подгруппах пациентов с асимптомными стенозами, у которых в ближайшем послеоперационном периоде отмечались достоверные различия анализируемых показателей во всех трех группах (табл. 2).

Обозначения: p_1 – достоверность различия показателей между I и II группами, p_2 – достоверность различия показателей между I и III группами, p_3 – достоверность различия показателей между II и III группами.

Наиболее высокие средние балльные оценки по результатам нейропсихологических тестов отмечались во II группе больных. Так, уровень MMSE на 1,7 балла (p=0,037) был больше по сравнению с I группой и на 2,9 балла (p<0,001) с III группой пациентов. Уровень FAB во II группе превосходил на 1,4 балла (p=0,043) и на 2,5 балла (p<0,001) аналогичные значения в I и III группах соответственно. Оценка по тесту рисования часов II группы на 1,3 балла (p=0,039) была больше, чем в III группе. В то же время на этом этапе исследований отмечались статистически значимые различия изучаемых показателей между I и III группами. Уровень MMSE в I группе на 1,2 балла (p=0,041), а FAB на 1,1 балла (p=0,049) были выше значений аналогичных показателей в III группе. На последнем этапе исследований достоверных различий показателей между группами зарегистрировано не было.

Резюмируя результаты проведенных исследований, можно сделать выводы о том, что на фоне исходного синдрома ЛКР у пациен-

тов с асимптомными стенозами в ближайшем послеоперационном периоде в I и III группах пациентов развивалась ПОКД, имеющая наибольшую степень выраженности в III группе, тогда как результаты нейропсихологического тестирования во II группе оставались на исходном уровне. Но уже через 1 месяц после проведенного оперативного лечения во всех группах отмечалась положительная динамика состояния ВПФ, свидетельствующая о практическом устранении когнитивного дефицита.

Таблица 2

Сравнительная характеристика динамики когнитивных функций между группами у больных с асимптомными стенозами (n=94) (M±m)

Нейропсихологический тест	Группы больных	Этапы исследования		
		До операции	5-7-е сутки	1 месяц
MMSE	I II III	27,5±0,4 27,5±0,4 27,6±0,5 p_1=0,999 p_2=0,998 p_3=0,998	26,1±0,3 27,8±0,6 24,9±0,4 p_1=0,037 p_2=0,041 p_3<0,001	28,7±0,4 28,9±0,3 28,9±0,6 p_1=0,687 p_2=0,979 p_3=0,999
FAB	I II III	15,8±0,6 15,9±0,2 16,1±0,2 p_1=0,998 p_2=0,952 p_3=0,861	14,2±0,4 15,6±0,4 13,1±0,6 p_1=0,043 p_2=0,049 p_3<0,001	17,4±0,5 17,5±0,2 17,1±0,4 p_1=0,997 p_2=0,954 p_3=0,755
Тест рисования часов	I II III	9,1±0,3 9,0±0,6 9,1±0,4 p_1=0,998 p_2=0,999 p_3=0,999	8,2±0,5 8,9±0,8 7,6±0,2 p_1=0,544 p_2=0,699 p_3=0,039	9,3±0,6 9,3±0,4 9,4±0,2 p_1=0,999 p_2=0,998 p_3=0,995

Таким образом, сравнительная оценка результатов нейропсихологического тестирования между группами выявила наличие выраженных различий нарушений когнитивных функций в ближайшем послеоперационном периоде. У пациентов II группы, которым применялась комбинированная анестезия, сочетающая глубокую блокаду шейного сплетения с облегченной общей анестезией тиопенталом, нарушения ВПФ носили наименьший характер. Это объяснимо существенным снижением дозировок препаратов центрального действия и известными нейропротекторными свойствами тиопентала. Наибольший когнитивный дефицит наблюдался в группе больных, которым проводилась ингаляционная анестезия севофлюраном по сравнению с тотальной внутривенной анестезией на основе пропофола. В заключение следует отметить, что на последнем этапе исследований (через 1 месяц после оперативного лечения) отмечалась положительная динамика состояния ВПФ во всех группах, не носящая значимых различий.

Как показали результаты наших исследований, у всех анализируемых больных вследствие атеросклеротической окклюзии ВСА определялся тот или иной уровень исходных когнитивных расстройств, а у пациентов I и III групп в послеоперационном периоде развилась ПОКД. Для проведения профилактики выявленных когнитивных нарушений была выделена IV группа пациентов (n=88). Всем была также проведена КЭЭ с проведением в равном процентном соотношении тотальной внутривенной анестезии пропофолом и ингаляционной севораном. Группу сравнения составили 94 пациента из I и III ранее анализированных групп, которым медикаментозная терапия послеоперационных когнитивных расстройств не проводилась. В IV группе с целью профилактики выявленных когнитивных нарушений проводилась их медикаментозная коррекция цераксоном 2000 мг в/в капельно в течение первых 7 суток послеоперационного периода, затем в зависимости от динамики состояния высших психических функций доза варьировала от 1000 до 2000 мг. Данная терапия продолжалась в среднем в течение 14±2 дней, средняя курсовая доза цераксона составила 24,0±2,0 г препарата.

Анализ проведенной терапии показал, что у 16 (17,0%) пациентов группы сравнения отсутствовала положительная динамика и сохранял-

ся существенный когнитивный дефицит спустя 1 месяц после оперативного лечения, требовавший длительной терапии и реабилитации, послеоперационная когнитивная дисфункция практически у всех больных компенсировалась к концу 1-го месяца после операции. Лишь у 4 больных (4,5%) IV группы сохранялась стойкая когнитивная дисфункция, во всех остальных случаях отмечалась положительная динамика, позволяющая констатировать устранение когнитивных нарушений к концу 2-й недели послеоперационного периода. Следовательно, медикаментозная терапия, проводившаяся в IV группе с целью профилактики развития когнитивных расстройств, доказала свою клиническую эффективность (с уровнем значимости 5%) по сравнению с пациентами группы сравнения, способствовала более быстрому восстановлению ВПФ и улучшению качества жизни.

Выводы

1. Ингаляционная анестезия севораном и тотальная внутривенная анестезия на основе пропофола у пациентов с симптомным стенозом сопровождается развитием более выраженного когнитивного дефицита по сравнению с комбинированной анестезией на основе регионарной анестезии шейного сплетения.

2. У больных с асимптомным стенозом тотальная внутривенная анестезия на основе пропофола и ингаляционная севораном сопровождается развитием постоперационной когнитивной дисфункции, в то время как комбинированная анестезия не вызывала усугубления когнитивного дефицита.

3. Профилактика развития когнитивных расстройств послеоперационного периода цераксоном клинически эффективна, способствует более быстрому восстановлению высших психических функций и улучшению качества жизни.

Список литературы

1. Rasmussen L.S., Johnson T., Kuipers H.M. et al. Does anaesthesia couse postoperative cognitive dysfunction? A randomized study of regional versus general anaesthesia in 438 oldery patients. Acta Anaesthesiol Scand. 2003; 47(9):1188.

2. Яхно Н.Н., Федорова Т.С., Дамулин И.В. и др. Влияние каротидной эндартерэктомии на динамику когнитивных нарушений у пациентов с атеросклеротическим стенозом сонных артерий. Журнал неврологии и психиатрии. 2011; 111(3): 31-37.

3. Alonso de Leciñana M., Gutiérrez M., Roda J.M. et al. Effect of combined therapy with thrombolysis and citicoline in a rat model of embolic stroke. J Neurol Sci. 2006; 247: 121-129.

4. Alvarez-Sabin J., Ortega G., Jacas C. et al. Citicoline treatment prevents neurocognitive decline after a first ischemic stroke (Poster 743). Cerebrovasc Dis. 2010; 29(Suppl 2): 268.

5. Alvarez-Sabín J., Román G.C. Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke. Stroke. 2011; 42 (Suppl): 40-43.

6. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-mental-state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975; 12: 189-198.

7. Dubois B., Slacevsky, A. Litvan I. A frontal assessment battery at bedside. Neurology. 2000; 55: 1621-1626.

8. Lezak M.D. Neuropsychological Assessment. NY:Oxford University Press; 1995.

9. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика; 1998.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Шмелев Вадим Валентинович, д.м.н., доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и клинической фармакологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, ул. Молодёжная, 20.
Тел.: (3852) 658571.
E-mail: vsh270104@mail.ru

Информация об авторах

Неймарк Михаил Израилевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и клинической фармакологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, ул. Молодёжная, 20.
Тел.: (3852) 201270.
E-mail: vsh270104@mail.ru
Рахмонов Абдухамит Абдуазизович, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и клинической фармакологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, ул. Молодёжная, 20.
Тел.: (3852) 201269.
E-mail: vsh270104@mail.ru

УДК 616-005.6/7:575.224:613.99:618.2

АПС-РЕЗИСТЕНТНОСТЬ НА ФОНЕ КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ КАК ВОЗМОЖНЫЙ ПРЕДИКТОР ВТЭО У НОСИТЕЛЬНИЦ МУТАЦИИ ФАКТОР V ЛЕЙДЕН ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

[1] Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул
[2] Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, г. Барнаул

Николаева М.Г.[1], Момот А.П.[2], Молчанов А.В.[1]

Целью исследования является определение роли резистентности фактора Va к активированному протеину С и коморбидности у носительниц мутации FVL(1691)GA в реализации венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) во время беременности. Проведено проспективное клиническое когортное исследование 1100 женщин репродуктивного возраста, проанализировано течение и исходы 2707 беременностей. Выделено две когорты: основная группа – 500 пациенток с генотипом FVL(1691)GA, и группа контроля – 600 женщин с генотипом FVL(1691)GG. Носительство мутации FVL(1691)GA при вынашивании беременности статистически значимо ассоциировано с развитием ВТЭО по сравнению с генотипом FVL(1691)GG (RR4,7; p<0,0001). Во всех случаях в период времени, предшествующий эпизоду тромбоза, показатель АПС-резистентности по нормализованному отношению (НО) составлял ≤0,49, в то время как при АПС-резистентности с НО ≥0,5 эпизодов ВТЭО не определено. При возникновении ВТЭО во время гестации носительницы мутации FVL(1691)GA значимо чаще страдают коморбидными состояниями (RR4,5; p<0,0001). Найдено, что венозные тромбозы во время гестации реализуются при условии выраженной АПС-резистентности, обусловленной носительством мутации FVL(1691)GA и коморбидностью. Показатель АПС-резистентности может служить объективным лабораторным маркером, определяющим целесообразность проведения антенатальной тромбопрофилактики.
Ключевые слова: *мутация фактора V Лейден, генотип FVL(1691)GA; тромбоэмболические осложнения; беременность; коморбидность; АПС-резистентность.*

The aim of the study is to determine the role of factor Va resistance to activated protein C and comorbidity in carriers of the FVL (1691) GA mutation in the realization of venous thromboembolic complications (VTEO) during pregnancy. A prospective clinical cohort study of 1100 women of reproductive age was conducted, the course and outcomes of 2,707 pregnancies were analyzed. Two cohorts were identified: the main group – 500 patients with genotype FVL (1691) GA and control group – 600 women, with the genotype FVL (1691) GG. The carriage of the FVL (1691) GA mutation in pregnancy is statistically significantly associated with the development of VTEO compared with the genotype FVL (1691) GG (RR4.7, p <0.0001). In all cases, in the time period preceding the thrombosis episode, the APS resistance index for the normalized ratio (NO) was ≤0.49, while for APS resistance with HO ≥0.5 episodes of WTEO it was not determined. When WTEI occurs during gestation, carriers of the FVL (1691) mutation GA are significantly more likely to suffer from comorbid conditions (RR4.5, p <0.0001). It was found that venous thromboses during gestation are realized under the condition of pronounced APS-resistance caused by the carriage of the mutation FVL (1691) GA and comorbidity. The indicator of APS-resistance can serve as an objective laboratory marker determining the feasibility of conducting antenatal thromboprophylaxis.
Key words: *mutation factor V Leiden, genotype FVL (1691) GA; thromboembolic complications; pregnancy; comorbidity; APS-resistance.*

Обсуждение вопросов, касающихся изучения факторов риска развития тромбоэмболических событий во время беременности, имеет неоценимую практическую значимость. Накопленные знания свидетельствуют о том, что сегодня не представляется возможным рассматривать ВТЭО изолированно, в контексте либо только генетической предрасположенности, либо учитывая лишь отдельные, доказанные факторы риска. Тромботическое событие представляет верхушку айсберга, клиническую реализацию совокупности всего спектра врожденных и приобретенных факторов риска при их совместном влиянии.

Период беременности связан со значительным прокоагулянтным сдвигом баланса системы гемостаза, а также с другими метаболическими изменениями [1-2]. Относительный риск (стандартизированный коэффициент заболеваемости) ВТЭО [3-4] у беременных или женщин после родов составляет от 4 до 4,5. Первые 6 недель после родов связаны с 22-кратным увеличением риска, при этом пик наблюдается в первые 3 недели [5-6].

Носительство мутации фактора V Лейден (*FVL(1961)GA*) традиционно рассматривают как генетический, не модифицируемый фактор риска развития ВТЭО [7-9]. Причем основу

стратификации риска составляет зиготность мутации: носительство *FVL(1961)AA* определено как высокий риск, носительство *FVL(1961)GA* – как умеренный [10-12]. Реализация ВТЭО при обоих вариантах носительства наиболее часто ассоциируется с провоцирующим фактором, таким как хирургия, травма, послеродовой период, иммобилизация, лечение гормонами или химиотерапия, или с сосуществованием других факторов риска, таких как беременность, возраст, коморбидные состояния [13-16]. К примерам сопутствующих заболеваний, которые связаны с увеличением риска тромбозов у беременных, относятся: инфекции мочевыводящих путей [12], сердечно-сосудистые заболевания [14], вызванная беременностью гипертензия/преэклампсия [13,16], ожирение [18-19], варикозное расширение вен [17].

Множественные факторы риска увеличивают риск развития тромбоза [20], однако до настоящего времени имеющаяся доказательная база не позволяет дать точную оценку риска развития ВТЭО на основании комбинации различных факторов [9].

Таким образом, не всегда возможно предсказать степень вероятности реализации ВТЭО при носительстве мутации *FVL(1691)GA,* опираясь на уже предложенную стратификацию риска. С учетом имеющихся данных не вполне ясно, почему при прогнозировании развития клинически значимых событий не учитывается лабораторный фенотип мутации *FVL(1691)AA/GA* – резистентность фактора Va к активированному протеину С (**АПС-резистентность), величина которой, собственно, и определяет наклонность к внутрисосудистому тромбообразованию.**

Неоднозначное мнение исследователей о значимости гетерозиготного носительства мутации *FVL(1961)GA,* как самостоятельного, так и в сочетании с известными временными факторами риска развития ВТЭО, отсутствие данных о роли лабораторного фенотипа в виде АПС-резистентности и коморбидности в реализации тромботических событий и определило цель нашего исследования.

Цель исследования: определить роль резистентности фактора Va к активированному протеину С и коморбидности у носительниц мутации *FVL(1691)GA* для реализации венозных тромбоэмболических осложнений.

Материалы и методы

Согласно поставленной цели, на базе клинических подразделений ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава РФ с 2009 по 2017 годы проведено проспективное клиническое когортное исследование 1100 женщин репродуктивного возраста, проанализировано течение и исходы 2707 беременностей. Выделено две когорты: основная группа – 500 пациенток с генотипом *FVL(1691)GA* (средний возраст 30,2±4,7 лет, суммарное число законченных беременностей – 1085) и группа контроля – 600 женщин, нормозиготных в отношении мутации *FVL(1691)GG* (средний возраст 30,3±3,9 лет, суммарное число законченных беременностей – 1622). Группы были сопоставимы по возрасту (p>0,05), этнической принадлежности: основная группа на 91,2% представлена русскими, группа контроля – на 89,9% (p >0,05).

Критерии включения в основную группу:

– женский пол;
– носительство мутации *FVL(1691)GA;*
– возраст от 18 до 45 лет;
– подтвержденная маточная беременность при сроке 7-8 недель, наступившая в естественном цикле.

Критерии включения в контрольную группу были те же, что и в основной группе, однако пациентки не являлись носителями гена *FVL(1691) GA/AA.*

Критерии исключения из групп исследования:

– многоплодная беременность;
– беременность, наступившая в программах вспомогательных репродуктивных технологий;
– соматические заболевания в стадии декомпенсации;
– аутоиммунные заболевания, включая антифосфолипидный синдром;
– наличие хромосомных аберраций.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России (протокол №5 от 25.06.2009 г.).

Наряду со стандартными методами обследования, регламентированными Приказом Минздрава России от 01.11.2012 № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», и определением мутации фактора V Лейден у всех пациенток исследовался уровень АПС-резистентности. Были выбраны восемь точек для оценки АПС-резистентности, учитывающие волны инвазии трофобласта и отражающие «критические» сроки беременности: 7-8 недель, 12-13 недель, 18-19 недель, 22-23 недели, 27-28 недель, 32-33 недели, 36-37 недель и 2-3-е сутки после родоразрешения. Особо отметим, что данный лабораторный анализ проводился при отсутствии гепаринопрофилактики. АПС-резистентность определялась с помощью набора реагентов «Фактор V-РС-тест» (ООО фирма «Технология-Стандарт», Россия) по значению нормализованного отношения (НО).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статисти-

ческого программного обеспечения MedCalc Version 17.9.7 (лицензия BU556-P12YT-BBS55-YAH5M-UBE51). Проверка вариационных рядов на нормальность проводилась с помощью теста Шапиро-Уилкоксона (Shapiro-Wilk's W-test). Данные лабораторных показателей представлены в виде медианы (Me), 95% доверительного интервала (95%CI) и интерквартильного размаха [25-й и 75–й перцентили]. Сравнение рядов выполнялось с использованием непараметрических методов. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах, проверку статистических гипотез о совпадении наблюдаемых и ожидаемых частот осуществляли с использованием критерия $\chi 2$ и точного критерия Фишера. Для бинарных признаков вычисляли относительный риск (RR) и 95%-ный доверительный интервал (95%CI). Критический уровень значимости различий (p) определен как $p<0,05$. Для анализа взаимосвязи между одним качественным признаком (ВТЭО/отсутствие ВТЭО), выступающим в роли зависимого, результирующего показателя, и подмножеством количественных и качественных признаков использовалась модель логистической регрессии с пошаговым алгоритмом включения предикторов. Результаты оценки уравнений логистической регрессии представлены набором коэффициентов регрессии, достигнутыми уровнями значимости для каждого коэффициента, а также оценкой показателя согласия (Concordant) фактической принадлежности пациента к той или иной группе.

Результаты и обсуждение

В представленной работе из 500 пациенток – носительниц мутации *FVL(1691)GA* за период наблюдения тромботические события зарегистрированы у 70 женщин (14,0% от 500) против 9 (1,5% от 600) по сравнению с нормозиготным генотипом *FVL(1691)GG* (группа контроля), что имеет статистическую значимость [RR9,3; 95%CI:4,7-18,5; $p<0,0001$].

Во всех девяти случаях тромбозов в группе контроля диагностирован ТГВ. У шести из пациенток тромбоз определен вне беременности и индуцирован в пяти наблюдениях приемом комбинированных гормональных контрацептивов, в одном случае проведением **блокируемого интрамедуллярного остеосинтеза при диафизарном переломе большеберцовой кости (вторые сутки послеоперационного периода). В трех наблюдениях ТГВ зарегистрирован во время беременности: один эпизод – в первом триместре, два – в послеродовом периоде (третьи и шестые сутки).**

У 70 пациенток носительниц мутации *FVL(1961)GA* в различные периоды жизни зарегистрировано 98 эпизодов тромботических событий: у 45 женщин (64,3% от 70) – однократный эпизод ВТЭО; ретромбозы (2 и более) у 25 (35,7% от 70) женщин. В общей сложности, вне беременности тромботические события произошли у 58 (11,6% от 500) женщин и составили 65 эпизодов, частота ретромбозов определена в 12,1% (7 из 65) случаев. Во время беременности гетерозиготное носительство мутации *FVL(1961) GA* реализовалось тромботическими событиями у 33 пациенток, причем у 2/3 (21 из 33) это были эпизоды ретромбозов.

В следующей части работы с целью изучения соматического статуса было проанализировано более 30 нозологических форм по Международной классификации болезней (МКБ) X выпуска. Диагностика выделенных состояний осуществлялась смежными специалистами согласно директивным документам с использованием лабораторных, функциональных и клинических методов исследования. Анализ полученных данных показал, что пациентки с личной историей тромбозов при носительстве мутации *FVL(1691) GA* статистически значимо чаще страдали варикозной болезнью нижних конечностей (ВБНК) (код по МКБ X – I83.9), гипертензивными расстройствами (код по МКБ X – I11.9), избыточной массой тела (код по МКБ X – E66) и хроническими воспалительными заболеваниями органов дыхания (табл. 1).

Таблица 1

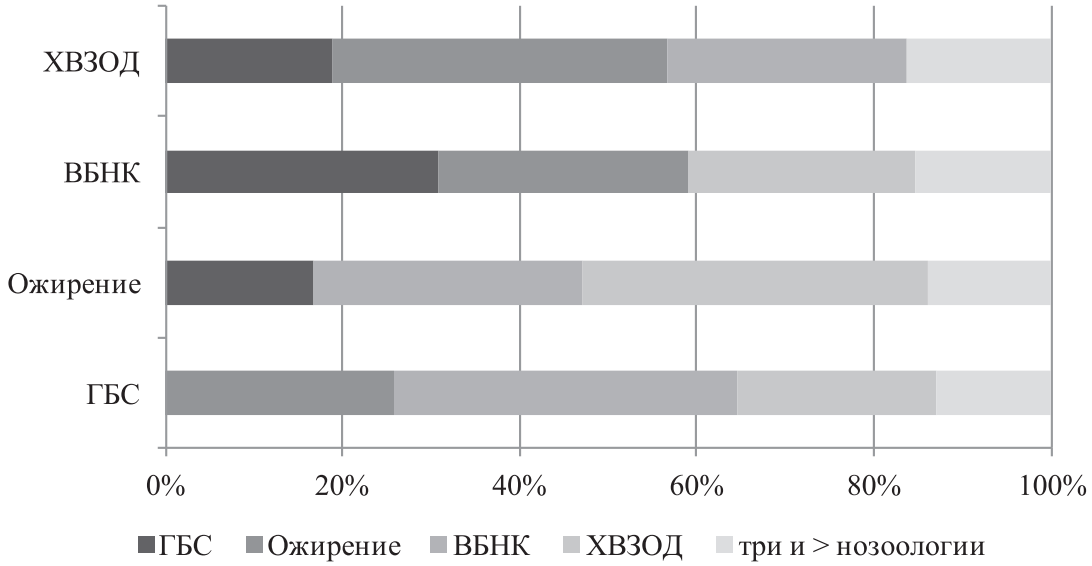
Соматический статус пациенток с личной историей тромбозов при носительстве мутации FVL(1691)GA

Нозологическая форма	Личная история тромбозов n=70		Личная история тромбозов отсутствует n=430		Статистика		
	абс	%	абс	%	p	RR	95%CL
Гипертензивная болезнь сердца	29	41,4	76	17,7	<0,0001	2,3	1,6-3,3
Ожирение и другие виды избыточности питания (ИМТ ≥25)	38	54,3	135	31,4	0,0001	1,7	1,3-2,2
Хронические воспалительные заболевания органов дыхания	38	54,3	142	33,0	0,0001	1,6	1,2-2,1
ВБНК	39	55,7	155	36,0	0,0005	1,5	1,2-1,9

Далее изучена связь коморбидности выделенных (табл. 1) состояний с развитием ВТЭО у носительниц мутации *FVL(1691)GA*. Соматически здоровые женщины с эпизодами ВТЭО в личном анамнезе в нашем исследовании определены не были. Коморбидные состояния при носительстве мутации *FVL(1691)GA* определены у 95,7% (67 из 70) пациенток с тромбозами в личном анамнезе и у 24,4% (92 из 430) при отсутствии таковых [RR 4,5; 95%Cl:3,7-5,4; p<0,0001] (рисунок 1).

Рисунок 1 – Коморбидность у пациенток – носительниц мутации *FVL(1691)GA* в зависимости от клинической реализации в виде тромботических событий.

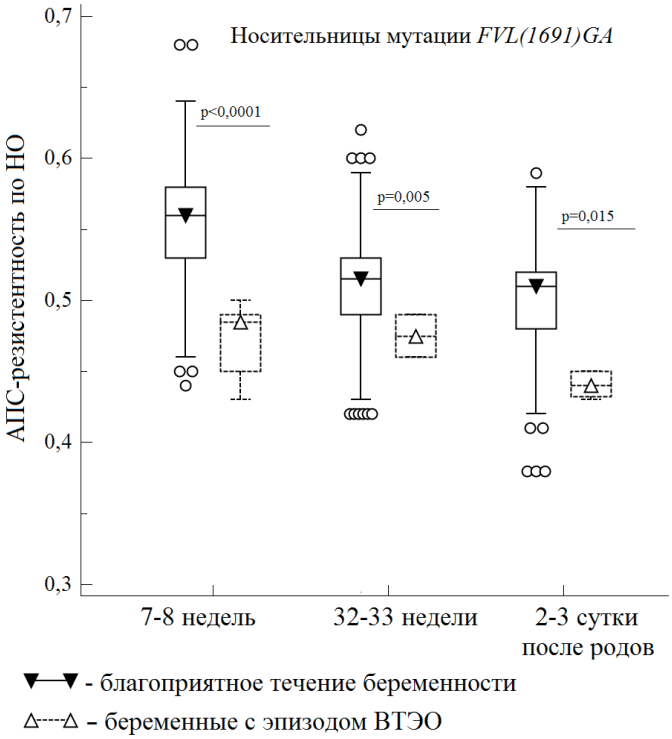
Более детальный анализ показал, что при реализации тромботического события гипертензивные расстройства в 27,6% случаев сочетались с избыточной массой тела, в 41,4% – с ВБНК; варикозная болезнь, в свою очередь, в 28,5% наблюдений зарегистрирована на фоне избыточной массы тела и в 25,6% на фоне хронических воспалительных заболеваний органов дыхания. Структура коморбидных состояний представлена на рисунке 2. Изучение коморбидности при носительстве мутации *FVL(1691)GA* показало, что сочетание двух рассматриваемых нозологий увеличивает риск развития тромбоза во время гестации в 4,6 раза [RR4,6; 95%Cl:3,7-5,7; p<0,0001], а коморбидность, представленная тремя нозологическими формами, – в 3,7 раза [RR3,7; 95%Cl:1.5-9.2; p=0,039].



Примечание: ГБС – гипертензивная болезнь сердца,
ХВЗОД – хронические воспалительные заболевания органов дыхания.
Рисунок 2 – Структура коморбидности у пациенток – носительниц мутации *FVL(1691)GA* при клинической реализации в виде тромботических событий.

Необходимо отметить, что, несмотря на наличие ассоциативной, статистически значимой связи между носительством мутации *FVL(1691) GA* в сочетании с обозначенными временными факторами риска, предсказать степень вероятности реализации тромботических событий представляется маловероятным. С учетом данного обстоятельства нами предпринята попытка рассмотреть значение проявленного лабораторного фенотипа мутации *FVL(1691)GA* в виде **АПС-резистентности для развития тромботических осложнений.** Поскольку активированный протеин С является одним из главных физиологических антикоагулянтов, расщепляющих активированные факторы свертывания Va и VIIIa, то при АПС-резистентности факторы Va и VIIIa становятся нечувствительными к инактивирующему влиянию протеина С, что приводит к избыточному формированию тромбина и торможению фибринолиза. Величина **АПС-резистентности, как отмечалось выше, собственно, и определяет наклонность к внутрисосудистому тромбообразованию** [21-22].

В соответствии с полученными данными определена явная связь АПС-резистентности у носительниц мутации *FVL(1691)GA* с развитием ВТЭО. Так, медиана показателя НО, отражающего степень АПС-резистентности, предшествующая эпизоду флеботромбоза в первом триместре (7-8 недель), составила 0,49 [95%Cl:0,43-0,49]; в третьем триместре (32 недели) – 0,48 [95%Cl:0,46-0,49]; на 2-3-е сутки после родов – 0,44 [95%Cl:0,43-0,48], и была статистически значимо ниже, чем в группе женщин с благоприятным течением беременности (рисунок 3).



Примечания: медиана – маркер; «ящик» – межквартальный размах между 25% и 75%; усы – значения, соответствующие 2,5 и 97,5 перцентилям; свободные элементы – выбросы.

Рисунок 3 – Значения АПС-резистентности в контрольных точках, предшествующих венозному тромбозу, при носительстве мутации *FVL(1691)GA*

С целью ранжирования выделенных предикторов при носительстве мутации *FVL(1691)GA* по степени связи с реализацией ВТЭО во время беременности был проведен множественный логистический регрессионный анализ. Получено несколько моделей в различных клинических ситуациях, определенных согласно рекомендуемой методологии стратификации риска ВТЭО во время беременности и в послеродовом периоде [9]: 1) Бессимптомные пациентки (не имеющие эпизодов тромбоза); 2) Однократные ВТЭО в анамнезе, ассоциированные с транзиторными факторами риска; 3) Многократные эпизоды ВТЭО в анамнезе.

Модели сформировались посредством поэтапного включения предикторных переменных, в качестве которых отобрано пять факторов риска, значимо чаще встречающихся у беременных – носительниц мутации *FVL(1691)GA* с личной историей тромбозов: гипертензивные состояния, варикозная болезнь нижних конечностей, ИМТ≥25, хронические воспалительные

заболевания органов дыхания и «АПС-резистентность с НО ≤0,49», предшествующая тромботическому событию. Категориальная переменная отклика – это факт ВТЭО (представлена как бинарная величина: 1 – да; 0 – нет). В таблице 2 представлены модели, имеющие значения показателя согласия (Concordant) более 80%.

Таблица 2

Логит-модели с факторами риска по реализации ВТЭО при носительстве мутации FVL(1691)GA в различных клинических ситуациях

Переменная	Коэффициент (b)	Стандартная ошибка	p-значение	Скорреги-рованное отношение шансов (OR)	95% доверительный интервал (95% Cl)
Бессимптомные носительницы *FVL(1691)GA* во время беременности					
Свободный член	-4,0538				
ВБНК	1,12792	0,40290	0,0050	3,0892	1,4025- 6,8047
Гипертензивные состояния	1,16268	0,38223	0,0024	3,1985	1,5121- 6,7656
Процент конкордации 91,40 %					
Chi-squared – 29,307; P < 0,0001; AUC=0,71; 95%Cl 0,69-0,73					
Бессимптомные носительницы *FVL(1691)GA* во время беременности при лабораторном фенотипе АПС-резистентность ≤0,49					
Свободный член	-5,3221				
ВБНК	0,72249	0,51437	0,1601	2,0596	0,7515 - 5,6444
Гипертензивные состояния	0,60268	0,52296	0,2491	1,8270	0,6555 - 5,0921
АПС-резистентность ≤0,49	3,31762	1,04563	0,0015	27,5945	3,554 - 214,231
Процент конкордации 93,60 %					
Chi-squared – 33,415; P < 0,0001; AUC=0,85; 95%Cl 0,80-0,90					
Беременные носительницы *FVL(1691)GA* с эпизодами тромбозов в анамнезе					
Свободный член	-4,0054				
Гипертензивные состояния	0,93798	0,42215	0,0263	2,5548	1,1169- 5,8439
ВБНК	1,02765	0,43265	0,0175	2,7945	1,1968 - 6,5251
Эпизод ВТЭО в анамнезе	2,50308	0,41229	<0,0001	12,2201	5,4467 - 27,417
Процент конкордации 95,60 %					
Chi-squared - 29,307; P < 0,0001; AUC=0,89; 95%Cl 0,87-0,93					
Беременные носительницы *FVL(1691)GA* с эпизодами тромбозов в анамнезе при лабораторном фенотипе АПС-резистентность по НО ≤0,49					
Свободный член	-6,0866				
Гипертензивные состояния	0,61156	0,57227	0,2852	1,8433	0,6004 - 5,6588
ВБНК	0,64990	0,56564	0,2506	1,9153	0,6321 - 5,8040
Эпизод ВТЭО в анамнезе	2,26496	0,57556	0,0001	9,6307	3,117 - 29,7568
АПС-резистентность ≤0,49	3,45147	1,06639	0,0012	31,5468	3,901 - 255,085
Процент конкордации 96,80 %					
Chi-squared – 49,516; P < 0,0001; AUC=0,93; 95%Cl 0,89-0,98					

Включение соматических состояний как предикторных переменных в логит-анализ у беременных носительниц мутации *FVL(1691)GA* показало, что статистически значимым дополнительным фактором риска развития ВТЭО является коморбидность, определяемая ассоциацией гипертензивных нарушений и ВБНК. Так, при ассоциации выделенных нозологий реализация тромбоза у бессимптомных носительниц мутации *FVL(1691)GA* прогнозируется в 71% случаев, а при добавлении в модель предикторной переменной «наличие флеботромбоза в анамнезе» – реализация ВТЭО в период гестации прогнозируется в 89% наблюдений, при сохранении структуры значимых факторов риска.

Обращает на себя внимание, что, согласно полученным прогностическим моделям у беременных женщин, при включении переменной

«АПС-резистентность ≤0,49», предшествующей тромботическому событию, фоновые соматические состояния утрачивали статистическую значимость. В этих случаях определяющим фактором риска реализации ВТЭО явилась выраженность проявления лабораторного фенотипа мутации *FVL(1961)GA,* при этом тромбоз уже прогнозируется в 85% у бессимптомных женщин и в 93% наблюдений при наличии эпизода ВТЭО в анамнезе.

Данное исследование показало, что носительство мутации *FVL(1961)GA* во время беременности ассоциировано с ВТЭО и обусловлено воздействием дополнительных факторов риска и/или фоновой соматической патологией.

В соответствии с полученными данными наряду с основным фактором, индуцирующим реализацию тромботических событий (АПС-резистентность) у носительниц *FVL(1961) GA,* важная роль принадлежит фоновой соматической патологии. При этом доминирующими факторами тромбогенного риска во время гестации выступают рассмотренные в исследовании коморбидные состояния в различных сочетаниях.

В научной литературе многочисленно представлены работы, отражающие, что риск развития ВТЭО выше у больных неинфекционного терапевтического профиля, включая: онкологические заболевания, заболевания сердечно-сосудистой системы, хронические заболевания верхних дыхательных путей и ожирение [23-25], что согласуется с данными нашего исследования. Однако мы не встретили работ, определяющих риск развития тромбозов при сочетании у одной пациентки двух или более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени вне зависимости от активности каждого из них, то есть при коморбидных состояниях [26].

В представленной работе доминируют коморбидные состояния сердечно-сосудистой системы в виде артериальной гипертензии и ВБНК, что, вероятно, наряду с выраженной АПС-резистентностью и формирует триаду Вирхова [27], определяющую тромбообразование: повреждение эндотелия (артериальная гипертензия), снижение скорости кровотока (варикозное расширение вен нижних конечностей) и повышенная свертываемость крови (АПС-резистентность).

Полученные данные по структуре соматической патологии при коморбидности, на наш взгляд, представляют практический интерес с точки зрения возможности модификации этих факторов риска. Например, избыточная масса тела, доказанный фактор риска ВТЭО [28-29] – фактор управляемый, коррекция веса может не только уменьшить риск развития ВТЭО [30], но и повлиять на показатели артериального давления [31-34], тем самым дополнительно снизив риск реализации тромботических событий.

Интересно, что в ранее опубликованных работах по теме АПС-резистентность и ее выраженность при носительстве *FVL(1961)GA* не учитывалась как прогностический фактор развития клинических событий.

Учитывая, что во всех случаях в период времени, предшествующий эпизоду тромбоза, показатель НО составлял ≤0,49 [95%Cl:0,41→0,49], можно отметить ведущую роль АПС-резистентности, определяющую в совокупности с клиническими данными целесообразность проведения гепаринопрофилактики.

Заключение

В современной клинической медицине различные заболевания утрачивают свой мононозологический характер, приобретая статус коморбидности. Полученные данные позволяют сформировать тромбоз-ассоциированную коморбидность, включающую артериальную гипертензию, ВБНК, избыточную массу тела (ИМТ>25), хронические воспалительные заболевания органов дыхания и носительство мутации *FVL(1961)GA.* Очевидно, что объективным лабораторным критерием, определяющим риск реализации ВТЭО в данной группе, является показатель АПС-резистентности. Стратифицированные таким образом пациенты требуют пожизненной диспансеризации и допустимой модификации управляемых факторов. Высокая степень коморбидности определяет необходимость комплексного индивидуального подхода к ведению каждой пациентки, выработки критериев диагностики, профилактики и лечения.

В рамках профилактической направленности персонифицированной медицины необходимо учитывать, что гетерозиготное носительство мутации *FVL(1691)GA* на фоне коморбидных состояний является:

– фактором риска развития ВТЭО у бессимптомных женщин во время беременности [RR4,7; 95%Cl:1,5-14,7; p=0,0069];

– показанием для определения степени выраженности АПС-резистентности.

Список литературы

1. Момот А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2015; 1: 36-48.

2. Ataullakhanov FI, Koltsova EM, Balandina AN, Serebriyskiy II, Vuimo TA, Panteleev MA. Classic and Global Hemostasis Testing in Pregnancy and during Pregnancy Complications. Semin Thromb Hemost. 2016;42(7):696-716.

3. Heit J.A. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. J Thromb Haemost. 2005; 3(8): 1611-1617.

4. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. J Thromb Haemost. 2008; 6(4): 632-637.

5. Sultan AA, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. Br J Haematol. 2012; 156(3):366-373.

6. Kamel H, Navi BB, Sriram N, Hovsepian DA, Devereux RB, Elkind MS. Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. Engl J Med. 2014; 370(14): 1307-15.

7. Lockwood CJ, Krikun G, Rahman M, Caze R, Buchwalder L, Schatz F. The role of decidualization in regulating endometrialhemostasis during the menstrual cycle, gestation, and in pathological states. Semin Thromb Hemost. 2007; 33(1):111–7.

8. Margaglione M, Grandone E. Population genetics of venous thromboembolism. A narrative review. Thromb Haemost. 2011; 105:221-31.

9. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. RCOG Green-top Guideline No. 37a. April 2015. Accessed of https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf.

10. Chunilal SD, Bates SM. Venous thromboembolism in pregnancy: diagnosis, management and prevention. Thromb Haemost. 2009; 101:428-38.

11. Jacobsen AF, Dahm A, Bergrem A, Jacobsen EM, Sandset PM. Risk of venous thrombosis in pregnancy among carriers of the factor V Leiden and the prothrombin gene G20210A polymorphisms. J Thromb Haemost. 2010; 8: 2443–9.

12. American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians. ACOG Practice Bulletin No. 138: Inherited thrombophilias in pregnancy. Obstet Gynecol. 2013; 122: 706–17.

13. Kane EV, Calderwood C, Dobbie R, Morris C, Roman E, Greer IA. A population-based study of venous thrombosis in pregnancy in Scotland 1980–2005. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013; 169: 223–9.

14. Liu S, Rouleau J, Joseph KS, Sauve R, Liston RM, Young D, et al.; Maternal Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. Epidemiology of pregnancy-associated venous thromboembolism: a population-based study in Canada. J Obstet Gynaecol Can. 2009;31:611–20.

15. Virkus RA, Jørgensen M, Broholm R, Bergholt T. Successful treatment of massive deep vein thrombosis using catheter-directed thrombolysis and inferior vena cava filter in a puerperal woman. Acta Obstet Gynecol Scand. 2012;91:269–70.

16. Won HS, Kim DY, Yang MS, Lee SJ, Shin HH, Park JB. Pregnancy-induced hypertension, but not gestational diabetes mellitus, is a risk factor for venous thromboembolism in pregnancy. Korean Circ J. 2011;41:23–7.

17. Sultan AA, Tata LJ, West J, Fiaschi L, Fleming KM, Nelson- Piercy C, et al. Risk factors for first venous thromboembolism around pregnancy: a population-based cohort study from the United Kingdom. Blood. 2013;121:3953–61.

18. Larsen TB, Sørensen HT, Gislum M, Johnsen SP. Maternal smoking, obesity, and risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: a population-based nested case-control study. Thromb Res. 2007;120:505–9.

19. Robinson HE, O'Connell CM, Joseph KS, McLeod NL. Maternal outcomes in pregnancies complicated by obesity. Obstet Gynecol. 2005;106:1357–64.

20. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case– control study. J Thromb Haemost. 2008;6:905–12.

21. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. Proc Natl Acad Sci USA. 1993; 90: 1004-8.

22. Meinardi J.R., Middeldorp S., de Kam P.J. et al. The incidence of recurrent venous thromboembolism in carriers of factor V Leiden is related to concomitant thrombophilic disorders. Br J Haematol. 2002; 116: 625—631.

23. Geerts W., Pinco G., Heit J. et al. Prevention of venous thrombocmbolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004; 126: 338S-400S.

24. Heit J., Silverstein M., Mohr D. et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. Arch Intern Med. 2000; 160: 809-815.

25. Heit J., O'Fallon W., Petterson T. et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. Arch Intern Med. 2002; 162: 1245-1248.

26. Feinstein AR. Pre'therapeutic classification of comorbidity in chronic diseases. Journal Chronic Diseases. 1970; 23(7): 455–68.

27. V*irchow RLK (1856).* "Thrombose *und* Embolie. Gefässentzündung *und* septische Infektion", Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin. *Frankfurt* am *Main: Von* Meidinger *&* Sohn*, 219-732.* Translation in *Matzdorff AC, Bell WR (1998). Thrombosis and* embolie *(1846-1856). Canton, Massachusetts: Science History Publications. ISBN 0-88135-113-X.*

28. Knight M.; UKOSS. Antenatal pulmonary embolism: risk factors, management and outcomes. BJOG. 2008; 115:453–61.

29. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombo-

sis: a hospital-based case–control study. J Thromb Haemost. 2008; 6:905–12.

30. Public Health England. Maternal Obesity. Trends in the UK. Accessed Dec 18, 2014. http://www.noo.org.uk/NOO_about_obesity/maternal_obesity/uk_trends.

31. Lasser VI, Raczynski JM, Stevens VJ, et al: Trials of hypertension prevention, phase II: structure and content of the weight loss and dietary sodium reduction interventions: Trials of Hypertension Prevention (TOHP) Collaborative Research Group. Ann Epidemiol. 1995; 5: 156–6.

32. Wassertheil-Smoller S, Blaufox D, Oberman AS. et al. The Trial of ntihypertensive Interventions and Management (TAIM) Study. Adequa te weight loss, alone and combined with drug therapy in the treatment of mild hypertension. Arch Int Med. 1992; 152: 131–6.

33. Ditschuneit HH, Frier HI, Flechtner-Mors M. Lipoprotein responses to weight loss and weight maintenance in high-risk obese subjects. Eur J Clin Nutr. 2002; 56: 264–7.

34. Mertens IL, Van Gaal LF. Overweight, obesity, and blood pressure: the effects of modest weight reduction. Obes Res. 2000; 8: 270–8.

Контактная информация

Автор, ответственный за переписку: Николаева Мария Геннадьевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.
Тел.: (3852) 566869.
E-mail: nikolmg@yandex.ru

Информация об авторах

Момот Андрей Павлович, д.м.н., профессор, директор Алтайского филиала Национального медицинского исследовательского центра гематологии, г. Барнаул.
656000, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1.
Тел.: (3852) 689800
E-mail: xyzan@yandex.ru

Молчанов Александр Васильевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.
Тел.: (3852) 689673.
E-mail: science@agmu.ru

УДК 616.441-002:616.36-002.2

АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

[1] Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул
[2] Городская поликлиника №3, г. Барнаул
[3] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, г. Москва

Никонорова М.А.[1], Лубская Н.С.[2], Волчкова Е.В.[3], Матрос О.И.[1]

Хронические вирусные гепатиты – одна из актуальнейших проблем здравоохранения. В то же время аутоиммунный тиреоидит (АИТ) – одно из самых распространенных заболеваний в эндокринной практике. По данным разных исследователей, у больных с ХГС частота выявления антитиреоидных антител колеблется от 2,5 до 42,3%. Цель настоящего исследования – сравнительная оценка функционального состояния щитовидной железы у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом и без него. Проведено проспективное, динамическое, клиническое, лабораторное и инструментальное обследование 76 пациентов в трех клинических группах: I группа – с аутоиммунным тиреоидитом, II группа – с аутоиммунным тиреоидитом в сочетании с хроническим вирусным гепатитом С, III группа – с хроническим вирусным гепатитом С. Определена структура патологии щитовидной железы, оценено клиническое течение аутоиммунных тиреопатий на фоне гепатита С, исследованы показатели функционального состояния тиреоидной системы у данной группы пациентов. Выявлено, что вирус гепатита С негативно влияет на состояние тиреоидной системы, что доказывает роль HCV как одного из этиологических факторов в развитии аутоиммунного тиреоидита.

Ключевые слова: *хронический вирусный гепатит, щитовидная железа, аутоиммунный тиреоидит.*

Chronic viral hepatitis – is one of the most pressing health problems. In the meantime, autoimmune thyroiditis (AIT) is one of the most common diseases in endocrine practice. According to different researchers, in patients with HCV antithyroid antibodies detection frequency ranges from 2,5 to 42,3%. The purpose of this study is a comparative evaluation of thyroid functional status in patients with chronic viral hepatitis C in combination with autoimmune thyroiditis. There was held a prospective, dynamic, clinical, laboratory and instrumental examination of 76 patients in three clinical groups: I group with autoimmune thyroiditis, group II with autoimmune thyroiditis in combination with chronic viral hepatitis C, III group with chronic viral hepatitis C. There was defined the structure of thyroid gland pathologies, evaluated the clinical course of autoimmune hepatitis C on the background tireopatij, investigated the performance of the functional condition of the thyroid system in this group of patients. It was found that hepatitis C virus affects thyroid status system that proves the role of HCV as a causative factor in the development of autoimmune thyroiditis.

Key words: *chronic viral hepatitis, thyroid gland, autoimmune thyroiditis.*

Хронические вирусные гепатиты (ХВГ) – одна из актуальнейших проблем здравоохранения. По распространенности хронический гепатит С (ХГС) занимает третье место среди всех инфекционных заболеваний [1, 2]. В патогенезе поражения органов при HCV-инфекции обсуждается прямой цитопатический эффект вируса и вызываемые им иммунологические реакции, обусловливающие поражение печени, а также репликация вируса вне печени – в тканях лимфоидного и нелимфоидного происхождения [3, 4, 5, 6, 7, 8]. Вирусные гепатиты не ограничиваются поражением печени и представляют собой системное заболевание, протекающее с закономерным развитием внепеченочных проявлений [5, 6, 9, 10, 11]. Внепеченочные поражения могут протекать как клинически латентно, так и в виде ярких клинических синдромов или самостоятельных заболеваний, характеризующихся высокой частотой и своеобразием их спектра. Несмотря на разноречивость данных литературы, касающихся изучения связи между HCV-инфекцией и аутоиммунным тиреоидитом, преобладает мнение, что HCV может играть роль одного из этиологических факторов этого заболевания и что при ХГС нередки его латентные формы, проявляющиеся под влиянием ИФН-α. Частота развития признаков аутоиммунного тиреоидита (АИГ) колеблется в различных исследованиях от 2,5% до 42% [5]. Хронические вирусные заболевания печени часто приводят к развитию дисфункции щитовидной железы (ЩЖ), в частности, повышению уровня тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) и тироксина (Т4) сыворотки крови; снижение уровня трийодтиронина (Т3) за счет уменьшения его секреции, дейодирования и усвоения гепатоцитами Т4; повышения уровня реверсивного Т3. Уровень тироксина также может снижаться из-за неполноценной продукции ТСГ или за счет снижения связывания Т4 на периферии [12].

Тиреоидная дисфункция у больных ХГС проявляется в большинстве случаев гипотиреоза и встречается в 3,5-7% случаев, по данным ряда авторов [13]. У гораздо большей части обследуемых (31-42,5%) выявляются диагностические значимые уровни антитиреоидных антител (антимикросомальных, антипероксидазных, антител к тиреоглобулину) [14, 15]. Механизмы развития вышеуказанных осложнений при гепатите С недостаточно ясны. Существуют различные предположения. По некоторым данным, вирус гепатита С непосредственно поражает такие органы, как слюнные железы, поджелудочная и щитовидная железа [16], а по другим данным, вирус запускает аутоиммунные процессы поражения тканей и органов [17]. Вирус гепатита С, локализуясь в тиреоидной ткани, вероятно, напрямую может вызвать ее поражение [18, 19, 20]. С другой стороны, возможно, аутоиммунные реакции обусловлены такой особенностью вируса, как способность к мимикрии некоторых компонентов тиреоидной ткани [19, 21]. В целом все авторы указывают на наличие повышенных титров антитиреоидных антител, включающих антитела к тиреоглобулину, пероксидазе, тиреотропиновым рецепторам, антимикросомальные антитела [22, 23, 24]. Единого прогностического параметра поражения щитовидной железы не выработано. Этот вопрос требует дальнейшего изучения, поскольку данный критерий очень важен.

Цель настоящего исследования – сравнительная оценка функционального состояния щитовидной железы у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом и без него.

Материалы и методы

В исследование включены 76 пациентов, которые были разделены на три клинические группы: I группа с аутоиммунным тиреоидитом (21), из них 9 мужчин и 12 женщин, средний возраст составил 49,0 ± 6,0 года; II группа – 28 человек (12 мужчин и 16 женщин) с АИТ в сочетании с ХГС, средний возраст – 36,70 ± 2,35 года; III группа – 27 пациентов (12 мужчин и 15 женщин) с ХГС, средний возраст 37,10± 7,91 года.

Все пациенты прошли тщательное медицинское обследование (сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование, стандартные лабораторные методы исследования. Всем больным было проведено исследование на определение уровня сывороточных гормонов – ТТГ, Т3, Т4, а также антител к тиреопероксидазе (анти-ТПО) и УЗИ печени и щитовидной железы. Все пациенты осмотрены эндокринологом. Уровень гормонов определяли на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Bio-Rad», модель 680 Ридер (США) с помощью наборов реагентов ТироидИФА от «АлкорБио». Диагноз ХГС подтвержден: методом ПЦР с определением РНК HCV (количественно, генотип), ИФА (наличие антител к core, NS 3-5), биохимических показателей крови, уровень фиброза по шкале Metavir (эластография и/или пункционной биопсии печени.

До заболевания вирусным гепатитом у пациентов тиреоидной патологии не установлено. Специфической терапии по поводу вирусного гепатита пациенты не получали. Статистическую обработку результатов исследований выполняли с использованием параметрических методов на ПК с помощью программ Microsoft Excel, Statistica 6.0 for Windows. Данные приведены в виде средних арифметических значений и ошибки средней (M±m). Для оценки достоверности различий сравниваемых средних (относительных величин) использовался критерий Стьюдента ($p<0,05$).

Результаты и обсуждение

Клинические проявления у пациентов I группы (АИТ) проявлялись в виде астеновегетативного – 38,0% (слабость, снижение работоспособности) диспептического – 14,2% (тошнота, изжога, горечь во рту, снижение аппетита), кардиального – 24,0% (учащенное сердцебиение), дерматологического – 19,0% (сухость кожи, повышенная потливость) и гипертермического – 4,7% синдромов. У больных II группы (АИТ с ХГС), кроме астеновегетативного (53,5%), диспептического (28,5%), дерматологического (10,7%) синдромов, имел место артралгический синдром (7,1%). У пациентов III группы (ХГС) проявлялись наличием астеновегетативного (48,1%) синдрома, в сочетании с диспептическим (33,3%) и артралгическим (14,8%) синдромами и у 3,7% больных наличием субфебрильной температуры тела.

По данным биохимического исследования крови, у больных выявлены умеренные признаки цитолитического и диспротеинемического синдромов. В частности, повышение активности АлАТ в три раза (129,16±58,48 Ед/л) и АсАТ в два раза (97,6±40,16 Ед/л), относительное снижение альбуминов у 42,8% пациентов и увеличение γ-глобулинов у 46,4% (34,2±4,2 г/л). Повышение активности АлАТ и АсАТ наблюдалось у 98,3% больных, ГГТФ – у 53,3%, ЩФ – у 15,0%, тимоловой пробы – у 9,1%. У пациентов I группы изменений в биохимическом анализе крови не выявлено (табл. 1).

У пациентов I группы уровни T_3 (2,29 ± 1,30 нмоль/л), T_4 (112,7 ± 6,60 нмоль/л), ТТГ (1,98 ± 1,04 мЕд/л) находились в пределах нормальных значений, а уровень АтТПО (13,82 ± 2,76 МЕ/мл) незначительно превышал референсные значения (табл. 2). У пациентов II группы уровни T_3 (2,28 ±1,57 нмоль/л), T_4 (110,67 ± 3,09 нмоль/л), ТТГ (1,84 ±1,43 мЕд/л) также находились в пределах

нормальных значений. Повышенные значения уровня АтТПО выявлены у 18 (64,2%) больных II группы и в среднем составили 16,03±1,66 МЕ/мл, что достоверно (р = 0,006) выше значений у пациентов I группы. Проведенные исследования выявили повышение уровня АтТПО у 17 (62,9%) пациентов III группы, в среднем оно составило 15,90 ± 2,43 МЕ/мл (р= 0,03), что также достоверно выше, чем у больных I группы. Повышение АтТПО у больных с микст-патологией при нормальных значениях T_3 (2,34 ± 1,51 нмоль/л), T_4 (100,66± 4,91 нмоль/л) и ТТГ (2,31 ± 1,84 мЕд/л), возможно, обусловлено аутоиммунным процессом в ЩЖ, этиологическим фактором которого может являться HCV-инфекция.

Таблица 1

Результаты биохимического анализа крови в группах исследования

Показатель (ед. изм.)	I группа n=21	II группа n=28	III группа n=27	Норма
Билирубин общий (мкмоль/л)	15,05±3,18	18,54±4,35	16,11±4,28	8,55-20,52
Билирубин прямой (мкмоль/л)	4,2±1,26	4,97±1,64	4,21±1,29	1-5,1
Билирубин непрямой (мкмоль/л)	11,24±2,46	11,47±3,66	12,94±2,43	15,4
АЛАТ (Ед/л)	30,12±5,18	129,16±58,48	102,4±16,1	0-40
АСАТ (Ед/л)	30,5±4,12	97,6±40,16	81,8±41,04	0-40
ГГТФ (Ед/л)	40,10±5,12	63,29±15,06	59,5±25,9	11-63
ЩФ (Ед/л)	130,11±26,17	191,37±64,22	152±48,12	0-350
ПТИ (%)	96,78±5,12	96,8±5,14	96,24±5,30	80-100
Альбумин (г/л)	38,09±6,13	30,75±0,5	38,07±7,33	30-55
Глобулины (г/л)	24,14±6,14	35,78±6,23	31,2±2,21	17-35

Таблица 2

Уровни тиреоидных гормонов и АтТПО

Показатель (ед. изм.)	I группа n=21	II группа n=28	III группа n=27	Норма
ТТГ (мкМЕ/мл)	1,98±1,04	1,84±1,43	2,31±1,84	0,2-3,2
Т3общ (нмоль/л)	2,29±1,30	2,28±1,57	2,34±1,51	1,1-3,0
Т4общ (нмоль/л)	112,69±6,60	110,67±3,09	100,66±4,91	53-158
Т4св (нмоль/л)	14,07±5,39	15,68±5,93	14,27±5,66	10-25
АТ-ТПО (Ед/мл)	13,82±2,76	16,03±1,66 р=0,006**	15,90±2,43 р=0,03**	До 15

Примечания: *р<0,05; **р<0,02

У 7 (33,3%) пациентов I группы отмечалось незначительное повышение ТТГ и снижение Т3общ. Во II группе у 11 (39,2%) пациентов повышение ТТГ, снижение Т3общ, у 5 пациентов – Т4св. и для 8 (29,6%) пациентов с ХГС повышение ТТГ, снижение Т3общ и у 2 пациентов – Т4св.

По результатам исследования видно, что у пациентов II группы наблюдается достоверное снижение уровня трийодтиронина (табл. 3).

Таблица 3

Уровни гормонов щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите (АИТ) в сочетании с хроническим вирусным гепатитом С

Показатель (ед. изм.)	АИТ n=7	АИТ и ХГС n=11	ХГС n=8	Нормативный показатель
ТТГ (мкМЕ/мл)	3,91±0,46	5,00±1,26***	4,45±0,44***	0,2-3,2
Т3общ (нмоль/л)	1,09±1,01	0,93±0,04*	0,96±0,50	1,1-3,0
Т4общ (нмоль/л)	105,22±7,75	117,38±9,72	110,07±4,71	53-158
Т4св (нмоль/л)	14,06±0,23	9,04±0,43*	10,25±0,76	10-25

Примечания: *р<0,05; **р<0,02; ***р<0,01

Функциональная активность щитовидной железы в основном зависит от уровня тиреотропного (ТТГ) гормона гипофиза в крови. Секреция ТТГ регулируется по принципу «длинной цепи» обратной связи и определяется прежде всего уровнем тиреоидных гормонов. Трийодтиронин (Т3) является главным регулятором секреции ТТГ на гипофизарном уровне. При обследовании значения тиреотропного гормона наиболее повышены показатели у пациентов II и III групп и были достоверно выше (p<0,01), чем в I группе больных, что свидетельствует об активации тиреотропной функции гипофиза на фоне ХГС. Нарушение гепатотропной функции при гепатите приводило параллельно к снижению функции щитовидной железы (Т3общ, Т4св).

Тироксин (Т4) является основным гормоном, своего рода источником или прогормоном трийодтиронина, секретируемым щитовидной железой, отмечено его достоверное снижение только во II группе пациентов (p<0,05). Уровень Т3 снижен также у пациентов II группы (p<0,05).

Таким образом, у пациентов с ХГС, протекающим на фоне АИТ, выявлена гипофункция щитовидной железы и повышение уровня тиреотропного гормона, что свидетельствует об активации тиреотропной функции гипофиза. Сопутствующее этому уменьшение уровня тиреоидных гормонов позволяет диагностировать субклинический гипотиреоз в исследуемой группе больных. При субклиническом гипотиреозе наличие АтТПО может отразиться на решении о начале заместительной терапии, поскольку носительство АтТПО является фактором риска прогрессирования субклинического гипотиреоза до явного.

По результатам УЗИ ЩЖ у всех пациентов I группы выявлена неоднородная эхогенность, из них у 16 (76,1%) пациентов – с очагами фиброза, у 5 (23,8%) – с очагами фиброза и узловыми включениями. У пациентов II группы на фоне неоднородной эхогенности у 12 (42,8 %) выявлены очаги фиброза, у 11 (39,2%) – очаги фиброза и узловые включения. В III группе диффузно-неоднородные изменения отмечались у 9 (33,3%), узловые включения, кисты у 8 (29,6%) больных.

Выводы

1. Достоверное повышение уровня АтТПО у пациентов с АИТ в сочетании с ХГС может быть обусловлено наличием аутоиммунного воспалительного процесса в щитовидной железе, протекающего на фоне умеренной активности гепатита, этиологическим фактором которого является HCV-инфекция.
2. Сочетанное течение ХГС утяжеляет течение АИТ.
3. Аутоиммунный тиреоидит на фоне вирусного гепатита достоверно чаще протекает с субклиническим гипотиреозом.

Список литературы

1. Балаян М.С., Михайлов М.И., Ивашкин В.Т. Вирусные гепатиты. В кн.: Энциклопедический словарь. М.: Амипресс; 2007.
2. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. Москва; 2017. Режим доступа: http://iia-rf.ru/upload/pdf/ilovepdf_com.pdf.
3. Лобзин Ю.В. и др. Роль печени в патогенезе гормональных изменений у женщин. В кн.: Материалы Юбилейной научно-практической конференции. М.; 2010: 48-49.
4. Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Серов В.В. и др. Внепеченочные проявления гепатита хронической HCV-инфекции. Российский медицинский журнал. 2001; 2: 1318.
5. Мухин Н.А. Избранные лекции по внутренним болезням. М.: Литера; 2006.
6. Mayo M.J. Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection. Am J Sci. 2002; 325(3): 135-148.
7. Agnello V., De Rosa F.G. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues. J Hepatol. 2004; 40: 341-352.
8. Galossi A., Guarisco R., Bellis L., Puoti C. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. J Gastrointestin Liver Dis. 2007; 16 (1):65-73.
9. Рахметова В.С. Патология щитовидной железы больных с хроническими вирусными заболеваниями печени. Клиническая медицина Казахстана. 2007; 2:48.
10. Malik R., Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver. Q J Med. 2002; 95(9): 559–569.
11. Younossi Z., Park H., Henry L., Adeyemi A., Stepanova M. Extrahepatic manifestations of hepatitis C: A meta-analysis of prevalence, quality of life, and economic burden. Gastroenterology. 2016; 150(7): 1599–1608.
12. Sheridan P., Huang M.J., Liaw Y.F. Immune responses in hepatitis C virus infection. J Hepatol. 2006; 24(suppl 2): 20-25.
13. Cassani F., Nishiova M., Femandez-Soto L. et al. Патофизиология органов пищеварения. М.; СПб.: Бином-Невский диалект; 2007.
14. Балаболкин А.Б. Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии. Проблемы эндокринологии. 2005; 47(7): 7-8.
15. Himoto T., Masaki T. Extrahepatic manifestations and autoantibodies in patients with hepatitis C virus infection. Clin Dev Immunol. 2012; 871401.
16. Ko H.M., Hernandez-Prera J.C., Zhu H., Dikman S.H., Sidhu H.K., Ward S.C., Thung S.N. Morphologic features of extrahepatic

manifestations of hepatitis C virus infection. Clin Dev Immunol. 2012; 2012:740138.

17. Болотская Л.А., Маркова Т.П. Клинико-иммунологическая характеристика больных с аутоиммунным тиреоидитом. В кн.: Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии. М.; 2008: 334.

18. Hadziyannis S.J. Патофизиология желез внутренней секреции. Прага: Авиценум; 2000.

19. Маркова А.С. и соавт. Печень и гормоны. Ижевск; 2002.

20. Akeno N., Blackard J.T., Tomer Y. HCV E2 protein binds directly to thyroid cells and induces IL-8 production: a new mechanism for HCV induced thyroid autoimmunity. J Autoimmun. 2008; 31(4):339-344.

21. Александрович Г.А., Морозова Н.Н., Янакова Е.Ф. Аутоиммунный тиреоидит – клинические проявления и лечение. В кн.: Актуальные вопросы клинической медицины. Ставрополь; 2004: 81-82.

22. Antonelli A., Ferri C., Pampana A. et al. Thyroid disorders in chronic hepatitis C. American Journal of Medicine. 2004; 117(1):10-13.

23. Ganne-Carrie N., Medini A., Coderc E. et al. Latent autoimmune thyroiditis in untreated patients with HCV chronic hepatitis: a case-controlstudy. Journal of Autoimmunity. 2000; 14(2):189-193.

24. Deutsch M., Dourakis S., Manesis E.K. et al. Thyroid abnormalities in chronic viral hepatitis and their relationship to interferon alfa therapy. Hepatology. 1997; 26(1): 206-210.

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. Ленина, 40.
Тел.: (3852) 268342.
E-mail: ma.nikulina@mail.ru

Информация об авторах

Лубская Нина Сергеевна, врач-инфекционист Городской поликлиники №3, г. Барнаул.
656031, г. Барнаул, ул. Молодёжная, 35.
Тел.: (3852) 624579.
E-mail: gp3@barnaul.zdravalt.ru

Волчкова Елена Васильевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, г. Москва.
119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4.
Тел.: (499) 2480553.
E-mail: rektorat@mma.ru

Матрос Ольга Ивановна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.
Тел.: (3852) 268342.
E-mail: olga-matros@yandex.ru

УДК 616.8:616.972-036.22-072(571.15)

ВОЗМОЖНОСТИ ОТДЕЛЬНЫХ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ ТЕСТОВ В ДИАГНОСТИКЕ НЕЙРОСИФИЛИСА

[1] Краевой кожно-венерологический диспансер, г. Барнаул
[2] Краевая клиническая больница, г. Барнаул
[3] Ниармедик плюс, ООО, г. Москва

Пронькина Е.В. [1], Иванова Ю.А.[1], Казанцев И.В.[1], Эйрих А.Р.[2], Подгурский Г.М.[3]

На сегодняшний день, несмотря на многочисленность серологических методов диагностики нейросифилиса, однозначного алгоритма лабораторной диагностики этой нейроинфекции нет. В статье дается сравнительная характеристика трепонемных и нетрепонемных тестов и акцентируется внимание на методах наиболее чувствительных и специфичных. При сравнении различных серологических методов отслеживается положительная корреляция двух трепонемных тестов, применяемых для диагностики сифилитической патологии центральной нервной системы, с возможностью их взаимозаменяемости.
Ключевые слова: *нейросифилис, серодиагностика, трепонемные тесты.*
To date, despite the large number of serological methods for diagnosis of neurosyphilis, an unambiguous algorithm for the laboratory diagnosis of this infection does not exist. The article provides comparative characteristics of treponemal and non-treponemal tests and focuses on the methods that are most sensitive and specific. By comparison of different serological methods, there is traced a positive correlation of the two treponemal tests used for the diagnosis of syphilitic pathology of the Central nervous system, with the possibility of interchangeability.
Key words: *neurosyphilis, serodiagnosis, treponemal tests.*

Уровень заболеваемости сифилисом в Алтайском крае в 2016 году в сравнении с 2013 годом снизился на 48%, однако наблюдаемое интенсивное снижение заболеваемости сифилисом не свидетельствует о полноценном эпидемиологическом благополучии. Благодаря проводимым мероприятиям по борьбе с ИППП были достигнуты высокие темпы снижения заболеваемости сифилисом. За отчетный период, несмотря на общее снижение уровня заболеваемости сифилисом, отмечается рост его поздних форм, в том числе нейросифилиса, с 0,3 случая в 2013 году до 1,9 случая в 2016 году на 100 000 населения (рисунок 1).

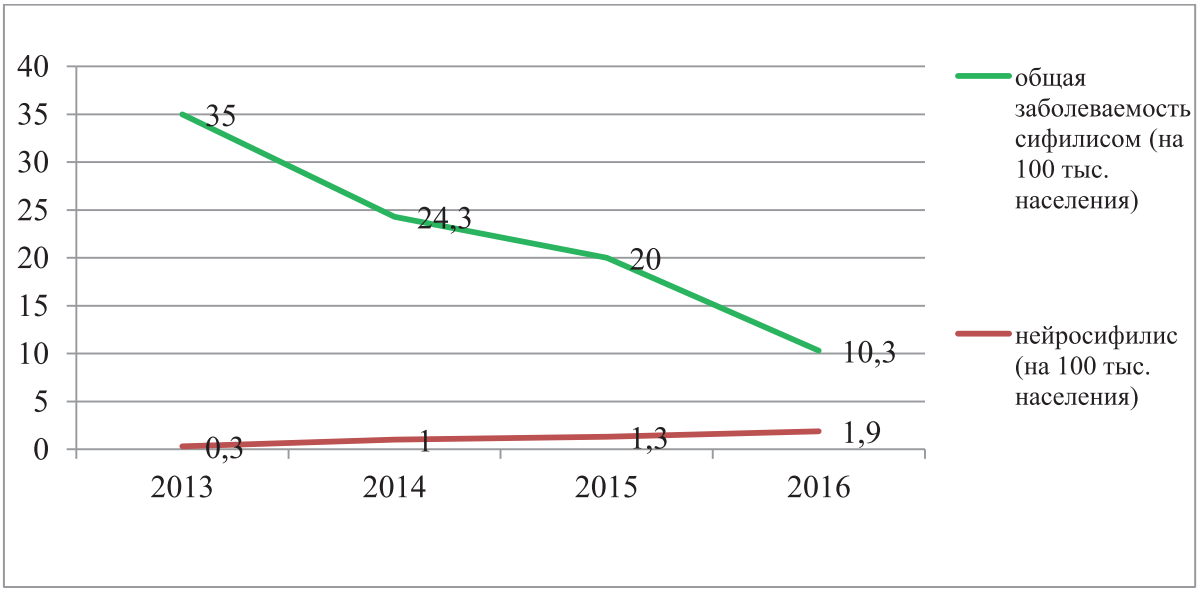


Рисунок 1 – Динамика заболеваемости сифилисом и нейросифилисом в Алтайском крае в 2013-2016 гг.

Диагностика нейросифилиса нередко связана со значительными трудностями вследствие патоморфоза заболевания, обуславливающего возникновение стертых, асимптомных, латентных, атипичных форм. На изменение клинической картины нейросифилиса в последние годы повлияло не только активное применение химиотерапии сифилиса, но и употребление населением антибиотиков в связи с интеркуррентными заболеваниями [1]. Немаловажная роль в развитии нейросифилиса отдается неадекватной терапии, вызванной как отсутствием чувствительности инфицирующего штамма бледной трепонемы к используемым антибиотикам

(серорезистентность), так и недостаточностью иммунитета, а также вирулентности патогена на ранних стадиях сифилитического процесса [2]. Развитие патоморфоза заболевания также может быть связано с изменением внутренних механизмов реагирования макроорганизма на инфицирование бледной трепонемой и эволюцией патогенных свойств возбудителя инфекции [1]. Выявление больных нейросифилисом в настоящее время, как правило, происходит в соматических и психоневрологических стационарах при получении положительных результатов скрининговых исследований на сифилис. Однако в амбулаторных условиях медицинских организаций психоневрологического профиля серологическое обследование на сифилис зачастую не проводят, тем самым не позволяют исключить сифилитическую этиологию психоневрологической симптоматики. Это приводит к постановке ошибочного диагноза пациенту и неоказанию надлежащей медицинской помощи. Нейросифилис может маскироваться под различные неврологические болезни с выраженной симптоматикой, а также протекать асимптомно. Исследуя эпидемиологическую характеристику динамики заболеваемости сифилисом, можно видеть четкую тенденцию к увеличению заболеваемости нейросифилисом на протяжении последних лет. Такая ситуация может сопровождать постэпидемический период, когда на фоне снижения общего числа новых случаев сифилиса происходит рост числа случаев позднего и скрытого сифилиса, числа серорезистентных случаев, когда, по всей вероятности, создаются благоприятные условия для возникновения специфических поражений нервной системы [1]. Данный контингент больных и составляет резерв недиагностированного нейросифилиса, плюс катастрофически масштабное самолечение сифилиса по «проверенным» методикам из интернета и других общедоступных «социальных» информационных ресурсов. Все это дает предпосылки к дальнейшему росту случаев нейросифилиса. На основании полиморфизма проявления нейросифилиса остро встает задача взаимопонимания дерматовенерологов и врачей различных специальностей при полноценной диагностике и ведении больных с положительными специфическими и неспецифическими реакциями на сифилис. Серодиагностика нейросифилиса в этой ситуации требует комплексного подхода, использования различных трепонемных и нетрепонемных тестов.

Цель исследования: оценить диагностическую эффективность, клиническую чувствительность и специфичность различных трепонемных и нетрепонемных тестов у пациентов с предполагаемым и уточненным нейросифилисом. Провести сравнение тестов между собой по чувствительности и специфичности при позитивных и негативных значениях и определить наиболее оптимальный подход к серодиагностике нейросифилиса на основании полученных результатов. Проанализировать экспериментальное применение индикаторного биохимического теста для определения уровня белка в ликворе.

Материалы и методы

Было исследовано 90 образцов спинномозговой жидкости (ликвора) пациентов. Все образцы разделены на две группы. Исследуемая группа – 26 образцов (12 образцов ликвора пациентов с ранее подтвержденным диагнозом «нейросифилис», 14 образцов ликвора пациентов с клиническими и серологическими показаниями серорезистентности). Контрольная группа – 64 образца ликвора пациентов из неврологических отделений без показаний для ликвородиагностики сифилиса с отрицательными серологическими тестами на сифилис в сыворотке крови. Исследования образцов ликвора были выполнены девятью серологическими методами, из которых семь трепонемных тестов: 1) метод иммуноферментного анализа с выявлением суммарных антител на сифилис (ИФА суммарные антитела) («Инвитролоджик Сиф-АТ», Медико-биологический союз, Россия); 2) метод ИФА с выявлением антител класса G на сифилис (ИФА IgG) («Мелиса Сиф-IgG-ДС-стрип», Медико-биологический союз, Россия); 3) метод ИФА с выявлением антител класса M на сифилис (ИФА IgM) («Инвитролоджик Сиф-IgM», Медико-биологический союз, Россия); 4) метод реакции пассивной гемагглютинации на сифилис (РПГА) («Люис РПГА-тест», Ниармедик плюс, Россия); 5) метод реакции пассивной агглютинации частиц на сифилис (РПАЧ) («SERODIA TP-PA», Фуджиребио, Япония); 6) метод реакции иммунофлуоресценции на сифилис с цельным ликвором (РИФц) («Люми-Бест Антипаллидум», Вектор-Бест, Россия); 7) методом реакции линейного иммуноблота на сифилис (ИБ) («INNO-LIA Syphilis Score», Фуджиребио, Бельгия) исследованы выборочно 9 образцов из обеих групп. А также двумя нетрепонемными тестами: реакцией микропреципитации на сифилис (РМП) («Сифилис-Ag-Кл-РМП», Эколаб, Россия) и реакцией быстрых плазменных реагинов на сифилис (РПР) («Люис RPR тест», Ниармедик плюс, Россия). Дополнительно проводились исследования качественного и полуколичественного определения белка тест-полосками («УРИБЕЛ», Биосенсор АН, Россия) всех образцов ликвора из исследуемой группы и 5 образцов ликвора из контрольной группы (образцов, давших положительный результат в реакции пассивной агглютинации частиц (РПАЧ).

Результаты и обсуждение

Положительные результаты исследований ликвора различными серологическими методами, согласно исследуемым группам, представлены в таблице (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная оценка клинической чувствительности, специфичности и диагностической эффективности серологических тестов при исследовании ликвора на сифилис

	Исследуемая группа (n=26)	Контрольная группа (n=64)	Чувствительность %	Специфичность %	Диагностическая эффективность %
РПАЧ	25	5	96,2	92,1	93,3
РИФц	23	2	88,4	96,8	94,4
РПГА	21	2	80,7	96,8	92,2
ИФАсум	14	2	53,8	96,8	84,4
ИФА IgM	-	-	0	100	-
ИФА IgG	12	2	46,1	96,8	82,2
РМП	3	1	11,5	98,4	73,3
РПР	2	1	7,6	98,4	72,2
ИБ	2 отр, 4 н/о	2 отр, 1 н/о			

При исследовании ликвора тест-полосками на белок в исследуемой группе (n=26) было получено пять результатов, превышающих уровень белка 0,3 г/л. В контрольной группе из пяти отобранных образцов четыре образца показали аналогичный результат (уровень белка более 0,3 г/л). Высокие показатели выявляемости положительных результатов в ликвородиагностике методом РПАЧ (клиническая чувствительность метода 96,2%, специфичность 92,1%) позволяют использовать данный метод в качестве референсного в диагностике нейросифилиса наряду с РИФц (клиническая чувствительность метода 88,4%, специфичность 96,8%), который регламентирован нормативными документами по ведению больных сифилисом [3, 4]. Положительная корреляция диагностических трепонемных тестов реакции пассивной агглютинации частиц (РПАЧ) и реакции иммунофлуоресценции с цельным ликвором (РИФц) позволяет использовать данные методы для повышения диагностической эффективности в диагностике нейросифилиса в комбинации с другими трепонемными и нетрепонемными тестами в различных вариациях: РПАЧ+ИФА+РМП(РПР), РИФц+РПГА+РМП(РПР), РИФц+ИФА+РМП(РПР), РПАЧ+РИФц+РМП(РПР). Тот факт, что в исследуемой группе у 19,2% образцов ликвора при исследовании тест-полосками на белок обнаруживается превышение уровня белка над нормой, позволяет рекомендовать данный метод в качестве вспомогательного при исследовании ликвора. Вероятность того, что в контрольной группе подобный результат получен только в образцах, в которых обнаружены антитела к бледной трепонеме, говорит о сравнительно высокой специфичности данного метода при невысокой его чувствительности.

Выводы

Ни один из представленных и рассмотренных серологических тестов не обладает 100% чувствительностью и специфичностью. Высокая выявляемость метода РПАЧ позволяет использовать его в качестве референсного. Повысить диагностическую эффективность ликвородиагностики возможно при комбинации различных серологических тестов. Возможность использования в ликвородиагностике сифилиса методов ИФА IgM и ИБ, а также исследования качественного и полуколичественного определения белка в ликворе тест-полосками требует дополнительных клинических испытаний.

Список литературы

1. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации в 2010-2014 гг. Вестник дерматологии и венерологии. 2015;1:15-23.

2. Дмитриев Г.А. Нейросифилис: проблемы и решения. М.: БИНОМ; 2016.

3. Приказ Министерства здравоохранения РФ №87 от 26.03.2001 «О совершенствовании серологической диагностики сифилиса».

4. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. М.: Деловой экспресс; 2016: 688-695.

Контактная информация
Автор, ответственный за переписку:
Пронькина Елена Васильевна, заведующая централизованной серологической лабораторией Краевого кожно-венерологического диспансера, врач клинической лабораторной диагностики высшей квалификационной категории, г. Барнаул.
656002, г. Барнаул, ул. Сизова, 24а.
Тел.: (3852) 611076.
E-mail: kv_dispanser@mail.ru

Информация об авторах
Иванова Юлия Александровна, главный врач Краевого кожно-венерологического диспансера, врач-дерматовенеролог высшей квалификационной категории, г. Барнаул.
656002, г. Барнаул, ул. Сизова, 24а.
Тел.: (3852) 611076.
E-mail: kv_dispanser@mail.ru
Казанцев Игорь Викторович, заместитель главного врача по лечебной работе Краевого кожно-венерологического диспансера, врач-дерматовенеролог высшей квалификационной категории, г. Барнаул.
656002, г. Барнаул, ул. Сизова, 24а.
Тел.: (3852) 611076.
E-mail: kv_dispanser@mail.ru
Эйрих Андрей Рудольфович, заведующий централизованной экспресс-лабораторией Краевого кожно-венерологического диспансера, врач клинической лабораторной диагностики высшей квалификационной категории, главный внештатный специалист по клинической лабораторной диагностике Министерства здравоохранения Алтайского края, г. Барнаул.
656002, г. Барнаул, ул. Сизова, 24а.
Тел.: (3852) 611076.
E-mail: kv_dispanser@mail.ru
Подгурский Геннадий Мирчевич, врач клинической лабораторной диагностики, ООО «Ниармедик плюс».
656002, г. Барнаул, ул. Сизова, 24а.
Тел.: (3852) 611076.
E-mail: kv_dispanser@mail.ru

УДК 616.832-004.2-072

ЛИКВОРНЫЙ УРОВЕНЬ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ АЛЬФА КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ БИОМАРКЕР ЧАСТОТЫ ОБОСТРЕНИЙ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Смагина И.В., Ельчанинова С.А., Палащенко А.С., Переверзева О.В.

В исследовании с участием 60 больных ремитирующим рассеянным склерозом (инвалидизация 3,5±1,6 балла Expanded Disability Status Scale, EDSS) установлено, что относительный риск обострения в течение ближайших трех лет ассоциирован с ликворным уровнем фактора некроза опухоли альфа в периоде обострения заболевания. Относительный риск быстрого прогрессирования неврологического дефицита (более 0,75 балла EDSS в год) не ассоциирован с плеоцитозом, концентрацией белка или фактора некроза опухоли альфа в ликворе.

Ключевые слова: *рассеянный склероз, ликвор, фактор некроза опухоли альфа.*

In a study involving 60 patients with remitting multiple sclerosis (disability 3.5 ± 1.6 points for Expanded Disability Status Scale, EDSS) it has been found that the relative risk of exacerbation over the next three years is associated with the liquor level of tumor necrosis factor alpha in the period of the disease exacerbation. The relative risk of rapid progression of neurological deficits (over 0.75 EDSS per year) is not associated with pleocytosis, protein concentration, or tumor necrosis factor alpha in the liquor.

Key words: *multiple sclerosis, liquor, tumor necrosis factor alpha.*

Все большую социально-экономическую значимость приобретает проблема раскрытия механизмов перехода обратимых повреждений центральной нервной системы (ЦНС) в необратимые и их прогрессирования при рассеянном склерозе (РС) – мультифакторном хроническом демиелинизирующем заболевании ЦНС, для которого характерно прогрессирование неврологического дефицита и инвалидизация преимущественно в трудоспособном возрасте (Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н., 2016; Бойко А.Н., Гусев Е.И., 2017; Montalban X., Gold R. et al. 2018). Это обусловлено ростом заболеваемости РС во всем мире и актуальностью разработки подходов к рациональному применению иммуномодулирующих препаратов, которые на ранних этапах РС могут предупреждать обострение и замедлять развитие инвалидизации (Малкова, Н.А., Иерусалимский А.П., 2006, Столяров, И.Д., Бойко А.Н., 2008; Бойко А.Н., Гусев Е.И., 2017; Olsson T., Barcellos L.F., Alfredsson L., 2017; Montalban X., Gold R. et al. 2018).

Согласно современным представлениям, основу патогенеза РС составляют иммунное воспаление в ЦНС с демиелинизацией аксонов в период обострения и частичной их ремиелинизацией в ремиссию, а также апоптоз олигодендроцитов, ведущий к гибели аксонов и необратимым нарушениям проведения нервных импульсов (Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н., 2016). При наиболее распространенном ремиттирующем типе течения РС в первые годы заболевания преобладает иммунное воспаление с чередованием клинических обострений и ремиссий, часто неполных, в дальнейшем – нейродегенерация с быстрым и необратимым развитием рассеянной неврологической симптоматики (Столяров, И.Д., Бойко А.Н., 2008). Частота обострений и темпы прогрессирования РС широко варьируют. Причины и закономерности этих различий в течении РС не раскрыты, хотя и составляют предмет многочисленных исследований последних лет.

Остается нерешенным вопрос о том, в какой степени выраженность иммунного воспаления в ЦНС определяет динамику накопления необратимых неврологических нарушений. Данные об ассоциации разных типов течения РС с показателями иммунного воспаления противоречивы и получены преимущественно при исследовании крови, а не ликвора больных. Так, у больных ремиттирующим РС в период обострения разными исследователями выявлены разнонаправленные изменения уровня стимулирующих воспалительную реакцию цитокинов – фактора некроза опухоли альфа (TNF-α), провоспалительных интерлейкинов и других (Baraczka, K., Nékám K., Pozsonyi T. et al., 2014; Brandão, C.O., Ruocco H.H., Farias A.S. et al., 2005). Нет единого мнения о возможности объективизации с помощью лабораторных биомаркеров активности воспаления в ЦНС при РС (Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н., 2011).

Все вышеизложенное определило цель исследования: оценить прогностическое значение ликворного уровня TNF-α в отношении частоты обострений и прогрессирования неврологических нарушений при РС.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 60 больных РС. Критериями включения в группу были: ремиттирующий тип течения РС; длительность заболевания не менее 5 лет; инвалидизация не более 6,5 балла по расширенной шкале инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) (McDonald, W.I., 2000). Критерии исключения: предшествующие включению в исследование прием препаратов, изменяющих течение РС, другие аутоиммунные заболевания. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика группы больных рассеянным склерозом, включенных в исследование (n=60)

Показатель	
Возраст, годы (M ± SD)	37,3 ± 10,4
Мужчины : женщины, абс. число	18 : 42
Возраст дебюта, годы (M ± SD)	28,8 ± 8,9
Инвалидизация по EDSS, баллы (M ± SD)	3,5 ± 1,6
Скорость прогрессирования, баллов/год (M ± SD)	0,57 ± 0,19
Длительность заболевания, годы (M ± SD)	7,2 ± 1,4
Длительность первой ремиссии, месяцы (M ± SD)	37,8 ± 23,4

Больных включали в исследование в стадии обострения РС. Ликвор забирали до начала лечения. В период обострения проводилась пульс-терапия метилпрединзолоном (курсовая доза 3,0-5,0 гр.). Повторное исследование ликвора проводили в период ремиссии, не ранее трех месяцев после завершения курса терапии обострения.

Связь ликворных показателей с частотой обострений оценивали в трехлетнем проспективном наблюдении больных, со скоростью развития неврологических нарушений – по результатам ретроспективного анализа.

*Диагноз РС ставили по критериям McDonald 2005 г. (*Polman, C.H., Reingold S.C., Edan G.et al., 2005*). Магнитно-резонансную томографию проводили на томографе Impact (Siemens-Magnetom, Япония) с напряженностью магнитного поля 1Т с использованием Т1- и Т2-изображений, а также режима TIRM.* Для контрастирования вводили Гадовист (Bayer Schering Pharma, ФРГ) в стандартной дозе 0,1-0,3 ммоль/кг массы тела.

Скорость прогрессирования РС рассчитывали по отношению EDSS на момент обследования к длительности болезни и расценивали как медленную при увеличении EDSS ≤ 0,25 балла/год, среднюю при увеличении EDSS в диапазоне 0,25-0,75 балла/год, высокую при нарастании EDSS > 0,75 балла/год (Малкова, Н.А., Иерусалимский А.П., 2006).

Ликвор забирали при люмбальной пункции. Общий клинический анализ ликвора проводили стандартными методами (Миронова И.И., Романова А.А., Долгов В.В., 2005). Концентрацию фактора TNF-α измеряли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов Bender Medsystems (Австрия). Проведение исследований разрешено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Статистический анализ данных выполнен в программе Statistica (v. 6.0) методами оценки корреляций (коэффициент Спирмена), сравнения парных наблюдений – по критерию Ньюмена-Кейлса. Отношение шансов (ОШ) рассчитывали с использованием логистического регрессионного анализа. Клиническую информативность тестов (оперативные характеристики) рассчитывали методом ROC-анализа (receiver operating characteristic analysis) в программе JMP (v. 5.1). Для количественных переменных результаты представлены в виде выборочного среднего (M) с указанием стандартного отклонения (±SD), в ряде случаев – 95% доверительного интервала (ДИ). Для всех использованных статистических критериев принят критический уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Установлено, что в период обострения РС в спинно-мозговой жидкости больных плеоцитоз был слабо выражен и практически отсутствовал в период ремиссии РС. Доля лимфоцитов в лейкограмме ликвора варьировала от 58 до 100%. Концентрация белка была невысокой и значимо не изменялась при экзацербации заболевания (табл. 2).

При обострении по сравнению с периодом ремиссии была повышена в 5,2 раза концентрация TNF-α (см. табл. 2). Это соответствует представлениям об активации воспаления в ЦНС при обострении РС (Hohlfeld, R., Kerschensteiner M., Meinl E., 2007).

Обнаружена положительная корреляционная связь между уровнем TNF-α и количеством обострений за три года (r_s=0,583, p=0,041). По результатам логистического регрессионно-

го анализа из всех исследованных показателей воспаления только TNF-α значимо ассоциирован с повышенным риском обострений РС в ближайшие три года, тогда как в качестве прогностического маркера быстрого прогрессирования РС не может рассматриваться ни один из исследованных показателей (табл. 3).

Таблица 2

Ликворные показатели воспаления у больных рассеянным склерозом в период обострения и ремиссии

Показатель	Обострение (n=60)	Ремиссия (n=58)	Уровень значимости, p
Плеоцитоз, млн клеток/л Норма: 0-5 млн клеток/л	11,3 ± 1,8	1,8 ± 0,2	0,012
Белок, мг/л Норма: менее 450 мг/л	356 ± 187	352 ± 131	0,739
TNF-α, пг/мл	21,8 ± 5,2	4,2 ± 3,1	0,031

Таблица 3

*Относительный риск высокой скорости прогрессирования и обострения рассеянного склероза в зависимости от уровня в ликворе показателей воспаления в период обострения**

Показатель	Медиана	Отношение шансов, среднее значение (ДИ)	Уровень значимости, p
Риск обострений рассеянного склероза			
Плеоцитоз, млн клеток/л	10,9	0,89 (0,37-2,11)	0,535
Белок, мг/л	353	0,73 (0,31-1,39)	0,345
TNFa, пг/мл	22,3	3,05 (1,91-6,88)	0,023
Риск высокой скорости прогрессирования рассеянного склероза			
Плеоцитоз, млн клеток/л	10,9	1,17 (0,47-2,91)	0,633
Белок, мг/л	353	0,84 (0,32-2,20)	0,724
TNF-a, пг/мл	22,3	1,95 (0,9-2,58)	0,082

Примечание: * – в качестве порогового уровня использована медиана.

Общепринятым методом оценки клинической информативности диагностических и прогностических тестов – ROC-анализом (receiver operating characteristic analysis) – установлено, что ликворный уровень TNF-α более 23 пг/мл как показатель вероятности обострения РС в ближайшие три года имел приемлемую для практического использования чувствительность (72,2; ДИ 46,5-90,3) и специфичность (77,8; ДИ 52,4-93,6) при площади под ROC-кривой 0,80 (ДИ 0,65-0,96).

Результаты исследования позволяют заключить, что концентрация в ликворе TNF-α в период обострения перспективна для дальнейшего изучения в качестве прогностического биомаркера обострения ремиттирующего РС.

Список литературы

1. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз. Москва: МЕДпресс-информ; 2016.

2. Бойко А.Н., Гусев Е.И. Современные алгоритмы диагностики и лечения рассеянного склероза, основанные на индивидуальной оценке состояния пациента. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(S2): 92-106.

3. Montalban X., Gold R. et al. ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. European Journal of Neurology and Multiple Sclerosis. 2018.

4. Малкова Н.А., Иерусалимский А.П. Рассеянный склероз. Новосибирск; 2006.

5. Столяров И.Д., Бойко А.Н. Рассеянный склероз. Диагностика, лечение, специалисты. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2008.

6. Olsson T., Barcellos L.F., Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. Nat Rev Neurol. 2017;13(1):25-36.

7. Baraczka K., Nékám K., Pozsonyi T. et al. Investigation of cytokine (tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, interleukin-10) concentrations in the cerebrospinal fluid of female patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. Eur J Neurol. 2004; 11:37-42.

8. Brandão C.O., Ruocco H.H., Farias A.S. et al. Cytokines and intrathecal IgG synthesis in multiple sclerosis patients during clinical remission. Arq Neuro-Psiquiatr. 2005; 63(4): 914-919.

9. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз. Клиническое руководство. М.: Реал Тайм; 2011.

10. McDonald W.I. Relapse, Remission, and Progression in Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2000; 343(20):1486-1487.

11. Polman C.H., Reingold S.C., Edan G.et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". Ann Neurol. 2005; 58(6): 840-846.

12. Миронова И.И., Романова А.А., Долгов В.В. Общеклинические исследования: моча, кал, ликвор, эякулят. М.: РМАПО;2005.

13. Hohlfeld R., Kerschensteiner M., Meinl E. Dual role of inflammation in CNS disease. Neurology. 2007; 68:58-63.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Смагина Инна Вадимовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры психиатрии, медицинской психологии и неврологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656000, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1.
Тел.: (3852) 689702.
E-mail: siv7000@yandex.ru

Информация об авторах

Ельчанинова Светлана Александровна, д.м.н., профессор, профессор кафедры общей и биологической химии, клинической лабораторной диагностики Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656031, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126.
Тел.: (3852) 566938.
E-mail: bcagmu@gmail.com

Палащенко Анна Сергеевна, аспирант кафедры психиатрии, медицинской психологии и неврологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656000, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1.
Тел.: (3852) 689702.
E-mail: siv7000@yandex.ru

Переверзева Ольга Васильевна, аспирант кафедры общей и биологической химии, клинической лабораторной диагностики Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656031, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126.
Тел.: (3852) 566938.
E-mail: bcagmu@gmail.com

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 желательно 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. Подрисуночные 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 разбиения 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+σ, где M – среднее арифметическое, *σ* – 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