

ISSN 2304-9448

№1 (31)
март 2017

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ВЕСТНИК СУРГУ МЕДИЦИНА



СУРГУТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ • 2017

ВЕСТНИК СУРГУ • МЕДИЦИНА

Научно-практический
рецензируемый журнал

16+

Учредитель и издатель:

Бюджетное учреждение высшего образования
Ханты-Мансийского автономного округа - Югры
«Сургутский государственный университет».

Издается с мая 2008 г.

Выпускается 4 раза в год.

Адрес учредителя и издателя: 628412, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, г. Сургут, пр. Ленина, 1.

Журнал зарегистрирован в Западно-Сибирском управлении Федеральной службы по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия.

Свидетельство ПИ № ФС 17-0690 от 16.05.2007 г.

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

Свидетельство ПИ № ФС 77-61966 от 02.06.2015 г.

Главный редактор:

Коваленко Л. В. – д. м. н., проф., зав. каф. патофизиологии и общей патологии

Заместитель главного редактора:

Каспарова А. Э. – д. м. н., профессор каф. акушерства, гинекологии и перинатологии

Редакционная коллегия:

Белоцерковцева Л. Д. – д. м. н., проф., зав. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии.

Мещеряков В. В. – д. м. н., проф., зав. каф. детских болезней

Гирш Я. В. – д. м. н., проф. каф. детских болезней.

Дарвин В. В. – д. м. н., проф., зав. каф. госпитальной хирургии

Карпин В. А. – д. м. н., д. филос. н., проф., зав. каф. факультетской терапии

Наумова Л. А. – д. м. н., проф. каф. патофизиологии и общей патологии

Поборский А. Н. – д. м. н., проф. каф. физиологии

Попова М. А. – д. м. н., проф., зав. каф. госпитальной терапии

Столяров В. В. – д. м. н., проф., зав. каф. морфологии

Ответственный редактор:

Чалова А. П. – к. филос. н.

Переводчик:

Троицкий Д. И. – к. т. н., доцент

Редактор:

Манаева Л. И.

Адрес редакции:

628412, г. Сургут,

ул. Энергетиков, 22.

Тел. 8 (3462) 76-30-50.

E-mail: anzkasparova@yandex.ru

Сайт: <http://www.surgu.ru>

Верстка:

ООО «Печатный мир г. Сургут»

628400, г. Сургут, ул. Маяковского, 14,

Тел.: +7 (3462) 37-56-40, 37-55-40

e-mail: surgut@pm-tipograf.ru

Отпечатано:

ООО «Печатный мир г. Сургут»

628400, г. Сургут,

ул. Маяковского, 14,

Тел.: +7 (3462) 37-56-40, 37-55-40

e-mail: surgut@pm-tipograf.ru

Дата выхода в свет 01.03.2017.

Формат 60 × 84/8.

Усл. печ. л. 6,97. Уч. изд. л. 6,5.

Тираж 1000 экз. Заказ № 403.

Цена свободная.

Подписной индекс Объединенного каталога

«Пресса России» – 15133.

Журнал включен в базу данных РИНЦ

(лицензионный договор с Научной электронной библиотекой №572-09/2013).

При перепечатке ссылка

на «Вестник СурГУ. Медицина» обязательна.

© «Вестник СурГУ. Медицина»

© Коллектив авторов

Редакционный совет:

Афанасьев А.Н. –

д. м. н., профессор кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава РФ (Москва);

Дворянский С.А. –

д. м. н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Киров);

Долгих В.Т. –

д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, зав. кафедрой патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Омск);

Досагамбетова Р.С. –

д. м. н., профессор, ректор Карагандинского государственного медицинского университета (Караганда, Казахстан);

Земляной В.П. –

д. м. н., профессор, зав. кафедрой хирургических болезней ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава РФ (Санкт-Петербург);

Ковтун О.П. –

член-корр. Российской академии наук, д. м. н., первый проректор, профессор кафедры педиатрии ФПК и ПП ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Екатеринбург);

Краснов В.В. –

д. м. н., профессор, зав. кафедрой детских инфекций ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (Нижний Новгород);

Лукушкина Е.Ф. –

д. м. н., профессор, зав. кафедрой поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (Нижний Новгород);

Мизерницкий Ю.Л. –

д. м. н., профессор, зав. отд. хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии им. Академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «Российский Национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва);

Отарбаев Н.К. –

д. м. н., профессор, директор, «Республиканский центр санитарной авиации» Минздрава и соцразвития Республики Казахстан (Астана, Казахстан);

Петровский Ф.И. –

д. м. н., ректор, зав. кафедрой фармакологии, клинической фармакологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии БУ ВО ХМАО – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия» (Ханты-Мансийск);

Прошина Л.Г. –

д. м. н., профессор, зав. кафедрой морфологии человека ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого» (Великий Новгород);

Сидорчук Л. П. –

д. м. н., профессор, зав. кафедрой семейной медицины ГВУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет» (Черновцы, Украина);

Тараканов И.А. –

д. б. н., профессор, зав. лабораторией общей патологии кардиореспираторной системы ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии РАН» (Москва);

Тулеутаев Е.Т. –

д. м. н., профессор, Руководитель отдела педиатрии Филиала Корпоративного Фонда «University Medical Center» Национальный научный центр материнства и детства (Астана, Казахстан);

Федонюк Л.Я. –

д. м. н., профессор, зав. кафедрой медицинской биологии, директор Института медико-биологических проблем ГВУЗ Тернопольского государственного медицинского университета имени И.Я Горбачевского (Тернополь, Украина);

Царькова С.А. –

д. м. н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Екатеринбург).

VESTNIK SURGU • MEDICINA

Peer-reviewed journal.

Founder and publisher:

Surgut State University.

Published since May, 2008.

4 issues per year.

Publisher's address: 628412, Russia, Khanty-Mansi

Autonomous Okrug – Ugra, Surgut, Lenina, 1.

The journal is registered in the West-Siberian Federal

Service for Supervision of Legislation in Mass

Communications and Protection of cultural heritage.

Certificate PI № FS 17-0690 dt. 16.05.2007.

The journal is reregistered by the Federal Service for

Supervision in the Sphere of Communications, Infor-

mation Technology and Mass Communications.

Certificate PI № FS 77-61966 dt. 02.06.2015.

Chief Editor:

Kovalenko L. V., Doctor of Sciences (Medicine),

Professor, Head of General Pathology and

Pathophysiology Department

Deputy Chief Editor:

Kasparova A. E., Doctor of Sciences (Medicine), Prof.,

Obstetrics, Gynecology and Perinatology Departmen

Editorial Board:

Belotserkovtseva L. D., Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department

Girsch Ya. V., Doctor of Sciences (Medicine),

Professor, Children's Diseases Department

Darvin V. V., Doctor of Sciences (Medicine),

Professor, Head of Hospital Surgery Department

Karpin V. A., Doctor of Sciences (Medicine), Doctor

of Sciences (Philosophy), Professor, Head of Faculty

Therapy Department

Meshcheryakov V. V., Doctor of Sciences (Medicine),

Professor, Head of Children's Diseases Department

Naumova L. A., Doctor of Sciences (Medicine),

Professor, General Pathology and Pathophysiology

Department

Poborsky A. N., Doctor of Sciences (Medicine),

Professor, Physiology Department

Popova M. A., Doctor of Sciences (Medicine),

Professor, Head of Hospital Therapy Department

Stolyarov V. V., Doctor of Sciences (Medicine),

Professor, Head of Morphology Department

Managing Editor:

Chalova A. P., PhD (Linguistics)

Translator:

Troitsky D. I., PhD (Engineering), Associate Prof.

Editor:

Manayeva L. I.

Editorial Board Address:

Energetikov St., 22, Surgut, 628412.

Tel.: 8 (3462) 76-30-50.

E-mail: anzkasparova@yandex.ru

Site: <http://www.surgu.ru>

Layout:

LLC Pechatny mir Surgut

628400, Surgut,

Mayakovskogo str, 14

Tel.: +7 (3462) 37-56-40, 37-55-40

E-mail: surgut@pm-tipograf.ru

Printed by:

LLC Pechatny mir Surgut

628400, Surgut,

Mayakovskogo str, 14

Tel.: +7 (3462) 37-56-40, 37-55-40

E-mail: surgut@pm-tipograf.ru

Release date: 01.03.2017. Format: 60 × 84/8.

Conventional printer sheets: 6,97.

Publisher sheets: 6,5.

Print run: 1000 copies, order No. 403.

Joint The Russian Press catalog index: 15133.

The journal is included in the base citation RISC

(license agreement with Scientific Electronic Library

No. 572-09/2013).

At a reprint reference to «Vestnik SurGU. Medicina» is obligatory.

© Vestnik SurGU. Medicina

© The authors

Editorial board:

Afanasyev A. N. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, General Surgery Department, First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov, Russian Federation (Moscow);

Dvoryansky S. A. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Obstetrics and Gynecology, Kirov State Medical University, Russian Public Health Ministry (Kirov);

Dolgikh V. T. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honored Scientist of Russian Federation, Head of Pathophysiology Department with Course of Clinical Pathophysiology, Omsk State Medical University, Russian Federation (Omsk);

Dosmagambetova R. S. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Rector of Karaganda State Medical University, Kazakhstan (Karaganda);

Zemlyanov V. P. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of Surgical Diseases Department, Northwest State Medical University named after I. I. Mechnikov, Russian Federation (St. Petersburg);

Kovtun O. P. –

corresponding member, Russian Academy of Sciences, First Vice Rector, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Pediatrics Department, Retraining School, Federal State Budgetary Institution of Higher Professional Education «Urals State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Yekaterinburg);

Krasnov V. V. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of Children Infections Department, Nizhny Novgorod State Medical Academy, Russian Federation (Nizhny Novgorod);

Lukushkina E. F. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of Outpatient Pediatrics Department, Nizhny Novgorod State Medical Academy, Russian Federation (Nizhny Novgorod);

Mizernitsky Yu. L. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Chronic Inflammatory and Allergic Diseases Department, Veltishchev Pediatric Clinical Research Institute, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow);

Otarbaev N. K. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Director of Republican Air Medical Service, Kazakhstan Ministry of Public Health and Social Development, Republic of Kazakhstan (Astana);

Petrovsky F. I. –

Doctor of Sciences (Medicine), Rector, Head of Pharmacology, Clinical Pharmacology Department with the course of Clinical Immunology and Allergology, Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Russian Federation (Khanty-Mansiysk);

Proshina L. G. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of Human Morphology Department, Novgorod State University named after Yaroslav the Wise, Russian Federation (Veliky Novgorod);

Sidorchuk L. P. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of Family Medicine Department, Bukovinsk Medical University, Ukraine (Chernovtsy);

Tarakanov I. A. –

Doctor of Sciences (Biology), Professor, Head of General Pathology of Respiratory System Laboratory, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Sciences, Russian Federation (Moscow);

Tuleutae E. V. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Medical Director of National Research Center for Maternal and Child Health, National Medical Holding, Kazakhstan (Astana);

Fedonyuk L. Ya. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of Medical Biology Department, Director of Medical and Biological Problems Institute, I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine (Ternopol);

Tsarkova S. A. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor of Children's Infections Department, Federal State Budgetary Institution of Higher Professional Education «Urals State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Yekaterinburg).

СОДЕРЖАНИЕ

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА 5

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Обзор литературы

Л. А. Болотская

ТИПЫ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ,
МЕХАНИЗМЫ ИХ РАЗВИТИЯ.
V ТИП АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ 6

Оригинальные исследования

*Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко,
Е. Н. Конченкова, М. Р. Кельдасова*
ПРИМЕНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ПОДХОДОВ
ДИАГНОСТИКИ ГЕСТАЦИОННОГО
САХАРНОГО ДИАБЕТА 10

А. А. Гаус, Н. В. Климова, В. В. Дарвин
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ
ХИРУРГИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ У БОЛЬНЫХ
СПИДОМ НА ОСНОВАНИИ КЛИНИКО-
ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ 16

*Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко,
И. Н. Присуха, К. А. Лизин*
ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ
ПРИ ОБСТРУКЦИИ КИШЕЧНИКА НЕДОНОШЕННЫМ ДЕТЯМ
С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА
ПРИ РОЖДЕНИИ 27

Ю. Э. Русак, Е. Н. Ефанова, Е. А. Васильева
ПРОИЗВОДНЫЕ ВИТАМИНА D В ТЕРАПИИ
БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ 31

Обмен опытом

И. А. Урванцева, К. Ю. Батуева, Д. Р. Журавлёва
ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ТАКТИКА
ВЫБОРА ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ
ГЕНОТИПИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТА ПО CYP2C19
(КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ) 35

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Оригинальные исследования

*К. В. Мазайшвили, Ю. М. Стойко, Т. В. Хлевцова,
В. Д. Семкин, В. А. Ангелова, А. А. Зорькин,
А. В. Цыплящук*
ГЕНЕТИЧЕСКИЙ БАЗИС «ТРИЕДИНСТВА»
СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА
ГЕМОСТАЗА И ТРОМБОФИЛИИ 39

Д. А. Лежнев, К. В. Кушнир, М. С. Стародубцева
ВОЗМОЖНОСТИ БЕСКОНТРАСТНЫХ
РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДИК В ВЫЯВЛЕНИИ
ОБЫЗВЕЩВЛЕНИЙ СОННЫХ АРТЕРИЙ 46

А. Б. Гудков, С. П. Ермолин, О. Н. Попова
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ
ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ
В УСЛОВИЯХ АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЫ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ 51

CONTENTS

EDITORIAL 5

CLINICAL MEDICINE

Reviews

L. A. Bolotskaya

TYPES OF ALLERGIC REACTIONS,
MECHANISMS OF THEIR DEVELOPMENT.
ALLERGIC REACTIONS OF V TYPE 6

Original Research

*L. D. Belotserkovtseva, L. V. Kovalenko,
E. N. Konchenkova, M. R. Keldasova*
APPLICATION OF MODERN APPROACHES TO GESTATIONAL
DIABETES MELLITUS DIAGNOSTICS 10

A. A. Gaus, N. V. Klimova, V. V. Darvin
SELECTING SURGICAL TREATMENT
OF ACUTE INFECTIONS
IN AIDS PATIENTS BASED
ON CLINICAL AND DIAGNOSTIC DATA 16

*L. D. Belotserkovtseva, L. V. Kovalenko,
I. N. Prisukha, K. A. Lizin*
OPTIMIZATION OF SURGICAL AID
FOR BOWEL OBSTRUCTION IN PREMATURE
INFANTS WITH EXTREMELY
LOW BIRTH WEIGHT 27

Yu. E. Rusak, E. N. Efanova, Ye. A. Vasilyeva
APPLICATION OF VITAMIN D DERIVATIVES
TO PSORIASIS THERAPY 31

Case Studies

I. A. Urvantseva, K. Yu. Batuyeva, D. R. Zhuravlyova
PERSONALIZED DRUG THERAPY BASED
ON CYP2C19 GENETIC PROFILING
(A CLINICAL CASE) 35

PREVENTIVE MEDICINE

Original Research

*K. V. Mazayshvili, Yu. M. Stoyko, T. V. Khlevtova,
V. D. Semkin, V. A. Angelova, A. A. Zorkin,
A. V. Tsypliyashchuk*
THE GENETICS OF THROMBOPHILIA:
THE TRINITY OF THE STRUCTURAL
AND FUNCTIONAL HEMOSTASIS COMPLEX 39

D. A. Lezhnev, K. V. Kushnir, M. S. Starodubtseva
THE CAPABILITY OF CONVENTIONAL
RADIOLOGICAL METHODS FOR IDENTIFICATION
OF CAROTID ARTERIES CALCIFICATIONS 46

A. B. Gudkov, S. P. Yermolin, O. N. Popova
PHYSIOLOGICAL REACTIONS
OF EXTERNAL RESPIRATION
IN MILITARY PERSONNEL DEPLOYED
IN THE RUSSIA'S ARCTIC 51

Оригинальные исследования

А. В. Куяров, Л. А. Сайгушева, Е. Ф. Дудко, А. А. Куяров
ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА БАКТЕРИАЛЬНЫХ СООБЩЕСТВ
ПРИ ДИСБАКТЕРИОЗЕ КИШЕЧНИКА54

**А. Н. Поборский, Е. В. Дрожжин,
Н. И. Понамарев, Ш. Д. Асутаев**
ФАРМАКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ
АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ОСЛОЖНЕНИЙ
ПОСЛЕ ГРЫЖЕСЕЧЕНИЯ59

Л. А. Наумова, О. Н. Осипова
ФЕНОМЕН КИСТООБРАЗОВАНИЯ
КАК ВОЗМОЖНЫЙ МАРКЕР НАРУШЕНИЯ
ЭПИТЕЛИО-СТРОМАЛЬНЫХ ОТНОШЕНИЙ62

Экспериментальные исследования

**В. Т. Долгих, Л. Г. Пьянова, В. А. Лихолобов, М. Г. Чеснокова,
А. В. Седанова, А. В. Ершов, А. Н. Золотов, Н. И. Таран**
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ И АНТИМИКОТИЧЕСКИЕ
СВОЙСТВА ГРАНУЛИРОВАННЫХ УГЛЕРОДНЫХ
СОРБЕНТОВ, МОДИФИЦИРОВАННЫХ МОЛОЧНОЙ
И ГЛИКОЛЕВОЙ КИСЛОТАМИ68

Правила направления, рецензирования и опубликования
материалов авторов в журнале «Вестник СурГУ. Медицина»

Original Research

A. V. Kuyarov, L. A. Saigusheva, E. F. Dudko, A. A. Kuyarov
ECOLOGICAL ASSESSMENT OF BACTERIAL COMMUNITIES
IN INTESTINE DYSBACTERIOSIS CASES54

**A. N. Poborsky, E. V. Drozhzhin,
N. I. Ponamaryov, Sh. J. Asutayev**
PHARMACOLOGICAL AND ECONOMIC
FOR HERNIATOMY COMPLICATIONS59

L. A. Naumova, O. N. Osipova
THE PHENOMENON OF CYSTOGENESIS
AS A POSSIBLE MARKER OF EPITHELIAL-STROMAL
RELATION DISORDER62

Experimental Research

**V. T. Dolgikh, L. G. Pyanova, V. A. Likholobov, M. G. Chesnokova,
A. V. Sedanova, A. V. Ershov, A. N. Zolotov, N. I. Taran**
ANTIBACTERIAL AND ANTIFUNGAL
PROPERTIES OF GRANULAR CARBON
SORBENTS MODIFIED BY MILK
AND GLYCOLIC ACIDS68

“Vestnik SurGU. Medicina”. MANUSCRIPT FORMAT GUIDELINES,
REVIEW AND PUBLICATION PROCEDURE

ДОРОГИЕ КОЛЛЕГИ, ЧИТАТЕЛИ И АВТОРЫ СТАТЕЙ ЖУРНАЛА «ВЕСТНИК СУРГУ. МЕДИЦИНА»

Вот и наступил 2017 год. В очередной раз приветствую всех и представляю 31-й выпуск нашего журнала. Нам с вами выпало жить и работать в непростое, но перспективное время. Мы видим, что наука, несмотря ни на какие трудности, движется вперед. Расширяется и география нашего журнала. К нам направляются результаты своих научных и практических исследований ученые России и ближнего зарубежья. Наш журнал продолжает свою просветительскую работу по популяризации результатов научных, практических и экспериментальных исследований. Это способствует обучению молодых ученых навыкам профессии и подготовке к научной работе.

В этом номере в рубрике «Клиническая медицина» опубликован обзор литературы о V типе аллергических реакций (кафедра патофизиологии и общей патологии СурГУ). В разделе «Оригинальные исследования» описаны возможности по изменению подходов к диагностике сахарного диабета у беременных, а также раскрыт сложный вопрос – оптимизация хирургической помощи при обструкции кишечника недоношенным детям с экстремально низкой массой тела при рождении (кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии); группой авторов (кафедра госпитальной хирургии) изложены представления по тактике ведения острых хирургических инфекций у больных с ВИЧ-инфекцией, а также новые возможные лечения псориаза (кафедра инфекционных, кожных и венерических болезней). В рубрике «Обмен опытом» описан интересный клинический случай персонализированной терапии тромбоэмболических осложнений (кафедра кардиологии).

В рубрике «Профилактическая медицина» необходимо отметить оригинальное исследование, проводимое совместно специалистами кафедр факультетской хирургии СурГУ, хирургии с курсом травматологии, ортопедии и эндокринной хирургии ИУВ ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России и Флебологического центра «Антирефлюкс» г. Москва, по созданию реестра пациентов с риском тромбоэмболических осложнений. Ученые из ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России и Центра лучевых методов диагностики ФКУЗ «Главный клинический госпиталь МВД России» обменялись опытом использования бесконтрастных рентгенологических методик в выявлении обызвествлений сонных артерий.

Результаты важных научных исследований опубликованы в рубрике «Медико-биологические науки», в этом номере – оригинальные исследования группы ученых из ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава РФ по оценке фи-



зиологических реакции внешнего дыхания у военнослужащих в условиях арктической зоны (кафедра гигиены и медицинской экологии). Коллегами из СурГУ проведено изучение бактериальных сообществ при дисбактериозе кишечника (кафедра патологии), фармако-экономический анализ антибиотикотерапии после грыжесечения (кафедра физиологии и факультетской хирургии), а также феномен кистообразования как возможный маркер нарушения эпителио-стромальных отношений (кафедра патофизиологии и общей патологии). В подрубрике «Экспериментальные исследования» коллеги из Омска представлены результатами исследования антибактериальных и антимикотических свойств гранулированных углеродных сорбентов, модифицированных молочной и гликолевой кислотами.

В заключение выражаю благодарность всем авторам статей этого выпуска журнала и приглашаю к сотрудничеству с нами как научных работников, так и практикующих врачей.

Главный редактор журнала «Вестник СурГУ. Медицина»,
директор Медицинского института
БУ ВО «Сургутский государственный университет»,
заведующий кафедрой патофизиологии и общей патологии,
доктор медицинских наук, профессор

Л.В. Коваленко

ТИПЫ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ, МЕХАНИЗМЫ ИХ РАЗВИТИЯ. V ТИП АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

Л. А. Болотская

Целью изучения явился анализ основных этапов формирования и развития аллергических реакций V типа. Дана характеристика некоторым заболеваниям, имеющим указанный тип реакции.

Ключевые слова: типы реакций, рецепторно-опосредованные реакции, миастения, диффузно-токсический зоб, антитела к инсулину, антитела к ТТГ, антитела к ацетилхолину.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время выделяют пятый механизм повреждающего действия на клетки-мишени, сопровождающийся развитием антителозависимой клеточной дисфункции (в ряде источников именуемые как рецепторно-опосредованные аллергические реакции, или V тип гиперчувствительности) [1, с. 478].

В роли антигенов при указанных реакциях выступают нейромедиаторы или гормоны (ацетилхолин, инсулин, тиреотропный гормон (ТТГ)), индуцирующие синтез антител (АТ) главным образом класса иммуноглобулинов G (IgG). Последние взаимодействуют со структурами, расположенными в рецепторном комплексе, вызывая стимулирующий или ингибирующий эффект на клетку-мишень.

Примером рецепторно-опосредованного стимулирующего типа аллергических реакций является развитие гипертиреоидного состояния при имитации АТ эффектов ТТГ. Описана возможность ингибирующего влияния АТ на клетки и подавление ими эффектов инсулина.

Цель работы – провести анализ обзора современной литературы для характеристики некоторых заболеваний, обусловленных аллергической реакцией V типа.

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) (Болезнь Грейвса – Базедова). Аутоиммунное заболевание, характеризующееся диффузным увеличением и гиперфункцией щитовидной железы (ЩЖ), а также токсическими изменениями в различных системах и органах вследствие гиперпродукции тиреоидных гормонов. Впервые тиреотоксикоз описал G. B. Morgagni в 1761 г. Имунная природа заболевания впервые была замечена P. P. Adams и H. B. Purves в 1956 г. Ими в сыворотке больных было обнаружено вещество, обладающее

способностью стимулировать клетки ЩЖ. Оно было названо Long acting thyroid stimulator (LATS). По своей активности это вещество в несколько раз превышало подобную способность ТТГ [2, с. 44].

В дальнейшем исследователи определили структуру LATS как совокупность АТ к рецептору ТТГ (рТТГ). В настоящее время известно несколько видов антител (АТ) к рТТГ, обладающих разным влиянием на тиреоцит. Стимулирующие АТ подобно ТТГ вызывают гиперфункцию и пролиферацию тиреоцитов и в большом количестве выявляются у больных с ДТЗ. Блокирующие АТ имеют противоположное влияние на клетки ЩЖ и выявляются у некоторых больных с гипотиреозом [2, с. 45]. В патогенезе ДТЗ основное значение придается образованию стимулирующих АТ к рТТГ класса IgG, иногда IgM. Эти АТ связываются с рТТГ, приводят его в активное состояние, запуская внутриклеточные системы (каскады цАМФ и фосфоинозитолов), которые стимулируют захват ЩЖ йода, синтез и высвобождение тиреоидных гормонов, а также пролиферацию тироцитов. В отличие от ТТГ, продукция которого регулируется механизмами обратной связи, вырабатываемые АТ не контролируются этим механизмом, а вызывают гиперстимуляцию ЩЖ. В результате развивается синдром тиреотоксикоза, доминирующий в клинической картине ДТЗ: увеличение железы (зоб), тахикардия, экзофтальм [3, с. 44; 4, с. 23].

Миастения – тяжелое аутоиммунное заболевание с прогрессирующим течением, в основе которого лежит нарушение передачи импульса с нейрона на мышечное волокно, клинически проявляющееся развитием патологической утомляемости мышц, приводящей к парезам и параличам. Первое описание болезни встречается в 1644 г. В 1895 г. F. Golly предложил термин

TYPES OF ALLERGIC REACTIONS, MECHANISMS OF THEIR DEVELOPMENT. ALLERGIC REACTIONS OF V TYPE

L. A. Bolotskaya

The study objective is the analysis of major steps in Type V allergic reaction development. Certain diseases with this type of reaction have been described.

Keywords: reaction types, receptor-mediated responses, myasthenia gravis, diffuse toxic goiter, antibodies to insulin, TSH receptor antibody, antibodies to acetylcholine.

"myasthenia gravis pseudoparalytica". В 1900 г. было описано около 60 случаев заболевания [5, с. 12; 6, с. 103].

Впервые предположение об аутоиммунной природе заболевания было высказано D. Simpson в 1960 г. В настоящее время это одно из наиболее хорошо изученных аутоиммунных заболеваний. Органом-мишенью при миастении являются структуры синапса, непосредственно мышечная ткань. Физиология передачи активационного импульса в нервно-мышечном синапсе представляется следующей. Выделение ацетилхолина (АХ) осуществляется специализированными активными зонами пресинаптического нервного волокна, причем выброс медиатора происходит в виде определенных порций – «квантов», содержащих от 6 до 10 000 молекул АХ. Количество выделяющегося АХ зависит от интенсивности его синтеза, концентрации ионов кальция, а также от длительности и амплитуды потенциала деполяризации пресинаптической мембраны [5, с. 13].

Холинорецептор или рецептор к АХ (рАХ) представляет собой гликопротеин, состоящий из 5 субъединиц, формирующий ионный канал. Структурно рецептор представляет собой гетеромер, состоящий из трансмембранно расположенных 5 белковых субъединиц, компактно организованных вокруг ионного канала. Существует несколько видов субъединиц, образующих рАХ. В зависимости от аминокислотной последовательности выделяют α -, β -, γ -, δ - и ϵ -субъединицы. К настоящему времени известно 9 разновидностей α -субъединиц ($\alpha 1$ –9) и 4 β -субъединицы ($\beta 1$ –4). В рАХ нервно-мышечных синапсов позвоночных входят $\alpha 1$ - и $\beta 1$ -субъединицы, в то время как $\alpha 2$ –9 и $\beta 2$ –4 локализуются в нейрональных рАХ, которые также могут являться мишенью для атаки при различных заболеваниях. Синтез субъединиц контролируется разными генами.

После связывания АХ с определенными участками рецептора происходит поступление ионов натрия в клетку и генерация локального потенциала действия концевой пластинки, который при достижении порогового уровня вызывает деполяризацию всего мышечного волокна и мышечное сокращение. В норме нервно-мышечная передача импульса характеризуется фактором безопасности: число рАХ и количество медиатора значительно больше, чем необходимо для мышечного сокращения. рАХ концевой пластинки нервно-мышечного синапса представлены двумя видами: стабильными, имеющими период полужизни 12 дней, и быстроразвивающимися, время полужизни которых составляет 24 часа. Последние обладают высокой обновляющейся способностью. Для поддержания нормальной нервно-мышечной проводимости достаточно функционирования 25–30 % рецепторов от их общего числа [6, с. 105; 7, с. 8].

На ранних этапах болезни происходит образование тримолекулярного комплекса, состоящего из антигенпрезентирующей клетки, рАХ и молекул главного комплекса гистосовместимости II класса. Клинические проявления миастении на данном этапе заболевания, как правило, отсутствуют. Хотя при целенаправленном опросе нередко встречаются жалобы на общую слабость, быструю утомляемость при физической нагрузке, лучшее самочувствие в утренние часы.

Среди антигенных белков, участвующих в аутоиммунном процессе при миастении и локализованных в тимусе, идентифицированы следующие: никотиновые АХ клеточные рецепторы для антител Fcy RI (CD 64),

Fcy RII (CD 32), Fcy RIII (CD 6), белки, принадлежащие к семейству онкогенов и адизинов, Fas антигены и их лиганды, нейроэндокринные маркеры, titin-белки, риадиновые рецепторы (RyR) скелетных мышц.

Следует отметить, что существующее разнообразие антигенных белков при миастении определяет не только полиморфизм ее клинических проявлений, но и серьезные диагностические затруднения, поскольку не всегда удается зафиксировать в крови присутствие идентичных аутоиммунных АТ (аутоАТ) и соответственно провести адекватную иммунокоррекцию. В связи с этим представляет интерес определение участия других посредников иммунологических реакций при миастении, позволяющих верифицировать соответствующий диагноз.

В основе развития миастении лежит блокада и повреждение аутоАТ нервно-мышечных синапсов, что приводит к нарушению нормальной мышечной активности. АутоАТ, связываясь с рАХ терминальной постсинаптической пластинки нервно-мышечных синапсов, блокируют присоединение к ним АХ, и тем самым нарушают проведение активационного импульса к мышечному волокну, а также индуцируют комплемент-зависимую цитотоксическую реакцию, приводящую к дегенерации рецепторов. Разрушение более 75 рецепторов концевой пластинки синапса является той гранью, которая приводит к нарушению полноценного функционирования нервно-мышечных синапсов и клиническому проявлению аутоиммунного процесса.

В ходе изучения особенностей иммунного ответа на рАХ было выявлено, что агрессия в той или иной степени направлена против всех субъединиц рецептора (рис. 1). Данный факт подтверждается выявлением в сыворотке крови пациентов с миастенией поликлональных АТ ко всем субъединицам рАХ. Вместе с тем основной пул АТ связывается именно с α -субъединицей [7, с. 8].

Наличие высокой концентрации аутоАТ к рАХ у подавляющего большинства больных с генерализованной миастенией позволило использовать этот показатель как важный диагностический критерий и привело к выделению серопозитивной и серонегативной миастении [8, с. 82]. Следует иметь в виду, что термин «серонегативность» в данном случае подразумевает всего лишь отсутствие повышенного титра АТ к рАХ, наблюдаемого у 15–20 % пациентов, а вовсе не отрицание аутоиммунной природы этого недуга, что было доказано созданием экспериментальной модели на животных иммунизацией сывороткой крови от пациентов с серонегативной миастенией, а также эффективностью иммуносупрессивных методов терапии и плазмафереза.

Вторым механизмом является увеличение скорости дегенерации молекул рАХ. Это связано с антигенной модуляцией, в основе которой лежит эндоцитоз перекрестно реагирующих с аутоАТ рецепторов с последующей их дегенерацией, что приводит к дефициту рАХ на постсинаптической мембране [7, с. 8].

Третий механизм, приводящий к нарушению нервно-мышечной передачи, обусловлен блокированием АТ участков связывания рАХ с АХ и последующим его функциональным блоком, и уменьшением числа способных функционировать рецепторов при сохранении их общего количества. Доля подобных блокирующих АТ во всей совокупности АТ сыворотки, направленных против $\alpha 1$ -субъединиц, невелика – до 33 %. Тем не ме-

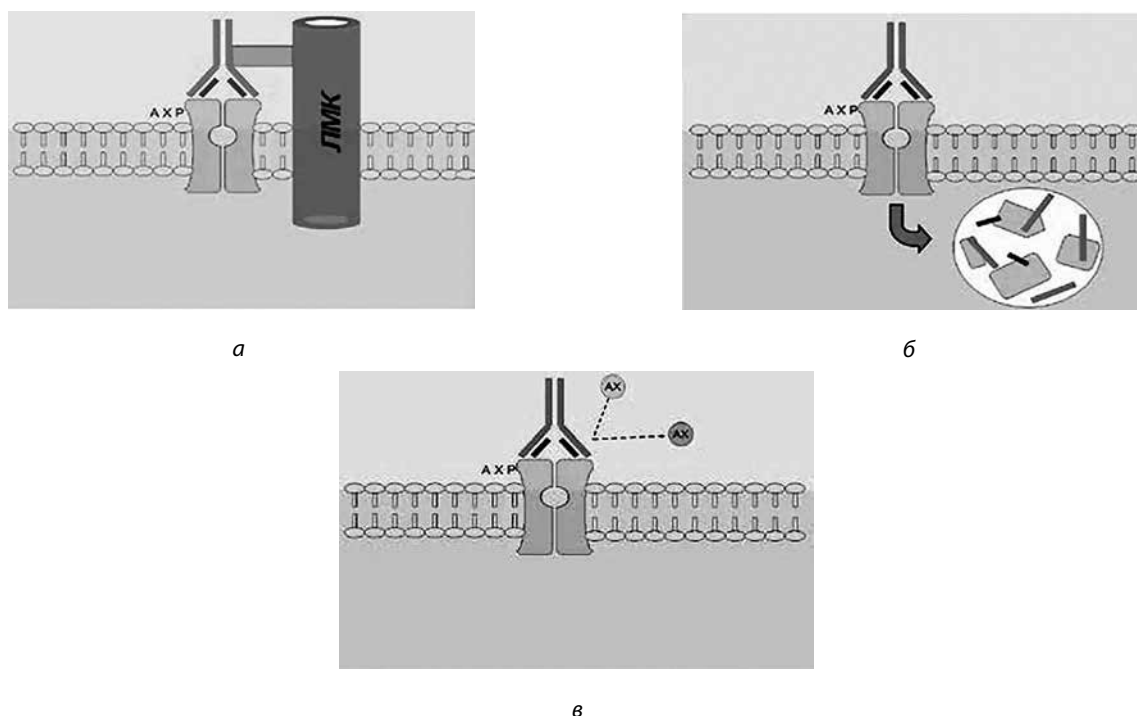


Рис. 1. Механизмы, приводящие к нарушению нервно-мышечной передачи под действием антител к ацетилхолиновому рецептору а) – активация комплемента с формированием лизирующего мембрану комплекса (ЛМК); б) – эндоцитоз комплекса антиген – антитело с последующей его деградацией; в) – функциональное блокирование ацетилхолинового рецептора. АХ – ацетилхолин [7, с. 9]

нее эти АТ даже в столь невысоких концентрациях усугубляют течение миастении и обнаруживаются у пациентов с наиболее тяжелым течением болезни.

Помимо непосредственного влияния на рАХ фиксация АТ на постсинаптической мембране ведет к разрушению синаптических складок и структурной модификации синапса. Таким образом, происходит не только уменьшение плотности рАХ, но и изменение геометрии синаптической щели. Перечисленные механизмы приводят к нарушению нервно-мышечной передачи за счет уменьшения количества функционирующих рАХ и расширения синаптической щели, что создает значительные трудности для достижения АХ своей цели, уменьшая вероятность взаимодействия медиатора с рецептором [7, с. 8].

Причина преобладания α -субъединицы в качестве доминантной антигенной мишени остается до сих пор загадкой, так как в теории любая из субъединиц рецептора содержит множество потенциальных антигенных детерминант. Исключением является локальная окулярная форма миастении, при которой АТ связываются не с α -, а с γ -субъединицей рАХ экстраокулярных мышц. При этом было показано, что у пациентов с изолированными глазными проявлениями миастении наличие АТ не только к γ -, но и к α -субъединице указывает на генерализованный характер заболевания и позволяет отличить локальную глазную форму миастении от генерализованной миастении в случае ее дебюта с глазодвигательных нарушений. Эта особенность позволила разработать иммунологический экспресс-метод диагностики окулярной формы миастении и прогнозировать вероятность генерализации болезни [7, с. 8].

Для миастении также характерно наличие в периферической циркуляции Т-лимфоцитов, сенсibilизированных к рАХ, а поскольку причинами обострения миастении в 27 % являются неспецифические факторы (инфекции, физическое переутомление, интоксика-

ции, стресс), это может приводить к срыву механизмов поддержания толерантности, нарушению процессов синтеза Т-хелперных клеток [7, с. 8].

В процессе эволюции представлений об аутоиммунной природе миастении предпринимались многочисленные попытки повышения информативности такого показателя, как уровень АТ к рАХ. Исследовалась взаимосвязь концентрации этих АТ в сыворотке с различными клинически важными показателями. Результаты первых исследований указывали на прямую зависимость тяжести заболевания от степени повышения содержания АТ. Подобный вывод с учетом представления об аутоиммунной агрессии против рАХ как о ведущем патогенетическом механизме, казалось бы, должен был быть вполне ожидаемым и закономерным. Тем не менее, многочисленные научные работы, проведенные другими исследователями, опровергли эту точку зрения.

Полученные результаты, указывали на отсутствие какой-либо связи между содержанием АТ к рАХ и выраженностью клинической симптоматики, наличием или отсутствием тимомы, а также полом, возрастом и длительностью заболевания. Данный факт привел к появлению новых вопросов и ограничил информативную ценность этого иммунологического показателя до дополнительного критерия при постановке диагноза миастении. [7, с. 9].

Концентрация АТ к рАХ, как правило, уменьшается на фоне патогенетического лечения, включающего терапию глюкокортикоидными и иммуносупрессорными препаратами, а также после проведения тимэктомии и плазмафереза. Однако и эти данные далеко не однозначны, поскольку улучшение состояния пациента с миастенией может наступить как на фоне неизменного уровня АТ, так даже на фоне их увеличения и, наоборот, ухудшение состояния может сопровождаться некоторым снижением уровня АТ к рАХ. Весьма вероятно, что объяснением этому может являться различный

временной интервал, в который проводилась оценка клинических и иммунологических изменений после проведенного патогенетического лечения [9, с. 15].

Миастения характеризуется полиморфизмом клинических проявлений: частые вегетативные расстройства, также признаки энцефалопатии, проявляющиеся мигренью, когнитивной дисфункцией, обязательным присутствием кардиомиопатии с нарушениями функций дыхательной системы.

При данном заболевании наблюдается бимодальность: у женщин заболевание развивается до 30 лет, у мужчин – после 50 лет. Соотношение женщин и мужчин с этой патологией составляет 2:1. Так, женщины болеют почти в три раза чаще, чем мужчины в период до 40 лет. После 50-летнего возраста более высокая заболеваемость у мужчин [10, с. 155]. Операции на вилочковой железе считаются одним из наиболее эффективных методов лечения миастении [11, с. 155].

Актуальным вопросом по-прежнему остается изучение связи миастении с другими аутоиммунными заболеваниями. Расшифровка HLA-ассоциации, определение АТ к неспецифическим молекулам с помощью

современных иммунологических тестов предполагает обнаружение фундаментальных основ развития миастении и других аутоиммунных заболеваний. А поиск новых мишеней аутоагрессии при миастении способствует разработке современных патогенетических методов воздействия на аутоиммунный процесс [6, с. 105].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в наших статьях были проанализированы современные представления о гетерогенности клинических проявлений пяти типов аллергических реакций. Они связаны с разнообразием антигенных мишеней, их эпитопов и различных аутоиммунных механизмов реализации патологических процессов. Показано, что современная диагностика данных заболеваний включает использование технологий с кластеризованными антигенами, позволяющими детально исследовать механизмы, запускающие аутоиммунные реакции, осуществлять поиск антигенных мишеней среди различных форм данных заболеваний. Все это позволяет объективно переоценить эффективность используемых методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чеснокова Н. П., Жевак Т. Н., Моррисон В. В. и др. Этиологические факторы, факторы риска, стадии развития аллергических реакций гуморального и клеточных типов : лекция 1 (Основные положения) // Успехи современного естествознания. 2014. № 12 (4). С. 477–479.
2. Смирнова Г. Е., Прокофьев С. А., Зверева Я. С., Безлепкина О. Б., Петеркова В. А. Клиническое значение и прогностическая роль антител к рецептору ТТГ у детей с болезнью Грейвса // Клинич. эксперим. тиреоидология. 2006. Т. 2. № 3. С. 44–50.
3. Фадеев В. В. Диагностика и лечение болезни Грейвса // Мед. совет. 2014. № 4. С. 44–49.
4. Свириденко Н. Ю., Лихванцева В. Г., Беловалова И. М., Шеремета М. С., Табеева К. И. Антитела к рецептору ТТГ как предикторы тяжести и исходов эндокринной офтальмопатии у пациентов с болезнью Грейвса // Проблемы эндокринологии. 2011. Т. 57. № 2. С. 23–26.
5. Смолин А. И. Современные аспекты клиники и диагностики миастении // Сибир. мед. журн. (Иркутск). 2013. Т. 118. № 3. С. 12–15.
6. Конькова Д. Ю. История исследования миастении – от описания симптомов до изучения патогенеза // Дальневосточ. мед. журн. 2015. № 1. С. 103–107.
7. Дедаев С. И. Антитела к аутоантигенным мишеням при миастении и их значение в клинической практике // Нервно-мышечные болезни. 2014. № 2. С. 6–15.
8. Романова Т. В. Исследование антител к ацетилхолиновым рецепторам у больных миастенией // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2013. № 2 (90). С. 82–86.
9. Шевченко Ю. Л., Ветшев П. С., Санадзе А. Г., Аблицов А. Ю., Сиднев Д. В., Дедаев С. И., Магомедов Б. А. Антитела к ацетилхолиновому рецептору в оценке эффективности тимэктомии у больных с генерализованной миастенией // Вестн. Национал. медико-хирург. центра им. Н. И. Пирогова. 2011. Т. 6. № 4. С. 15–19.
10. Бардаков С. Н., Живолупов С. А., Рашидов Н. А. Иммунологическая и клиническая гетерогенность миастении // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. 2016. № 1 (53). С. 154–164.
11. Романова Т. В. Пути оптимизации диагностической и лечебной помощи больным миастенией (анализ опыта работы регионального миастенического центра) // Неврология. Психиатрия. Практическая медицина. 2012. № 2 (57). С. 153–157.
12. Один В. И., Цыган В. Н. Иммунопатфизиологические особенности и лабораторная диагностика сахарного диабета тип I // Клинико-лабораторный консилиум. 2009. № 4. С. 45–53.
13. Батурин В. А., Быков Ю. В., Мамцева Г. И., Углова Т. А. Сравнительный анализ уровней антител к инсулиновым рецепторам у детей с сахарным диабетом I типа в зависимости от стадии заболевания // Мед. вестник Северного Кавказа. 2016. Т. 11. № 1. С. 80–82.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Болотская Лариса Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии и общей патологии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: labolotskaya@mail.ru.

ABOUT AUTHORS

Bolotskaya Larisa Alexeevna – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Department of Pathophysiology and General Pathology, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: labolotskaya@mail.ru.

ПРИМЕНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ПОДХОДОВ ДИАГНОСТИКИ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко, Е. Н. Конченкова, М. Р. Кельдасова

Проанализированы особенности течения и исходы беременности у 100 женщин с гестационным сахарным диабетом, диагностированным на основании современных критериев. Первую группу составили 39 беременных, у которых гестационный сахарный диабет был диагностирован до 24 недель, вторую группу – 61 беременная с выявлением патологии после 24 недель. По результатам исследования частота рождения крупных детей (более 90 перцентилей) была статистически значимо выше у родильниц из 1-й группы (51,3 %), по сравнению со 2-й группой – 21,3 % ($p < 0,01$), а также рождение детей с 3-й группой здоровья (17,9 % и 4,9 % соответственно). Анализ результатов необходим для оптимизации тактики ведения беременности у таких пациенток.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет, глюкоза плазмы, инсулинотерапия, макросомия.

ВВЕДЕНИЕ

Гестационный сахарный диабет (ГСД) – это заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» сахарного диабета. Гестационный сахарный диабет является наиболее частым нарушением обмена веществ у беременных, с которым встречаются эндокринологи и акушеры-гинекологи и, следовательно, является важной междисциплинарной проблемой. Это обусловлено как увеличением числа беременных с данной патологией, связанного с резким ростом заболеваемости сахарным диабетом (СД) в популяции, так и улучшением качества его диагностики. Несмотря на достижения акушерской диабетологии, общая частота осложнений беременности и заболеваемость новорожденных при ГСД не опускается ниже 80 %. Течение беременности при данной патологии осложняется развитием преэклампсии в 25–65 % случаев, а тяжелые ее формы отмечаются в 2,9–3,7 % наблюдений. Дистоция плечиков плода при ГСД достигает 6,3 %, перелом ключицы у новорожденного – 19 %, паралич Эрба – 7,8 %, тяжелая асфиксия – 5,3 %. Нарушение мозгового кровообращения травматического генеза имеет место у 20 % новорожденных. У этих детей высока вероятность развития гиперинсулинизма и постнатальной гипогликемии, полицитемии и гипербилирубинемии, а также респираторного дистресс-синдрома и неврологических нарушений. Показатели перинатальной смертности новорожденных с массой тела 4 000 г и более в 1,5–3

раза выше, чем при рождении детей с нормальными весовыми параметрами [1–2].

Частота ГСД в общей популяции разных стран варьирует от 1 % до 20 %, составляя в среднем 7 %. Указанные вариации обусловлены различиями в способах его диагностики и напрямую связаны с распространенностью СД 2-го типа в отдельных этнических группах. По данным литературы, у 20–50 % женщин, перенесших ГСД, он возникает при последующей беременности, а у 25–75 % – через 16–20 лет после родов развивается манифестный СД [1].

Впервые критерии диагностики ГСД были предложены O'Sullivan в 1948 г. и использовались длительное время. В начале XXI в. возникла необходимость в их пересмотре. Это основывалось на плохой доказательной базе прежних критериев, сроке более 10 лет после их пересмотра, в течение которого накопились данные, указывающие на физиологически обусловленные более низкие показатели гликемии у беременных, так что показатель гликемии натощак оказался слишком завышенным. Исследование HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes), проведенное в 2000–2006 гг., показало, что среди наблюдаемых женщин неблагоприятные исходы беременности прямо пропорционально возрастали, начиная со значительно более низкого уровня гликемии, чем принятого до настоящего времени в качестве критерия ГСД [3–4].

В 2008 г. в г. Пасадена (США) Международной ассоциацией групп изучения диабета и беременности

APPLICATION OF MODERN APPROACHES TO GESTATIONAL DIABETES MELLITUS DIAGNOSTICS

L. D. Belotserkovtseva, L. V. Kovalenko, E. N. Konchenkova, M. R. Keldasova

The course of pregnancy and its outcomes in 100 women with gestational diabetes mellitus diagnosed on the basis of modern criteria have been analyzed. The first group consisted of 39 pregnant women whose gestational diabetes mellitus was diagnosed before a 24-week pregnancy term, the second group included 61 pregnant patients with gestational diabetes mellitus identified after a 24-week term. The overweight baby occurrence rate (over 90 percentile) is statistically higher for the Group 1 mothers (51.3 %) compared to Group 2 (21.3 %, $p < 0.01$). The same is true for the number of babies belonging to 3rd health category (17.9 % and 4.9 %, respectively). The analysis facilitates an optimal approach to monitoring pregnancy in such patients.

Keywords: gestational diabetes, plasma glucose, insulin therapy, macrosomia.

были предложены новые критерии диагностики, основанные на результатах исследования HAPO. 26 октября 2009 г. на XX всемирном конгрессе по сахарному диабету Международная диабетическая федерация объявила о принятии новых рекомендаций относительно диагностики и лечения диабета у беременных (табл. 1).

Эксперты Российской ассоциации эндокринологов и эксперты Российской ассоциации акушеров-гинекологов пришли к выводу о необходимости при-

нятия новых критериев диагностики гестационного сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена во время беременности. В 2012 г. на основании исследования HAPO был разработан и принят Российский консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение», а 17 декабря 2013 г. Министерством здравоохранения РФ утверждены Клинические рекомендации (протокол) [1].

Таблица 1

Эволюция критериев диагностики гестационного сахарного диабета

Организация, год	Глюкоза плазмы, ммоль/л				
	ПГТТ (глюкоза, г)	Натощак	1 ч	2 ч	3 ч
ВОЗ, 1999 г.	75,0	7,0	-	7,8	-
Американская ассоциация акушеров-гинекологов, 2011 г.	100,0	5,3	10,0	8,6	7,8
Канадская диабетологическая ассоциация, 2008 г.	75,0	5,3	10,6	8,9	-
Международная ассоциация групп по изучению диабета и беременности, 2009 г.	75,0	5,1	10,0	8,5	-

Диагностика нарушений углеводного обмена при беременности проводится в 2 фазы. В 1-ю фазу при первом обращении беременной к врачу любой специальности (акушеру-гинекологу, эндокринологу, терапевту, врачу общей практики) на сроке до 24 недель – всем женщинам в обязательном порядке проводится одно из следующих исследований:

- глюкоза венозной плазмы натощак (определение глюкозы венозной плазмы проводится после предварительного голодания в течение не менее 8 ч и не более 14 ч);

- HbA_{1c} с использованием метода определения, сертифицированного в соответствии с National

Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) и стандартизованного в соответствии с референсными значениями, принятыми в DCCT (Diabetes Control and Complications Study);

- глюкоза венозной плазмы в любое время дня вне зависимости от приема пищи.

В том случае, если результат исследования соответствует категории манифестного (впервые выявленного) СД (табл. 2), больная немедленно передается эндокринологу для уточнения типа СД в соответствии с «Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [5].

Таблица 2

Критерии диагностики манифестного (впервые выявленного) сахарного диабета во время беременности 1

Показатель	Значение
Глюкоза венозной плазмы натощак	≥ 7,0 ммоль/л (126 мг/дл)
Глюкоза плазмы через 2 ч в ходе ПГТТ с 75 г глюкозы	≥ 11,1 ммоль/л (200 мг/дл)
Гликозилированный гемоглобин HbA _{1c}	≥ 6,5 %
Глюкоза венозной плазмы вне зависимости от времени суток и приема пищи при наличии симптомов гипергликемии	≥ 11,1 ммоль/л (200 мг/дл)

Примечание:¹ Если аномальные значения были получены впервые и нет симптомов гипергликемии, то предварительный диагноз манифестного СД во время беременности должен быть подтвержден уровнем глюкозы венозной плазмы натощак или HbA_{1c} с использованием стандартизированных тестов. При наличии симптомов гипергликемии для установления диагноза СД достаточно одного определения в диабетическом диапазоне (гликемии или HbA_{1c}). В случае выявления манифестного СД он должен быть в ближайшие сроки квалифицирован в какую-либо диагностическую категорию согласно действующей классификации ВОЗ, например, СД 1-го типа, СД 2-го типа и т. д.

2-я фаза диагностики проводится на 24–28 неделе беременности. Всем женщинам, у которых не было выявлено нарушение углеводного обмена на ранних сроках беременности, между 24 и 28 неделями прово-

дится пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с 75 г глюкозы. Критерии диагностики ГСД приведены в табл. 3.

Таблица 3

Пороговые значения глюкозы плазмы для диагностики гестационного сахарного диабета

ГСД при первичном обращении в перинатальный центр		
Глюкоза венозной плазмы ^{1,2}	ммоль/л	мг/дл
Натощак	≥ 5,1, но < 7,0	≥ 92, но < 126
ГСД при проведении ПГТТ с 75 г глюкозы		
Глюкоза венозной плазмы ³	ммоль/л	мг/дл
Через 1 ч	≥ 10,0	≥ 180
Через 2 ч	≥ 8,5, но < 11,1	≥ 153, но < 200

Примечание: ¹ Исследуется только уровень глюкозы в венозной плазме. Использование проб цельной капиллярной крови нецелесообразно.

² На любом сроке беременности (достаточно одного аномального значения измерения уровня глюкозы венозной плазмы).

³ По результатам ПГТТ с 75 г глюкозы для установления ГСД достаточно хотя бы одного значения уровня глюкозы венозной плазмы из трех, которые были бы равным или выше порогового. При получении аномальных значений в исходном измерении нагрузка глюкозой не проводится; при получении аномальных значений во второй точке, третье измерение не требуется.

Оптимальным временем для проведения ПГТТ, по мнению экспертов, считается срок 24–26 недель. В исключительных случаях ПГТТ с 75 г глюкозы может быть проведен вплоть до 32 недели беременности (высокий риск ГСД, размеры плода по данным УЗ-таблиц внутриутробного роста > 75 перцентилей, ультразвуковые признаки диабетической фетопатии). Диагноз ГСД может быть поставлен на основании однократно-го определения гликемии [1].

В бюджетном учреждении Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский клинический перинатальный центр» с 2012 г. диагностика ГСД базируется на критериях Российского национально-

го консенсуса и Клинических рекомендаций «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» [1]. На основании предварительного анализа частоты нарушений углеводного обмена во время беременности среди пациенток, родоразрешенных в Сургутском клиническом перинатальном центре, можно обратить внимание на то, что доля таких женщин за последние 9 лет увеличилась в 30 раз (табл. 4). Это определяет важную медико-социальную значимость проблемы, а также своевременного выявления и профилактики осложнений беременности, улучшения перинатальных исходов у таких пациенток.

Таблица 4

Нарушения углеводного обмена у беременных, родоразрешенных в Сургутском клиническом перинатальном центре

Календарный год	Количество родов	Беременные с ГСД, СД	Процентное отношение, %
2007	6 134	20	0,3
2008	6 505	14	0,2
2009	6 815	28	0,4
2010	7 397	51	0,7
2011	7 763	90	1,2
2012	8 844	116	1,3
2013	9 018	200	2,2
2014	9 044	561	6,2
2015	9 108	916	10,0

Цель исследования – изучить особенности течения и исходы беременности при разных сроках выявления ГСД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное сравнительное исследование беременных с ГСД, родоразрешенных в Сургутском клиническом перинатальном центре в 2014 г. Пациентки были распределены на 2 группы по времени диагностики ГСД: в 1-й группе заболевание выявлено в 1-ю фазу (до 24 недель беременности), во 2-й группе – во 2-ю фазу (после 24 недель). Срок выявления ГСД в 1-й группе ($n = 39$) – $18,0 \pm 0,7$ недели, во 2-й ($n = 61$) – $30,1 \pm 0,5$ недели. Данные для исследования получали из диспансерных карт пациенток, историй родов, историй развития новорожденного. Учитывались следующие показатели: анамнез, возраст, вес, прибавка массы тела, течение беременности, состояние фетоплацентарного комплекса, метод и срок родоразрешения, осложнения во время и после родов,

весовые параметры, оценка по шкале Апгар, уровень глюкозы крови и состояние новорожденного.

Данные представлены в виде m (среднее) $\pm \sigma$ (стандартное отклонение). Для сравнения признаков использовался непараметрический метод – критерий χ^2 Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследуемые группы не отличались между собой по возрасту, среднему значению ИМТ, однако ожирение 2-й и 3-й степени достоверно чаще имели пациентки 1-й группы (35,9 %), по сравнению со 2-й группой – 18 % ($p < 0,05$). В 1-й группе обращает на себя внимание относительно более высокий процент отягощенного наследственного анамнеза по сахарному диабету (10 %), во 2-й группе – 3,3 %, но различия оказались незначимыми (табл. 5). По паритету беременности в обеих группах преобладали повторнородящие (64,1 % и 57,4 %).

Таблица 5

Общая характеристика групп¹

Характеристика групп	1-я группа, $n = 39$	2-я группа, $n = 61$
Средний возраст, лет	$31,5 \pm 0,8$	$31,0 \pm 0,7$
ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	$30,7 \pm 1,0$	$28 \pm 1,0$
Повторнородящие	25 (64,1)	35 (57,4)
Ожирение 2, 3-й степени	14 (35,9)	11 (18,0)*
СД у родственников	4 (10,3)	2 (3,3)

Примечание:¹ Данные представлены как среднее арифметическое \pm квадратичное отклонение ($M \pm \sigma$) или n (%); * - $\chi^2 = 4,049$, $p < 0,05$.

В обеих группах приблизительно с одинаковой частотой течение беременности осложнялось хронической фетоплацентарной недостаточностью (30,8 % и 27,9 %), многоводием (18 % и 21,3 %), преэклампсией, гипертензией и отеками с протеинурией (76,8 % и 68,8 %), глюкозурия отмечалась в 7,7 % и 8,3 % соответственно. Гиперплазия плаценты чаще диагностирована у пациенток 1-й группы с ранним выявлением

ГСД – в 15,4 %, а во 2-й группе – в 4,9 %, но достоверной значимости не выявлено (табл. 6).

По результатам обследований уровень глюкозы натощак в I и II триместре был несколько выше в 1-й группе, потребность в инсулинотерапии чаще возникла у пациенток с ранней диагностикой ГСД (15,4 % и 6,5 % соответственно), но статистически значимых различий между признаками не выявлено (табл. 7)

Таблица 6

Течение беременности у пациенток изучаемых групп, n (%)

Осложнения беременности	1-я группа, $n = 39$	2-я группа, $n = 61$
Отеки с протеинурией, без значительной гипертензии (O12.2)	21 (53,8)	30 (49,2)
Вызванная беременностью гипертензия без значительной протеинурии (O13)	7 (17,9)	8 (13,1)
Преэклампсия (O14)	2 (5,1)	4 (6,6)
Хроническая фетоплацентарная недостаточность	12 (30,8)	17 (27,9)
Угроза самопроизвольного выкидыша	5 (12,8)	11 (18,0)
Многоводие	7 (17,9)	13 (21,3)
Гиперплазия плаценты	6 (15,4)	3 (4,9)
Глюкозурия	3 (7,7)	5 (8,2)

Практически все беременные были родоразрешены в срок. Соотношение случаев кесарева сечения, преждевременного излития околоплодных вод, вакуум-экстракции плода, разрывов влагалища 1-й степени в 1-й и 2-й группах были приблизительно равны.

Частота рождения крупных детей (более 90 перцентилей) была статистически значимо выше у рожениц из 1-й группы (51,3 %), по сравнению со 2-й группой – 21,3 % ($p < 0,01$). Асфиксия новорожденных

(легкой степени во всех случаях) встречалась чаще во 2-й группе (27,9 %), но значимых различий с 1-й группой не выявлено (17,9 %). Потребность лечения детей в отделении патологии новорожденных в 1-й группе составила 10,3 %, во 2-й – 8,2 %. 3-я группа здоровья у детей пациенток 1-й группы определена статистически чаще (17,9 %), чем у пациенток 2-й группы (4,9 %). Характеристика родоразрешения пациенток и перинатальные исходы представлены в табл. 8.

Таблица 7

Диагностика и лечение гестационного сахарного диабета в исследуемых группах

Результаты обследования и лечения	1-я группа, n = 39	2-я группа, n = 61
Срок выявления ГСД, недели	18,0 ± 0,7	30,1 ± 0,5
Глюкоза плазмы натощак 1 триместр, ммоль/л, M ± σ	5,3 ± 0,1	4,9 ± 0,1
Глюкоза плазмы натощак 2 триместр, ммоль/л, M ± σ	5,1 ± 0,1	5,2 ± 0,1
Глюкоза плазмы натощак 3 триместр, ммоль/л, M ± σ	5,1 ± 0,2	4,6 ± 0,1
ПГТТ: глюкоза плазмы натощак, ммоль/л, M ± σ, (min-max)	5,1 ± 0,1 (4,2–6,1)	4,9 ± 0,1 (3,7–6,4)
ПГТТ: глюкоза плазмы через 1 ч, ммоль/л, M ± σ, (min-max)	7,9 ± 0,5 (7,2–5,3)	8,5 ± 0,5 (4,2–12,8)
ПГТТ: глюкоза плазмы через 2 ч, ммоль/л, M ± σ, min-max	6,8 ± 0,4 (4,4–10,6)	7,1 ± 0,3 (3,8–13,5)
Потребность в инсулинотерапии, количество пациенток (%)	6 (15,4)	4 (6,6)

Таблица 8

Характеристика родоразрешения и перинатальные исходы¹

Группа	1-я группа, n = 39	2-я группа, n = 61
Срок родов, недель	39,1 ± 0,3	39,2 ± 0,2
Преждевременные роды (до 37 недель)	3 (7,7)	5 (8,2)
Срочные роды	36 (92,3)	56 (91,8)
Преждевременное излитие околоплодных вод	11 (28,2)	14 (23,0)
Кесарево сечение	15 (38,4)	25 (41,0)
Разрыв влагалища 1-й степени	8 (20,5)	14 (23,0)
Вакуум-экстракция плода	3 (7,7)	4 (6,6)
Вес новорожденного, г	3 739,1 ± 84,6	3 528,0 ± 75,1
Вес новорожденного, (< 10 перцентилей), недоношенный	0 (0)	2 (3,3)
Вес новорожденного, (> 90 перцентилей), крупный плод	20 (51,3)	13 (21,3)*
Оценка по шкале Апгар 6–7 баллов на 1-й мин	7 (17,9)	17 (27,9)
Оценка по шкале Апгар 7 баллов на 5-й мин	0 (0)	4 (6,6)
Лечение ребенка в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН)	4 (10,3)	5 (8,2)
Продолжительность лечения ребенка в ОРИТН	3,5 ± 0,5	4 ± 0,7
Лечение ребенка в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей (ОПНИНД)	8 (20,5)	10 (16,4)
Продолжительность лечения ребенка в ОПНИНД	5,2 ± 0,7	6,5 ± 2,0
3-я группа здоровья новорожденного	7 (17,9 %)	3 (4,9 %)**

Примечание:¹ Данные представлены как среднее арифметическое ± квадратичное отклонение (M ± σ) или n (%); * – $\chi^2 = 9,665$, $p < 0,01$; ** – $\chi^2 = 4,488$, $p < 0,05$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ показывает высокую частоту осложнений беременности и перинатальной патологии при гестационном сахарном диабете. Ранняя манифестация заболевания отягощает прогноз. Как видно из результатов проведенного исследования, более раннее выявление ГСД (до 24 недель беременности) характерно для пациенток с ожирением 2–3-й степени, у них статистически значимо чаще рождаются крупные дети. Вероятно, более лучшие показатели

течения беременности и исходы родов во 2-й группе связаны с поздней манифестацией клинических проявлений ГСД.

Прегравидарная подготовка, направленная на нормализацию и снижение массы тела, уменьшение инсулинорезистентности, рациональное ведение беременности и мотивация пациентки на соблюдение рекомендаций по питанию и образу жизни могут способствовать улучшению прогноза течения и исходов беременности у данной группы пациенток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гестационный сахарный диабет. Диагностика, лечение, послеродовое наблюдение. Клинические рекомендации (протокол). М., 2014.
2. Дедов И. И., Краснопольский В. И., Сухих Г. Т. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» // Сахарный диабет. 2012. № 4. С. 4–10.
3. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes // N Engl J Med. 2008. Vol. 358. № 19. P. 1991–2002.
4. Metzger B., Oats J., Coustan D., Hod M. Results of the HAPO study: progress towards a new paradigm for detection & diagnosis of GDM // 5th International Symposium on Diabetes and Pregnancy. Sorrento. 2009. P. 640.
5. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (7-й вып.); под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестакова. М., 2015. 120 с.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Белоцерковцева Лариса Дмитриевна – доктор медицинских наук, профессор, главный врач БУ «Сургутский клинический перинатальный центр», заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: info@surgut-kpc.ru.

Коваленко Людмила Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической и общей патологии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: lvkhome@yandex.ru.

Конченкова Елена Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: een79@yandex.ru.

Кельдасова Манетли Рысмукхамедовна – студентка Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: rkeldasova@mail.ru.

ABOUT AUTHORS

Belotserkovtseva Larisa Dmitrievna – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chief Physician, Surgut Regional Clinical Prenatal Center, Head, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: info@surgut-kpc.ru.

Kovalenko Lyudmila Vasilievna – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Pathological Physiology and General Pathology, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: lvkhome@yandex.ru.

Konchenkova Elena Nikolaevna – PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: een79@yandex.ru.

Keldasova Manetli Rysmukhamedovna – student, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: rkeldasova@mail.ru.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ У БОЛЬНЫХ СПИДОМ НА ОСНОВАНИИ КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ

А. А. Гаус, Н. В. Климова, В. В. Дарвин

Исследование посвящено изучению течения и, как следствие, обоснования выбора тактики лечения острых хирургических заболеваний у 421 пациента (мужчин – 318, женщин – 103) на фоне терминальной стадии ВИЧ-инфекции за период с 2010 по 2016 годы с использованием данных мультиспиральной компьютерной томографии и магниторезонансной томографии в выявлении как местной хирургической, так и общей микст-патологии. Анализируя данные острых хирургических заболеваний у больных с терминальной стадией ВИЧ-инфекции, были определены тактические моменты в лечении этой категории больных.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, острая хирургическая патология, капсула, микст-патология.

ВВЕДЕНИЕ

Терминальные стадии ВИЧ-инфекции характеризуются значительным ростом вирусной нагрузки, снижением Т-лимфоцитов CD4 + от 200 кл/мкл крови до 50 кл/мкл крови и ниже, манифестацией тяжелых, генерализованных оппортунистических инфекций и ВИЧ-ассоциированных опухолей [1–6]. Более чем у 90 % больных СПИДОМ причиной летальных исходов являются вторичные заболевания [7–13]. Поражение внутренних органов у данной категории больных носят тотальный характер (278 больных (65 %)). При этом практически в 100 % случаев наблюдается поражение нескольких областей.

В терминальных стадиях ВИЧ-инфекции оппортунистические заболевания практически всегда развиваются в разных сочетаниях. Они протекают, как правило, с поражением нескольких органов и систем и носят тяжелый прогрессирующий характер, представляя угрозу для жизни зараженного. По мере снижения уровня CD4-клеток патологический процесс принимает необратимое течение: СПИД-индикаторные болезни появляются в различных сочетаниях, даже адекватная терапия не приносит ожидаемого эффекта [14–20].

По литературным данным [14–15; 18; 21–22], в зависимости от преобладающей локализации оппортунистических заболеваний различают легочную, желудочно-кишечную, церебральную, диссеминирован-

ную и недифференцированную формы СПИДа. Мы же считаем, что на фоне критического иммунодефицита зачастую крайне сложно выделить какую-либо преобладающую из микст-патологий.

Острая хирургическая патология у больных СПИДОМ протекает значительно тяжелее из-за наличия критического иммунодефицита и оппортунистических инфекций. Еще большие сложности в лечении этой категории больных возникают при генерализации микст-инфекции и неопластических процессов. В связи с этим не только диагностика хирургических заболеваний у данной категории затруднительна, но и выбор тактики лечения. Основные ошибки в лечении острой хирургической патологии у больных с терминальной стадией ВИЧ-инфекции (22 %) делятся на диагностические и тактические в пред- и послеоперационном периоде [23–25].

Цель работы – определение тактики лечения острой хирургической патологии у больных СПИДОМ с использованием данных высокоинформативных МСКТ и МРТ методов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проанализирован опыт лечения в Сургутской окружной клинической больнице 421 пациента в возрас-

SELECTING SURGICAL TREATMENT OF ACUTE INFECTIONS IN AIDS PATIENTS BASED ON CLINICAL AND DIAGNOSTIC DATA

A. A. Gaus, N. V. Klimova, V. V. Darvin

The paper studies the development of acute surgical diseases in 421 patients (318 males, 103 females) with terminal HIV in 2010 to 2016 and proposes an approach to selecting the appropriate surgical treatment. Multispiral computed tomography (MSCT) and magnetic resonance imaging (MRI) have been used to identify local and general mixed pathologies. Data analysis for the acute surgical disease cases in patients with terminal HIV have enabled to propose the therapeutic approach for such patients.

Keywords: HIV, acute surgical pathology, capsule, mixed pathology.

те от 22 до 52 лет (мужчин – 318, женщин – 103 с острой хирургической патологией на фоне терминальной стадии ВИЧ-инфекции за период с 2010 по 2016 годы.

Всем пациентам выполнялась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) грудной клетки и брюшной полости на аппарате Toshiba Aquilion 64 (Япония) по традиционной методике с болюсным трехфазным усилением. Магниторезонансная томография (МРТ) брюшной полости проводилась 28 пациентам на аппарате Siemens 1,5T Magnetom Essenza (Германия) с болюсным контрастным усилением гепатоспецифическим препаратом примовист. Гепатоспецифическую фазу получали через 25–70 мин после введения препарата в зависимости от степени печеночной недостаточности или наличия гипербилирубинемии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Самая частая нагноительная патология у больных с ВИЧ-инфекцией – септическая пневмония [2; 18]. В исследуемой группе показатель составил – 302 человека (71 %).

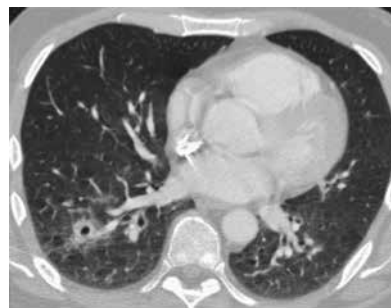
Пациенты с мелкими субплевральными абсцессами легких не нуждались в хирургическом лечении (рис. 1. а, б), особенно если диагностировалась микст-патология легких на фоне генерализации оппортунистических инфекций (диссеминированного туберкулеза, пневмоцистной пневмонии, микоза и т. д.) (рис. 2. а, б) [2; 15; 21].

Однако в случае микст-патологии и генерализации воспалительного процесса легких наблюдался еще и гидроторакс, лечебная тактика требовала наружного дренирования плевральной полости для эвакуации воспалительной жидкости (рис. 3. а, б), а также для ее лабораторного анализа. При рецидиве плеврита – повторная пункция плевральной полости [15].

При наличии 1–2 крупных абсцессов легких у больных с терминальной стадией ВИЧ-инфекции хорошие результаты лечения получали при бронхиальной санации полостей деструкции (рис. 4. а, б) и местном антибактериальном лечении даже при наличии оппортунистических инфекций.



а



б

Рис. 1. а, б. МСКТ органов грудной полости с контрастным болюсным усилением больной К., 35 лет. Множественные мелкие субплевральные абсцессы легких (венозная фаза сканирования)

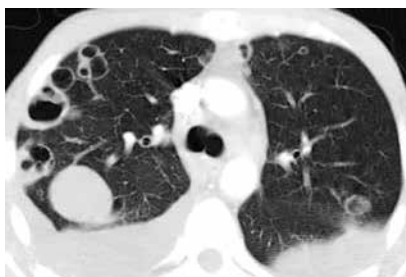


а

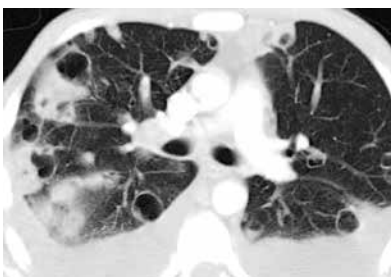


б

Рис. 2. а, б. МСКТ органов грудной полости с контрастным болюсным усилением больного Г., 38 лет. Диссеминированный туберкулез легких (артериальная фаза сканирования)



а



б

Рис. 3. а, б. МСКТ органов грудной полости с контрастным болюсным усилением больного А., 31 год. Микст-патология легких: полисегментарная септическая пневмония (множественные абсцессы) и двусторонний гидроторакс (плеврит) (артериальная фаза сканирования)

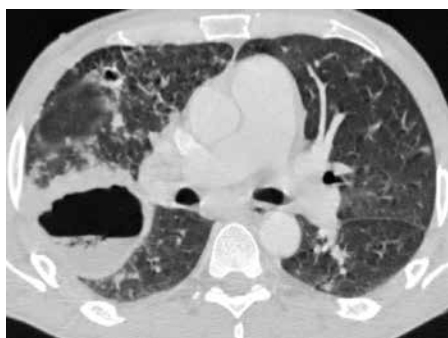
Наружное активное дренирование выполняли при эмпиемах любой локализации у больных этой категории (рис. 5. а, б) вне зависимости от наличия микст-патологии легких [1]. После эвакуации воспалительной жидкости клинико-лабораторные показатели улучшались и эффективность лечения становилась значительно выше. Однако полости эмпиемы ликвидировались крайне сложно. При возникновении рецидивирующих полостей в случае отсутствия генерализованного туберкулеза выполняли торакотомию.

Особой тяжестью у больных с терминальной стадией ВИЧ-инфекции отличались нагноительные процессы средостения [2; 23]. Диагностика этой патологии без использования МСКТ крайне затруднительная.

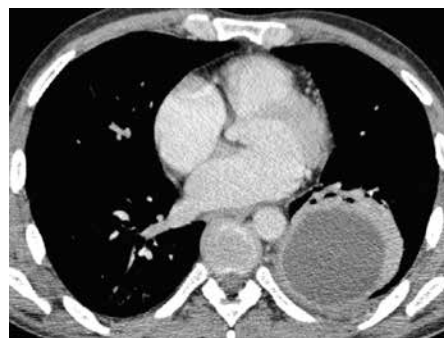
Возможности МСКТ позволяли достоверно оценивать объем, характер и локализацию воспалительного экссудата в средостении, состояние внутригрудных лимфоузлов (рис. 6. а, б). Чувствительность метода составляла 96 %, специфичность – 87 %.

Лечение абсцессов средостения было сугубо хирургическим даже на фоне генерализации оппортунистических инфекций [23]. Раннее дренирование и местная антибактериальная терапия полости деструкции значительно улучшали эффективность лечения.

Возможности МРТ для диагностики патологии печени у больных СПИДом были значительно выше, чем МСКТ, особенно с использованием гепатоспецифического контрастного препарата. Наличие гепатобилиарных свищей при абсцедировании по нашим



а

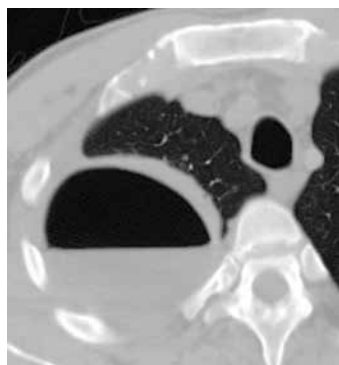


б

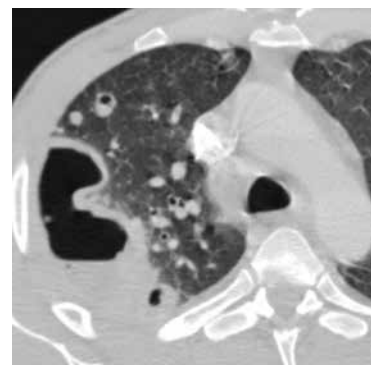
Рис. 4. МСКТ грудной полости с контрастным болюсным усилением;

а – больного В., 29 лет. Абсцесс правого легкого после бронхиальной санации (венозная фаза сканирования);

б – больного К., 32 года. Абсцесс левого легкого до санации (венозная фаза сканирования)



а



б

Рис. 5. МСКТ органов грудной полости с контрастным болюсным усилением;

а – больного Р., 39 лет. Эмпиема плевры справа (венозная фаза сканирования);

б – больного Ч., 30 лет. Эмпиема плевры справа (венозная фаза сканирования)



а



б

Рис. 6. МСКТ средостения с контрастным болюсным усилением;

а – больной В., 33 года. Множественные абсцессы средостения (венозная фаза сканирования);

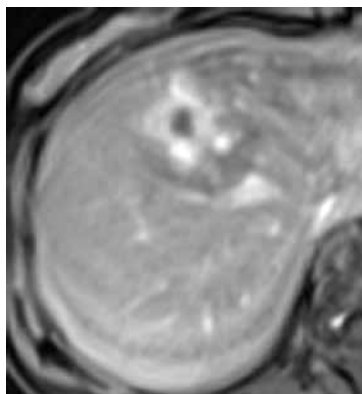
б – больного Х., 45 лет. Крупный абсцесс заднего средостения (отсроченная фаза сканирования)

данным свидетельствует о благоприятном течении нагноительного процесса (рис. 7. а, б). В этом случае хирургическое лечение больным не требовалось, дренирование абсцесса в выносящий проток значительно улучшало клинико-лабораторную картину заболевания и способствовало выздоровлению.

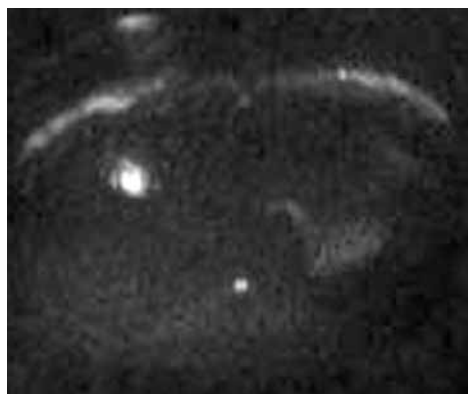
Однако нагноительные процессы в печени у больных с терминальной стадией ВИЧ-инфекции чаще отличались множественностью поражения, а также довольно часто крупными размерами полости деструкции (до 10–15 см) (рис. 8. а, б).

В этом случае, независимо от генерализации оппортунистических инфекций, методом выбора лечения являлся хирургический – наружное дренирование, или при его невозможности – лапаротомия и санация патологического очага.

Абсцессы селезенки у больных с терминальной стадией ВИЧ-инфекции чаще всего являлись «случайными находками» [4; 15], поскольку были «замаскированы» проявлениями генерализованных оппортунистических инфекций и не требовали хирургического лечения. Они визуализировались как мелкие, множе-



а

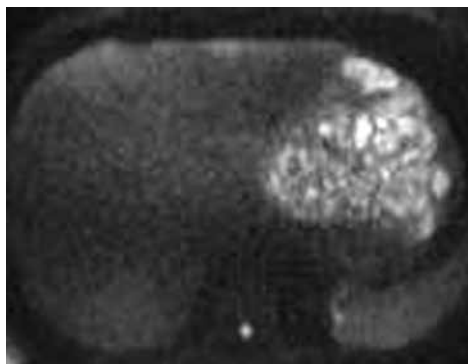


б

Рис. 7. МРТ брюшной полости с контрастным болюсным усилением больной Т., 42 года. Абсцесс S8 печени; а – с контрастным болюсным усилением в отсроченную фазу контрастирования; б – DWI, b = 2 000.



а



б

Рис. 8. а – МСКТ брюшной полости с контрастным болюсным усилением больного Г., 37 лет. Крупный абсцесс правой доли печени (нативная фаза сканирования); б – МРТ брюшной полости Д., 31 год. Крупный абсцесс левой доли (DWI, b = 2 000).



Рис. 9. МСКТ брюшной полости с контрастным болюсным усилением больного Л., 29 лет. Множественные абсцессы селезенки, выраженная гепатоспленомегалия (венозная фаза сканирования)

ственные округлые образования на фоне выраженной спленомегалии (рис. 9). Данной категории пациентов была показана консервативная антибактериальная терапия.

Клиническая картина при абсцессах почек у больных СПИДом отличалась особой тяжестью, обусловленной микст-патологией генерализованных инфекций и деструктивного процесса в почках (рис. 10. а, б), который зачастую приводил к почечной недостаточности. Хирургическое лечение проводилось при отсутствии генерализованных инфекций (туберкулеза, пневмоцистной пневмонии, токсоплазмоза, микоза и т. д.).

Особенно ситуация осложнялась при формировании внеорганного забрюшинного нагноения (рис. 11. а, б). Тяжесть состояния у этих больных была обусловлена сепсисом и явлениями почечной недостаточности. Хирургическое лечение проводилось всем больным после стабилизации состояния. Это были дренирование и санация забрюшинного пространства вне зависимости от наличия генерализованных оппортунистических инфекций.

Наиболее частой острой хирургической патологией брюшной полости и забрюшинного пространства у пациентов с терминальной стадией ВИЧ-инфекции по нашим данным были внеорганные абсцессы



а



б

Рис. 10. а, б. МСКТ брюшной полости с контрастным болюсным усилением больного Д., 33 года. Абсцесс левой почки (венозная фаза сканирования)

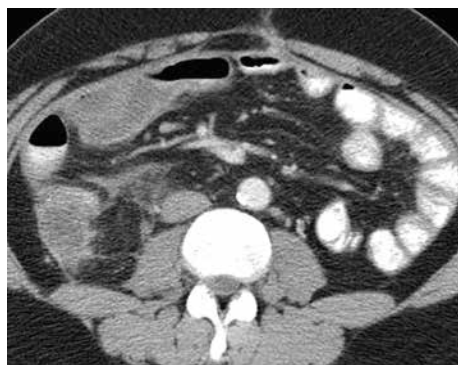


а



б

Рис. 11. а, б. МСКТ брюшной полости с контрастным болюсным усилением больного И., 36 лет. Множественные абсцессы почек. Паранефральные абсцессы (отсроченная фаза сканирования)



а



б

Рис. 12. МСКТ брюшной полости с контрастным болюсным усилением:
а – больного Д., 41 год. Межпечельный абсцесс справа (артериальная фаза сканирования);
б – больной М., 48 лет. Межпечельный абсцесс слева (отсроченная фаза сканирования)

(рис. 12. а, б) (181 человек (43 %)). По данным разных источников абсцессы брюшной полости выявляются в 25–50 % случаев. Диагностика данной патологии была сложна при наличии сопутствующего асцита. Однако использование МСКТ с контрастным болюсным усилением позволяло достоверно выявлять не только топическую локализацию абсцессов, но и их связь со стенкой кишки (свищи).

Клиническая картина абсцессов брюшной полости у больных с терминальной стадией ВИЧ-инфекции зачастую не соответствовала тяжести состояния пациента. При небольших абсцессах (до 1–3 см) этим пациентам требовались малоинвазивные хирургические вмешательства, при крупных (более 3 см в d) – лапароскопии, причем зачастую повторные.

Внеорганные забрюшинные абсцессы встречались реже, чем абсцессы в брюшной полости (рис. 13. а, б). Однако клинически они протекали гораздо тяжелее, поскольку сопровождалась почечной недостаточностью. У данных пациентов практически всегда наблюдались явления сепсиса.

Интраоперационная хирургическая тактика при забрюшинных абсцессах у больных с терминальной стадией ВИЧ-инфекции включала первоначально ликвидацию патологического очага, затем – санацию и дренирование забрюшинного пространства.

Псоас-абсцессы у больных СПИДом были достаточно редкой хирургической патологией, встречались преимущественно у женщин (66 %), не представляли сложностей в диагностике, протекали значительно

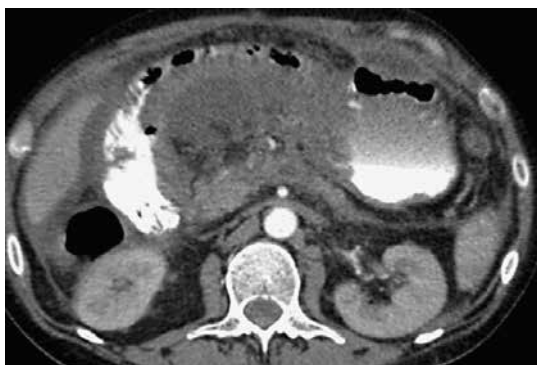


а



б

Рис. 13. МСКТ брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастным болюсным усилением; а – пациента К., 36 лет. Забрюшинный абсцесс справа (венозная фаза сканирования); б – пациента Ч., 38 лет. Забрюшинный абсцесс слева (нативная фаза сканирования)



а



б

Рис. 14. МСКТ брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастным болюсным усилением; а – пациента С., 36 лет. Туберкулезный панкреонекроз (артериальная фаза сканирования); б – пациента Б., 38 лет. Туберкулезный панкреонекроз (венозная фаза сканирования)

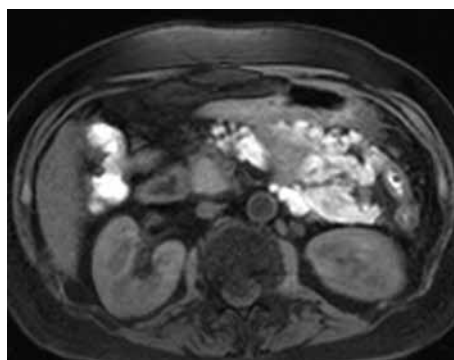


Рис. 15. МРТ брюшной полости пациентки Т., 36 лет. Туберкулезный панкреонекроз (T1ВИ с подавлением сигнала от жира)

легче, чем забрюшинные абсцессы. Интраоперационная тактика лечения была аналогична при абсцессах обоих локализаций.

Панкреонекрозы у больных с терминальной стадией ВИЧ-инфекцией по нашим данным практически всегда туберкулезной этиологии в фазе ее генерализации. Однако протекать данная инфекция может по-разному. При миллиарном некрозе тяжесть состояния была обусловлена практически тотальной деструкцией поджелудочной железы с массивным скоплением воспалительной жидкости как в брюшной полости, так и в виде отдаленных затеков – в малом тазу (рис. 14. а, б). Зачастую у пациентов наблюдались явления сепсиса. Морфологически в брюшной полости выявлялась генерализованная миллиарная паренхиматозная и мезентериальная диссеминация.

Этой категории пациентов требовалось программированная лапаротомия, иногда повторные релапаротомии, активное дренирование и санация брюшной полости.

В случае если туберкулезное воспаление протекало по типу «казеозного некроза», наблюдались признаки «творожистой» деструкции поджелудочной железы (рис. 15).

При токсоплазменном панкреонекрозе определялись мелкие множественные кистозные образования (цисты) в зоне деструкции (рис. 16), при микотическом воспалении поджелудочной железы – микроабсцессы (рис. 17) с незначительными экссудативными изменениями брюшной полости.

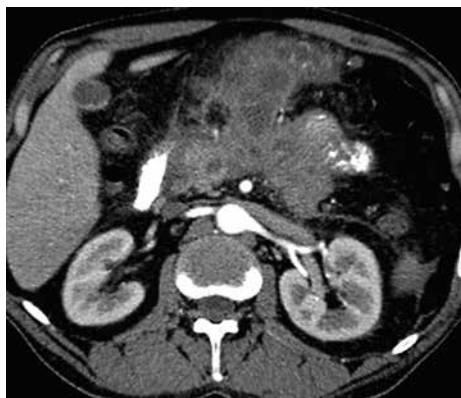
При этих трех видах деструкции поджелудочной железы требовалось дренирование и санация брюшной полости.

Особенно тяжело у больных СПИДом протекали перитониты. При анализе морфологических данных туберкулезная инфекция брюшной полости у той категории больных присутствовала во всех случаях.

У больных с асцит-перитонитом тяжесть состояния была обусловлена выраженными полисерозитом, полиорганной недостаточностью и явлениями сепсиса. Учитывая, что при этой патологии у больных с терминальной стадией ВИЧ-инфекции выявлялось большое количество свободной жидкости в брюшной и грудной полостях (рис. 18, а, б), им требовались программированные релапаротомии и повторные дренирования плевральной полости. Интраоперационная тактика включала ликвидацию патологического очага, санацию и дренирование брюшной полости. Послеоперационная летальность составила 40 %.

Казеозное воспаление брюшной полости у больных с терминальной стадией ВИЧ-инфекции отличалось наличием обширной микст-инфекция в содержимом жидкостных скоплений, биоптатах брюшины, стенки кишки, лимфоузлах (рис. 19, а, б). Зачастую у этой категории больных рентгено-морфологические и лабораторные изменения брюшной полости были более выражены, чем клинические проявления заболевания.

Наличие рецидивирующих перфораций стенки кишки, формирование внутренних кишечных свищей и дополнительных межпетельных скоплений воспалительной жидкости создали необходимость в повторном ушивании свищей ЖКТ, а в тяжелых случаях – в выведении энтеро- либо колостом (12,5 %), санации



а



б

Рис. 16. а, б. МСКТ брюшной полости с контрастным болюсным усилением пациента Ш., 40 лет. Токсоплазменный панкреонекроз, множественные цисты в паренхиме поджелудочной железы и стенке тонкой кишки (артериальная фаза сканирования)

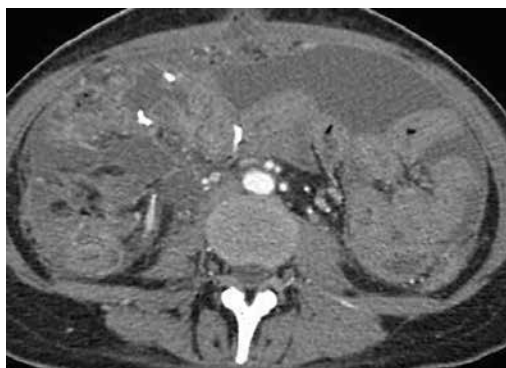


Рис. 17. МСКТ брюшной полости с контрастным болюсным усилением пациента Л., 24 года. Кандидозный панкреонекроз (артериальная фаза сканирования)

и дренировании брюшной полости. Послеоперационная летальность составила 25 %.

У больных СПИДом с микст-патологией брюшной полости явления перитонита были выражены слабо на фоне генерализации опухолевого процесса (лимфомы) и были диагностированы интраоперационно (рис. 20, а, б). Хирургическое вмешательство в этом случае выполнялось экстренно на фоне прорастания

опухолью стенки кишки и развития кишечной непроходимости. Оно заключалось в паллиативном выведении коло- или энтеростом, а также в малоинвазивном дренировании брюшной полости. При морфологическом исследовании микобактерии туберкулеза в брюшине, лимфоузлах, в воспалительной жидкости выявлялись до 20 % случаев.



а



б

Рис. 18. а, б. МСКТ брюшной полости с контрастным болюсным усилением пациента Л., 35 лет. Асцит-перитонит (артериальная фаза сканирования)



а



б

Рис. 19. МСКТ брюшной полости с контрастным болюсным усилением пациента М., 38 лет. Множественные межпетельные скопления воспалительной жидкости. а – артериальная фаза сканирования; б – венозная фаза сканирования



а



б

Рис. 20. а, б. МСКТ брюшной полости с контрастным болюсным усилением пациентки Г., 32 года. Лимфома брюшной полости, небольшое количество свободной жидкости (отсроченная фаза сканирования)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя данные острых хирургических заболеваний у больных с терминальной стадией ВИЧ-инфекции, мы определили тактические моменты в лечении этой категории больных (таб. 1).

Таблица 1

Зависимость тактики первичного, послеоперационного лечения и его эффективности у больных с острой хирургической патологией на фоне терминальной стадии ВИЧ-инфекции

Острая хирургическая патология	Первичная интраоперационная тактика	Послеоперационное лечение
Мелкие абсцессы легких	Не требуется	Адекватная антибактериальная терапия
Крупные единичные абсцессы легких	Бронхиальная санация, местное антибактериальное лечение	Бронхиальная санация, местное антибактериальное лечение
Плевриты	Наружное дренирование и санация	При рецидиве – наружное дренирование и санация
Эмпиемы плевры	Наружное дренирование и санация	Торакотомия (при отсутствии генерализованного туберкулеза)
Абсцессы средостения	Наружное дренирование и санация	Наружное дренирование и санация
Мелкие абсцессы печени (с наличием гепатобилиарного свища)	Не требуется	Адекватная антибактериальная терапия
Крупные абсцессы печени	Наружное дренирование, при невозможности – лапаротомия и санация	Адекватная антибактериальная терапия
Абсцессы селезенки	Не требуется	Адекватная антибактериальная терапия
Внеорганные абсцессы брюшной полости	Лапаротомия с санацией, при значительных размерах (более 3 см)	При необходимости – повторная лапаротомия с санацией
Псоас-абсцессы	Лапаротомия с санацией, при значительных размерах (более 3 см)	При необходимости – повторная лапаротомия с санацией
Тотальные панкреонекрозы	Программированные релапаротомии, дренирование и санация	Программированные релапаротомии, дренирование и санация
Субтотальные панкреонекрозы	Дренирование и санация брюшной полости	Адекватная антибактериальная терапия
Асцит-перитониты	Программированные релапаротомии, дренирование и санация	Программированные релапаротомии, дренирование и санация
Перитониты на фоне рецидивирующих перфораций кишки	Лапаротомия, ушивание перфораций, дренирование и санация	При необходимости релапаротомия, ушивание перфораций, дренирование и санация
Абсцессы почек	Дренирование и санация при отсутствии генерализованных оппортунистических инфекций	Адекватная антибактериальная терапия
Забрюшинные внеорганные абсцессы	Дренирование и санация вне зависимости от наличия генерализованных оппортунистических инфекций	Адекватная антибактериальная терапия
Кишечная непроходимость при лимфомах	Лапаротомия, выведении коло- или энтеростом	Малоинвазивное дренирование брюшной полости

ЛИТЕРАТУРА

1. Crothers K., Thompson B. W. et al. HIV-associated lung infections and complications in the era of combination antiretroviral therapy // *Proc Am Thorac Soc*. 2011. № 8 (3). P. 275–281. doi: 10.1513/pats.201009-059WR.
2. Crothers K., Huang L. Pulmonary complications of immune reconstitution inflammatory syndromes in HIV-infected patients // *Respirology*. 2009. № 14 (4). P. 486–494. doi: 10.1111/j.1440-1843.2008.01468.x.
3. Huang L., Crothers K. HIV-associated opportunistic pneumonias // *Respirology*. 2009. № 14 (4). P. 474–485. doi: 10.1111/j.1440-1843.2009.01534.x.
4. Kwara A., Carter E. J., Rich J. D., Flanigan T. P. Development of opportunistic infections after diagnosis of active tuberculosis in HIV-infected patients // *AIDS Patient Care STDs*. 2004. № 18 (6). P. 341–347.
5. Ruiz-Navarro M. D., Espinosa J. A., Hernández M. J. Effects of HIV status and other variables on the outcome of tuberculosis treatment in Spain // *Arch Bronconeumol*. 2005. № 41 (7). P. 363–370.
6. Белозеров Е. С., Буланьков Ю. И. ВИЧ-инфекция. Элиста : Джангар, 2006. 382 с.
7. Алексеева Л. П. Особенности выявления, клинического течения и лечения больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией : автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 43 с.
8. Бартлетт Дж., Галлант Дж., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. М. : Валент, 2012. 528 с.
9. Покровский В. В., Ладная Н. Н., Соколова Е. В., Буравцова Е. В. ВИЧ-инфекция // *Информ. бюл. М.*, 2009.
10. Ермак Т. Н. Оппортунистические (вторичные) заболевания у больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации: структура, клиническая диагностика, лечение. Ч. 1. Туберкулез. Пневмоцистная пневмония // *Фарматека*. 2010. № 4. С. 54–56.
11. Инфекционные болезни. Под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1047 с.
12. Данцинг И. И., Ивашкина Т. Г., Лодыгин А. В., Алешков А. В., Цинзерлинг В. А. Тяжелое поражение кишечника при генерализованном туберкулезе у больных в стадии СПИДа // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2013. Т. 5. № 3. С. 59–62.
13. Покровский В. В. и др. ВИЧ-инфекция // *Информ. бюл. ФНМЦ ПБ СПИД Роспотребнадзора*. 2012. № 36. 52 с.
14. Зимица В. Н., Кравченко А. В., Зюря Ю. Р., Батыров Ф. А., Попова А. А., Пархоменко Ю. Г. Особенности течения туберкулеза в сочетании с другими вторичными заболеваниями у больных с ВИЧ-инфекцией // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2011. Т. 3. № 3. С. 45–51.
15. Корнилова З. Х., Луконина И. В., Алексеева Л. П. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией // *Туберкулез и легочные заболевания*. 2010. № 3. С. 3–9.
16. Литвинова Н. Г., Кравченко А. В., Шагильдян В. И., Груздев Б. М. Течение туберкулеза и особенности его диагностики у больных ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях заболевания : сб. материалов VIII Рос. съезда фтизиатров. 2007. С. 371–372.
17. Пантелеев А. М., Савина Т. А., Супрун Т. Ю. Внелегочный туберкулез у ВИЧ-инфицированных // *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2007. № 7. С. 16–19.
18. Васильева Т. Е. и др. Легочная патология у больных ВИЧ-инфекцией // *Терапевтический архив*. 2007. Т. 79. № 11. С. 31–35.
19. Батыров Ф. А. Лечебно-диагностическая помощь больным туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в условиях многопрофильной специализированной больницы : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006. 45 с.
20. Бабаева И. Ю., Фролова О. П., Демикова О. В. Рентгенологические особенности диссеминированного туберкулеза легких на поздних стадиях ВИЧ-инфекции // *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2006. № 10. С. 20–25.
21. Самитова Э. Р., Токмалаев, А. К., Ермак. Т. Н. и др. Случай сочетания пневмоцистной пневмонии с диссеминированным туберкулезом легких у больного ВИЧ-инфекцией // *Вестн. РУДН*. 2006. № 1. С. 81–83.
22. Хоффман К., Рокштро Ю. К. Лечение ВИЧ-инфекции. М. : Валент, 2010. 648 с.
23. Блувштейн Г. А., Мозеров С. А., Кулаков А. А. Клинико-морфологические аспекты хирургических ошибок и осложнений у больных ВИЧ/СПИД // *Изв. высш. учеб. заведений. Поволжский регион. Мед. науки*. 2010. № 4 (16). С. 61–72.
24. Савельева Т. В., Трофимова Т. Н., Гинзберг Д. М. Особенности абдоминальной патологии у ВИЧ-инфицированных с клинической картиной «острого живота» – возможности лучевых методов диагностики (МСКТ и МРТ) // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2011. Т. 2. № 3. С. 31–36.
25. Скопин М. С., Батыров Ф. А., Корнилова З. Х. Распространенность туберкулеза органов брюшной полости и особенности его выявления // *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2007. № 1. С. 22–26.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гаус Анна Алексеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии Медицинского института, Сургутский государственный университет, врач-рентгенолог рентгенологического отделения Сургутской окружной клинической больницы; e-mail: gaa_74_78@mail.ru.

Климова Наталья Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии Медицинского института, Сургутский государственный университет, заведующая рентгенологическим отделением Сургутской окружной клинической больницы; e-mail: knv@mail.ru.

Дарвин Владимир Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: e.suhojckova2012@yandex.ru.

ABOUT AUTHORS

Gaus Anna Alexeyevna – PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Hospital Surgery, Medical Institute, Surgut State University, Radiologist, Radiology Department, Surgut Regional Clinical Hospital; e-mail: gaa_74_78@mail.ru.

Klimova Natalya Valerievna – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Hospital Surgery Department, Medical Institute, Surgut State University, Chief Doctor, Radiology Department, Surgut Regional Clinical Hospital; e-mail: knv@mail.ru.

Darvin Vladimir Vasilievich – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Hospital Surgery Department, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: e.suhojckova2012@yandex.ru.

ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ ОБСТРУКЦИИ КИШЕЧНИКА НЕДОНОШЕННЫМ ДЕТЯМ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ

Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко, И. Н. Присуха, К. А. Лизин

Целью исследования явилось изучение результатов ведения недоношенных пациентов с экстремально низкой массой тела при рождении в случаях развития обструкции кишечника на основании разработанного алгоритма лучевого контроля и выбора рациональной хирургической тактики. За два хронологических периода исследования в 2009–2014 гг. (6 лет) и в 2015–2016 гг. (23 месяца) были подвергнуты слепому ретроспективному анализу собственные практические данные наблюдения и лечения двух когорт глубоко недоношенных новорожденных детей (17 и 64 новорожденных), сопоставимых по антропометрическим, клиническим характеристикам, по количеству оперированных больных. Выбор рациональной хирургической тактики во второй группе пациентов позволил снизить летальность у глубоко недоношенных детей в 3,8 раз (с 17,6 % до 3,7 %) и обеспечить условия для возобновления энтерального питания и выхаживания новорожденных.

Ключевые слова: обструкция подвздошной кишки, крайне незрелые младенцы, своевременное оперативное лечение, разгрозочный Т-образный анастомоз (Santulli).

ВВЕДЕНИЕ

В структуре хирургической заболеваемости детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении важное место занимают некротизирующий энтероколит (НЭК) [1–2], ущемленная или невправимая паховая грыжа [3], спонтанная перфорация кишечника [4–6] и обструкция кишечника [5; 7–9]. По начальным клиническим проявлениям с ними схожи нейромышечные заболевания кишечника [5–6], диагностика которых представляет серьезные затруднения как до, так и во время операции. Как правило, клиническая манифестация всех перечисленных состояний начинается со снижения толерантности к пище – нарушается эвакуация пищи из желудка («остаточный» объем с различным по качеству отделяемым из назо-гастрального зонда), появляются вздутие (иногда – болезненность живота), отсутствие стула и газов.

Наиболее проста диагностика осложненного течения паховых грыж, основанная на известных клинических признаках. Ясны и тактические решения:

при ущемленной или невправимой паховой грыже у девочек – показана операция без промедления, у мальчиков – в «малые» сроки ущемления (до 3 часов) – возможно вправление грыжевого содержимого и подготовка к операции, а при безуспешности вправления выполняется экстренное вмешательство. В дифференциальной диагностике с НЭК помогают выявление крови в стуле, лабораторные индикаторы воспаления (лейкопения, тромбоцитопения, сдвиг лейкоцитарной формулы, повышение уровней СРБ, прокальцитонина, 6-интерлейкина, пресепсина, фекального кальпротектина, i-FABP (intestinal-type fatty acid-binding protein)), характерные лучевые признаки (статичная петля, интестинальный пневматоз, инфильтраты в брюшной полости и появление газа в системе воротной вены). Тотчас при установлении диагноза НЭК 2-й ст. и стабильном состоянии пациента экстренное оперативное вмешательство является показанным и своевременным. Спонтанная перфора-

OPTIMIZATION OF SURGICAL AID FOR BOWEL OBSTRUCTION IN PREMATURE INFANTS WITH EXTREMELY LOW BIRTH WEIGHT

L. D. Belotserkovtseva, L. V. Kovalenko, I. N. Priskha, K. A. Lizin

The study objective is the investigation of premature infant care with extremely low birth weight and bowel obstruction with an X-ray monitoring algorithm, and selecting the best surgical aid strategy. The study took place in 2009–2014 (6 years) and 2015–2016 (23 months); a blind retrospective analysis has been performed with the authors' data and the data for two groups of extremely premature newborns (17 and 64 infants), similar in their anthropometric, clinical properties, and the number of surgeries. An optimal surgical strategy choice for the second group has reduced the mortality rate in extremely premature newborns by 80 % (from 17.6 % to 3.7 % and enable enteral feeding and further care).

Keywords: obstruction of the ileum, extremely immature infants, prompt surgery, discharge T-shaped anastomosis (Santulli).

ция кишечника часто связана с грибковой инфекцией и сепсисом, вызванным коагулаз-негативным стафилококком, характерна для глубоко недоношенных младенцев с внутрижелудочковыми кровоизлияниями. Лучевая диагностика безошибочна, оперативное пособие – незамедлительное.

В механизмах развития обструкции кишечника и нейромышечных заболеваний кишечника (или дисплазии) имеют значение: незрелость структур кишечной стенки (мышечных и нервных элементов), ферментативная недостаточность в просвете кишки, снижение мезентериального кровообращения [7–9].

При морфофункциональной незрелости пациента все перечисленные факторы являются способствующими функциональным нарушениям пищеварительной системы, которые разрешаются консервативными лечебными мероприятиями и с которыми проводится дифференциальная диагностика в кратких временных рамках.

В мировой практике в большинстве случаев (от 36–39 до 94 %) консервативные меры (введение в желудок ацетилцистеина, очистительные и гастрографиновые клизмы) достигают терапевтического эффекта [7–9]. Однако в случаях показанного, но запоздалого хирургического лечения возможно развитие тяжелых осложнений, которые будут угрожать жизни ребенка с ЭНМТ.

Цель работы – изучить результаты лечения при обструкции кишечника у недоношенных пациентов с экстремально низкой массой тела на основании разработанного алгоритма лучевого контроля и хирургического лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе БУ ХМАО – Югры «Сургутский клинический перинатальный центр» в отделении неонатальной хирургии. Нами были подвергнуты слепому ретроспективному анализу собственные практические данные наблюдения и лечения глубоко недоношенных новорожденных детей в различные хронологические периоды: в 2009–2014 гг. (6 лет) и в 2015–2016 гг. (23 месяца), сопоставимые по количеству оперированных больных, сходные по антропометрическим и клиническим характеристикам. Дети родились на сроках гестации от 22 до 28 недель ($n = 25$), с массой тела от 550 до 1 100 г ($n = 825$). Беременность былаотягощена в 100 % случаев. Все пациенты имели тяжелые сопутствующие заболевания, из которых наиболее часто диагностировался внутриутробный сепсис (около 80 %). У всех пациентов выполнялись анамнестические, общеклинические, биохимические, лучевые, инструментальные методы диагностики, все пациенты получали полномасштабное комплексное (включая оперативное) лечение.

За шесть лет первого временного периода (с 2009 по 2014 гг.) нами было пролечено 17 глубоко недоношенных пациентов с различными обструкциями на уровне подвздошной кишки. При этом объем оперативного вмешательства был представлен двойной концевой энтеростомией, разгрузочным Т-образным анастомозом с проксимальной энтеростомией по Santulli или ушиванием перфорации подвздошной кишки с санацией брюшной полости.

За период исследования в 2015–2016 гг. было изучено течение обструкции кишечника, осложненной перфорацией кишки, и без развития этого осложне-

ния у 64 новорожденных с ЭНМТ. Во всех случаях при отсутствии перитонита и глубоких нарушений гемодинамики для проведения хирургического лечения использовалась методика создания однорядного разгрузочного Т-образного анастомоза с проксимальной энтеростомией по Santulli.

В 2015–2016 гг. после изучения научной литературы и на основании наблюдения пациентов с обструкцией кишечника в нашем отделении для принятия решения о хирургическом вмешательстве, опережающем перфорацию кишечника, избран и применялся следующий алгоритм лучевого контроля и хирургического лечения на фоне проводимой терапии:

1. У пациентов с низким гестационным возрастом осуществляется ежедневный контроль опорожнения дистальных отделов ободочной кишки, а отсутствие стула в течение 1 суток является показанием к лучевой оценке органов брюшной полости. Визуализация расширенной «неподвижной» подвздошной кишки до размера 11 мм в диаметре и более при лучевой оценке является показанием к операции; подготовка к хирургическому лечению проводится в течение 3–6 часов.

2. При наличии клинического эффекта от консервативного лечения (получение стула) и визуализации при ультразвуковом исследовании (УЗИ) в левых отделах живота нерасширенных петель тонкого кишечника с перистальтикой, а в правых отделах живота – наличие «малоподвижной» кишечной петли расширенной до 9 мм в диаметре с «маятникообразной» локальной перистальтикой с плотным химусным содержимым – принималось решение продолжать консервативное лечение еще 24 часа.

Через 24 часа:

а) при отсутствии стула и газов и при сохранении УЗ характеристик «малоподвижной» петли подвздошной кишки с прогрессированием расширения последней (например, с 9 мм до 11–12 мм в диаметре) принималось решение об оперативном лечении;

б) при сохранении УЗ характеристик «малоподвижной» петли подвздошной кишки без расширения последней, был рекомендован рентгеновский контроль пассажа контрастного вещества по желудочно-кишечному тракту; в случае беспрепятственного пассажа продолжалась консервативная терапия, а при замедлении пассажа с «депонированием» контраста в расширенной подвздошной кишке определялись показания к хирургическому вмешательству.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

За шесть лет первого временного периода (с 2009 по 2014 гг.) нами было пролечено 17 глубоко недоношенных пациентов с различными обструкциями на уровне подвздошной кишки, при этом клиническая ситуация осложнилась перфорацией кишечника у 52,9 % ($n = 9$), а 11,7 % ($n = 2$) детей нуждались в операции по причине безуспешности консервативных мер. В этих случаях вмешательство опережало перфорацию кишечника.

По экстренным показаниям всем выполнялась лапаротомия с ревизией органов брюшной полости и резекцией пораженного участка кишечника. Объем оперативного вмешательства был представлен двойной концевой энтеростомией у 72,7 % ($n = 8$) больных; созданием разгрузочного Т-образного анастомоза с проксимальной энтеростомией по Santulli у 18,1 %

($n = 2$); ушиванием перфорации подвздошной кишки с санацией брюшной полости у 9,2 % ($n = 1$) детей.

На наш взгляд, не очень обнадеживающие результаты лечения за анализируемый период времени были связаны с тем, что обструкция подвздошной кишки у детей, родившихся в ранние гестационные сроки, сопровождалась скудностью клинических проявлений, трудностями и осложнениями терапевтических мероприятий и инструментальных методов обследования и в результате – запоздалым оперативным лечением. На фоне перфорации кишечника развивались гемодинамические нарушения, которые в большинстве случаев препятствовали выполнению наиболее благоприятного варианта оперативного решения – разгрузочного Т-образного анастомоза. Послеоперационный период протекал тяжело во всех случаях. Общая летальность в указанной группе составила 17,6 % ($n = 3$).

За период исследования в 2015–2016 гг. было изучено течение обструкции кишечника, осложненной перфорацией кишки, и без развития этого осложнения – у 64 новорожденных с ЭНМТ. Консервативные мероприятия с использованием разработанного протокола привели к успеху в лечении у 81,2 % ($n = 52$) пациентов. Благодаря внедрению разработанного алгоритма лучевого контроля и хирургического лечения на фоне проводимой терапии значительно снизилось количество хирургических вмешательств, на которые решались по факту развития перфорации кишечника с 81,8 % (за период 2009–2014 гг.) до 16,7 % (за 2015–2016 гг.). При этом количество оперативных пособий, опережающих перфорацию кишечника, увеличилось с 18,2 % (за 2009–2014 гг.) до 83,3 % (за 2015–2016 гг.).

Во всех случаях, в отсутствии перитонита и глубоких нарушений гемодинамики, для проведения хирургического лечения использовалась методика создания одnorядного разгрузочного Т-образного анастомоза с проксимальной энтеростомией по Santulli [10–12]. Преимуществами данного вида хирургического лечения явились: надежная декомпрессия «приводящей» кишки, раннее возобновление энтеральной нагрузки, а с началом функционирования Т-образного анастомоза без дополнительного вмешательства в пассаж пищи включается дистальный отдел желудочно-кишечного тракта. И несмотря на неотвратимость закрытия энтеростомы, срок повторного вмешательства не был ограничен по времени, а техническая задача выполнения этой процедуры была значительно облегчена. Кроме того, по мере полного восстановления пассажа химуса, в том числе по дистальному отделу желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), энтеростома прекращает или значительно снижает свою функцию, что облегчает уход за пациентом и улучшает качество жизни матери и ребенка. При использовании методики создания одnorядного разгрузочного Т-образного анастомоза с проксимальной энтеростомией, в сравнении с пациентами, которым ранее выполнялась двойная концевая эн-

теростомия [10; 12], в послеоперационном периоде у наших больных гораздо реже развивались перистомальные осложнения (парастомический дерматит, эвагинация, рубцовые стриктуры), что показало преимущество данного метода оперативного лечения [13]. Хирургических осложнений в этой группе пациентов не было.

За период исследования в 2015–2016 гг. в течение 23 месяцев, при использовании алгоритма лучевого контроля и рационального хирургического лечения на фоне проводимой терапии у 81,3 % ($n = 52$) «угрожаемых» пациентов удалось добиться успеха консервативными мерами. Хирургическое вмешательство проведено у 18,7 % ($n = 12$) пациентов при безуспешности терапии и прогрессировании обструкции подвздошной кишки, в том числе – в 2 случаях (3,1 %) при развитии осложнения (перфорации).

Таким образом, использование алгоритма лучевого контроля и хирургического лечения на фоне проводимой терапии позволило избежать неоправданного хирургического вмешательства при обструкции подвздошной кишки у большего количества крайне незрелых детей с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта.

Выбор рациональной хирургической тактики помог четко дифференцировать прогрессирование патологии и в большинстве случаев осуществить своевременное (до перфорации кишечника) оперативное пособие: значительно уменьшилось количество хирургических вмешательств, на которые решались по факту развития перфорации кишечника с 81,8 % (за период 2009–2014 гг.) до 16,7 % (за 2015–2016 гг.).

В комплексе всех лечебных мер своевременная и рациональная хирургия предоставила возможность снизить летальность в этой группе пациентов почти в 4 раза (с 17,6 % до 3,7 %) и обеспечить условия для возобновления энтерального питания и выхаживания новорожденных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что разработанный алгоритм лучевого контроля и хирургического лечения на фоне проводимой терапии используется нами в течение последних двух лет, он показал значимую оптимизацию хирургической помощи и обеспечение рационального тактического подхода при развивающейся обструкции подвздошной кишки у крайне незрелых детей, показал снижение летальности в 3,8 раз с 17,6 % (в 2009–2014 гг.) до 3,7 % (в 2015–2016 гг.).

Использование предложенной методики позволит своевременно (до перфорации кишечника) оказывать рациональную оперативную помощь, создать условия для полного энтерального питания, что неосценимо для выхаживания, снизить летальность и улучшить качество жизни матери и ребенка после вынужденного стомирования.

Вопрос о совершенствовании терапии и показаний к операции заслуживает дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pike K., Brocklehurst P., Jones D. et al. Outcomes at 7 years for babies who developed neonatal necrotizing enterocolitis: the ORACLE Children Study // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2012. № 97. P. F318–F322. doi: 10.1136/fetalneonatal-2011-300244.
2. Rees C. M., Hall N. J., Eaton S., Pierro A. Surgical strategies for necrotizing enterocolitis: a survey of practice in the United Kingdom // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2005. № 90. P. F152–F155. doi:10.1136/adf.2004.05186.
3. Antonoff M. B., Kreykes N. S., Saltsman D. A., Acton R. D. American Academy of Pediatrics Section on Surgery hernia survey revisited // J Pediatr Surg. 2005. № 40 (6). P. 1009–1014.
4. Lai S., Yu W., Wallace L., Sigalet D. Intestinal muscularis propria increases in thickness with corrected gestational age and is focally attenuated in patients with isolated intestinal perforations // J Pediatr Surg. 2014. № 49 (1). P. 114–119. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2013.09.045. Epub 2013 Oct 8.
5. Miserez M., Barten S., Geboes K., Naulaers G., Devlieger H., Penninckx F. Surgical therapy and histological abnormalities in functional isolated small bowel obstruction and idiopathic gastrointestinal perforation in the very low birth weight infant // World J Surg. 2003. № 27 (3). P. 350–355. Epub 2003 Feb 27.
6. Oretti C., Bussani R., Janes A., Demarini S. Multiple segmental absence of intestinal musculature presenting as spontaneous isolated perforation in an extremely low-birth-weight infant // J Pediatr Surg. 2010. № 45 (8). P. e25–27. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2010.05.029.
7. Keckler S. J., St Peter S. D., Spilde T. L., Tsao K., Ostlie D. J., Holcomb G. W. 3rd, Snyder C. L. Current significance of meconium plug syndrome // J Pediatr Surg. 2008. № 43 (5). P. 896–898. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2007.12.035.
8. Cuenca A. G., Ali A. S., Kays D. W., Islam S. "Pulling the plug"-management of meconium plug syndrome in neonates // J Surg Res. 2012. № 175.(2). P. e43–6. doi: 10.1016/j.jss.2012.01.29. Epub 2012 Mar 10.
9. Emil S., Nguyen T., Sills J., Padilla G. Meconium Obstruction in Extremely Low-Birth-Weight Neonates: Guidelines for Diagnosis and Management // J Pediatr Surg. 2004. № 39. P. 731–737.
10. Bairov V. G., Amidhonova S. A., Shchegolev N. A., Azizov B. J., Hidirov A. F. Criteria for selection of ways to create an anastomosis in neonates with intestinal obstruction // J Pediatr Surg. 2015. Vol 19. № 1. P. 15–20.
11. Morozov D. A., Filippov Y. V., Goryainov V. F., Turka V. B., Maximov I. N., Napolnikov F. K. Continuous Single row intestinal suture in newborns // J Pediatr Surg. 2004. № 5. P. 18–20.
12. Popov F. B., Nemilova T. K., Karavayeva S. A. Enterostomy emergency abdominal surgery in newborns // J Pediatr Surg. 2004. № 5. P. 20–23.
13. Ionov A. L., Shcherbakova O. V., Sulavko J. P., Makarov S. P. Peristomal complications and care guidelines for intestinal stoma in children // Russian Gazette Pediatric Surgery, Anesthesiology and Intensive Care. 2011. № 2. P. 123–128.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Белоцерковцева Лариса Дмитриевна – доктор медицинских наук, профессор, главный врач БУ «Сургутский клинический перинатальный центр», заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: info@surgut-kpc.ru.

Коваленко Людмила Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патофизиологии и общей патологии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: lvkhome@yandex.ru.

Присуха Игорь Николаевич – заведующий отделением неонатальной хирургии «Сургутский клинический перинатальный центр», врач-детский хирург, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: prisuha_igor@mail.ru.

Лизин Кирилл Александрович – врач-детский хирург отделения неонатальной хирургии «Сургутский клинический перинатальный центр»; e-mail: lizinkirill@mail.ru.

ABOUT AUTHORS

Belotserkovtseva Larisa Dmitrievna – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chief Physician, Surgut Regional Clinical Prenatal Center, Head, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: info@surgut-kpc.ru.

Kovalenko Lyudmila Vasilievna – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Pathological Physiology and General Pathology, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: lvkhome@yandex.ru.

Prisukha Igor Nikolayevich – Head, Neonatal Surgery Department, Surgut Regional Clinical Prenatal Center, pediatric surgeon, doctorate student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: prisuha_igor@mail.ru.

Lizin Kirill Alexandrovich – pediatric surgeon, Neonatal Surgery Department, Surgut Regional Clinical Prenatal Center; e-mail: lizinkirill@mail.ru.

ПРОИЗВОДНЫЕ ВИТАМИНА D В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

Ю. Э. Русак, Е. Н. Ефанова, Е. А. Васильева

Изучена клиническая эффективность и влияние на уровень кальция в крови синтетического аналога витамина D при лечении длительно текущего, распространенного псориаза, имеющего склонность к торпидному течению патологического кожного процесса и резистентностью к проводимой ранее терапии. Под наблюдением находились 18 больных псориазом, у которых отмечался распространенный процесс с поражением более 50 % кожного покрова. Клинический эффект проявился через 7 дней от начала приема препарата в виде уплощения и побледнения папул и бляшек, отсутствия шелушения на поверхности, а спустя 3 недели приема препарата отмечался значительный регресс высыпаний. Показатель общего кальция в крови в ходе и после лечения сохранялся на уровне 1,6 ммоль/л.

Ключевые слова: псориаз, кальцитриол, аналог витамина D, лечение псориаза.

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – хроническое рецидивирующее мультифакторное заболевание кожных покровов, характеризующееся гиперпролиферацией эпидермоцитов и нарушением их дифференцировки. Нередко вовлекаются в процесс придатки кожи и опорно-двигательный аппарат.

Псориаз относится к числу наиболее распространенных заболеваний и встречается у 2–3 % населения развитых стран [1].

Первые упоминания о болезни, похожей на псориаз, встречаются в письменных источниках еще до нашей эры. Впервые клиническую картину псориаза описал английский врач Роберт Виллан в 1808 г. Термин «псориаз» ввел венский дерматолог Фердинанд Гебра в 1841 г.

Несмотря на то, что псориаз описан более 200 лет назад, этиология и патогенез остаются до конца не изученными в наше время. Однако существует ряд научных теорий, позволяющих представить наиболее важные патогенетические особенности псориаза. С учетом современных научных данных особая роль отводится генетическим факторам (описан ряд генов (PSORS), наличие которых предрасполагает к развитию заболевания), в основе которых лежит увеличение скорости пролиферации и значительное нарушение нормальной дифференцировки эпидермальных кератиноцитов с воспалительной реакцией в дерме,

обусловленной изменением иммунного гомеостаза кожи и синтезом провоспалительных цитокинов [2]. Одновременно существуют нейрогенная, вирусная, инфекционно-аллергическая, эндокринная и обменная теории [3].

К числу провоцирующих факторов относят стрессовые ситуации, инфекционные заболевания, злоупотребление алкоголем, прием различных лекарственных средств, травматизация кожи [4].

Несмотря на значительное число исследований и появление новых лекарственных средств, проблема поиска патогенетически обоснованной и рациональной терапии больных псориазом остается одной из наиболее актуальных в современной дерматологии в связи со значительной распространенностью дерматоза, ростом заболеваемости, появлением более тяжелых, нередко инвалидизирующих и торпидных форм заболевания [5–6].

Еще в 30-е годы XX века была доказана эффективность синтетического аналога витамина D при лечении больных псориазом [7]. В последующем интерес к этим препаратам постепенно упал, но к середине 80-х годов вновь появились работы, свидетельствующие об эффективности биологически активных форм витамина D при псориазе. Было доказано, что кальцитриол способен подавлять клеточную пролиферацию и стимулировать дифферен-

APPLICATION OF VITAMIN D DERIVATIVES TO PSORIASIS THERAPY

Yu. E. Rusak, E. N. Efanova, Ye. A. Vasilyeva

The clinical efficiency of synthetic vitamin B substitute and its effects on blood calcium level as applied to the therapy of long-lasting, extensive, torpid psoriasis resistant to previous therapy has been studied. 18 psoriasis patients have been monitored. They have extensive psoriasis affecting over 50 % of the skin. The clinical effect was achieved after 7 days of the medication therapy: the papulas and spots became flat and discolored with no skin flaking; after 3 weeks the eruptions significantly reduced. Total blood calcium during and after the therapy was maintained at 1.6 mmol/l.

Keywords: psoriasis, calcitriol, vitamin D substitute, psoriasis treatment.

цировку эпидермальных кератиноцитов. Реализация этих эффектов происходит за счет сложных биохимических воздействий. Итогом этих исследований явилось появление препарата для наружной терапии – кальцитриола (псоркутана, дайвонекса), который благодаря своей высокой эффективности быстро занял лидирующую позицию и в настоящее время активно применяется в терапии псориаза [8–9].

Одним из преимуществ является его местное воздействие, отсутствие системных эффектов, т. е. кальцитриол обладает низким кальцимическим потенциалом в связи с незначительной способностью всасываться через кожу и быстрой элиминацией из организма, не оказывая влияния на уровень кальция в крови. Вместе с тем, как показали некоторые другие исследования, у больных псориазом, особенно при тяжелых формах и артропатическом псориазе, отмечается снижение уровня кальция в крови. Влиянием на кальциевый обмен ранее объяснялся эффект витамина D у больных псориазом [10]. Эти обстоятельства побудили использовать для лечения больных псориазом препарат кальцитриол «Рокальтрол» для внутреннего применения.

Цель работы – изучение клинической эффективности и влияния на уровень кальция в крови синтетического аналога витамина D при лечении длительно текущего, распространенного псориаза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 18 больных псориазом (14 мужчин и 4 женщины) в возрасте от 36 до 62 лет с давностью заболевания более 10 лет. У всех больных отмечался распространенный процесс с поражением более 50 % кожного покрова. У 4 (22,2 %) пациентов был артропатический псориаз, у 6 (33,3 %) – артралгия. Высыпания носили диффузно-инфильтративный характер у 12 (66,7 %) пациентов, папулезно-бляшечный у 6 (33,3 %) больных. У всех больных отмечалась резистентность к ранее проводимой терапии.

Уровень общего кальция в крови составлял до лечения 1,25–1,5 ммоль/л при норме 2,25–3,0 ммоль/л. Пациентам назначался препарат кальцитриол «Рокальтрол» по 0,25 мкг, перорально по 1 капсуле 2 раза в сутки вне зависимости от приема пищи. Курс лечения составлял 3–4 недели.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

Следует отметить, что положительный эффект терапии проявлялся уже в первые дни лечения. Клинически отмечался значительный регресс, элементы сыпи резко бледнели и уплощались, уменьшались боли в суставах. Далее происходил постепенный регресс высыпаний. В ходе лечения уровень общего кальция в крови не менялся и составлял в среднем 1,25–1,5 ммоль/л.

После 1-го курса лечения стойкую ремиссию удалось получить у 5 (27,8 %) больных; у 10 (55,6 %) пациентов – значительное улучшение, у 3 (16,7 %) – улучшение. Шести больным в процессе лечения кальцитриолом дополнительно назначали селективную фототерапию, что привело к полному регрессу высыпаний после 10–12 процедур.

Переносимость лечения была хорошей, побочных эффектов не отмечалось. Уровень кальция в крови су-

щественно не изменился и после лечения, составляя в среднем 1,25–1,5 ммоль/л.

Клинический пример. Мужчина, 47 лет. Жалобы: на высыпания на коже туловища, верхних конечностей. Считает себя больным более 10 лет, начало заболевания связывает с перенесенной стрессовой ситуацией. Неоднократно получал амбулаторное лечение у дерматовенеролога по месту жительства различными препаратами, как перорально, так и наружно, с временным положительным эффектом. В анамнезе жизни: без особенностей. Объективно: общее состояние удовлетворительное. Со стороны костно-мышечной системы без видимых патологических изменений. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. Артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Стул и диурез без особенностей.

Локальный статус: патологический кожный процесс носит распространенный характер, локализуется на коже туловища, в области разгибательных поверхностей верхних конечностей, на коже кистей. Представлен в виде лентикулярных, нумулярных папул, склонных к слиянию в бляшки до 10,0 см в диаметре, розово-красного цвета, с выраженной инфильтрацией в основании, на поверхности папул и бляшек крупнопластинчатое серебристо-белое шелушение. Ногтевые пластины кистей изменены по типу «наперстка» и «масляного пятна» Периферические лимфатические узлы не увеличены. Дермографизм розовый. Других патологических высыпаний нет (рис. 1, 2).

При обследовании: общий анализ крови: эритроциты – $4,52 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 165 г/л, гематокрит – 49 %, тромбоциты – 288×10^9 /л, лейкоциты – $8,6 \times 10^9$ /л, Э – 1 %, Н – 62 %, Л – 32 %, М – 4 %, Б – 0 %, СОЭ – 5 мм/ч. Биохимический анализ крови: общий белок – 70 г/л, АЛТ – 14 ед./л, АСТ – 29 ед., общий билирубин – 10,07 мкмоль/л, мочевины – 3,4 ммоль/л, креатинин – 63 мкмоль/л, щелочная фосфатаза – 80 ед./л, глюкоза – 4,2 ммоль/л, общий кальций – 1,6 ммоль/л, МРП отрицательная.

Выставлен клинический диагноз: псориаз распространенный папулезно-бляшечный, с поражением ногтевых пластин, прогрессирующая стадия, смешанная форма.

Пациенту назначен препарат кальцитриол «Рокальтрол» по 0,25 мкг перорально по 1 капсуле 2 раза в сутки вне зависимости от приема пищи, курс 21 день (3 недели). Первый клинический эффект проявился через 7 дней от начала приема препарата в виде уплощения и побледнения папул и бляшек, отсутствия шелушения на поверхности. Спустя 3 недели приема препарата отмечался значительный регресс высыпаний (рис. 3, 4).

Общий кальций в крови в ходе и после лечения сохранялся на прежнем уровне 1,6 ммоль/л.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные предварительные данные позволяют рекомендовать терапию кальцитриолом как метод выбора при тяжелых, распространенных формах псориаза, в первую очередь, при поражении суставов.



Рис. 1. Пациент до лечения. Высыпания на тыльной поверхности кистей, изменение ногтевых пластин



Рис. 2. Тот же пациент до лечения. Высыпания в области локтевых суставов



Рис. 3. Пациент после лечения. Высыпания упустились, побледнели



Рис. 4. Тот же пациент после лечения. В области локтевых суставов высыпания регрессировали, на их месте поствоспалительная гиперпигментация

ЛИТЕРАТУРА

1. Скрипкин Ю. К., Бутова Ю. С., Иванова О. Л. Дерматовенерология: национальное руководство. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. 896 с.
2. Азарова В. Н. Генетика псориаза // Рос. журн. кож. и венер. болезней. 2003. № 6. С. 29–33.
3. Довжанский С. И. Пинсон И. Я. Генетические и иммунные факторы в патогенезе псориаза // Рос. журн. кож. и венер. болезней. 2006. № 1. С. 14–19.
4. Кошкин С. В. К вопросу о патогенезе псориаза // Клинич. дерматология и венерология. 2008. № 1. С. 32–35.
5. Арнаутова М. С. Оптимизация терапии больных среднетяжелым и тяжелым псориазом : автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013. 25 с.
6. Владимирова И. С., Монахов К. Н. Возможности повышения эффективности комплексной терапии псориаза // Вестн. дерматологии и венерологии. 2010. № 2. С. 58–63.
7. Родионов А. Н. Кальцитриол новое патогенетическое направление в терапии псориаза // X Вестн. дерматологии. 1998. № 5. С. 14–22.
8. Филимонкова Н. Н., Кашеева Я. В., Чуверова К. А. Клинический эффект последовательного назначения препаратов дайвобет и дайвонекс в комплексной терапии больных псориазом // Вестн. дерматологии и венерологии. 2006. № 6. С. 18–20.
9. Хамаганова И. В., Азарова В. Н., Шекрота А. Г., Арутюнова Е. С. Кальцитриол в лечении псориаза у детей // Рос. мед. журн. 2002. № 2. С. 66.
10. Корсунская И. М., Зеленцова С. Е., Василевская Е. А., Тогоева Л. Т. Препараты кальцитриола в терапии псориаза // Вестн. дерматологии и венерологии. 2007. № 3.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Русак Юрий Эдуардович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных, кожных и венерических болезней Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: profrusak@mail.ru.

Ефанова Елена Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных, кожных и венерических болезней Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: el.efanova2011@yandex.ru.

Васильева Екатерина Александровна – ассистент кафедры инфекционных, кожных и венерических болезней Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: katya-190191@mail.ru.

ABOUT AUTHORS

Rusak Yuri Eduardovich – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Infectious, Skin and Venereal Diseases, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: profrusak@mail.ru.

Efanova Elena Nikolaevna – PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Infectious, Skin and Venereal Diseases, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: el.efanova2011@yandex.ru.

Vasilyeva Yekaterina Aleksandrovna – Assistant Professor, Department of Infectious, Skin and Venereal Diseases, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: katya-0191@mail.ru.

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ТАКТИКА ВЫБОРА ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ГЕНОТИПИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТА ПО CYP2C19 (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

И. А. Урванцева, К. Ю. Батуева, Д. Р. Журавлёва

Целью работы было изучение особенностей лечения пациента, который перенес острый инфаркт миокарда, осложнившийся тромбозом стента после стентирования коронарных сосудов. Генетически детерминированная высокая реактивность тромбоцитов, измеренная в присутствии аденозиндифосфата, является мощным предиктором тромбоза стента у пациентов, получающих клопидогрель после стентирования коронарных сосудов. В результате генотипирования у пациента К. был выявлен генотип CYP2C19*1/*2, клопидогрель был заменен на тикагрелор также в сочетании с аспирином. Через год после повторного стентирования приступы стенокардии не рецидивируют, при контрольной коронарографии стентированные коронарные сосуды проходимы.

Ключевые слова: антиагрегантная терапия, клопидогрель, полиморфизм CYP2C19.

ВВЕДЕНИЕ

Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) на сегодняшний день – один из широко применяемых методов лечения больных с острым коронарным синдромом. В Российской Федерации в 2012 г. число ЧКВ выросло по сравнению с 2011 г. на 13 049 процедур или 20,9 %, и составило 75 378 процедур. Средний по России показатель частоты выполнения ЧКВ в расчете на 1 млн населения в 2012 г. составил 531 [1].

Важно отметить, что несмотря на очевидные успехи применения ЧКВ, данный метод имеет определенные осложнения. Так, среди больных, подвергнутых коронарному стентированию, частота такого жизненно опасного осложнения, как острый или подострый тромбоз стента, по данным международной литературы достигает 1–3 % [2]. При этом частота повторных вмешательств на стентированном коронарном сосуде может достигать 17 % (особенно при имплантации стента без лекарственного покрытия) [3].

С целью уменьшения риска развития сердечно-сосудистых катастроф пациенту после выполнения ЧКВ и стентирования коронарных сосудов необходимо использование антитромбоцитарных препаратов. Одним из основных препаратов для антитромбоцитарной терапии в кардиологии является клопидогрель, использование которого позволяет

снизить частоту тромботических осложнений. Так, клопидогрель применяется у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), включая тех, которым было проведено стентирование коронарной артерии (СКС) при чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ) [4].

В последние годы достигнут значительный прогресс, связанный с появлением новых ингибиторов рецептора к АДФ P2Y₁₂ (prasugrel, ticagrelor), характеризующихся более быстрым началом действия, более выраженным ингибированием тромбоцитов и, возможно, лучшим профилем эффективности по сравнению с клопидогрелем, используемым в стандартной дозировке, но клопидогрель остается препаратом первой линии в силу значительных различий в доступности инновационных ингибиторов P2Y₁₂ в странах Европы. Антитромбоцитарная терапия для оптимизации результатов СКС должна обеспечивать баланс между минимизированным риском тромбоза стентов и риском кровотечения [5].

В настоящее время стало очевидным, что системам транспортеров и биотрансформации присущ генетический полиморфизм, характеризующийся наличием изоформ ферментов с высокой и низкой активностью. Соответственно, имеются генетические

PERSONALIZED DRUG THERAPY BASED ON CYP2C19 GENETIC PROFILING (A CLINICAL CASE)

I. A. Urvantseva, K. Yu. Batuyeva, D. R. Zhuravlyova

The study considers acute myocardial infarction therapy complicated with stent thrombosis after stent angioplasty. Inherent platelet reactivity assessed with adenosinediphosphate is a good predictor of stent thrombosis in patients receiving clopidogrel after stent angioplasty. Genetic profiling has identified CYP2C19*1/*2 genotype in patient K; clopidogrel has been replaced with ticagrelor and aspirin. A year after recurrent stent angioplasty there are no angina attacks; follow-up coronarography shows that the stents in the coronary vessels are open.

Keywords: antiplatelet therapy; clopidogrel; CYP2C19 polymorphism.

особенности, влияющие на фармакологический ответ у конкретного пациента.

В зависимости от состояния этого гена выделяют три группы лиц: гомозиготы (без мутаций), гетерозиготы (мутация в 1-й аллели), лица с мутантным генотипом (мутации в двух аллелях). На основании генотипа *CYP2C19*, можно выделить три основных фенотипа метаболизатора *CYP2C19*: *1/*1 – «быстрый» с нормальной функциональной активностью фермента, *1/*2 – «замедленный» со сниженной функциональной активностью фермента, *2/*2 – «медленный» – значительно сниженная функциональная активность фермента или ее отсутствием. Так называемый «дикий тип» гена *CYP2C19* (*1-я аллель) характеризуется нормальной ферментативной активностью *CYP2C19*. Наиболее распространенным аллельным вариантом *CYP2C19* с утратой функции является аллель *2.

Частота генотипов по *CYP2C19*, соответствующих медленным метаболизаторам в российской популяции, составляет 11,4 %, что сопоставимо с европейскими этническими группами. Однако у российских пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) генотипы *CYP2C19*, связанные с медленным метаболизмом, могут встречаться с частотой до 27,3 %.

Одной из причин неэффективности антитромбоцитарной терапии, манифестирующей тромбозом стента после КС, является изменение активности белков, участвующих в транспорте и метаболизме клопидогрела, в частности, Р-гликопротеина (кодируемого геном *ABCB1*) и белков системы цитохрома P450, особенно, *CYP2C19* [5]. Изменение функциональных свойств белков может быть обусловлено наличием полиморфных вариантов кодирующих их генов. Так, полиморфные варианты *2 и *3 *CYP2C19* ассоциированы со снижением активности фермента и повышением риска тромбозов, что в свою очередь приводит к увеличению риска смерти от сердечно-сосудистых событий на 53 % [6]. Показано, что пациенты – носители хотя бы одного аллеля *CYP2C19**2 имеют более высокую реактивность тромбоцитов после приема клопидогрела, что ассоциируется с плохим клиническим исходом после КС и повышением вероятности тромбоза [7–8].

Цель работы – на основе клинического случая изучить особенности лечения пациента – носителя генотипа *CYP2C19**1/*2, который перенес острый инфаркт миокарда, баллонную ангиопластику с имплантацией и развитием подострого тромбоза стента.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ ведения случая у пациента с острым коронарным синдромом, которому выполнено стентирование коронарной артерии. В Окружном кардиологическом диспансере «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии» (г. Сургут) пациенту выполнена комплексная лабораторная и инструментальная диагностика. С целью определения дальнейшей тактики лечения проведено фармакогенетическое тестирование по определению аллелей ген *CYP2C19*.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Больной К., 49 лет, поступил в ОКД «ЦД и ССХ» в экстренном порядке с жалобами на давящие боли за грудиной, возникшие после подъема по лестнице на 3-й этаж, сопровождающиеся чувством нехватки воздуха. Из анамнеза: вышеописанные боли появились

впервые, с нарастанием интенсивности болевого синдрома в течение 3 часов, в дальнейшем без эффекта от приема нитроглицерина. Ранее отмечает эпизоды повышения артериального давления до 160/90 мм рт. ст., но за медицинской помощью не обращался и медикаментозного лечения по поводу артериальной гипертензии не получал. Из факторов кардиоваскулярного риска: курение (длительно, по 1-й пачке в день); отягощенный наследственный анамнез по ИБС. На момент поступления в стационар бригадой скорой медицинской помощи оказано лечение: аспирин 250 мг и плагрил 300 мг внутрь, морфин 1,0 и гепарин 5 000 ед. внутривенно. В приемном отделении пациенту была выполнена комплексная лабораторная и инструментальная диагностика. По данным ЭКГ зарегистрирован синусовый ритм с ЧСС 85 ударов в минуту, элевация сегмента ST до 3 мм в отведениях I, aVL, V3-V6, что соответствует острому инфаркту миокарда передне-перегородочной, верхушечно-боковой стенок.

По лабораторным методам исследования: тропониновый тест – положительный (Тропонин I – 145 нг/л). Предварительно оценивали эффективность клопидогрела с помощью теста индуцированной агрегации тромбоцитов со стандартными индукторами – АДФ в концентрации 10 мкмоль (результат 6 ОМ).

По совокупности лабораторных и инструментальных методов исследования пациенту был выставлен клинический диагноз: «ИБС. Инфаркт миокарда передне-перегородочной, верхушечной, боковой стенок левого желудочка, острая стадия. Острая сердечная недостаточность I (Killip)». В экстренном порядке выполнено коронароангиографическое исследование, по результатам обнаружена острая тромбоокклюзия проксимальной части передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) левой коронарной артерии (ЛКА). Выполнена баллонная ангиопластика (ТБКА) ПМЖВ с имплантацией стента. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Пациент на 2-е сутки переведен из реанимационного в кардиологическое отделение, где была продолжена в рамках базисного лечения в соответствии с отечественными и международными рекомендациями стандартная антиагрегантная терапия (клексан 0,4 мл п/к 2 раза в сутки, ко-плавикс 100/75 мг 1 раз в сутки, брито-мар 10 мг, спиронолактон 50 мг, беталок зок 50 мг, престариум 2,5 мг, липримар 20 мг внутрь), включающая клопидогрел и аспирин. В течение следующих 2 дней после ТБКА у пациента вновь возникла давящая боль за грудиной, ощущение нехватки воздуха, купирующиеся нитратами. При повторной ЭКГ – подъем сегмента ST в отведениях с V3-V6, нарастание болевого синдрома, не купирующегося наркотическими анальгетиками. Выполнена повторная коронарография: ранее установленный стент был с признаками подострого тромбоза.

Для дальнейшего выбора терапевтической стратегии пациенту проведено фармакогенетическое тестирование по определению аллелей гена *CYP2C19*. Также за период госпитализации пациенту проведена серия исследований оценки эффективности клопидогрела с помощью теста индуцированной агрегации тромбоцитов со стандартными индукторами – АДФ в концентрации 10 мкмоль (при поступлении – результат 6 ОМ, далее в динамике с тенденцией к снижению до 3 ОМ). Через 52 часа после ТБКА со стентированием коронарной артерии на фоне приема двойной антиагрегантной терапии агрегация тромбоцитов составила 8 ОМ (табл. 1).

Исследование агрегации тромбоцитов

Наименование	Ед. изм.	Норма	Дата и время тестирования							
			28.03. 2015 06:30	28.03. 2015 19:55	31.03. 2015 09:31	31.03. 2015 17:51	01.04. 2015 06:35	02.04. 2015 10:06	02.04. 2015 18:14	02.04. 2015 23:34
В цельной крови с АДФ 10 мкмоль	ОМ	6.0–24.0	6.0 (!)	3.0 (!)	8.0	0.0 (!)	0.0 (!)	6.0 (!)	0.0 (!)	0.0 (!)

По заключению фармакогенетического тестирования пациент К. оказался носителем генотипа *CYP2C19*1/*2*. По-видимому, нарушение образования активного метаболита клопидогрела при его стандартном дозировании и явилось причиной неэффективности антиагрегантной терапии, т. е. клинической резистентности к клопидогрелу. Клопидогрел был заменен на тикагрелор также в сочетании с аспирином.

Тромбозы стентов встречаются с частотой 0,46–0,61 % в зависимости от типа стента, а по некоторым данным до 3,6 %. Частота повторных вмешательств на стентированном коронарном сосуде может достигать 16,9 % (при имплантации стента без лекарственного покрытия) [9]. Пациенты после стентирования коронарных сосудов должны как минимум в течение 1 года получать клопидогрел в сочетании с ацетилсалициловой кислотой для профилактики тромбоза стентов и повторных коронарных событий, что доказано в мультицентровых рандомизированных исследованиях CURE, CHARISMA.

Неэффективность клопидогрела принято обозначать термином резистентность к клопидогрелу. При этом различают клиническую и лабораторную резистентность к этому препарату. Клиническая резистентность к клопидогрелу – это состояние, когда у пациента происходит сердечно-сосудистое событие на фоне применения данного препарата. Лабораторная резистентность к клопидогрелу характеризуется состоянием, когда реактивность тромбоцитов недостаточно заблокирована, несмотря на использование данного препарата. Частота лабораторной резистентности к клопидогрелу является очень высокой – до 21–25 % по разным данным. Около 20–40 % пациентов практически не отвечают на лечение или вообще невосприимчивы к препарату [10]. Генетическим фактором резистентности к клопидогрелу является полиморфизм ген *CYP2C19*. Показано, что носители низко функционального аллеля *CYP2C19* (гетерозиготы – пациенты с генотипом *CYP2C19*1/*2* и гомозиготы – пациенты с генотипом *CYP2C19*2/*2*) образуют меньшее количество активного метаболита клопидогрела, что приводит к более слабому антиагрегантному эффекту клопидогрела, и имеют более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, таких как тромбоз стентов и острые коронарные синдромы [11].

Частота генотипов по *CYP2C19*, соответствующих медленным метаболитаторам (генотипы *CYP2C19*1/*2* и *CYP2C19*2/*2*), в российской популяции составляет 11,4 %, что сопоставимо с европейскими этническими группами [5]. Однако у российских пациентов с ИБС генотипы *CYP2C19*, связанные с медленным ме-

таболизмом, могут встречаться с частотой до 27,3 % [5]. Аллель *CYP2C19*3*, носительство которого также ассоциировано с угнетением образования активного метаболита клопидогрела, в российской популяции встречается менее чем в 1 % случаев [9].

В данном клиническом случае стало очевидным, что системам транспортеров и биотрансформации клопидогрела присущ генетический полиморфизм, характеризующийся наличием изоформ ферментов с высокой и низкой активностью. Соответственно, имеются генетические особенности, влияющие на фармакологический ответ у конкретного пациента. Установление этих фармакогенетических особенностей позволило нам индивидуально подойти к выбору как самого лекарственного препарата, так и его дозы у данного пациента, обеспечивая тем самым максимально эффективное и безопасное лечение [12].

В результате генотипирования у пациента К. был выявлен генотип *CYP2C19*1/*2*, клопидогрел был заменен на тикагрелор также в сочетании с аспирином. Через год после повторного стентирования приступы стенокардии не рецидивируют, при контрольной коронарографии стентированные коронарные сосуды проходимы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациента с острой тромбоокклюзией проксимальной части передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии, после проведенной баллонной ангиопластики, имплантации стента и развитием подострого тромбоза стента возникновение осложнения обусловлено не только тяжестью основного заболевания (атеротромбоз), но и недостаточным блокированием реактивности тромбоцитов медикаментозными средствами.

После выявления генотипа *CYP2C19*1/*2* и *CYP2C19*2/*2* пациенту произведен корректный подбор терапии: отменен клопидогрел, который оказался неэффективным в данном случае и назначен тикагрелор (Брилинта), на антиагрегантное действие которого не влияет полиморфизм гена *CYP2C19*.

Таким образом, генотипирование пациентов по *CYP2C19* до назначения стандартной антиагрегантной терапии определяет персонализированную тактику выбора препаратов и позволяет снизить риск тромбоза стентов, особенно у пациентов с высоким риском по данному осложнению.

Выявление генотипа *CYP2C19* и анализ индивидуальных особенностей пациента помогут врачу определиться с тактикой лечения и не допустить рецидива осложнений сердечно-сосудистых заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л. А., Алесян Б. Г. Руководство по рентгенэндоваскулярной хирургии сердца и сосудов. М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 2013. Т. 3.
2. Wijns W., Kolh P., Danchin N. et al. Guidelines on myocardial revascularization // Eur Heart J. 2010. Vol. 31. № 20. P. 2501–2555.
3. Ferguson J. J., Califf R. M., Antman E. M. et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial // JAMA. 2004. № 292. P. 45–54.
4. Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Гинзбург М. Л. и др. Антиагрегантная терапия у больных с высоким риском развития тромботических осложнений: проблема эффективности, безопасности и приверженности // Клиницист. 2001. № 2. С. 72–79.
5. Кнауэр Н. Ю., Лифшиц Г. И., Воронина Е. Н., Коледа И. В., Гуськова Е. В. Информативность генетических маркеров для оптимизации персонализированной терапии клопидогрелем // Кардиология. 2013. № 8. С. 72–75.
6. Mega J. L., Simon T., Collet J. P., Anderson J. L., Antman E. M., Bliden K. et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis // JAMA. 2010. № 304 (16) P. 1821–1830.
7. Harmsze A. M., van Werkum J. W., ten Berg J. M., Zwart B., Bouman H. J., Breet N. J. et al. CYP2C19*2 and CYP2C9*3 alleles are associated with stent thrombosis: a case—control study // Eur Heart J. 2010. № 31 (24). P. 3046.
8. Sibbing D., Stegheer J., Latz W., Koch W., Mehilli J., Dörrler K. et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention // Eur Heart J. 2009. № 30 (8). P. 916–22.
9. Грацианский Н. А. Некоторые методы оценки функции тромбоцитов при лечении клопидогрелем и связь их результатов с ишемическими событиями и кровотечениями. URL: <http://athero.ru/Genes.pdf> (дата обращения: 23.11.2013).
10. Айнетинова Д. Х., Удовиченко А. Е., Сулимов В. А. Резистентность к антиагрегантным препаратам у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2008. № 2. С. 23–29.
11. Сычев Д. А. Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в клинической практике // Качественная клиническая практика. 2011. № 1. С. 4–10.
12. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions // JACC. 2011. Vol. 58. № 24. P. e44–122.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Urvantseva, Irina Alexandrovna – PhD (Medicine), Head, Department of Cardiology, Medical Institute, Surgut State University.

Batuyeva Kristina Yuryevna – cardiologist, Regional Cardiology Clinic, Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery, Surgut, doctorate student, Department of Cardiology, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: tatyanakomyagina@mail.ru.

Zhuravlyova Diana Revanovna – cardiologist, Regional Cardiology Clinic, Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery, Surgut; e-mail: dianna-cool@bk.ru.

ABOUT AUTHORS

Urvantseva, Irina Alexandrovna – PhD (Medicine), Head, Department of Cardiology, Medical Institute, Surgut State University.

Batuyeva Kristina Yuryevna – cardiologist, Regional Cardiology Clinic, Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery, Surgut, doctorate student, Department of Cardiology, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: tatyanakomyagina@mail.ru.

Zhuravlyova Diana Revanovna – cardiologist, Regional Cardiology Clinic, Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery, Surgut; e-mail: dianna-cool@bk.ru.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ БАЗИС «ТРИЕДИНСТВА» СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА ГЕМОСТАЗА И ТРОМБОФИЛИИ

К. В. Мазайшвили, Ю. М. Стойко, Т. В. Хлевцова, В. Д. Семкин, В. А. Ангелова, А. А. Зоркин, А. В. Цыплящук

Целью данной статьи стало изучение данных современной литературы, касающихся врожденных генетических систем антикоагуляции, прокоагуляции и фибринолиза, способствующих развитию тромбозов у человека. Авторы рассматривают тромбофилию как один из эволюционно закрепленных признаков. Большое значение имеет «порог тромбообразования». Система гемостаза в статье представлена комплексом из трех блоков биохимических факторов, участвующих в тромбообразовании. Тромбофилии разделены на «сильные», «умеренные» и «мягкие». Обоснована необходимость создания и описаны принципы работы виртуальной клиники «СТОПТРОМБ».

Ключевые слова: тромбоз, тромбофилия, генетика, гемостаз, клиника «СТОПТРОМБ».

ВВЕДЕНИЕ

Проблема предупреждения венозных тромбозов и ретромбозов выросла и обострилась буквально на наших глазах [1]. Связано это и с изменением образа жизни на все более и более «сидячий», и с «эпидемией» избыточного веса в развитых странах, и с тем, что последнее десятилетие сделало высокотравматичные хирургические вмешательства (особенно с использованием искусственного кровообращения, трансплантации органов, эндопротезирования суставов и т. п.), по-сути дела, ежедневной рутиной.

На этом фоне растет процент всех хронических заболеваний, но, прежде всего, сердечно-сосудистой системы. Рост этот заставляет искать новые, более надежные способы ранней диагностики и выявления факторов риска их развития. Поскольку большая часть заболеваний сердечно-сосудистой системы манифестирует через тромбоз (артериальный или венозный), вполне закономерно и ожидаемо, что поиск факторов риска подобрался к части генома, ответственной за гемостаз.

За последнее десятилетие медицинская генетика так решительно продвинулась вперед, что нарушилось взаимопонимание между лабораторией и клиникой. На таком фоне неизбежно появилось много злоупотреблений. С одной стороны, лаборатории желают заработать на медико-генетическом консультирова-

нии и предлагают клиницистам якобы простые ответы на вопросы о причинах тромбозов/ретромбозов у конкретного пациента. С другой – сами клиницисты, желая выглядеть более компетентными в глазах коллег и пациентов, все активнее назначают «генетику на тромбофилию», не всегда понимая при этом, что данное исследование реально дает конкретному больному [2–3]. К счастью, такого рода квазидиагностика в своем большинстве никак не влияет на последующее лечение, однако бывают и врачи «перестраховщики», назначающие на основе результатов генетического тестирования избыточное, лишнее и потому вредное лечение [4].

Цель работы – изучение данных современной литературы, касающихся врожденных генетических систем антикоагуляции, прокоагуляции и фибринолиза, способствующих развитию тромбозов у человека, и обоснование необходимости создания виртуальной клиники «СТОПТРОМБ».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

«Семейную» тромбофилию описали еще в 1960-х годах [5]. Она была ассоциирована с низким уровнем антитромбина у членов одной семьи. С тех пор обнаружено порядка 250 вариантов генов, ассоциированных с дефицитом антитромбина [6]. И это совершенно

THE GENETICS OF THROMBOPHILIA: THE TRINITY OF THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL HEMOSTASIS COMPLEX

K. V. Mazayshvili, Yu. M. Stoyko, T. V. Khlevtova, V. D. Semkin, V. A. Angelova, A. A. Zorkin, A. V. Tsypliyashchyk

The study objective is the investigation of modern references concerning congenital genetic systems anticoagulation, procoagulation and fibrinolysis that contribute to the development of thrombosis in humans. The authors consider thrombophilia as one of the evolutionarily inherited characters. The three components of biochemical factors involved in clotting are represented. Thrombophilia is divided into «strong», «moderate» and «mild». The paper also covers the rationale and basic principles of the STOPTHROMB virtual clinic.

Keywords: thrombosis, thrombophilia, diagnosis, genetics, genome, hemostasis, STOPTHROMB clinic.

нормально, такая изменчивость обусловлена эволюционно и прослеживается у всех факторов свертываемости. Индивидуальная комбинация генов обуславливает разный порог заболевания у разных людей (как и при любых других мультифакторных заболеваниях). При превышении некоей меры воздействия внешней (или внутренней) среды тромбозы скорее возникают

у того, кто имеет более низкий порог для их образования (рис. 1). Любая стрессовая ситуация всегда приводит к ситуационной тромбофилии [7]. У людей с генетически обусловленным низким порогом тромбоз происходит там, где локально сходятся все компоненты части триады Вирхова. Чаще всего это бывает в венах нижних конечностей.

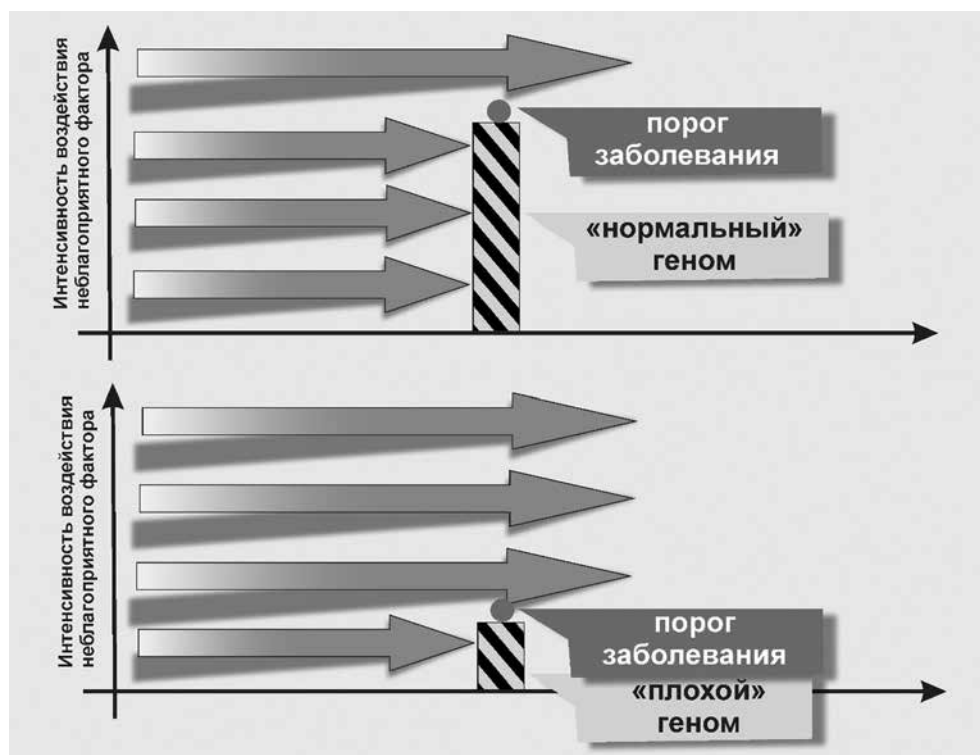


Рис. 1. Порог возникновения болезни при различном генетическом фоне

В последних Российских клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнениях, утвержденных в 2015 г. [1], не сформулировано определение тромбофилий. Там лишь указывается, что вероятность венозного тромбоза увеличивается, если у больного имеется врожденная или приобретенная тромбофилия. И это, с нашей точки зрения, правильно, так как тромбофилия не является самостоятельной нозологической формой и, соответственно, не имеет четких диагностических критериев. На сегодняшний день вполне достаточно определить тромбофилию как наследственно (или приобретенно) обусловленный низкий порог к тромбообразованию.

Если стать на точку зрения эволюционизма, то открывается весьма интересная картина возникновения тромбофилий у людей. Система гемостаза вообще и тромбообразования в частности имела важное значение в естественном отборе у всех наших предков. Но человек имеет особенно выраженную и редкую для животного мира внутривидовую агрессию. По сути, вся наша история – это история войн и конфликтов. Человечество таким образом непрерывно селекционирует себя на протяжении последних, как минимум, 150 тысяч лет. С «запасом» надежный гемостаз при ранениях и травмах чрезвычайно важен для выживания и нет ничего удивительного в том, что он эволюционно закрепился в геноме людей. Раз так, то никого не должна смущать врожденная повышенная склонность к тромбообразованию у вида homo

sapiens. Эволюционный процесс так устроен, что победителем остается тот, кто не просто выжил, но и оставил после себя больше потомства. Что происходит с индивидуумом после выхода из репродуктивного возраста для эволюции вида не имеет значения. Поэтому за возможность передать свои гены потомкам человечество платит тромбозами у лиц более зрелого возраста.

Как и любой фактор, лежащий в векторе эволюции, система гемостаза у человеческого рода имеет значительную изменчивость структурных (и функциональных) единиц. Несомненно, что в этом многообразии случайным образом формируется непрерывный ряд людей с разной склонностью к тромбообразованию: от смертельной тромбофилии с одной стороны, до такой же смертельной гемофилии – с другой. Все остальное человечество распределено между этими крайними группами. Мы же для практического удобства разделяем этот непрерывный ряд на две большие когорты людей: с низким порогом тромбообразования (с высоким риском заболевания) и с высоким порогом (или низким риском) (рис. 1). Вторая группа не входит в предмет рассмотрения в этой статье, но на первую группу стоит обратить более пристальное внимание. Внутри этой группы мы пользуемся разделением тромбофилий, предложенное J. A. Heit, 2007 [8], по «силе» влияния на риск тромбозов. Три группы наследственных тромбофилий представлены на рис. 2. Каждого больного с тромбозом, который находится у нас под наблюдением, мы относим к одной из этих

трех групп. Такое разделение мало поможет прогнозировать развитие тромбоза у конкретного человека, тем не менее оно позволяет точно знать, кто находится в группе риска. Такого человека мы наблюдаем, настойчиво требуя соблюдать определенные рекомендации. Если не давать неблагоприятным воздействиям перехлестывать через порог, то с большей долей вероятности мы сможем уберечь такого человека от тромбозов/ретромбозов.

У всех факторов (которые являются белками), участвующих в тромбообразовании, есть гены, отвечаю-

щие за их синтез. Очень сложную систему гемостаза можно упростить и наглядно представить, как комплекс из трех блоков биохимических факторов, участвующие в тромбообразовании:

- 1) факторы антикоагулянты;
- 2) факторы прокоагулянты;
- 3) факторы фибринолиза.

Такое «триединство» факторов выделяет весь структурно-функциональный комплекс гемостаза и позволяет «разнести» по тем же трем группам гены, ответственные за их синтез (рис. 3).



Рис. 2. Три группы врожденных форм тромбофилии, разделенные по интенсивности влияния наследуемого фактора на риск тромбообразования [8]

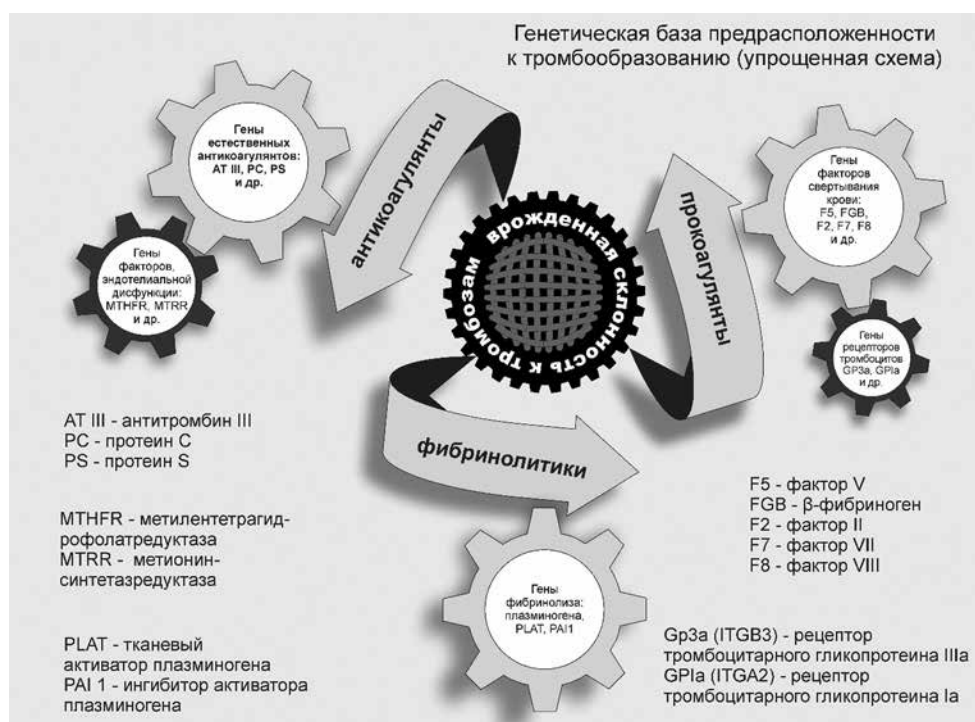


Рис. 3. Генетический базис «триединства» структурно-функционального комплекса гемостаза

К блоку естественных антикоагулянтов относятся:

1. Антитромбин III (АТ III). Это самый мощный естественный антикоагулянт, ингибирующий, наряду с тромбином еще несколько факторов свертывания – активированные факторы IX, X, XI и XII. Дефицит АТ III в общей популяции выявляют в 0,02–0,17 % случаев, среди больных тромбозами и ТЭЛА – в 0,5–4,9 % [9–12]. В семьях с наследственным дефицитом АТ III тромботические осложнения возникают у 50 % «кровных» родственников. Пик тромбозов при этом состоянии приходится на возраст 15–35 лет. В целом риск тромбозов, обусловленных дефицитом АТ III, превышает таковой при дефиците протеинов С, S и APC-резистентности. Гомозиготный дефицит АТ III несовместим с жизнью [13].

Как и при дефиците других белков-антикоагулянтов, описаны количественный (I) и качественный (II) типы дефицита АТ III. I тип характеризуется снижением общего количества и функциональной активности АТ III, как правило, до 70 %. При II типе отмечается нормальный уровень АТ III при сниженной его функциональной активности. Этот тип встречается у 0,03–0,04 % людей и в гетерозиготном состоянии не ассоциируется с высоким риском тромбоза [11].

2. Протеин С. Основной функцией протеина С является ингибирование активированных факторов свертывания V и VIII после взаимодействия с тромбином. Кофактором ингибирования является протеин S. У пациентов старше 40 лет, страдающих венозным тромбозом и/или тромбозомболическими осложнениями, тот или иной полиморфизм гена протеина С выявляется примерно в 50 % [14–15]. Наследование врожденного дефицита протеина С происходит ауто-сомно-доминантно. Мутации в генах могут реализовываться в виде двух фенотипов: сниженный синтез (тип I), когда снижается абсолютное содержание вещества в крови, и нарушенный синтез (тип II), при котором снижена его функциональная активность [9].

3. Протеин S. Действует как естественный анти-тромботический фактор. Играет важную роль как в механизмах, связанных с активированным протеином С, так и в механизмах, с ним не связанных [16]. Наследственный дефицит протеина S встречается у 0,5 % людей в общей популяции (в Европе) и 2–12 % пациентов с венозными тромбозами [16–17]. Наследственный дефицит протеина S могут вызвать более 200 мутаций генов, ассоциированных с ним [17–18].

К блоку естественных прокоагулянтов относятся все факторы свертывания крови. С ними ассоциировано достаточно много наследственно обусловленных тромбофилических состояний. В клинической практике имеют значения следующие факторы:

1. Фактор V (FV). Активированная форма фактора V (FVa) выступает в качестве кофактора для преобразования протромбина в тромбин активированным фактором X. Активация фактора V (FVa) осуществляется тромбином в присутствии ионов кальция, а его инактивация происходит под действием активированного протеина С. Лейденская мутация в гене фактора V (FV Leiden) заключается в замене гуанина на аденин в позиции 1691 (G1691A), что приводит к замене аргинина на глутамин в позиции 506 (Arg506Gln) аминокислотной последовательности белка. В результате этой мутации образуется вариант фактора V (FV Leiden), устойчивый к расщеплению под действием активированного протеина С и сохраняющий таким

образом свою активность. Это состояние получило название «АПС-резистентность» (т. е. резистентность к активированному протеину С). Установлено, что частота АПС-резистентности достаточно высока как у пациентов с ВТЭ (20–60 %), так и в группе здорового населения (5–10 %) [19–21].

Гетерозиготное носительство Лейденского варианта V фактора встречается примерно у 3 % людей в европейской популяции и связано примерно с 5-кратным увеличением риска венозного тромбоза [22]. Но крайне высокий риск развития тромбозов (по разным данным до 80 раз) имеют гомозиготные носители данной мутации [23].

2. Фактор I (фибриноген) – это субстрат, из которого под действием протеолитического фермента тромбина возникают нити фибрина – основа тромба. Фибриноген является одним из наиболее крупных гликопротеинов плазмы крови. Он состоит из трех пар неодинаковых полипептидных цепей (Aa, Bb и s), которые кодируются тремя отдельными генами [24]. Повышенный уровень фибриногена является значимым предиктором тромбозов [25–26].

3. Фактор II (протромбин). Синтез его происходит в печени и зависит от витамина К. Активированный тромбин преобразует фибриноген в фибрин с дальнейшим образованием сгустка крови, стимулирует агрегацию тромбоцитов и активирует факторы свертывания V, VII, VIII, XI и XIII. Тромбин также ингибирует коагуляцию путем активации протеина С [27–28]. Мутация гена протромбина G20210A выявляется у 2–4 % здоровых людей и у 6–8 % больных с венозным тромбозом [28].

В этот же блок «прокоагулянтов» мы внесли факторы, вызывающие эндотелиальную дисфункцию и опосредованно через нее усиливающие склонность к тромбообразованию.

Гипергомоцистеинемия – один из доказанных факторов риска развития тромбозов [14; 29]. Гомоцистеин – токсичный продукт метаболизма метионина – незаменимой аминокислоты, поступающей в организм с пищей. В норме он не накапливается в организме, благодаря ферментам, которые превращают его обратно в метионин в присутствии витаминов группы В. Мутации в генах, кодирующих эти ферменты, приводят к гипергомоцистеинемии. Гомоцистеин влияет на все механизмы гемостаза, усиливая как сосудисто-тромбоцитарный, так и плазменный компоненты. Частота выявления гипергомоцистеинемии в общей популяции составляет 5 % [1]. Примерно у 50 % больных с го-моцистеинурией эпизод тромбоза глубоких вен возникает в возрасте до 30 лет [29]. Чтобы оценить, имеется ли у пациента врожденная аномалия ферментов, снижающих уровень гомоцистеина в крови, проводится исследование двух генов:

1. Ген MTR влияет на структуру и функцию фермента метионинсинтазы, который при участии ко-фактора витамина B12 принимает участие в реакциях фолатного цикла. Генетические нарушения приводят к повышению уровня гомоцистеина и понижению уровня S-аденозилметионина, что является определяющим фактором для развития некоторых видов акушерской патологии, а также повышенным риском тромбообразования [30–31].

2. Ген MTRR является геном, детерминирующим работу фермента метионинсинтаза-редуктазы, который участвует в нескольких реакциях метилирования

фолатного цикла, в том числе определяет эффективность обратного превращения гомоцистеина в метионин. Этот ген имеет определяющее значение в переводе метионинсинтазы в активную форму [30–31].

Третий блок структурно-функционального комплекса гемостаза – факторы фибринолиза:

1. Тканевой активатор плазминогена (PLAT). Основной его функцией является трансформация плазминогена в плазмин, ответственный за естественный тромболизис. При наличии мутации в его гене происходит значительное снижение выработки PLAT, что сопровождается снижением активности системы фибринолиза, повышением риска тромбозов [6; 15]

2. Ингибитор активатора плазминогена (PAI-1) – мутация, в структуре гена, его кодирующего, приводит к повышению активности этого фермента. В этом случае снижается эффективность функционирования системы фибринолиза, сопровождающаяся повышенным риском тромбообразования как в венозной, так и в артериальной системе [6; 15].

Кроме перечисленных, несомненно имеются дополнительные факторы, входящие в указанные блоки. Их число все время увеличивается за счет открытия новых биохимических факторов тромбофилий и выявления неизвестных ранее мутаций в генах уже описанных и изученных. Мы их сознательно не стали включать в данный перечень, так как они имеют недостаточную доказательную базу относительно их влияния на развитие тромбофилических состояний.

Большинство авторов указывают [1; 8; 32], что тромбофилию у пациента следует подозревать, если имеется:

- семейный анамнез – наличие тромбозов у ближайших родственников;
- повторные выкидыши;
- возникновение тромбозов в стандартных для обычных людей ситуациях: длительных авиаперелетах, приеме противозачаточных средств, мелких травмах;
- возникновение тромбозов без видимых причин, особенно в молодом возрасте;
- сочетание артериальных и венозных тромбозов;
- тромбозы необычной локализации (бассейн верхней поллой вены, мезентериальные вены).

Подозревать тромбофилию – это одно, а проводить генетические исследования у каждого – нечто другое. Далеко не всем больным рекомендуется выполнять генетические исследования [2–3]. Так Российские клинические рекомендации по профилактике и лечению венозных тромбоэмболических осложнений предлагают осуществлять поиск врожденных тромбофилий у молодых больных (в возрасте до 50 лет), особенно в случаях, когда не удалось найти факторы, непосредственно спровоцировавшие заболевание; при возникновении венозных тромбозов во время приема пероральных контрацептивов, гормональной заместительной терапии или беременности; при

рецидивирующих тромбозах [1]. Иными словами, на сегодняшний день отсутствуют четкие критерии, когда и кому следует выполнять генетическое тестирование. Зачастую это приводит к указанным выше ситуациям, когда генетические исследования назначаются как дань моде, а результаты их оцениваются врачами исходя из собственных отрывочных знаний или исключительно на основе заключения врача-генетика. При этом и рекомендации больному делаются соответствующие [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Парадокс, но современное информационное изобилие мешает практическому врачу разбираться в конкретной клинической ситуации. Чтобы облегчить эту задачу мы создали виртуальную клинику «СТОПТРОМБ», которая представляет собой коллектив врачей-генетиков и флебологов, совместно консультирующих как пациентов, так и их лечащих врачей через специальный интернет-сервис. Такой тандем генетиков и клиницистов позволяет врачам, особенно находящимся в удалении от крупных научных центров получать надежную «руку помощи» в режиме online. В группу врачей виртуальной клиники вошли сотрудники Сургутского государственного университета, Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова (г. Москва), Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого (г. Москва), группы флебологических центров «Антирефлюкс», ряда частных клиник и исследовательских фирм. Виртуальная клиника представляет собой базу данных о больных, которая агрегирует в себе анамнестические и катamnестические данные, результаты обследований (в том числе исследования генома) и лечения. База позволяет отслеживать пациентов в течение длительного времени, фактически – пожизненно. По мере накопления материала она станет инструментом проведения когортных исследований – длительных наблюдений за людьми, которые компроментированы в отношении венозных тромбозов. В данный момент идет набор материала, который через определенное время поможет установить критерии – кому и когда следует назначать генетическое тестирование. Далее каждый больной может быть отнесен к одной из трех групп с разными порогами к тромбообразованию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании изучения анамнеза и катamnеза массива базы данных для каждой из трех групп обследованных из каждого блока биохимических факторов, участвующих в тромбообразовании, станет возможным установить соответствующие им режимы диспансерного наблюдения. Мы надеемся, что это будет началом того, что называется персонифицированной медициной во флебологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Российские клинические рекомендации по профилактике и лечению венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) // Флебология. 2015. Т. 9. № 2. С. 4–52.
2. Middeldorp S. Is thrombophilia testing useful? // Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011. Vol. 2011. P. 150–155.
3. Orth M., Schlatterer K. Pros and cons of thrombophilia testing // LaboratoriumsMedizin. 2013. Vol. 37. № 2. P. 117–124.
4. Favaloro E. J. The utility of thrombophilia testing // Clin Chem Lab Med. 2014. Vol. 52. № 4. P. 495–497.
5. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia // Thromb Diath Haemorrh. 1965. Vol. 13. P. 516–530.
6. Khan S., Dickerman J. D. Hereditary thrombophilia // Thromb. 2006. Vol. 4. № 1. P. 15.
7. Selye H. Stress without distress // Society, stress, and disease. 1987. Vol. 5. P. 257–262.
8. Heit J. A. Thrombophilia: common questions on laboratory assessment and management // Hematology. 2007. Vol. 2007. № 1. P. 127–135.
9. De Stefano V., Finazzi G., Mannucci P. M. Inherited Thrombophilia: Pathogenesis, Clinical Syndromes, and Management // Blood. 1996. Vol. 87. № 9. P. 3531–3544.
10. Melissari E., Monte G., Lindo V. S., Pemberton K. D., Wilson N. V., Edmondson R., Das S. Congenital thrombophilia among patients with venous thromboembolism // Blood Coagul Fibrinolysis. 1992. Vol. 3. № 6. P. 749–758.
11. Picard V., Nowak-Göttl U., Biron-Andreani C., Fouassier M., Frere C., Goualt-Heilman M., de Maistre E., Regina S., Rugeri L., Ternisien C., Trichet C., Vergnes C., Aiach M., Alhenc-Gelas M. Molecular bases of antithrombin deficiency: twenty-two novel mutations in the antithrombin gene // Hum Mutat. 2006. Vol. 27. № 6. P. 600.
12. Tosetto A., Frezzato M., Rodeghiero F. Prevalence and risk factors of non-fatal venous thromboembolism in the active population of the VITA Project // Thromb Haemost. 2003. Vol. 1. № 8. P. 1724–1729.
13. Khor B., Van Cott E. M. Laboratory tests for antithrombin deficiency // Am J Hematol. 2010. Vol. 85. № 12. P. 947–950.
14. Rosendaal F. R. Venous thrombosis: a multicausal disease // Lancet. 1999. Vol. 353. № 9159. P. 1167–1173.
15. Сушкевич Г. Н. Патологические системы гемостаза и принципы их коррекции при тромбофилиях различного генеза. Кубань ; Краснодар : Совет, 2010. 240 с.
16. Marlar R. A., Gausman J. N. Protein S abnormalities: A diagnostic nightmare // Am J Hematol. 2011. Vol. 86. № 5. P. 418–421.
17. De Frutos P. G., Fuentes-Prior P., Hurtado B., Sala N. Molecular basis of protein S deficiency // Thromb Haemost. 2007. Vol. 98. № 3. P. 543–556.
18. Pintao M. C., Ribeiro D. D., Bezemer I. D., Garcia A. A., De Visser M. C., Doggen C. J. M., Lijfering W. M., Reitsma P. H., Rosendaal F. R. Protein S levels and the risk of venous thrombosis: results from the MEGA case-control study // Thromb Haemost. 2015. Vol. 122. № 18. P. 3210–3220.
19. Griffin J. H., Evatt B., Wideman C., Fernández J. A. Anticoagulant protein C pathway defective in majority of thrombophilic patients // Blood. 1993. Vol. 82. № 7. P. 1989–1993.
20. Koster T., Vandenbroucke J., Rosendaal F., de Ronde H., Briët E., Bertina R. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study // Lancet. 1993. Vol. 342. № 8886–8887. P. 1503–1506.
21. Svensson P. J., Dahlbäck B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis // N Engl J Med. 1994. Vol. 330. № 8. P. 517–522.
22. Rosendaal F. R., Reitsma P. H. Genetics of venous thrombosis // Thromb. Haemost. 2009. Vol. 7. № 1. P. 301–304.
23. Rosendaal F. R., Koster T., Vandenbroucke J. P., Reitsma P. H. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance) // Blood. 1995. Vol. 85. № 6. P. 1504–1508.
24. Зубаиров Д. М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. Казань : Фен, 2000. 364 с.
25. de Visser M. C. H., van Minkelen R., van Marion V., den Heijer M., Eikenboom J., Vos H. L., Slagboom P. E., Houwing-Duistermaat J. J., Rosendaal F. R., Bertina R. M. Genome-wide linkage scan in affected sibling pairs identifies novel susceptibility region for venous thromboembolism: Genetics in familial thrombosis study // Thromb Haemost. 2013. Vol. 11. № 8. P. 1474–1484.
26. Hassouna H. I. Thrombophilia and hypercoagulability // Med Princ Pract. 2009. Vol. 18. № 6. P. 429–440.
27. Duga S., Salomon O. Congenital Factor XI Deficiency: an Update // Semin Thromb Hemost. 2013 № 39 (6) P. 621–631.
28. Simone B. et al. Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of Factor V Leiden, Prothrombin 20210A and Methylenetetrahydrofolate reductase C677T: a meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls // Eur J Epidemiol. 2013. Vol. 8. № 28. P. 621–647.
29. Den Heijer M. et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis // N Engl J Med. 1996. Vol. 334. № 12. P. 759–762.
30. Karmadonova N. A., Shilova A. N., Kozyreva V. S., Subbotovskaya A. I., Klevanets J. E., Karpenko A. A. Association of folate metabolism gene polymorphisms and pulmonary embolism: A case-control study of West-Siberian population // Thromb. Res. 2015. Vol. 135. № 5. P. 788–795.
31. Nazki F. H., Sameer A. S., Ganaie B. A. Folate: Metabolism, genes, polymorphisms and the associated diseases // Gene. 2014. Vol. 533. № 1. P. 11–20.
32. Middeldorp S. Evidence-based approach to thrombophilia testing // Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 2011. Vol. 31. № 3. P. 275–281.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мазайшвили Константин Витальевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии Медицинского института, Сургутский государственный университет, научный руководитель Флебологического центра «Антирефлюкс», г. Москва; e-mail: nmspl322@gmail.com.

Стойко Юрий Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой хирургии с курсом травматологии, ортопедии и эндокринной хирургии, главный хирург Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ, г. Москва; e-mail: ystoyko@mail.ru.

Хлевцова Татьяна Валерьевна – кандидат медицинских наук, врач сердечно-сосудистый хирург, флеболог, главный врач Флебологического центра «Антирефлюкс», г. Москва; флеболог в Консультативно-диагностическом центре «Арбатский» Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ, г. Москва; e-mail: doc_htv@mail.ru.

Семкин Василий Дмитриевич – хирург-флеболог Флебологического центра «Антирефлюкс», г. Москва; e-mail: vasiliiy-med@mail.ru.

Ангелова Виктория Александровна – хирург-флеболог Флебологического центра «Антирефлюкс», г. Москва; e-mail: vika.pushkarskaya@gmail.com.

Зорькин Алексей Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: az_99@mail.ru.

Цыплящук Александра Владимировна – кандидат медицинских наук, врач сердечно-сосудистый хирург, флеболог, заведующая флебологическим отделением в Консультативно-диагностическом центре «Арбатский» Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ, г. Москва; e-mail: vascul@yandex.ru.

ABOUT AUTHORS

Mazayshvili Konstantin Vitalyevich – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Department of Faculty Surgery, Medical Institute, Surgut State University, Director for Research, Antireflux Medical Center, Moscow; e-mail: nmspl322@gmail.com.

Stoyko Yuri Michaylovich – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head, Department of Surgery, Chief Surgeon, Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow; e-mail: ystoyko@mail.ru.

Khlevtova Tatyana Valeryevna – PhD (Medicine), vascular surgeon, phlebologist, Director, Antireflux Medical Center, Moscow, Phlebologist, Arbatsky Medical Center, Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow; e-mail: doc_htv@mail.ru.

Semkin Vasiliiy Dmitrievich – vascular surgeon, phlebologist, Antireflux Medical Center, Moscow; e-mail: vasiliiy-med@mail.ru.

Angelova Viktoria Alexandrovna – vascular surgeon, Phlebologist, Antireflux Medical Center, Moscow; e-mail: vika.pushkarskaya@gmail.com.

Zorkin Alexey Aleksandrovich – PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Faculty Surgery, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: az_99@mail.ru.

Tsyplyashchyk Alexandra Vladimirovna – PhD (Medicine), vascular surgeon, phlebologist, Head, Department of Phlebology, Arbatsky Medical Center, Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow; e-mail: vascul@yandex.ru.

ВОЗМОЖНОСТИ БЕСКОНТРАСТНЫХ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДИК В ВЫЯВЛЕНИИ ОБЫЗВЕЩВЛЕНИЙ СОННЫХ АРТЕРИЙ

Д. А. Лежнев, К. В. Кушнир, М. С. Стародубцева

Представлен ретроспективный анализ изображений наиболее часто применяемых рентгенологических методик исследования нижней зоны лица, с целью определения их диагностической значимости в выявлении обызвествлений сонных артерий у пациентов старше 55 лет (средний возраст 65,8 лет), что должно стать перспективным скрининговым направлением, которое поможет снизить риск развития цереброваскулярных осложнений атеросклероза.

Ключевые слова: обызвествления сонных артерий, ортопантомография, рентгенография шейного отдела позвоночника, конусно-лучевая компьютерная томография, мультиспиральная компьютерная томография.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из значимых проблем современного здравоохранения являются нарушения мозгового кровообращения. Они являются третьей ведущей причиной смертности в развитых странах и наиболее частой причиной смертности среди всех неврологических патологий. Заболеваемость инсультом составляет 160 на 100 000 населения в год, при этом 40 % выживших становятся инвалидами и еще 10 % нуждаются в постоянном уходе [1]. Причиной 20–25 % всех инсультов является атеросклероз общей сонной артерии и экстракраниальных отделов внутренней сонной артерии [2].

Мониторинг атеросклеротического поражения сонных артерий играет важную роль в прогнозировании возникновения цереброваскулярных нарушений [3]. При наличии неврологической клиники «золотым стандартом» диагностики атеросклероза сонных артерий признаны дуплексная сонография, КТ- и МРТ-ангиография, а при выборе хирургического лечения – прямая ангиография [1].

Согласно современным патоморфологическим данным атерома образуется во внутренней оболочке артерии, результатом чего является окклюзия ее просвета. Стенозирующие атеросклеротические поражения имеют склонность к изъязвлениям с образованием пристеночных тромбов и их последующей кальцификацией [7]. Многочисленные исследования показывают, что кальциноз сонных артерий значительно по-

вышает риск развития ишемического инсульта [1–3]. По результатам морфологических исследований кальциноз различной степени выраженности встречается в 48,1 % аутопсий больных старше 55 лет без неврологической клиники в анамнезе и до 72,3 % у пациентов, перенесших нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу [2].

Таким образом, поиск простой, неинвазивной, надежной и экономически эффективной технологии, которая может использоваться в мониторинге атеросклеротических поражений сонных артерий в массовом масштабе, является актуальным направлением современной лучевой диагностики.

Цель работы – определение диагностической значимости основных бесконтрастных рентгенологических методик (ортопантомографии, рентгенографии органов грудной клетки, рентгенографии шейного отдела позвоночника, конусно-лучевой компьютерной томографии нижней зоны лица, мультиспиральной компьютерной томографии шеи) в выявлении кальцинатов сонных артерий (КСА).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основе работы лежит ретроспективный анализ результатов лучевого исследования 1 000 пациентов старше 55 лет, 200 из которых была выполнена цифровая ортопантомография (ОПТГ), 200 – рентгенография органов грудной клетки (РОГК), 200 – рентгенография

THE CAPABILITY OF CONVENTIONAL RADIOLOGICAL METHODS FOR IDENTIFICATION OF CAROTID ARTERIES CALCIFICATIONS

D. A. Lezhnev, K. V. Kushnir, M. S. Starodubtseva

A retrospective analysis of the wide-spread X-ray images of the lower face zone examination is presented in order to study its ability to detect carotid artery calcifications in patients over 55 years old (mean age: 65.8 years). It should become a promising screening trend which will help reducing the risk of atherosclerotic cerebrovascular complications.

Keywords: carotid artery calcifications, X-ray of cervical spine, chest X-ray, cone-beam computed tomography, multislice computed tomography.

шейного отдела позвоночника (РШОП), 200 – конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ) нижней зоны лица и 200 – мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) шеи. Средний возраст пациентов

составил 65,8 лет (табл. 1). Изображения независимо интерпретировались двумя квалифицированными рентгенологами.

Таблица 1

Распределение пациентов по возрасту

Возраст пациентов (лет)	ОПТГ	РОГК	РШОП	КЛКТ	МСКТ
55–59	62	35	29	86	42
60–64	64	42	54	57	48
65–69	32	47	49	31	39
70–74	18	39	42	6	46
75 и старше	24	37	26	20	25
Средний возраст	64,5 ± 8,0	67,2 ± 10,2	66,7 ± 10,3	62,4 ± 6,8	68,4 ± 12,4

ОПТГ выполнялись на аппарате «Strato 2000 D» (VillaSistemiMedicali, Италия) (напряжение 66 кВ, сила тока 5 мА, время сканирования 14,6 с).

КЛКТ производилось на томографе «I-CAT» (ImagingSciencesInternationalInc., США) (поле сканирования 130 мм, напряжение 20 кВ, сила тока 18 мА, время сканирования 20 с, размер вокселя 0,3 мм).

МСКТ осуществлялась на аппарате «Aquilion 64» (Toshiba, Япония) в костном режиме (толщина среза 2,5 мм, напряжение 120 кВ, экспозиция 100 мАс/скан).

РОГК и РШОП выполнялась на универсальном рентгеновском аппарате «AxiomLuminosdRF» («Siemens», Германия) в задне-передней проекции.

Эффективная дозовая нагрузка составила 0,003 мЗв при ОПТГ, 0,023 мЗв при РОГК, 0,008 мЗв при РШОП, 0,06–0,07 мЗв при КЛКТ, 0,6–0,8 мЗв при МСКТ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Рентгенологически обызвещенная атеросклеротическая бляшка может иметь вид округлой или неправильной формы гетерогенного рентгеноконтрастного объекта, одно- или двухстороннего. Эти бляшки чаще округлые при небольших размерах (около 100 пикселей) и чаще линейные или прямоугольные при больших размерах (более 500 пикселей). Они обычно располагаются на 2 см кзади и кверху от угла нижней челюсти, примерно на уровне нижнего края 3-го

шейного позвонка (между 3-м и 4-м шейными позвонками) на протяжении 1,5–2,5 см рядом с подъязычной костью [3–4; 6].

При всех примененных методиках КСА выявлялись в виде линейных, кольцевидных и крошечковидных теней в проекции артерий (табл. 2, рис. 2, 3, 4). Обызвещения в проекции сонных артерий были выявлены у 130 пациентов.

Для оценки степени КСА использовался полуколичественный метод: класс 0 – без видимой кальцификации; 1-й класс – небольшие пятна или одиночные линейные обызвещения; 2-й класс – одиночные или множественные массивные кальцификации; 3-й класс – конгломераты кальцификатов [4].

Наиболее часто КСА определялись при МСКТ (32,0 %), с максимумом (13,5 %) при 2-м классе выраженности. Схожая закономерность проявилась и при КЛКТ, хотя общая выявляемость КСА была ниже (12,5 %), что связано с меньшей зоной визуализации – краниальнее от третьего шейного позвонка.

При других рентгенологических методиках обызвещения сонных артерий отмечались значительно реже, что связано с низким контрастным разрешением. Косвенным доказательством этого может служить более частая визуализация КСА 3-го класса выраженности. Кроме того, на низкую выявляемость КСА при ОПТГ и РОГК влияла ограниченная область исследования.

Таблица 2

Выявляемость КСА при рентгенологических методиках

Методика	ОПТГ n = 200	РОГК n = 200	РШОП n = 200	КЛКТ n = 200	МСКТ n = 200
Выявлены КСА n (%)	12 (6,0)	14 (7,0)	15 (7,5)	25 (12,5)	64 (32,0)
1-й класс	2 (1,0)	3 (1,5)	3 (1,5)	8 (4,0)	19 (9,5)
2-й класс	3 (1,5)	5 (2,5)	49 (2,0)	12 (6,0)	27 (13,6)
3-й класс	7 (3,5)	6 (3,0)	8 (4,0)	5 (2,5)	18 (9,0)

Очевидно, что диагностическая значимость изученных рентгеновских методик несопоставима из-за визуализации разных сегментов наружной и внутренней сонных артерий. Как видно на представленной схеме КТ-ангиографии сонных артерий (рис. 1), на правильно позиционированных ОПТГ и КЛКТ не отображаются отделы сонных артерий каудальнее третьего шейного позвонка (уровень бифуркации общей сонной артерии), а на РОГК – краниальнее седьмого шейного позвонка (начальные отделы общей сонной артерии). Таким образом, только при РШОП и МСКТ визуализируются все экстракраниальные сегменты сонных артерий.



Рис. 1. МСКТ – ангиография. 3-D реконструкция сонных артерий

Убедительная дифференциальная диагностика КСА и других обызвествлений и окостенений в мягких тканях шеи оказалась возможной только при анализе мультипланарной реконструкции, доступной при КЛКТ и МСКТ. Сложность в дифференциации сонных артерий вызвана вариабельностью анатомии как общей, так и внутренней сонных артерий. Кроме основных четырех типов отхождения общей сонной артерии выделяют 38 нередко встречающихся вариантов [5]. Общая сонная артерия обычно делится на внутреннюю и наружную сонные артерии на уровне щитовидного хряща, но бифуркация может располагаться на 5 см выше или ниже этого уровня. Определенные трудности вызывают изгибы и петли удлинённых внутренних сонных артерий, которые встречаются у 35 % пациентов старше 55 лет [1].

При анализе распределения выраженности КСА в зависимости от возраста (табл. 3), отмечается увеличение частоты выявления КСА у более пожилых пациентов с максимумом в группе 70–74 года. Причина резкого снижения всех показателей в группе 76–79 лет объясняется, вероятно, смертью и глубокой инвалидизацией пациентов этого возраста при наличии КСА.

Таблица 3

Выраженность КСА в зависимости от возраста (n = 130)

Возраст, лет	1-й класс	2-й класс	3-й класс
55–59	4 (3,1 %)	3 (2,3 %)	0 (0 %)
60–64	6 (4,6 %)	6 (4,6 %)	5 (3,8 %)
65–69	15 (11,5 %)	9 (7,0 %)	7 (5,4 %)
70–74	18 (13,9 %)	22 (17,0 %)	12 (9,2 %)
75–79	6 (4,6 %)	11 (8,4 %)	6 (4,6 %)
Всего	49 (37,7 %)	51 (39,2 %)	30 (23,1 %)



а

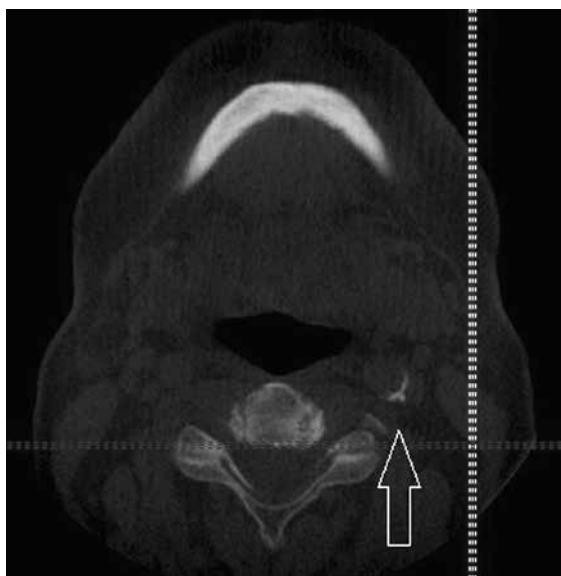


б

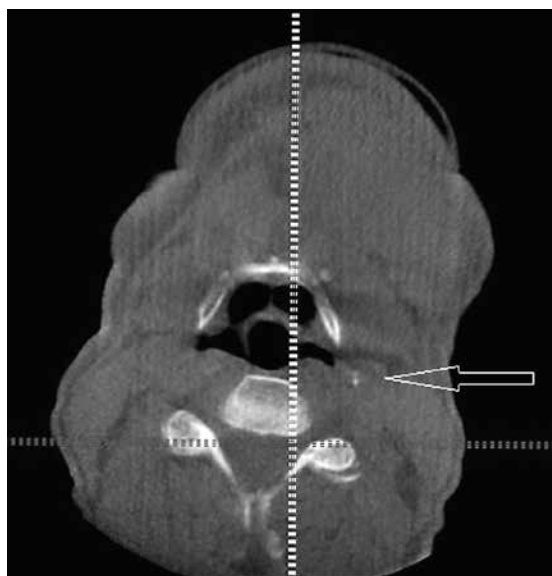
Рис. 2. МСКТ, аксиальная плоскость. КСА с обеих сторон (стрелки с тонкими контурами) и обызвествление нижнего констриктора глотки (стрелка с толстым ободком); а – уровень 3–4 шейных позвонков, б – уровень 4–5 шейных позвонков

При анализе рентгенологических протоколов проведенных исследований, было отмечено, что врачи ограничиваются подробным описанием изменений исследуемых органов и систем, не акцентируя внимание на обызвествления в видимых мягких тка-

нях. Из общей выборки наблюдений в 26,5 % случаев было необходимо назначить ультразвуковую доплерографию сосудов шеи для определения степени стеноза сонных артерий и проведения адекватного лечения.



а



б

Рис. 3. КЛКТ, аксиальная плоскость. Обызвествление общей сонной артерии слева (стрелки); а – уровень 3–4 шейных позвонков, б – уровень 4–5 шейных позвонков



Рис. 4. ОПТГ. Обызвествления в возможной проекции сонных артерий с обеих сторон (стрелки)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

КСА выявляются в виде крошковидных и линейных кальцинатов при всех традиционных рентгенологических методиках. Убедительная дифференциальная диагностика КСА и других обызвествлений и окостенений в мягких тканях шеи возможна только при анализе мультипланарных реконструкций, доступных при КЛКТ и МСКТ.

Определяется увеличение частоты и выраженности выявления КСА у более пожилых пациентов с максимумом в группе 70–74 года.

Пристальное внимание врача на наличие кальцинатов в мягких тканях шеи при лучевом исследовании нижней зоны лица может помочь в выявлении пациентов с обызвествлениями сонных артерий, что позволит снизить риск развития цереброваскулярных осложнений атеросклероза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brott Th. G., Halperin J. L., Abbara S. et al. Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease // *Circulation*. 2011. Vol. 124. P. 54–130.
2. Tarkin J. M., Dweck M. R., Evans N. R., Takx R. A. P., Brown A. J., Tawakol A., Fayad Z. A., Rudd J. H. F. Imaging Atherosclerosis // *Circulation Research*. 2016. Vol. 2. P. 750–770.
3. Bhat V., Prasad T. N., Ananthalakshmi S., Karthik G. A., Cherian G., Dayananda Y. Clinical and radiological evaluation of atherosclerotic changes in carotid and coronary arteries in asymptomatic and clinically symptomatic individuals as a tool for pre-symptomatic diagnosis of cardiovascular disease // *Indian J Med Res*. 2016. Vol. 143. № 2. P. 197–204.
4. Hashimoto H., Iijima K., Hashimoto M., Son B. K., Ota H., Ogawa S., Eto M., Akishita M., Ouchi Y. Validity and usefulness of aortic arch calcification in chest X-ray // *J Atheroscler Thromb*. 2009. Vol. 16. P. 256–264.
5. Layton K. F., Kallmes D. F., Cloft H. J. et al. Bovine aortic arch variant in humans: clarification of a common misnomer // *Am J Neuroradiol*. 2006. Vol. 27. P. 1541–1542.
6. Стулин И. Д., Васильев А. Ю., Белоусов Ю. Б., Мусин Р. С., Громов А. И., Лежнев Д. А. и др. Лучевая диагностика атеросклероза сонных артерий : учеб. пособие. М. : МГМСУ им. А. И. Евдокимова, 2015. 21 с.
7. MacDonald D. et al. Diagnosis and management of calcified carotid artery atheroma: dental perspectives // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012. Vol. 114. № 4. P. 533–547.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лежнев Дмитрий Анатольевич – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой лучевой диагностики, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России; e-mail: lezhnevdm@mail.ru.

Кушнир Константин Витальевич – кандидат медицинских наук, начальник Центра лучевых методов диагностики, Главный клинический госпиталь МВД России; e-mail: kushnyr@yandex.ru.

Стародубцева Мария Сергеевна – ординатор кафедры лучевой диагностики, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России; e-mail: starodubtseva2@gmail.com.

ABOUT AUTHORS

Lezhnev Dmitry Anatolevich – Doctor of Sciences (Medicine), Head, Department of Radiology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: lezhnevdm@mail.ru.

Kushnir Konstantin Vitalyevich – PhD (Medicine), Head, Radiological Center, Central Police Clinical Hospital; e-mail: kushnyr@yandex.ru.

Starodubtseva Maria Sergeevna – resident physician, Department of Radiology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: starodubtseva2@gmail.com.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ В УСЛОВИЯХ АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

А. Б. Гудков, С. П. Ермолин, О. Н. Попова

Целью исследования явилось изучение функциональных параметров внешнего дыхания у военнослужащих, выполняющих служебные обязанности в Арктической зоне Российской Федерации в период полярной ночи и полярного дня. Установлено, что в период полярной ночи по сравнению с полярным днем у военнослужащих увеличиваются величины жизненной емкости легких, изменяется характер взаимосвязей между ее составляющими, изменяются статические легочные объемы, а также эффективность легочного газообмена: значимо увеличиваются коэффициент использования кислорода ($p = 0,003$), кислородный эффект одного дыхательного ($p = 0,002$) и одного сердечного циклов ($p = 0,005$).

Ключевые слова: внешнее дыхание, военнослужащие, Арктика, полярный день, полярная ночь.

Обеспечение национальной безопасности России требует присутствия ее Вооруженных Сил в Арктической зоне, поскольку этот регион на современном этапе становится одним из центров пересечения геостратегических интересов и выстраивания новой системы обеспечения глобальной и региональной безопасности. Природно-климатические условия Арктики являются экстремальными для человека [1–4]. Существенным фактором формирования текущего функционального состояния организма человека является характер компенсаторно-приспособительных реакций кардиореспираторной системы к различным климато-географическим и сезонным условиям [5–7].

Цель работы – изучить функциональные параметры внешнего дыхания у военнослужащих Арктической зоны.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование функционального состояния организма военнослужащих было проведено в полевых условиях у практически здоровых лиц, проходящих военную службу на острове Земля Александры архипелага Земля Франца Иосифа ($80^{\circ}04'$ с. ш., $47^{\circ}05'$ в. д.), самой северной точке территории РФ, в условиях которой проживают и выполняют служебные задачи военнослужащие. Обследовались одни и те

же лица в ноябре-декабре (период полярной ночи) и в июле-августе (период полярного дня). Всего обследовано 20 человек, в возрасте $28,9 \pm 5,02$ лет. Исследование проводилось с соблюдением этических норм, изложенных в Хельсинкской декларации и Директивах Европейского сообщества (8/609ЕС), и одобрено локальным Комитетом по этике Северного государственного медицинского университета. Для оценки функции внешнего дыхания использовался спирограф микропроцессорный портативный СМП-2/01-«Р-Д» (Россия), обеспечивающий приведение измеренных легочных объемов, емкостей и показателей вентиляции к стандартным газовым условиям. При помощи спирографии оценивались следующие показатели:

1. Легочные объемы и емкости: дыхательный объем (ДО), резервный объем вдоха (РОВд), резервный объем выдоха (РОВвд), жизненная емкость легких (ЖЕЛ);

2. Показатели легочной вентиляции: частота дыхания (ЧД), минутный объем дыхания (МОД), максимальная вентиляция легких (МВЛ), резерв дыхания (РД), минутная альвеолярная вентиляция (МАВ) и эффективность вентиляции (ЭВ).

Кроме спирографического исследования, для изучения функции внешнего дыхания проводилось определение газового состава выдыхаемого воздуха при помощи газоанализатора ПГА-200: определялось со-

PHYSIOLOGICAL REACTIONS OF EXTERNAL RESPIRATION IN MILITARY PERSONNEL DEPLOYED IN THE RUSSIA'S ARCTIC

A. B. Gudkov, S. P. Yermolin, O. N. Popova

The study objective is the investigation of external respiration's functional properties in the military personnel deployed in Russia's Arctic region, during polar day and polar night. It has been found that in polar night (compared to polar day) the vital lung capacity in military persons increases; the relations between the vital capacity components are changed; the static lung capacity, and the lung performance are also changed: the oxygen utilization ratio significantly rises ($p = 0.003$), as well as the oxygen supply by one respiration cycle ($p = 0.002$) and one heart beat ($p = 0.005$).

Keywords: external respiration, military personnel, Arctic, polar day, polar night.

держание кислорода (FeO_2), углекислого газа (FeCO_2), рассчитывались величины потребления кислорода (PO_2) и минутного выделения CO_2 (BCO_2). В помещении, где осуществляли исследования, измеряли температуру воздуха и атмосферное давление, чтобы привести величину потребления кислорода и выделения углекислого газа к стандартным физическим условиям (STPD). Для оценки экономичности внешнего дыхания определяли следующие показатели: вентиляционный эквивалент (ВЭ), кислородный эффект одного дыхательного цикла ($\text{O}_{2\text{RC}}$) и кислородный эффект одного сердечного цикла ($\text{O}_{2\text{SC}}$). С целью определения эффективности вентиляции и газообмена в легких рассчитывался коэффициент использования кислорода (КИО_2).

Анализ полученных результатов исследования проводился с помощью статистического пакета SPSS 13.0. В связи с малым размером выборки (20 человек) было принято считать распределение данных отличающимся от нормального, использовался дисперсионный анализ по Фридману, для попарных сравнений – критерий Вилкоксона с поправкой Бонферрони. Результаты обработки данных представлялись в виде медианы (Md), первого (Q_1) и третьего квартилей (Q_3). Критический уровень значимости (p) для всех проверяемых в работе статистических гипотез принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных результатов показал, что у военнослужащих, проходящих военную службу в Арктике, в контрастные сезоны года происходят функциональные перестройки в системе внешнего дыхания. При анализе статических легочных объемов и емкостей у военнослужащих в период полярной ночи величина ЖЕЛ была на 26,6 % больше, чем в период полярного дня ($p < 0,001$). Известно, что величина ЖЕЛ косвенно указывает на максимальную площадь дыхательной поверхности легких, обеспечивающей газообмен, и в целом косвенно характеризует аэробные возможности системы внешнего дыхания. Возрастные значения ЖЕЛ в период полярной ночи по сравнению с периодом полярного дня можно рассматривать как компенсаторно-приспособительную реакцию организма, направленную на увеличение площади дыхательной поверхности легких, обеспечивающую газообмен, и тем самым удовлетворяющую повышенные метаболические потребности организма в холодный период года. Кроме этого, увеличение ЖЕЛ в период полярной ночи способствует улучшению кондиционирования вдыхаемого воздуха. При изучении объемов, составляющих ЖЕЛ, установлено, что у военнослужащих прослеживалась тенденция к увеличению ДО в период полярной ночи по сравнению с периодом полярного дня.

Выявлено, что в период полярной ночи наблюдается повышение на 21,4 % величины РОвыд по сравнению с таковой в период полярного дня ($p = 0,006$). В то же время, величина РОвд не имела значимых сезонных изменений ($p = 0,141$). Известно, что величина РОвыд более важна для стабилизации дыхания, чем значение РОвд [9], так как она участвует в формировании остаточной емкости легких. Связано это с тем, что РОвыд играет важную роль в механизмах регуляции и накопления метаболического CO_2 , поскольку в функциональном отношении РОвыд представляет собой буферную емкость проводящих воздухоносных путей, снижающую возможность беспрепятственного

выделения метаболического CO_2 через легкие наружу [5; 9]. Поэтому РОвыд выступает в роли шлюза, позволяющего постепенно снижать напряжение кислорода во вдыхаемом воздухе до уровня альвеолярного и, наоборот, препятствовать резкому снижению парциального давления углекислого газа в легких до уровня атмосферного давления. Таким образом, выявленные сезонные изменения РОвыд у военнослужащих могут являться целесообразной компенсаторно-приспособительной реакцией системы внешнего дыхания.

Проведенный расчет отношения ДО к ЖЕЛ в контрастные сезоны года показал, что военнослужащие при дыхании в состоянии покоя в период полярной ночи используют 13,3 % абсолютной величины ЖЕЛ, а в период полярного дня – 15,2 %. Величина РОвд у обследованных военнослужащих составила 26,5 % ЖЕЛ в период полярной ночи, причем она несколько уменьшается в период полярного дня (16,9 % ЖЕЛ). Величина РОвыд у обследованных военнослужащих находилась в диапазоне 59,6–62,2 % ЖЕЛ соответственно в периоды полярной ночи и полярного дня. В проведенном исследовании установлено, что величина частоты дыхания (ЧД) в период полярного дня была статистически значимо выше, чем в период полярной ночи ($p = 0,028$). Известно, что при увеличении ЧД возрастает балластная вентиляция анатомического мертвого пространства, при этом эффективность вентиляции закономерно снижается. Величина МВЛ, характеризующая способность аппарата внешнего дыхания использовать свои функциональные резервы, статистически значимо выше в период полярной ночи, чем в период полярного дня ($p = 0,01$), что указывает на достаточно стабильный уровень предельных способностей аппарата внешнего дыхания у военнослужащих в этот период года. Анализ показателей резервных возможностей и эффективности вентиляции у военнослужащих в условиях Арктической зоны РФ выявил статистически значимое на 44,2 % превышение РД в период полярной ночи ($p = 0,023$), чем в период полярного дня. Величина ЭВ в период полярной ночи статистически значимо на 23,2 % превышала таковую в период полярного дня, что указывает на меньшую эффективность альвеолярной вентиляции у военнослужащих в условиях Арктики в период полярного дня, по всей вероятности, за счет существования функционального механизма, затрудняющего газообмен на уровне альвеол. Исследование легочного газообмена у военнослужащих в условиях Арктики в контрастные сезоны года также показало наличие статистически значимых функциональных изменений. Важным показателем, характеризующим обмен газов между альвеолярным воздухом и кровью легочных капилляров, является величина PO_2 . Установлено, что величина PO_2 в период полярной ночи была на 16,6 % выше, чем в период полярного дня ($p = 0,015$), вероятно, за счет интенсификации окислительного метаболизма, поскольку нахождение в экстремальных климатогеографических условиях Арктики сопровождается повышением энерготрат и, следовательно, повышением потребности в кислороде.

Для оценки функционального состояния аппарата внешнего дыхания рассчитан коэффициент использования кислорода (КИО_2). Установлено, что величина КИО_2 у военнослужащих в период полярной ночи была значимо выше, чем в период полярного дня ($p = 0,003$).

При анализе эффективности легочного газообмена и экономичности кислородных режимов у военнослужащих в контрастные сезоны года установлено статистически значимое увеличение величин O_2RC и O_2CC в период полярной ночи по сравнению с периодом полярного дня ($p = 0,002$ и $p = 0,005$ соответственно), что указывает на повышение эффективности легочного газообмена в период полярной ночи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н. А., Ермакова Н. В. Экологический портрет человека на Севере. М.: КРУК, 1997. 208 с.
2. Гудков А. Б., Теддер Ю. Р., Дегтева Г. Н. Некоторые особенности физиологических реакций организма рабочих при экспедиционно-вахтовом методе организации труда в Заполярье // Физиология человека. 1996. Т. 22. № 4. С. 137–142.
3. Ким Л. Б. Транспорт кислорода при адаптации человека к условиям Арктики и кардиореспираторной патологии. Новосибирск: Наука, 2015. 216 с.
4. Сарычев А. С., Гудков А. Б., Попова О. Н. Компенсаторно-приспособительные реакции внешнего дыхания у нефтяников в динамике экспедиционного режима труда в Заполярье // Экология человека. 2011. № 3. С. 7–13.
5. Агаджанян Н. А. Стресс и теории адаптации. Оренбург: ГОУ ОГУ, 2005. 191 с.
6. Нифонтова О. Л., Литовченко О. Л., Гудков А. Б. Показатели центральной и периферической гемодинамики детей коренной народности Севера // Экология человека. 2010. № 1. С. 28–32.
7. Попова О. Н., Ефимова Н. В., Гудков А. Б. Сезонные изменения показателей гемодинамики и типов реакции на стандартную физическую нагрузку у жителей Европейского Севера // Науч. мед. вестн. Югры. 2012. № 1–2. С. 220–222.
8. Гришин О. В., Устюжанинова Н. В. Дыхание на Севере. Функция. Структура. Резервы. Патология. Новосибирск: Арт-Авеню, 2006. 253 с.
9. Шишкин Г. С., Устюжанинова Н. В. Функциональные состояния внешнего дыхания здорового человека. Новосибирск: СО РАН, 2012. 329 с.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гудков Андрей Борисович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гигиены и медицинской экологии, Северный государственный медицинский университет Минздрава РФ, г. Архангельск; e-mail: gudkovab@nsmu.ru.

Ермолин Сергей Петрович – кандидат медицинских наук, подполковник медицинской службы, войсковая часть № 2057, г. Архангельск.

Попова Ольга Николаевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры гигиены и медицинской экологии, Северный государственный медицинский университет Минздрава РФ, г. Архангельск; e-mail: popova_nsmu@mail.ru.

ABOUT AUTHORS

Gudkov Andrei Borisovich – Doctor of Science (Medicine), Professor, Head, Department of Hygiene and Medical Ecology, North State Medical University, Arkhangelsk; e-mail: gudkovab@nsmu.ru.

Yermolin Sergei Petrovich – PhD (Medicine), Lieutenant Colonel, Medical Corps, unit No. 2057, Arkhangelsk.

Popova Olga Nikolayevna – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Department of Hygiene and Medical Ecology, North State Medical University, Arkhangelsk; e-mail: popova_nsmu@mail.ru.

ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА БАКТЕРИАЛЬНЫХ СООБЩЕСТВ ПРИ ДИСБАКТЕРИОЗЕ КИШЕЧНИКА

А. В. Куяров, Л. А. Сайгушева, Е. Ф. Дудко, А. А. Куяров

Целью настоящей работы явилось изучение и оптимизация экологической оценки бактериальных сообществ кишечника при заболеваниях, протекающих с дисбактериозом кишечника. Приведена экологическая оценка бактериальных сообществ кишечника при дисбактериозе. Выявлена закономерность в увеличении экологического расстояния между образуемыми сообществами, в которых изменение плотности *E. coli* указывает на начальные признаки несходства. Это может определять последовательность в тактике проведения коррекции нарушений микрофлоры кишечника.

Ключевые слова: кишечник, дисбактериоз, экологическая оценка

ВВЕДЕНИЕ

Представления о нормальном количественном и качественном составе микрофлоры желудочно-кишечного тракта претерпели в последнее время значительные изменения [1]. Заметно возрос интерес исследователей к оценке микрoэкологических систем при заболеваниях желудочно-кишечного тракта и эффективности его лечения. Включение пробиотиков в комплексное лечение рекомендовано при эрадикации у полиморбидных пациентов с сопутствующей патологией гепатобилиарной системы, а также с патологией толстого кишечника, протекающей с дисбактериозом кишечника [2].

Использование методов описательной экологии оказались неспособными ответить на важнейшие вопросы, касающиеся структуры экологических систем, функционирования, устойчивости, адаптации и эволюции. Поэтому все чаще встречаются публикации, посвященные количественному подходу к решению проблем экологии бактериальных сообществ [3].

В результате распространения количественных методов в микробиологических исследованиях появилась возможность оценивать плотность бактериальных популяций и их стабильность. Тем не менее, экологическая характеристика микрофлоры желудочно-кишечного тракта ограничивается, как правило, уровнем отдельно взятой популяции из сообщества и не затрагивает изучение конкретных бактериальных сообществ в общем биоценозе.

Широкий спектр микробных популяций, многообразие симбиотических отношений, а также адаптив-

ные изменения биологических свойств микроорганизмов, в частности, появление признаков агрессивности условно-патогенных микроорганизмов – все это определило необходимость разработки методических приемов для описания дисбиотических нарушений на основе принципов общей экологии.

Цель работы – оптимизация экологической оценки бактериальных сообществ кишечника при заболеваниях, протекающих с дисбактериозом кишечника.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследованиях использованы результаты 614 бактериологических анализов микрофлоры кишечника на дисбактериоз, проведенных на базе лаборатории «Фундаментальные проблемы здоровьесбережения коренных народов и пришлого населения Севера» Сургутского государственного университета (зав. лабораторией д. м. н., профессор А. В. Куяров) и лаборатории клинической микробиологии БУ ХМАО – Югры «Сургутская городская клиническая поликлиника № 1» (зав. лабораторией Е. Ф. Дудко) у лиц, направленных в баклабораторию на обследование с клиническими проявлениями заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Идентификация микроорганизмов проводилась методом времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI TOF MS) с помощью анализатора микроорганизмов BioMerieux VITEK MS MALDI-TOF. Экстракция белков осуществлялась на одноразовом слайде с использованием готового матрикса для VITEK MS.

ECOLOGICAL ASSESSMENT OF BACTERIAL COMMUNITIES IN INTESTINE DYSBACTERIOSIS CASES

A. V. Kuyarov, L. A. Saigusheva, E. F. Dudko, A. A. Kuyarov

The study objective is the investigation and optimization of intestinal bacterial community assessment in patients suffering from disorders accompanied by intestinal dysbiosis. An ecological assessment of bacterial communities in intestinal dysbiosis is given. A law of increasing the ecological gap between two communities has been identified: the *E. coli* density variation indicates the first signs of disparity. It may govern the sequence of intestinal microflora disorder therapy.

Keywords: bowel, dysbiosis, environmental assessment.

Интерпретация результатов проводилась с использованием базы данных VITEK MS, состоящей из клинически значимых видов и расширенного классификатора спектров.

Изучение видового состава кишечной микрофлоры проведено с использованием дифференциально-диагностических питательных сред и критериев оценки степени дисбиотических нарушений кишечника в соответствии с ОСТ МЗ РФ «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (2003) [4]. Для сравнения бактериологических сообществ в кишечнике применялись показатели коэффициента общности (КО) и процентного сходства (ПС), описанные Р. Уиттеркером [5] в общей экологии.

КО учитывает флористическое сходство по наличию или отсутствию видов в исследуемых сообществах и определялся по формуле:

$$КО = 2 S_{ab} / (S_a + S_b),$$

где S_a – число видов в описании А;

S_b – число видов в описании В;

S_{ab} – число видов в обоих описаниях.

Процентное сходство выражает количественное участие видов в сообществе, согласно формуле:

$$ПС = E_{min} (p_a \text{ или } p_b),$$

где p_a – выраженная в десятых долях значимость данного вида в описании А;

p_b – выраженная в десятых долях значимость того же вида в описании В.

Путем вычитания упомянутых коэффициентов из единицы можно получить меру несходства или расстояния. Эти меры показывают экологическое расстояние, т. е. степень несходства видового состава сравниваемых сообществ и отражают их положение вдоль градиентов условий среды или других факторов [5].

Определяемые виды микроорганизмов характеризовали по 4 уровням их количества в биологической нише [6]. В качестве критериев количества микроорганизмов служили следующие показатели:

- число колонеобразующих элементов (КОЕ/г) меньше $lg 3$ – уровень индикаторного количества;
- КОЕ lg от 3 до 6 – значительное количество;
- КОЕ $lg 7$ и более – доминирующая флора;
- при количестве КОЕ больше $lg 10$ – как уровень высокодоминирующей флоры.

Результаты исследования разделены на следующие группы: 1-я группа – показатели эубиоза, 2-я группа – количество кишечной палочки с типичной *E. coli* (КПТ); бифидобактерии (БФБ).

Далее группы распределялись по сочетанию бактериальных сообществ кишечника, в том числе с кишечной палочкой с лактозонегативными *E. coli* (КПЛН) и с кокковыми формами микроорганизмов (КФМ).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведено экологическое сравнение наиболее часто встречающихся вариантов сообществ при нарушении эубиоза на уровне монокультур, двух и трех ассоциативных отклонений, результаты которого представлены в табл. 1–3.

Показатели процентного сходства сообществ при нарушении эубиоза на уровне монокультур приведены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели значимости (р) и процентного сходства (ПС) сообществ при нарушении эубиоза на уровне монокультур

Наименование	Эубиоз, n = 87*		↑ КПТ, n = 145		↓ КПТ, n = 85		↓ БФБ, n = 56	
	$lg, x \pm m$	p, %	$lg, x \pm m$	p, %	$lg, x \pm m$	p, %	$lg, x \pm m$	p, %
КПТ	7,7 ± 0,2	7,5	8,3 ± 0,2	32,4	5,8 ± 0,2	0,1	7,7 ± 0,2	89,4
БФБ	9,0 ± 0,2	92,5	9,0 ± 0,2	67,6	9,0 ± 0,2	99,9	7,0 ± 0,2	10,6
ПС с эубиозом	-	-	-	75,1	-	92,6	-	48,1

Примечание: * – показатели эубиоза; КПТ – количество типичных *E. coli*; БФБ – бифидобактерии; ↑ – повышение; ↓ – понижение (далее по тексту и в таблицах).

Из табл. 1 следует, что наиболее выраженное сходство сообществ с эубиозом отмечено при снижении количества типичных *E. coli* (ПС = 92,6 %). Показатель плотности этих микроорганизмов переместился из группы доминирующей флоры в группу значительной плотности.

При варианте повышения количества *E. coli* в меньшей степени поддерживалось сходство количественного участия популяций в образующихся биоценозах (ПС = 75,1 %). Вариант со снижением бифидобактерий имел самый низкий показатель ПС (48,1 %) и в большей мере отражал другую сторону описания сообществ – меру несходства или экологического расстояния. В последнем случае несходство новообразуемых бактериологических сообществ составляло 0,52 или,

другими словами, экологическое расстояние увеличилось до указанной величины.

Сравнение описаний бактериальных сообществ при нарушении эубиоза на уровне 2-компонентных ассоциаций представлено в табл. 2, из которой следует, что процентное сходство наиболее часто встречающихся 2-компонентных ассоциативных отклонений было еще ниже по сравнению с моновидовыми и составляло от 8,9 % при одновременном уменьшении количества типичных *E. coli* и бифидобактерий до 48,2 % при уменьшении количества кокковых форм микроорганизмов и бифидобактерий.

Необходимо отметить значительные несходства тех сообществ, которые образовывались в результате изменения плотности высокодоминирующей флоры.

Как отмечалось выше, среди отклонений на уровне монокультур (табл. 1) самые низкие показатели процентного сходства сообществ были обусловлены снижением плотности именно бифидобактерий (48,1 %). В условиях 2-компонентных ассоциативных отклонений снижение плотности бифидобактерий также приводило к низким показателям сходства сообществ, особенно в сочетании с измененным содержанием типичных *E. coli* (8,9 % в сочетании с ↓КПТ и 9,6 % в сочетании с ↑ОККП).

Появление в бактериальном сообществе несвойственных для данной биотопки микроорганизмов

в 2-компонентных ассоциативных отклонениях сопровождалось уменьшением коэффициента общности до 0,8. Это указывало на несходство новообразованного бактериологического сообщества с эубиозом по причине изменения видового состава и увеличением экологического расстояния до 0,2 при поддержании ПС с эубиозом на уровне 42,4 % – 48,2 %.

Показатели коэффициента общности и процентного сходства при вариантах нарушения эубиоза на уровне 3-компонентных ассоциаций, представлены в табл. 3. Приведенные результаты указывают на широкое разнообразие возникающих бактериальных со-

Таблица 2

Показатели значимости (p), коэффициента общности (КО) и процентного сходства (ПС) при нарушении эубиоза на уровне 2-компонентных ассоциаций

Наименование	↑КПТ + ↑КПЛН, n = 31		↓КПТ + ↓БФБ, n = 27		↑КПТ + ↓БФБ, n = 21		↑КФМ + ↓БФБ, n = 13	
	lg, x ± m	p, %	lg, x ± m	p, %	lg, x ± m	p, %	lg, x ± m	p, %
КПТ	8,8 ± 0,2	31,0	6,5 ± 0,2	98,8	8,3 ± 0,2	97,9	7,7 ± 0,2	59,3
КПЛН	7,4 ± 0,2	3,9	-	-	-	-	-	-
КФМ	-	-	-	-	-	-	7,3 ± 0,2	33,4
БФБ	9,0 ± 0,2	65,1	5,0 ± 0,2	1,2	7,0 ± 0,2	2,1	7,0 ± 0,2	7,3
ПС с								
эубиозом	-	42,4	-	8,9	-	9,6	-	48,2
КО	-	0,8	-	1,0	-	1,0	-	0,8

Примечание: КПТ – количество типичных *E. coli*; КПЛН – лактозонегативные *E. coli*; КФМ – кокковые формы микроорганизмов; БФБ – бифидобактерии.

Таблица 3

Показатели коэффициента общности (КО) и процентного сходства (ПС) при вариантах нарушении эубиоза на уровне 3-компонентных ассоциаций

Наименование	↑ОККП + ↑ЛНКП + ↑ГКП, n = 15		↓ОККП + ↑ЛНКП + ↓БФБ, n = 14		↓ОККП + ↑КФБ + ↓БФБ, n = 14		↑КФМ + ↓БФБ + ↑ДрК, n = 6	
	lg, x ± m	p, %	lg, x ± m	p, %	lg, x ± m	p, %	lg, x ± m	p, %
КПТ	8,2 ± 0,3	22,9	5,7 ± 0,2	66,7	5,6 ± 0,2	43,5	7,7 ± 0,3	63,0
КПЛН	7,4 ± 0,2	1,1	5,2 ± 0,2	25,4	-	-	-	-
КПГ	7,4 ± 0,2	0,8	-	-	-	-	-	-
КФМ	-	-	-	-	5,0 ± 0,2	0,5	7,3 ± 0,2	35,5
БФБ	9,0 ± 0,3	76,2	5,0 ± 0,2	7,9	7,0 ± 0,2	56,0	5,0 ± 0,2	0,7
ДрК	-	-	-	-	-	-	5,1 ± 0,2	0,8
ПС с эубиозом	-	85,6	-	40,8	-	64,0	-	43,5
КО	-	0,67	-	0,80	-	0,80	-	0,67

Примечание: КПТ – количество типичных *E. coli*; КПЛН – лактозонегативные *E. coli*; КПГ – гемолитические *E. coli*; КФМ – кокковые формы микроорганизмов; БФБ – бифидобактерии; ДрК – количества грибов рода *Candida*.

обществ по их несходству с эубиозом. Из этих вариантов преобладали сообщества с одновременным изменением видового состава (КО составлял 0,67–0,80) при диапазоне плотности популяций от 40,8 % – до 85,6 %.

Так, при повышении количества типичных *E. coli* с одновременным появлением лактозонегативных и гемолитических вариантов *E. coli* образуется сообщество, имеющее относительно высокое сходство с эубиозом (если оценивать только по процентному сходству, ПС составлял 85,6 %) и низкий показатель сходства по коэффициенту общности (КО составлял 0,67). Следовательно, образованное сообщество приняло положение вдоль градиента разнообразия на большом экологическом расстоянии от эубиоза.

Полученные результаты экологического анализа бактериальных сообществ при формировании дисбактериоза в кишечнике согласуются с принципом индивидуальности видов, сформулированных Л. Раменским и Г. Глизоном [6]. Сущность этого принципа заключается в том, что каждый вид распределен по-своему, в соответствии со своими генетическими, физиологическими и связанными с жизненным циклом характеристиками, и по-своему относится как к физическим факторам среды, так и к другим видам. Поэтому авторы заключают, что в природе нельзя найти и двух видов, которые имели бы сходное распределение.

Наглядно этот принцип проявился при описании нарушений эубиоза в кишечнике, начиная с уровня монокультур, где не было двух новообразованных сообществ, которые имели бы сходное распределение.

В результатах исследования нашел подтверждение и принцип Л. Раменского и Г. Глизона о существовании континуума сообществ [6]. Согласно этому принципу большинство сообществ непрерывно переходят одно в другое, и это случается гораздо чаще, чем образование определенных, ясно разграниченных друг от друга сообществ. Если градиенты внешней среды дискретны или нарушены интенсивным воздействием, то возникает и дискретность сообществ.

Так, изменение плотности *E. coli* обусловлено, вероятно, нарушениями в среде обитания и может рассматриваться как адаптивный процесс и начальный признак несходства бактериальных сообществ. Выделение ее лактозонегативных и гемолитических вариантов свидетельствует об увеличенном экологическом расстоянии и отражает, вероятно, дискретность градиентов внешней среды или влияние интенсивного воздействия (например, применение антибиотиков). Варианты нарушения эубиоза, связанные со снижением плотности бифидобактерий, являются характерными примерами наибольшего экологического расстояния между сообществами микроорганизмов вдоль градиента условий среды.

Полученная характеристика экологического расстояния образованных сообществ позволила определить последовательность в тактике применения терапевтических средств при коррекции микробной экологии. Исходной точкой контроля для оценки состояния биоценоза и его коррекции могут быть представители аэробной флоры и, в частности, *E. coli* и микроорганизмы, имеющие подобное количество в биологической нише как лактобациллы, представители которых наиболее часто используются в качестве пробиотических штаммов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты исследований позволили обосновать применение количественных показателей экологической оценки бактериологических сообществ при формировании дисбактериоза в кишечнике, что значительно повышает информативность результатов бактериологического исследования. Выявлена закономерность в увеличении экологического расстояния между образуемыми сообществами, в которых изменение плотности *E. coli* указывает на начальные признаки несходства, что может определить последовательность в тактике проведения коррекции микробной экологии кишечника.

ЛИТЕРАТУРА

1. Микробиоценоз и здоровье человека : моногр. / под ред. В. А. Алешкина. М. : Династия. 2015. 576 с.
2. Лазебник Л. Б., Рустамов М. Н. Применение пробиотиков в комплексном лечении больных дуоденальной язвой, ассоциированной с НР // Классическая и прикладная гастроэнтерология : тез. докл. XII съезда науч. о-ва гастроэнтерологов России. Москва, 1–2 марта 2012 г. С. 19–20.
3. Мавзютов А. Р., Бондаренко В. М., Жеребцова Н. Ю., Валишин Д. А. Факторы патогенности оппортунистических энтеробактерий и их роль в развитии диареи // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2007. № 1. С. 89–96.
4. Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника. Отраслевой стандарт 91500.11.0004-2003. М., 2003.
5. Уиттекер Р. Сообщества и экосистемы. Пер. с англ. М. : Прогресс, 1980. 327 с.
6. Куяров А. А., Сайгушева Л. А. Системный анализ передачи информации в системе «неспецифические факторы защиты – воспаление – иммунные реакции» // Информатика и системы управления. 2009. № 4 (22). С. 31–33.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Куяров Александр Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией «Фундаментальные проблемы здоровьесбережения коренных народов и пришлого населения Севера», Сургутский государственный университет; e-mail: kujarov@mail.ru.

Сайгушева Лидия Александровна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры физиологии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: microsala@mail.ru.

Дудко Елена Федоровна – аспирант СурГУ, заведующая лабораторией клинической микробиологии «Сургутская городская клиническая поликлиника № 1»; e-mail: dudko_ef@admsurgut.ru.

Куяров Артем Александрович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории «Фундаментальные проблемы здоровьесбережения коренных народов и пришлого населения Севера», Сургутский государственный университет; e-mail: kuyarov82@mail.ru.

ABOUT AUTHORS

Kuyarov Alexander Vasilievich – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, North Ingenious People and Migrants Public Health Laboratory, Surgut State University; e-mail: kujarov@mail.ru.

Saigusheva Lidiya Alexandrovna – PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Physiology, Surgut State University; e-mail: microsala@mail.ru.

Dudko Elena Fyodorovna – Doctorate Student, Surgut State University, Head, Clinical Microbiology Laboratory, Surgut City Polyclinic No. 1; e-mail: dudko_ef@admsurgut.ru.

Kuyarov Artyom Alexandrovich – PhD (Biology), Senior Researcher, North Ingenious People and Migrants Public Health Laboratory, Surgut State University; e-mail: kuyarov82@mail.ru.

ФАРМАКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ГРЫЖЕСЕЧЕНИЯ

А. Н. Поборский, Е. В. Дроzhzhin, Н. И. Понамарев, Ш. Д. Асутаев

Целью исследования явилось изучение фармако-экономической оценки эффективности различных режимов антибиотикотерапии осложнений после грыжесечения, проведенной в двух группах сравнения, распределенных по способу лечения. В исследовании суммарная стоимость курса терапии ампициллин/сульбактамом составила 4 487,9 руб., а стоимость курса терапии цефазолином – 5 548,0 руб. на одного пациента. Анализ показал экономическое преимущество антибиотикотерапии ампициллин/сульбактамом перед цефазолином при лечении осложнений после операции грыжесечения.

Ключевые слова: фармако-экономический анализ, антибиотикотерапия, грыжесечение.

ВВЕДЕНИЕ

Паховые грыжи, на долю которых приходится до 70–80 % в общей структуре наружных грыж живота – одна из наиболее частых причин госпитализации пациентов в хирургический стационар, требующая оперативного лечения [1–3]. Несмотря на совершенствование хирургических вмешательств, актуальной остается проблема развития послеоперационной хирургической инфекции [2; 3]. Развитие инфекционных осложнений в послеоперационном периоде – одна из причин увеличения длительности госпитализации, возникновения рецидива грыжи и повторной госпитализации, роста расходов на лечение [1–4]. Если в среднем на лекарственные препараты расходуется до 15–20 % бюджета лечебных учреждений, то на долю антимикробных препаратов при этом может приходиться до 40–50 % затрат [3–4]. При выборе схемы лечения с целью экономии средств не всегда оправданным является включение в нее препаратов с исходно более низкой ценой без учета особенностей режима введения, спектра действия антибиотиков и возможных дополнительных затрат при их применении, что в итоге может привести к удорожанию терапии. В этой связи, актуальным будет выбор наиболее оптимальных схем антибиотикотерапии как с точки зрения эффективности, так и стоимости.

Цель работы – изучение фармако-экономической оценки эффективности различных режимов антибиотикотерапии осложнений после грыжесечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе изучены и проанализированы показатели пациентов, перенесших операцию грыжесечения по поводу паховой грыжи в хирургическом отделении БУ ХМАО – Югры «Сургутская городская клиническая больница» в 2014–2015 гг. Пациентам была выполнена пластика паховой грыжи по Bassini. Средний возраст прооперированных составил $58,45 \pm 0,95$ лет. Оперативное лечение выполнялось в плановом порядке. Данным методом было прооперировано 64 пациента. Основанием для назначения пациентам антибиотикотерапии послужило наличие послеоперационных осложнений, связанных с зоной операции (воспалительный инфильтрат), которые наблюдались у 20 % прооперированных (13 человек).

Для эмпирической антимикробной терапии послеоперационных раневых осложнений в стационаре применяли две схемы. Схема 1 – ингибиторзащищенный аминопенициллин ампициллин/сульбактам, выпускаемый в виде порошка по 1,5 г во флаконе с прилагаемым растворителем в коробке (вводили внутри-

PHARMACOLOGICAL AND ECONOMIC FEASIBILITY OF ANTIBIOTIC THERAPY FOR HERNIATOMY COMPLICATIONS

A. N. Poborsky, E. V. Drozhzhin, N. I. Ponomarev, Sh. J. Asutayev

The study objective is the investigation of pharmacological and economic efficiency for different antibiotic therapies of herniatomy complications; two patient groups exposed to different therapies have been involved. The total cost of an ampicillin/sulbactam regimen is 4 487.9 RUB per patient; a cefazolin regimen costs 5 548.0 RUB per patient. The analysis has shown that the ampicillin/sulbactam regimen is more feasible than cefazolin in treating herniatomy complications.

Keywords: pharmacological and economic feasibility, antibiotic therapy, herniatomy.

мышечно в дозе 1,5 г каждые 8 ч). Схема 2 – цефалоспорин I поколения цефазолин, выпускаемый в виде порошка по 1,0 г во флаконе в коробке без растворителя, что требовало дополнительного включения в стоимость препарата цены растворителя – воды для инъекций (цефазолин вводили внутримышечно в дозе 2,0 г каждые 6 ч).

Стоимость курса лечения каждой схемой рассчитывалась путем суммирования стоимости лечебных манипуляций и стоимости лекарственных препаратов [5–6]. Стоимость услуги рассчитывали по формуле: $Y = C \times \chi$, где Y – затраты на предоставление услуги; C – стоимость услуги; χ – частота предоставления услуги. Стоимость ориентировочной дневной дозы препарата рассчитывалась по формуле: $ОДД = C / (N \times n) \times K$, где $ОДД$ – стоимость ориентировочной дневной дозы; C – стоимость упаковки препарата; N – количество флаконов в упаковке; n – количество миллиграмм во флаконе; K – количество миллиграмм в дневной дозе. Стоимость эквивалентной курсовой дозы рассчитывали по формуле: $ЭКД = C / (N \times n) \times K$, где $ЭКД$ – стоимость эквивалентной курсовой дозы; C – стоимость упаковки препарата; N – количество флаконов в упаковке, n – количество миллиграмм во флаконе; K – количество миллиграмм в эквивалентной курсовой дозе. Экономия денежных средств при применении менее затратной схемы лечения (ΔC) рассчитывали как разницу между стоимостью использования более и менее затратной терапии (соответственно, C_{high} и C_{low}) по формуле $\Delta C = C_{high} - C_{low}$. Нами были проведены расчеты прямых затрат на одного пациента на основе данных о стоимости препаратов и лечебных манипуляций за курс терапии по каждой используемой схеме. Расчет указанных затрат был основан на данных реестра медицинских услуг, затрат на приобретение лекарственных препаратов, трудозатрат БУ ХМАО – Югры «Сургутская городская клиническая больница». Поскольку анализ проводили в одном и том же стационаре, косвенные затраты, не связанные напрямую с лечебным

процессом (оплата услуг связи, транспортные услуги, административно-хозяйственные расходы и т. п.), не учитывались, так как они не влияют на эффективность лечения и равны при рассматриваемых методах лечения. Упущенные возможности при применении более затратной терапии (Q) определяли по формуле $Q = \Delta C / C_{low}$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительная оценка различных режимов антибиотикотерапии осложнений после грыжесечения отразила при наличии одинаковой эффективности используемых подходов различия в экономических затратах (табл. 1).

Клиническая картина показала, что нормализация состояния пациентов при использовании как ингибиторзащищенного аминопенициллина, так и цефалоспорины 1-го поколения достигалась к пятым суткам терапии. Проявлений нежелательных эффектов препаратов выявлено не было. При наличии идентичной эффективности актуальным был вопрос предпочтения той или иной схемы исходя из стоимости терапии (на момент проведения исследования цена ампициллин/сульбактама составила 140,19 руб. за упаковку, цефазолина – 58 руб. и воды для инъекций – 24 руб. за упаковку).

Как видно из табл. 1, суммарная стоимость курса терапии ампициллин/сульбактамом составила 4 487,9 руб., а стоимость курса терапии цефазолином – 5 548,0 руб. на одного пациента. Расчет прямых затрат показал, что лечебный эффект ингибиторзащищенного аминопенициллина достигнут меньшими суммарными затратами, чем при терапии цефалоспорином 1-го поколения. Экономия при использовании первого составила 1 060,1 руб. ($5\,548,0 - 4\,487,9 = 1\,060,1$).

Несмотря на исходно большую стоимость препарата ампициллин/сульбактам по сравнению с цефазолином (в анализируемом случае в 2,4 раза), которая часто служит фактором, ограничивающим его применение, факт более высокой экономической эффективности

Таблица 1

Стоимость лекарственных препаратов и услуг для проведения антибиотикотерапии осложнений после грыжесечения (затраты на лечение 1 пациента)

Показатель	Лекарственные препараты	
	Ампициллин/сульбактам	Цефазолин (вода для инъекций)
Количество дней назначения	5	5
ОДД, фл. / ЭКД, фл.	3 / 15	8 / 40 (4 / 20)
ОДД, руб.	420,6	464,0 (9,6)
ЭКД, руб.	2 102,9	2 320,0 (48,0)
Услуга (внутримышечная инъекция)		
Частота предоставления	15	20
Цена услуги, руб.	159,0	159,0
Общая стоимость услуги, руб.	2 385,0	3 180,0
Итого, руб.	4 487,9	5 548,0 (5 500,0 + 48,0)

препарата объясняется меньшей кратностью его назначения, отсутствием необходимости дополнительных затрат на растворитель, услуг по введению. Приоритетность назначения ампициллин/сульбактама необходимо рассматривать и с точки зрения микробиологических аспектов. Как известно, спектр антимикробной активности препарата, используемого для эмпирической антибиотикотерапии, должен включать наиболее вероятных возбудителей инфекции области хирургического вмешательства и, прежде всего, флоры, обнаруживаемой в конкретном стационаре [4; 7]. Проведенное бактериологическое исследование у пациентов с послеоперационными осложнениями показало, что наиболее часто (до 85 % случаев) обнаруживаются представители семейства *Enterobacteriaceae* (*E.coli*), которые были умеренно чувствительны к цефазолину, а в ряде случаев *Enterococcus faecalis*, устойчивые к цефазолину. Поэтому выявленная высокая активность в отношении энтерококка и кишечной палочки у ингибиторзащищенных аминопенициллинов и отсутствие таковой у цефазолина делает использование ампициллин/сульбактама более предпочтительным. Можно предположить, что неучитывание указанного факта может стать одной из причин, которая создаст проблему недостаточной эффективности терапии цефазолином в будущем.

Расчет упущенных возможностей, который показывает сколько дополнительно пациентов на один курс терапии можно пролечить при переходе на менее затратный метод, дал следующий результат: $Q = 5\,548,0 - 4\,487,9 / 4\,487,9 = 0,23$. Величина полученного показателя свидетельствует о том, что переход на менее затратную схему позволит сэкономить средства и в рамках выделенного бюджета пролечить пациентов на 23 % больше.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют об экономическом преимуществе антибиотикотерапии ампициллин/сульбактамом перед использованием цефазолина при лечении осложнений после операции грыжесечения. Экономическая эффективность антибиотикотерапии с использованием ингибиторзащищенного аминопенициллина оказалась более высокой и была менее затратной (на 1 060,1 руб. по сравнению с цефазолином). Переход на использование менее затратной схемы с ингибиторзащищенным аминопенициллином позволит сэкономить средства и в рамках выделенного бюджета пролечить больше пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев С. А., Алиев Э. С. Приоритетные подходы к хирургическому лечению паховых грыж в свете современных представлений о герниогенезе // Вестн. хирургии. 2012. № 5. С. 111–114.
2. Черноусов А., Хоробрых Т., Синякин С. И и др. Лечение паховых грыж: тенденции и проблемы // Врач. 2015. № 4. С. 15–17.
3. Bittner R., Arregui M.E., Bisgaard T., Dudai M. et al. Guidelines for laparoscopic (TAPP) and endoscopic (TEP) treatment of inguinal Hernia [International Endohernia Society (IEHS)] // Surg Endosc. 2011. Vol. 25. P. 2773–2843.
4. Рациональная антимикробная фармакотерапия. М.: ЛитТерра, 2015. 1040 с.
5. Воробьев П. А., Аксентьева М. В., Юрьев А. С., Сура М. В. Клинико-экономический анализ. М.: Ньюдиамед, 2004. 404 с.
6. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Серпик В. Г. и др. Развитие фармакоэкономического анализа в соответствии с современными требованиями системы здравоохранения Российской Федерации // Фармакоэкономика. 2014. № 3. С. 56–61.
7. Страчунский Л. С., Белоусов Ю. Б., Козлов С. Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск: МАКМАХ, 2007. 463 с.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Поборский Александр Николаевич – доктор медицинских наук, профессор курса фармакологии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: sait@list.ru.

Дрожжин Евгений Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: drev@mf.surgu.ru.

Понамарев Николай Ильич – заместитель главного врача по медицинской части Сургутской городской клинической больницы; e-mail: sgkb@surgkb.ru.

Асутаев Шариф Джамалович – клинический ординатор кафедры факультетской хирургии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: drev@mf.surgu.ru.

ABOUT AUTHORS

Poborsky Alexander Nikolayevich – Doctor of Sciences (Medicine), Professor of Pharmacology, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: sait@list.ru.

Drozhzhin Evgeny Vasilievich – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Faculty Surgery, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: drev@mf.surgu.ru.

Ponamaryov Nikolay Ilych – Vice Chief Physician for Medical Affairs, Surgut City Clinical Hospital; e-mail: sgkb@surgkb.ru.

Asutayev Sharif Jamalovich – Clinical Resident Physician, Department of Faculty Surgery, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: drev@mf.surgu.ru.

ФЕНОМЕН КИСТООБРАЗОВАНИЯ КАК ВОЗМОЖНЫЙ МАРКЕР НАРУШЕНИЯ ЭПИТЕЛИО-СТРОМАЛЬНЫХ ОТНОШЕНИЙ

Л. А. Наумова, О. Н. Осипова

Целью работы было изучение частоты встречаемости феномена кистообразования при хронических процессах в слизистой оболочке желудка. Проведен анализ клинических данных и морфологическое исследование гастробиоптатов и операционного материала у больных с хроническим атрофическим гастритом (ХАГ, 1-я группа) и раком желудка (РЖ, 2-я группа), ассоциированными с системной недифференцированной дисплазией соединительной ткани (ДСТ) и с группами сравнения у пациентов с той же патологией, но без признаков ДСТ (3-я и 4-я группы). Показано, что кистообразование различной органной локализации характерно только для пациентов с признаками ДСТ (1-я и 2-я группы) со статистически значимыми различиями с группами сравнения, ассоциируясь в группах с РЖ с большей частотой кишечной метаплазии и дисплазии. Все это, вероятно, позволяет рассматривать феномен кистообразования как один из маркеров или важнейший фенотип нарушения эпителио-стромальных отношений.

Ключевые слова: феномен кистообразования, хронический атрофический гастрит, рак желудка, дисплазия соединительной ткани.

ВВЕДЕНИЕ

Феномен кистообразования характерен как для исхода многих патологических процессов в различных тканях (кистозная трансформация легких в исходе диффузных интерстициальных заболеваний (ДИЗЛ), фиброзно-кистозная болезнь (ФКБ) молочных желез, кистозная дегенерация аорты при синдроме Марфана, кисты почек, печени, поджелудочной железы), так и формообразовательных процессов в эмбриогенезе. Морфогенетические потенции этого процесса изучены мало. Вместе с тем, отмечается увеличение частоты возникновения рака на фоне кистозной трансформации в различных органах. Так, частота развития рака легких на фоне их кистозной трансформации («сотовое легкое») в исходе ДИЗЛ достигает 12,5 % [1], в 3–5 раз увеличивается риск развития рака молочной железы (РМЖ) на фоне ФКБ, а при узловой форме ФКБ с пролиферацией эпителия он возрастает в 30–40 раз [2]. Целый ряд работ свидетельствует о связи рака почки с процессом кистообразования в этом органе [3], а также рака яичников на фоне их эндометриоидных кист [4]. Морфогенез кисты ассоциируется со сложны-

ми и разнообразными изменениями компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), в частности, содержанием фибронектина, ламинина и других адгезивных молекул; нарушением полярности клеток, их пролиферативной активности, изменением экспрессии ряда факторов роста, матриксных металлопротеиназ, что отражает нарушения эпителио-стромальных отношений, тканевого гомеостаза [5–6] и, вероятно, ассоциируется с накоплением опухолевого потенциала ткани.

В этом контексте особый интерес представляет, во-первых, высокая частота феномена кистообразования различной органной локализации при системной дисплазии соединительной ткани (ДСТ), во-вторых, рассмотрение этого феномена в пограничных эпителиях в силу ряда их свойств, сформулированных в концепции пограничных эпителиев [7]. Дисплазия соединительной ткани (СТ) рассматривается как генетически детерминированная или врожденная аномалия структуры (дефекты ферментов синтеза и распада внеклеточного вещества, морфогенетических белков соединительной ткани, многочисленных факто-

THE PHENOMENON OF CYSTOGENESIS AS A POSSIBLE MARKER OF EPITHELIAL-STROMAL RELATION DISORDER

L. A. Naumova, O. N. Osipova

The study objective is the investigation of cystogenesis occurrence rate in chronic gastric mucosa disorders. Clinical study data have been analyzed; morphological examination of gastric biopsy specimens and surgery tissues taken from patients with chronic atrophic gastritis (CAG, Group 1) and gastric cancer (GC, Group 2) have been performed and associated with systemic undifferentiated connective tissue dysplasia (CTD); the control group has included patients with the same disorder but with no CTD signs (Group 3 and 4). It is shown that cystogenesis in various organs occurs only in CTD patients (Group 1 and 2) with a statistically significant difference from the control groups. In the GC groups it is associated with a higher intestinal metaplasia and dysplasia occurrence rate. It leads to the conclusion that cystogenesis can be considered as one of markers or the primary epithelial-stromal relation disorder phenotype.

Keywords: phenomenon of cystogenesis, chronic atrophic gastritis, gastric cancer, systemic non-differentiated dysplasia of connective tissue.

ров роста, их рецепторов и антагонистов) и функции СТ различных органов и систем, характеризующаяся многообразием клинических проявлений – от доброкачественных субклинических форм до полиорганной и полисистемной патологии с прогрессивным течением. Частота в популяции проявлений недифференцированной ДСТ достигает, по данным разных авторов, от 26 до 80 % [8].

Возвращаясь к пограничным эпителиям (прежде всего, эпителиальным выстилкам слизистых оболочек), отметим ряд их важных свойств [7]. Это барьерная функция эпителиев, обуславливающая высокую частоту и интенсивность их повреждения (особенно на клеточном и молекулярном уровнях) и столь же высокую интенсивность физиологической и репаративной регенерации, что в совокупности определяет высокую частоту опухолевой трансформации в этих тканях – почти 80 % злокачественных опухолей происходят из эпителиальных, или барьерных тканей, например, бронхогенная карцинома, рак желудка [9–10]; особенности происхождения и строения покровных эпителиев, изначально базирующиеся на эпителио-мезенхимальных взаимодействиях, определяют неразрывную связь эпителия со стромой, или системой соединительной ткани (ее клетками и ЭЦМ), а нередко и системность поражения – сочетанное поражение эпителиев как одной, так и нескольких различных систем; фенотипическая нестабильность, или пластичность эпителиев в патологии (мета- и дисплазия, атрофия, очаговая гиперплазия), отражающая изменяющийся характер клеточного окружения. И здесь особое место занимает эпителио-мезенхимальный переход [9–12] – важнейшее свойство эпителиев, реализующееся в патологии и отражающее (или подтверждающее) их «корневое родство» с мезенхимой, по сути, в эмбриогенезе это дважды осуществляемый переход – из зародышевого эпителия зарождается мезенхима, а затем она (в виде экто- и энтодермы) дает начало покровным эпителиям [7].

Эпителио-мезенхимальный переход (ЭМП), играющий важную роль в эмбриогенезе, репаративной регенерации и динамике опухолевого процесса, характеризуется утратой межклеточной адгезии и апико-базальной полярности с приобретением эпителиальными клетками фибробластоидного подвижного фенотипа и ассоциируется с падением экспрессии Е-кадгерина (трансмембранного кальций-зависимого гликопротеина, обеспечивающих межклеточные контакты через их взаимодействие с активным цитоскелетом посредством β -, γ - и α -катенинов) и накоплением в ткани трансформирующего фактора роста бета ($TGF\beta$) [10–11].

Фенотипическая нестабильность, или пластичность эпителиев в патологии тесно связана с клеточным микроокружением, представление о котором наиболее ярко отражается в концепции опухолевого поля, сформулированной Р. Виллисом еще в 1953 году (это неодномоментность трансформации; мозаичность гистологической картины; рост опухоли как за счет трансформации клеток, попавших в зону поля, так и за счет опухолевой пролиферации; рецидивы, обусловленные не столько нерадикальностью лечебного вмешательства, сколько сохранением данного поля или формированием нового опухолевого поля и возникновения опухоли по тем же законам) и активно разрабатываемой в настоящее время [7; 13–15].

Из этих важнейших, на наш взгляд, характеристик вытекают особенности пато- и морфогенеза патологических процессов, развивающихся в покровных эпителиях и, прежде всего, эпителиях слизистых оболочек.

Цель работы – изучить частоту встречаемости феномена кистообразования при хронических процессах в слизистой оболочке желудка.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен сравнительный анализ клинико-анамнестических данных по историям болезни и морфологическое исследование (световая микроскопия) гастробиоптатов и операционного материала желудка у 235 (106 мужчин и 129 женщин в возрасте от 18 до 79 лет) больных, проходивших обследование и лечение в Сургутской окружной клинической больнице в 2010–2016 гг. Из их числа 92 (30 мужчин и 62 женщины в возрасте от 18 до 58 лет) пациента с хроническим атрофическим гастритом (ХАГ) и признаками системной недифференцированной ДСТ составили 1-ю группу, 63 (41 мужчина и 22 женщины в возрасте от 29 до 76 лет) больных раком желудка (РЖ) и признаками ДСТ – 2-ю группу. Группы сравнения соответственно составили пациенты без признаков ДСТ: 33 (6 мужчин и 27 женщин в возрасте от 22 до 59 лет) больных с ХАГ (3-я группа) и 47 (29 мужчин и 18 женщин в возрасте от 32 до 79 лет) больных РЖ (4-я группа). Во всех случаях получено добровольное информированное согласие больных на использование в работе результатов их обследования в клинике. Группы с РЖ (2-я и 4-я) не различались по структуре гистотипов опухоли – в обеих преобладал кишечный рак желудка (КРЖ) – 47,6 и 40,4 % случаев соответственно, диффузный (ДРЖ) диагностирован в 34,9 и 34,0 % и смешанный рак (СРЖ) – в 17,5 и 25,5 % случаев. Частота встречаемости висцеральных признаков ДСТ при различных гистотипах РЖ не имела статистически значимых различий, составив в целом среди больных КРЖ – 61,2 %, ДРЖ – 57,9 % и СРЖ – 47,8 % случаев.

Так как по принципу формирования групп исследование было ретроспективным и внешние фенотипические проявления ДСТ в историях болезни были отмечены не всегда, при анализе признаков ДСТ нами учитывались, прежде всего, висцеральные признаки (табл. 1), наличие которых было документировано данными инструментальных методов исследования (УЗИ внутренних органов, эзофагогастродуоденоскопия, эхокардиография, компьютерная томография) и результатами осмотра больных узкими специалистами – неврологом, эндокринологом, гинекологом и другими.

О тяжести ДСТ судили по количеству вовлеченных в процесс систем, что в целом соответствует принятым представлениям [8]. У пациентов 1-й группы стигматизация двух систем была выявлена в 14 (15,2 %) случаях, трех и более систем – в 78 (84,8 %, $p_{1-2} = 0,0000$); во 2-й группе стигматизация одной системы (при наличии нескольких стигм) отмечена в 32 (50,8 %) случаях, двух систем – в 22 (34,9 %), относящаяся к генерализованным формам ДСТ стигматизация трех и более систем выявлена в 9 (14,3 %) случаях.

Таким образом, тяжесть ДСТ преобладала у пациентов 1-й группы, но нельзя исключить, что частота выявления признаков ДСТ в 1-й группе, в частности, высокая частота стигматизации сердечно-сосудистой

Характеристика 1-й и 2-й группы по частоте основных висцеральных признаков дисплазии соединительной ткани (%)

Висцеральные признаки дисплазии соединительной ткани	1-я группа (ХАГ), N = 92	2-я группа (РЖ), N = 63	p
Мочевыделительная система в том числе:	50 (54,4)	27 (42,9)	0,19116
- нефроптоз	40 (43,5)*	1 (1,6)	0,0000
- удвоение чашечно-лоханочной системы	6 (6,5)	1 (1,6)	0,1444
- кисты почек	6 (6,5)	24 (38,1)*	0,0000
Желудочно-кишечный тракт, в том числе:	72 (78,3)*	30 (47,6)	0,0001
- перегиб шейки желчного пузыря	69 (75,0)*	10 (15,9)	0,0001
- недостаточность кардии	34 (37,0)*	3 (2,4)	0,0000
- грыжи пищеводного отверстия диафрагмы	7 (7,6)	9 (14,3)	0,1796
- дивертикулы пищевода, 12-перстной кишки	2 (2,2)	10 (15,9)*	0,0023
Сердечно-сосудистая система, в том числе:	60 (65,2)*	24 (38,1)	0,0009
- добавочная хорда	28 (30,4)*	3 (4,8)	0,0000
- варикозное расширение вен	24 (26,1)*	8 (12,7)	0,0431
Грыжи различной локализации	1 (1,2)	10 (15,9)	0,0006
Феномен кистообразования (всего случаев), в том числе:	21 (22,8)	41 (65,1)*	0,0000
- в почках	6 (6,5)	24 (38,1)	0,0000
- других органах (поджелудочная железа, селезенка и др.)	15 (16,3)	17 (27,0)	0,1066
Множественные (2 и более) кисты различной органной локализации (количество случаев)	0	9 (14,3)	0,0002

Примечание: * – различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$).м

системы, органов зрения (56,2 %), костно-суставной системы (30,4 %), была выше за счет более широкого спектра исследований, проводившихся у пациентов терапевтического профиля.

Для морфологического исследования в 1-й и 3-й группах использовались биоптаты из тела и антрального отделов желудка, во 2-й и 4-й группах – операционный материал с вырезкой ткани из всех отделов удаленного желудка. Материал подвергался стандартной проводке, серийные парафиновые срезы толщиной 4–5 мкм окрашивались гематоксилином и эозином, ШИК-реакцией, альциановым синим и по ван Гизону. Световая микроскопия проводилась на микроскопе Nikon Eclipse Ni M570E.

Сравнительный статистический анализ выполняли с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft) – параметрических (критерий Стьюдента) и непараметрических методов (χ^2 -критерий, в том числе с поправкой Йетса и точный критерий Фишера). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез был принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ 1-й и 2-й групп показал, что в целом при высокой частоте стигматизации системы пищеварения и мочевыделительной системы (табл. 1), группы существенно отличались по характеру стигм. Так, в 1-й группе (ХАГ) среди стигм пищеварительной системы преобладали недостаточность кардии и перегиб шейки желчного пузыря, во второй – дивертикулы пищевода и двенадцатиперстной кишки. Среди стигм мочевыделительной системы, напротив, особое внимание обращает на себя 2-я группа (РЖ), в которой отмечена высокая частота (38,1 %) кистообразования в почках (преимущественно одиночные кисты), в 1-й же группе преобладал нефроптоз (43,5 %), кисты в почках отмечены лишь в 6,5 % случаев.

Высокая частота феномена кистообразования, т. е. формирование кист различной органной локализации (почки, печень, селезенка, молочная железа и т. д.) отмечена только в 1-й и 2-й группах, т. е. в группах с признаками системной недифференцированной ДСТ, при этом во 2-й группе (РЖ и ДСТ) она была почти в 3 раза выше. Множественные (2 и более) кисты

различной органной локализации отмечены только у больных 2-й группы – 9 (14,3 %) случаев, что, вероятно, не может не отражать как иной характер эпителио-стромальных отношений в целом при наличии ДСТ, так и его особенности при сочетании ДСТ с РЖ. При сочетании РЖ с ДСТ (2-я группа) обращают на себя внимание особенности локализации опухолевого процесса – преобладание его в теле (57,1 %, в четвертой – 36,2 % $p < 0,05$), в 4-й группе (РЖ без ДСТ) – в кардиальном отделе желудка (29,8 %, во второй – 9,5 %, $p < 0,05$).

При морфологическом исследовании феномен кистообразования (кистозная трансформация желез) в слизистой оболочке желудка (СОЖ) хотя и отмечен во всех четырех группах (табл. 2), но статистически значимо он преобладал в группах с ДСТ (1-я и 2-я группы), а также в группах с РЖ в сопоставлении с соответствующими группами без рака. Кистозная трансформация желез СОЖ в 1-й группе явилась одной из важнейших характеристик атрофического процесса в СОЖ, который не столько отражал развитие ХАГ (диагноз, который был поставлен в клинике), сколько наличие своеобразной гастропатии, ассоциированной с ДСТ и обусловленной, вероятно, особенностями формирования СОЖ в эмбрио- и постнатальном онтогенезе [7].

При РЖ тенденция к кистообразованию в СОЖ вне опухоли принимала более выраженный и диффузный характер (рис. 1), нередко с образованием кист причудливой формы, во многих случаях она прослеживалась и в опухолях, прежде всего – при ДРЖ, вплоть до верификации опухоли как муцинозной цистаденокарциномы.

Эпителиальная выстилка кистозно трансформированных желез СОЖ (нередко даже в отдельно взятой кисте) была представлена клетками различного фенотипа – цилиндрическими, кубическими и/или резко уплощенными. Фенотип последних обращает на себя особое внимание, так как не исключает накопление среди таких атрофированных эпителиоцитов клеток с признаками репликативного старения, устойчивых к апоптозу, но сохраняющих метаболическую активность (секреция цитокинов, металлопротеиназ, факторов роста), влияющую на микроокружение клеток [7].

В ряде случаев в первой, но преимущественно в 3-й и 4-й группах отмечена кистозная дегенерация стромы – прежде всего, подслизистой оболочки, нередко с выраженным отеком соединительнотканых волокон и очагами их миксоматозной дегенерации, которая теоретически может ассоциироваться с нако-

плением в ткани *TGFβ*. В группах с РЖ такие изменения стромы сочетались с очагами ее гиалиноза на фоне выраженного фиброза собственной пластинки и подслизистой оболочки СОЖ.

Среди фоновых изменений СОЖ при РЖ тенденция к кистозной трансформации желез в сочетании с описанными изменениями стромального компартмента СОЖ в 3-й и 4-й группах ассоциировалась с высокой частотой кишечной метаплазии и дисплазии, относящихся к предопухолевым изменениям СОЖ (табл. 2).

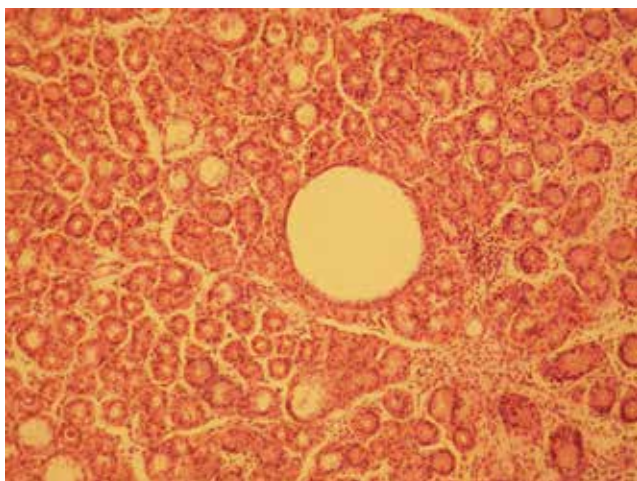
Феномен кистообразования обращает на себя особое внимание как, безусловно, маркерный. Он может быть как стигмой дизэмбриогенеза и относиться к проявлениям врожденной ДСТ, так и отражать развитие приобретенной дисплазии СТ, когда кистозная трансформация органа становится закономерным исходом хронического процесса. Как свидетельствуют многочисленные исследования, при всем многообразии выявленных на сегодняшний день патогенетических механизмов кистообразования, его органные закономерности сходны и ассоциируются, прежде всего, с нарушением эпителио-стромальных отношений, в частности – нарушениями в Wnt-сигнальном клеточном пути [6; 16–17].

Как известно, Wnt-сигнальный путь, регулирующий многие биологические процессы (поляриность, адгезия и рост клеток), делится в свою очередь на два пути: первый связан со стабилизацией β-катенина, который играет важную роль в инвазии и метастазировании РЖ и может быть индикатором биологического поведения опухоли, второй путь не связан с β-катенином, но участвует в эмбриональном развитии, формировании клеточной поляриности и ассоциируется как с кистогенезом, так и развитием РЖ. Механизмы нарушения Wnt-сигнального пути разнообразны, но преимущественно ведут к подавлению экспрессии p21 – важнейшего белка-онкосупрессора [16–17]. На наш взгляд, связь между системной недифференцированной ДСТ, кистообразованием и желудочным канцерогенезом может объясняться через общий характер нарушений в различных сигнальных путях клетки – Wnt-сигнальном пути, *TGF*-пути и нарушении экспрессии ряда общих генов, в частности, костного морфогенетического белка, принадлежащего к семейству факторов роста *TGFβ*, изменения экспрессии которого ассоциируются с различными аномалиями почек и другими мезенхимальными дизморфиями, а также желудочным канцерогенезом [18].

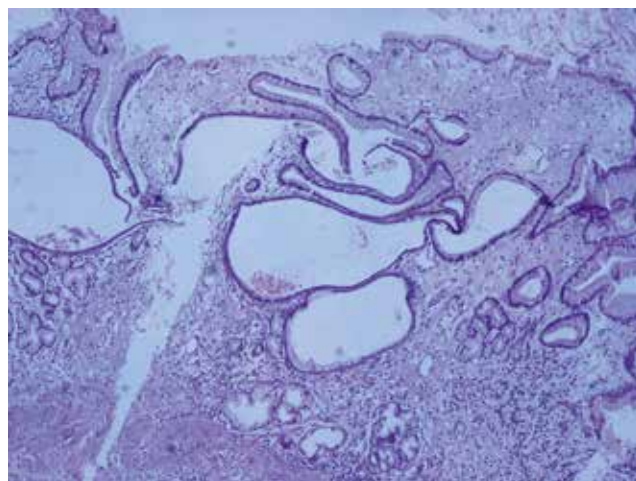
Таблица 2

Характер и частота структурных изменений в слизистой оболочке желудка, абс. (%)

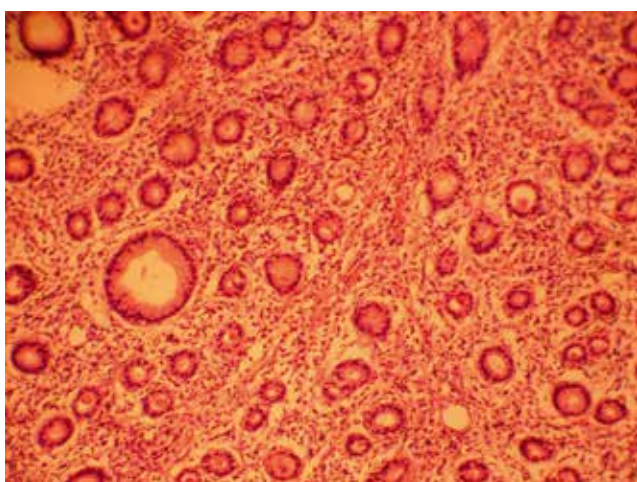
Характер изменений в слизистой оболочке желудка	1-я группа, ХАГ + ДСТ (n = 92)	2-я группа, РЖ + ДСТ (n = 58)	3-я группа, ХАГ (n = 33)	4-я группа, РЖ (n = 38)
Кистообразование	56 (60,7) $p_{1-2} = 0,0046$	48 (82,8) $p_{2-4} = 0,0073$	11 (33,3) $p_{1-3} = 0,0065$	22 (57,9) $p_{3-4} = 0,0385$
Кишечная метаплазия	6 (6,5) $p_{1-2} = 0,0000$	43 (74,1) $p_{2-4} = 0,0016$	3 (3,3) $p_{1-3} = 0,6975$	16 (42,1) $p_{3-4} = 0,0026$
Дисплазия	7 (7,6) $p_{1-2} = 0,0000$	40 (69,0) $p_{2-4} = 0,1726$	3 (3,3) $p_{1-3} = 0,7229$	21 (55,3) $p_{3-4} = 0,0000$



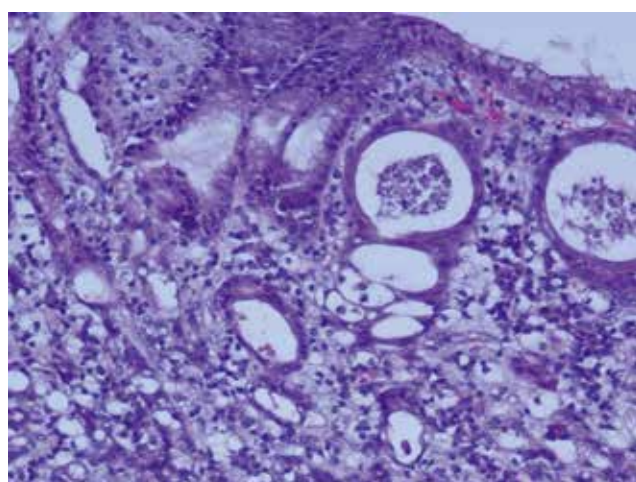
а



б



в



г

Рис. 1. Феномен кистообразования в слизистой оболочке желудка

а – кистозная трансформация желез (1-я группа); б – тенденция к кистозной трансформации желез и стромы (1-я группа); в, г – феномен кистообразования в перифокальной зоне опухоли (2-я группа, ДРЖ и СРЖ соответственно).

Окраска – гематоксилином и эозином; а, б – $\times 100$; в – $\times 40$; г – $\times 200$

Значение может иметь и такой общий механизм как изменение содержания фибронектина и ламинина в ЭЦМ. Ранее нами были установлены увеличение экспрессии этих адгезивных молекул при атрофическом процессе в СОЖ, ассоциированном с ДСТ, а также выраженный дисбаланс в системе трансформирующий фактор роста бета ($TGF\beta$) – рецепторы к нему первого типа ($TGF\beta R1$). Теоретически, усиление экспрессии фибронектина ведет к повышению активности $TGF\beta$ через увеличение связи малого скрытого $TGF\beta$ комплекса с фибриллином, встраивание его в ЭЦМ, вследствие чего он становится менее устойчивым к действию активаторов, избыточно освобождается и обуславливает характерные для $TGF\beta$ многочисленные эффекты [7; 12; 15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, если на системном уровне феномен кистообразования как стигма ДСТ, или измененной подложки для эпителия, характерен только для групп пациентов, имеющих признаки ДСТ (1-я и 2-я группы), то в СОЖ он выявляется во всех 4 группах и при РЖ одинаково часто наблюдается как при наличии, так и отсутствии признаков системной недифференцированной ДСТ и, вероятно, является важным маркером нарушения эпителио-стромальных отношений, имеющих важное значение в развитии дисрегуляции (в частности, при ХАГ), отражающей формирующиеся нарушения в важнейших сигнальных путях клетки, а в последующем реализуется в перифокальной зоне при РЖ, определяя микроокружение потенциально опухолевых клеток.

На практике феномен кистообразования может стать важным маркером формирования групп риска РЖ, прежде всего, среди больных с ДСТ, о чем мы уже сообщали ранее [19].

ЛИТЕРАТУРА

1. Коган Е. А., Мануйлова Т. Ю., Краева В. В., Попова Е. Н. Атипическая аденоматозная гиперплазия и дисплазия в плоском эпителии в сосовом легком в исходе идиопатического фиброзирующего альвеолита // Архив патологии. 2003. № 5. С. 35–40.
2. Зайцев В. Ф., Моисеенко В. В. Мастопатия (диагностика и лечение) : учеб.-метод. пособие. Минск : Респуб. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии им. Н. Н. Александрова, 2009. 72 с.
3. Hogler M. Cystic renal tumors: new entities and novel concepts // Advances in anatomic pathology. 2010. V. 17. № 3. P. 209–214.
4. Maeda D., Shin le-M. Pathogenesis and the role of ARIDA1A mutation in endometriosis related ovarian neoplasms // Advances in anatomic pathology. 2013. V. 20. № 1. P. 45–52.
5. Onorib P., Franchitto A., Mancinellia R., Carpinoe G., Alvarof D., Francisc H. et al. Polycystic liver diseases // Digestive and Liver Disease. 2010. Vol. 42. P. 261–271.
6. Dressler G. R. Polarity and Renal Cystogenesis // JASN. 2012. Vol. 23. P. 4–5.
7. Наумова Л. А. Общепатологические аспекты атрофического поражения слизистой оболочки желудка: особенности клинических и структурно-функциональных проявлений различных морфогенетических вариантов атрофического процесса. М. : Высшее образование и наука, 2013. 176 с.
8. Кадурина Т. И., Горбунова В. Н. Дисплазия соединительной ткани : рук. для врачей. СПб. : Элби, 2009. 703 с.
9. Coradini D., Casarsa C., Oriana S. Epithelial cell polarity and tumorigenesis: new perspectives for cancer detection and treatment // Acta Pharmacologica Sinica. 2011. T. 32. № 5. P. 552–564.
10. Ye X., Weinberg R. A. Epithelial-mesenchymal plasticity: a central regulator of cancer progression // Trends in Cell Biology. 2015. Vol. 25. № 11. P. 675–686.
11. Maeda M., Jonson K. R., Wheelock M. J. Cadherin switching: essential for behavioral but not morphological changes during an epithelium-to-mesenchyme transition // Journal of cell science. 2005. Vol. 118. P. 873–887.
12. Kim K. K., Kugler M. C., Wolters P. L. et al. Alveolar epithelial cell mesenchymal transition develops in vivo during pulmonary fibrosis and is regulated by the extracellular matrix // PNAS. 2006. Vol. 103. № 35. P. 13180–13185.
13. Braakhuis B. J. M., Brakenhoff R. H., Leemans C. R. Second field tumor: a new opportunity for cancer preventing? // The Oncologist. 2005. Vol. 10. № 7. P. 493–500.
14. Redente E. F., Orlicky D. J., Bouchard R. J. Tumour signaling to the bone marrow changes to the phenotype of monocytes and pulmonary macrophages during urethane-induced primary lung tumorigenesis in mice // Am J Pathol. 2007. Vol. 170. P. 693–708.
15. Stearman R., Dwyer-Nield L., Grady M. C., Malkinson A. M., Yeraci M. W. A macrophage gene expression signature defines a field effect in the lung tumor microenvironment // Cancer Research. 2008. № 1. P. 34–43.
16. Lancaster A., Louie C. M., Silhavy J. L., Sintasath L., DeCambre M., Nigam S. K., Willert K., Gleeson J. G. Impaired Wnt- β -catenin signaling disrupts adult renal homeostasis and leads to cystic kidney ciliopathy // Nature Medicine. 2009. Vol. 15. P. 1046–1054.
17. Shi J., Qu Y. P., Hou P. Pathogenetic mechanisms in gastric cancer // World Journal Gastroenterology. 2014. Vol. 20. № 38. P. 13804–13819.
18. Wen X-Z., Akiyama Y., Baylin S. B., Yuasa Y. Frequent epigenetic silencing of the bone morphogenetic protein 2 gene through methylation in gastric carcinomas // Oncogene. 2006. № 25. P. 2666–2673.
19. Наумова Л. А., Осипова О. Н., Шаталов В. Г. Рак желудка у пациентов с системной недифференцированной дисплазией соединительной ткани: особенности клиники и морфологии // Вестник СурГУ. Медицина. 2015. № 3. С. 26–31.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Наумова Людмила Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии и общей патологии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: naumovala@yandex.ru.

Осипова Ольга Николаевна – руководитель территориального нефрологического центра «Сургутская окружная клиническая больница»; e-mail: osipovasokb@gmail.com.

ABOUT AUTHORS

Naumova Lyudmila Alexeyevna – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Department of Pathophysiology and General Pathology, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: naumovala@yandex.ru.

Osipova Olga Nikolayevna – Head, Regional Nephrology Center, Surgut Regional Clinical Hospital; e-mail: osipovasokb@gmail.com.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ И АНТИМИКОТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГРАНУЛИРОВАННЫХ УГЛЕРОДНЫХ СОРБЕНТОВ, МОДИФИЦИРОВАННЫХ МОЛОЧНОЙ И ГЛИКОЛЕВОЙ КИСЛОТАМИ

В. Т. Долгих, Л. Г. Пьянова, В. А. Лихолобов, М. Г. Чеснокова, А. В. Седанова,
А. В. Ершов, А. Н. Золотов, Н. И. Таран

Цель настоящей работы – исследовать антибактериальные и антимикотические свойства гранулированных углеродных сорбентов, модифицированных олигомерами молочной и гликолевой кислот, по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам. Установлено, что *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. agalactiae*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *S. pyogenes*, *K. pneumoniae* и *E. coli* проявляют устойчивость к большей части антимикробных препаратов, используемых для лечения инфекционных заболеваний бактериальной и грибковой природы. Отмечено, что углеродный сорбент ВНИИТУ-1 не обладает антибактериальной активностью по отношению к исследованным штаммам микроорганизмов, а ВНИИТУ-1, модифицированный олигомерами молочной или гликолевой кислоты, оказывает выраженную антибактериальную активность по отношению к большинству исследованных микроорганизмов.

Ключевые слова: антимикробная и антимикотическая резистентность патогенных микроорганизмов, модифицированные гранулированные углеродные сорбенты.

ВВЕДЕНИЕ

Нарушение микробиоценоза и возрастание этиологической роли патогенных и условно-патогенных микроорганизмов под влиянием антимикробной терапии нередко сопровождается развитием резистентности возбудителей инфекционных заболеваний к антибактериальным и антимикотическим соединениям [1–3]. В связи с этим разработка новых материалов для лечения заболеваний, вызванных патогенными микроорганизмами, представляются актуальными [4–5]. Очевидно, что перспективным методом лечения больных с инфекционной патологией может стать сорбционная терапия с использованием материалов, которые безопасны для организма. Ранее нами установлено, что сорбенты инактивируют патогенные микроорганизмы и выводят из организма продукты их жизнедеятельности, а также продукты нарушенного метаболизма и токсичные со-

единения, попавшие из внешней среды [6]. Известно, что молочная, гликолевая кислоты и их олигомеры проявляют антибактериальные свойства, подавляют рост патогенных микроорганизмов [7–8]. Лечебное действие углеродных сорбционных материалов объясняется их сорбционно-адгезивными свойствами [9–10]. В Институте проблем переработки углеводов СО РАН (ИППУ СО РАН) разработаны гранулированные углеродные сорбенты, модифицированные олигомерами гидроксикислот, в том числе молочной и гликолевой кислоты [11].

Цель работы – исследование антибактериальных и антимикотических свойств гранулированных углеродных сорбентов, модифицированных олигомерами молочной и гликолевой кислот, по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам.

ANTIBACTERIAL AND ANTIFUNGAL PROPERTIES OF GRANULAR CARBON SORBENTS MODIFIED BY MILK AND GLYCOLIC ACIDS

V. T. Dolgikh, L. G. Pyanova, V. A. Likholobov, M. G. Chesnokova, A. V. Sedanova,
A. V. Ershov, A. N. Zolotov, N. I. Taran

The study objective is the investigation of antibacterial and antimycotic properties in granular carbon adsorbents modified with oligomers of lactic and glycolic as applied to towards pathogenic and opportunistic-pathogenic microorganisms. It has been found that *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. agalactiae*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *S. pyogenes*, *K. pneumoniae* and *E. coli* are resistant to most antimicrobials used for treatment of bacterial and fungal infectious diseases. Noted It has also been found that the VNIITU-1 carbon sorbent has no antibacterial activity against strains of microorganisms under examination, while VNIITU-1 modified with oligomer of lactic or glycolic acid has a pronounced antibacterial activity against most microorganisms studied.

Keywords: antimicrobial and antimycotic resistance of pathogenic microorganisms, modified granulated carbon sorbents.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На первом этапе оценивали чувствительность микроорганизмов к наиболее часто используемым в клинике антибиотикам, а на втором – антимикробную резистентность 4 углеродных сорбентов:

1. ВНИИТУ-1 – исходный сорбент, разработанный в ИППУ СО РАН на основе нанодисперсного углерода; регистрационное удостоверение № ФСР 2008/03492 от 25.09.2012. Он представляет собой сферические гранулы черного или серебристого цвета диаметром 0,63–1,00 мм без вкуса и запаха, обладает высокой химической чистотой (содержание углерода не менее 99,5 %), практически полным отсутствием пылевидных частиц на поверхности и в порах, обладает совместимостью с биологическими жидкостями (рис. 1).

2. ВНИИТУ-1-МК – это ВНИИТУ-1, модифицированный 50 %-м раствором молочной кислоты.

3. ВНИИТУ-1-ГК – это ВНИИТУ-1, модифицированный 50 %-м раствором гликолевой кислоты.

4. ВНИИТУ-1-МГК – это ВНИИТУ-1, модифицированный смесью гликолевой и молочной кислот в соотношении 70/30 %.

Перед началом исследований проводили стерилизацию углеродных сорбентов ультрафиолетовыми лучами в течение 30 мин. Использовали 7 клинических штаммов микроорганизмов (рис. 2), из них 3 грамположительных (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*), 3 грамотрицательных (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*) и дрожжеподобная культура рода *Candida* (*Candida albicans*). Идентификацию микроорганизмов проводили на тест-системах производства PLIVA-Lachema Diagnostica (Чехия). Готовили микробную взвесь с помощью стерильного 0,5 %-го раствора натрия хлорида и 0,1 %-го желатина и проводили стандартизацию суспензии до плотности, эквивалентной стандарту мутности 0,5 по McFarland. Контролем служили посевы рабочих разведений испытуемых культур. Концентрацию микробных клеток определяли на приборе Densi-La-Meter (Италия). Для оценки антибактериального действия углеродных сорбентов использовали диффузионный метод.

Для клинических штаммов микроорганизмов в качестве питательной среды использовали 2 %-й агар Мюллера–Хинтона с pH = 7,2–7,4, который разливали в чашки Петри диаметром 90 мм в количестве 20 мл. Для микроорганизмов рода *Enterococcus* в качестве питательной среды использовали агар Мюллера – Хинтона с добавлением 5 %-й дефибринированной бараньей крови. Дефибринированную кровь вносили асептически в питательную основу после автоклавирования и охлаждения до 48–50 °С.

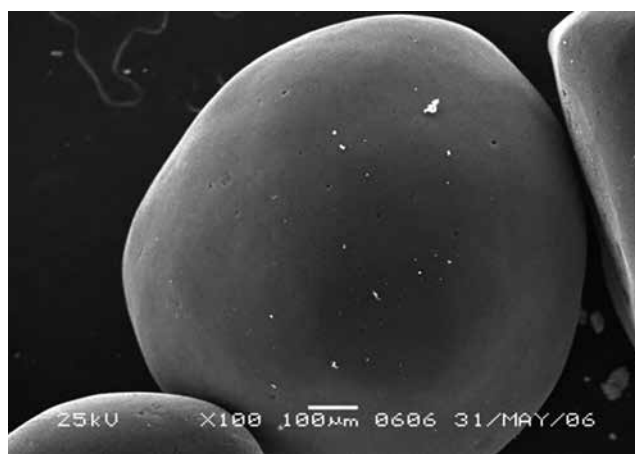
На поверхность плотной агаровой среды в чашке Петри стерильной пипеткой наносили 1 мл суспензии суточной культуры микроорганизма концентрации, эквивалентной стандарту мутности 0,5 по McFarland (содержание микроорганизмов $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл), равномерно распределяли по поверхности среды покачиванием, после чего удаляли избыток инокуляма пипеткой. После 30-минутного подсушивания чашек в термостате при 37 °С на поверхность среды, засеянную микроорганизмами, осуществляли аппликацию четырех образцов гранулированных сорбентов с помощью пинцета на участке среды диаметром 10 мм каждый на расстоянии не менее 20 мм друг от друга. Для стандартизации проведения микробиологиче-

ских исследований с каждой культурой использовали три чашки.

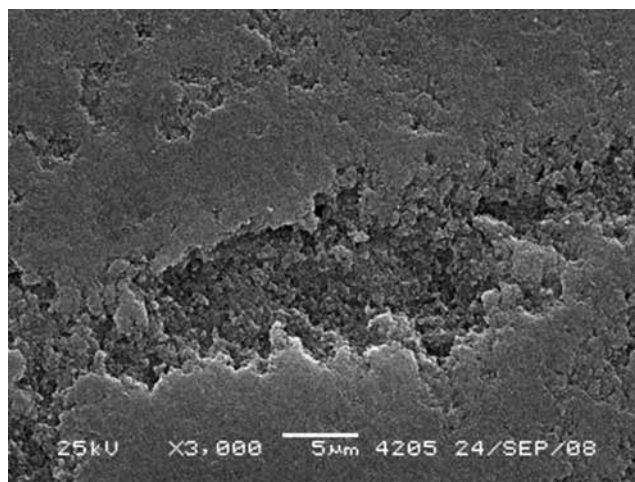
После аппликации сорбентов чашки Петри выдерживали при комнатной температуре в течение 30 мин, помещали в термостат сверху дном и инкубировали при температуре 37 °С в течение 18–24 ч. При анализе результатов учитывали диаметр зоны



а



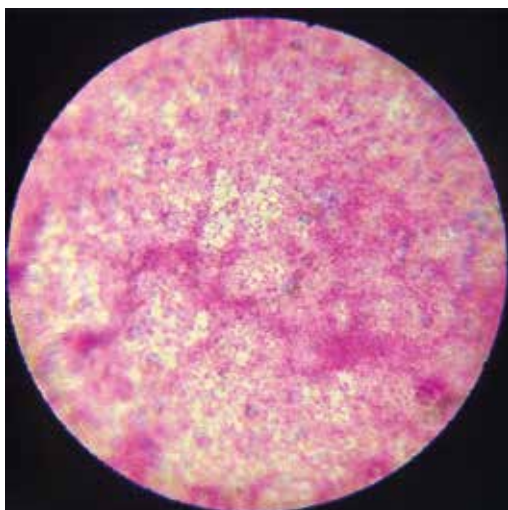
б



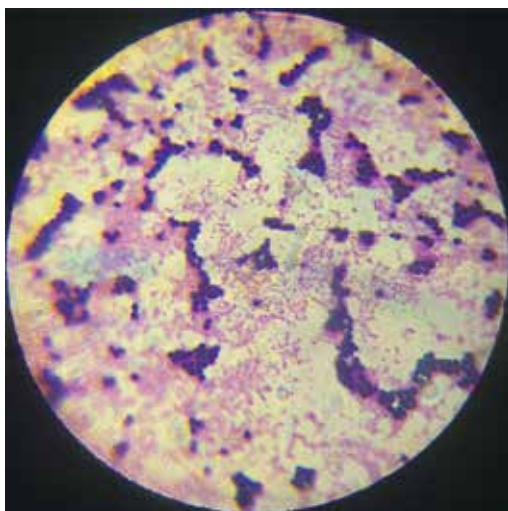
в

Рис. 1. Гранулы углеродного сорбента ВНИИТУ-1

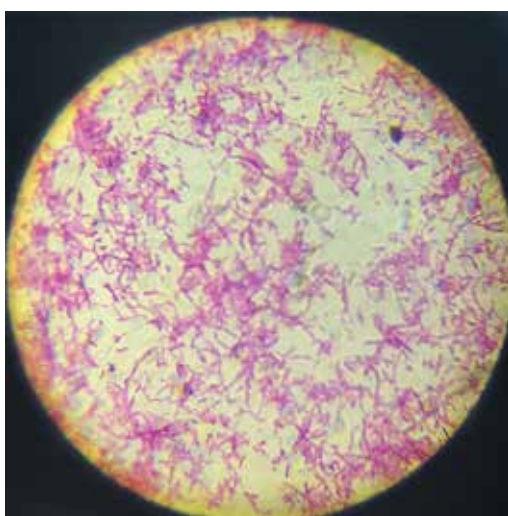
Примечание: а – вид гранул образца 1 (немодифицированный); б – снимок гранулы под электронным сканирующим микроскопом при увеличении $\times 100$; в – снимок поверхности гранулы под электронным сканирующим микроскопом при увеличении $\times 3000$



а



б



в

Рис. 2. Морфологические формы микроорганизмов

Примечание: а – *Escherichia coli*; б – *Candida albicans*; в – *Pseudomonas aeruginosa*. Увеличение $\times 900$

задержки роста микроорганизмов с точностью до 1 мм. По величине зоны угнетения роста микробов судили об антибактериальных свойствах гранулированных углеродных сорбентов. Антимикотические свойства сорбентов оценивали аналогично. Готовили взвесь культуры дрожжеподобных грибов рода *Candida*, принадлежащей к виду *C. albicans* в изотоническом растворе хлорида натрия, содержащую 500×10^6 КОЕ/мл. В качестве питательной среды использовали агаризованную среду Сабуро. После нанесения сорбентов на засеянную питательную среду чашки выдерживали 30 мин при комнатной температуре, затем помещали в холодильник при температуре 10°C на 2 ч, после чего переносили в термостат и инкубировали в течение 24–48 ч при 30°C . Оценку адгезивной активности культур микроорганизмов проводили в реакции бактериальной гемоглютинации с эритроцитами морской свинки и эритроцитами барана.

Исследования по оценке чувствительности патогенных и условно-патогенных микроорганизмов в отношении углеродных сорбентов проводили с помощью диффузионного метода (агар-диффузионный метод). Суточную культуру соответствующего микроорганизма, выращенную на скошенном 2 %-м агаре Мюллера–Хинтона, смывали 5 мл стерильного физиологического раствора, а полученную суспензию микробов разводили физиологическим раствором до концентрации 1 млрд микробных тел в 1 мл по бактериальному стандарту мутности.

Для оценки эффективности сорбентов в каждом случае измеряли диаметр зоны задержки (подавления) роста микроорганизмов. В случаях, если диаметр зоны задержки роста микробов составлял от 10 до 15 мм, считали, что сорбент проявляет слабое антибактериальное, антимикотическое действие. Если диаметр зоны подавления роста составлял от 15 до 20 мм, то сорбент обладает умеренно выраженным действием. При диаметре зоны подавления роста более 20 мм считают, что сорбент проявляет сильно выраженные биоспецифические свойства. Отсутствие зоны задержки роста микробов вокруг дисков свидетельствовало об отсутствии у сорбентов антибактериальных или антимикотических свойств.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Чувствительность патогенных и условно-патогенных микроорганизмов оценивали по отношению к 19 антимикробным препаратам. Результаты этих исследований представлены в табл. 1.

Видно, что культура *S. aureus* оказалась чувствительной к 3 препаратам из 19: гентамицину, доксициклину и цефалексину; *S. epidermidis* – к 6 препаратам из 19: гентамицину, левомицетину, ципрофлоксацину, офлоксацину, цефалексину и цефуроксиму. *E. faecalis* проявляли чувствительность только к 2 препаратам из 19: эритромицину и офлоксацину, а *P. aeruginosa* – тоже к двум препаратам из 19: гентамицину и ципрофлоксацину. Культура *K. pneumoniae* проявляла чувствительность к 6 препаратам: гентамицину, левомицетину, ципрофлоксацину, офлоксацину, доксициклину и цефалексину; а *E. coli* – к 8 препаратам: гентамицину, левомицетину, ципрофлоксацину, офлоксацину, доксициклину, цефалексину, цефотаксиму и цефтазидиму.

Таким образом, исследование чувствительности условно-патогенных и патогенных микроорганизмов к антибиотикам позволяет утверждать, что наибольшей чувствительностью обладают грамотрицательные культуры семейства энтеробактерий *E. coli*, *K. pneumoniae*. Грамположительные микроорганизмы *S. aureus* и *S. epidermidis* проявляют антибиотикорезистентность. Наибольшей антибактериальной резистентностью обладают клинические штаммы, принадлежащие к видам *P. aeruginosa*, *E. faecalis* (резистентность к 17 антибактериальным препаратам).

Изучение чувствительности дрожжеподобных грибов рода *Candida*, принадлежащих к виду *C. albicans* к антимикотическим препаратам позволило установить, что они чувствительны к флуконазолу, кетоконазолу и итраконазолу, но резистентны к нистатину, амфотерицину В и клотримазолу (табл. 2).

На втором этапе оценивали антибактериальные и антимикотические свойства гранулированных сорбентов по наблюдавшейся диффузии в агаре (зона задержки, мм).

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии антибактериальной активности у ВНИИТУ-1. ВНИИТУ-1-МК обладает слабо выраженным антибактериальным действием по отношению ко всем использованным бактериальным штаммам, а ВНИИТУ-1-ГК и ВНИИТУ-1-МГК проявляют умеренно выраженную антибактериальную активность по отношению к *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *E. faecalis*, *Ps. aeruginosa*. Следует отметить, что ВНИИТУ-1-ГК и ВНИИТУ-1-МГК проявляют слабо выраженное антибактериальное действие по отношению к *K. pneumoniae* и *E. coli*. Вместе с тем, ВНИИТУ-1-МК, ВНИИТУ-1-ГК и ВНИИТУ-1-МГК проявляют слабо выра-

Таблица 1

Чувствительность условно-патогенных и патогенных микроорганизмов к антимикробным препаратам

Антимикробные препараты	Исследуемые штаммы микроорганизмов							
	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. agalactiae</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. coli</i>
Бензилпенициллин	R	R	S	S	R	R	R	R
Ампициллин	R	R	S	S	S	R	R	R
Оксациллин	R	R	R	R	R	R	R	R
Гентамицин	S	S	R	R	R	S	S	S
Эритромицин	R	S	S	S/R	S	R	R	R
Левомецетин	R	S	S	S	R	R	S	S
Ципрофлоксацин	R	S	S/R	R	R	S	S	S
Офлоксацин	R	S	R	R	R	R	S	S
Норфлоксацин	R	R	R	R	R	R	S	S
Доксициклин	S	S	R	R	R	R	S	S
Тетрациклин	R	S	R	R	R	R	S	S
Цефалотин	S	S	R	S	R	R	R	S
Цефазолин	S	S	S	S	R	R	S	S
Цефалексин	S	S	S	S	R	R	S	S
Цефоперазон	R	R	S	S	R	R	S	S
Цефотаксим	R	R	R	R	R	S	S	S
Цефтриаксон	R	R	R	R	R	S	S	S
Цефтазидим	R	R	R	R	R	S	R	S
Цефуоксим	R	S	S	S	R	R	R	R

Примечание: S – микроорганизм чувствителен к препарату; R – микроорганизм проявляет устойчивость (резистентность) к препарату; S/R – микроорганизм проявляет умеренную устойчивость к препарату.

женное антибактериальное действие по отношению к *K. pneumoniae* и *E. coli* (табл. 3).

Исследования по оценке антимикотических (противогрибковых) свойств гранулированных углеродных сорбентов по отношению к дрожжеподобным грибам рода *Candida* позволили выявить следующее.

Оказалось, что ВНИИТУ-1 не проявляет антимикотических свойств, что выражалось в отсутствии зоны задержки роста этого гриба. Вместе с тем, все остальные модифицированные сорбенты обладают выраженными антимикотическими свойствами в отношении *C. albicans* (зона задержки роста колебалась от 22 до 25 мм). Наиболее высокая степень антимикотической активности была выявлена у сорбента

ВНИИТУ-1-ГК, который дал наибольшую зону задержки роста – 25 мм. ВНИИТУ-1-МК проявлял умеренно выраженное антимикотическое действие – зона задержки роста составляла 20 мм (табл. 4).

Высокие антибактериальные и антимикотические свойства модифицированных образцов углеродного сорбента могут быть обусловлены кислотно-основными свойствами нанесенного олигомера молочной кислоты: при контакте олигомера с биологической средой снижается pH. Происходит локальное «закисление» среды за счет процесса гидролиза образованного на сорбенте олигомера гидроксикислоты, что является губительным фактором для жизнедеятельности патогенных микроорганизмов.

Таблица 2

Чувствительность дрожжеподобных грибов рода *Candida* вида *C. albicans* к антимикотическим препаратам

Наименование антимикотического препарата	<i>C. albicans</i>
Нистатин	R
Амфотерицин В	R
Клотримазол	S
Флуконазол	S
Кетоконазол	S
Итраконазол	S

Примечание: S – микроорганизм чувствителен к препарату; R – микроорганизм проявляет устойчивость (резистентность) к препарату.

Таблица 3

Оценка чувствительности патогенной и условно-патогенной микрофлоры по отношению к исследуемым сорбентам агар-диффузионным методом

Исследуемые культуры	Образец сорбента			
	1	2	3	4
<i>S. aureus</i> , стафилококк золотистый, Г(+)	-	*	**	**
<i>S. epidermidis</i> , стафилококк эпидермальный, Г(+)	-	*	**	**
<i>S. pyogenes</i> , стрептококк пиогенный, Г(+)	-	*	**	**
<i>S. agalactiae</i> , стрептококк, Г(+)	-	*	**	**
<i>E. faecalis</i> , энтерококк, Г(+)	-	*	**	**
<i>Ps. Aeruginosa</i> , синегнойная палочка, Г(-)	-	*	*	*
<i>K. pneumoniae</i> , палочка Фридлендера, Г(-)	-	*	*	*
<i>E. coli</i> , кишечная палочка, Г(-)	-	*	*	*

Примечание: здесь и в табл. 4 – Г(+) – грамположительные бактерии; Г(-) – грамотрицательные бактерии; * – диаметр зоны задержки роста микробов (зона действия сорбента) от 10 до 15 мм: слабое антибактериальное действие сорбента; ** – диаметр зоны подавления роста от 15 до 20 мм: сорбент обладает умеренно выраженным антибактериальным действием; *** – диаметр зоны подавления роста более 20 мм: сорбент проявляет сильно выраженные биоспецифические свойства; «-» – отсутствие зоны задержки роста микробов вокруг дисков: свидетельствует об отсутствии у сорбентов антибактериальных свойств.

Оценка чувствительности дрожжеподобных грибов рода *Candida* вида *Candida* и ассоциативной культуры (*S. aureus* + *C. albicans*) по отношению к исследуемым сорбентам агар-диффузионным методом

Исследуемые культуры	Образец сорбента			
	1	2	3	4
<i>C. albicans</i>	-	**	***	***
<i>S. aureus</i> + <i>C. albicans</i>	-	**	***	***

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, установлено, что углеродный сорбент ВНИИТУ-1 не обладает антибактериальной активностью по отношению к исследованным штаммам микроорганизмов. Вместе с тем, ВНИИТУ-1-ГК проявляет сильно выраженную антибактериальную активность по отношению к *P. aeruginosa* и менее выраженное в отношении *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *K. pneumoniae*, *E. coli*. ВНИИТУ-1-МГК не оказывает антибактериальный эффект в отношении *S. aureus*, но слабое антибактериальное действие по отношению к *S. epidermidis*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *E. faecalis* и *P. aeruginosa*. Углеродный сорбент ВНИИТУ-1-МК обладает умеренной антибактериальной активностью по отношению к *P. aeruginosa* и слабой антимикробной активностью к *S. aureus*,

S. epidermidis, *E. faecalis*, *K. pneumoniae*, *E. coli*. Что касается антимикотических свойств сорбентов, то следует отметить их отсутствие у ВНИИТУ-1, а у остальных сорбентов – слабо выраженный антимикотический эффект.

Высокие антибактериальные и антимикотические свойства модифицированных образцов углеродного сорбента могут быть обусловлены кислотно-основными свойствами нанесенных олигомеров молочной и гликолевой кислоты. При контакте олигомера с биологической средой снижается pH, происходит локальное «закисление» среды за счет гидролиза образованного на сорбенте олигомера гидроксикислоты, что является губительным фактором для жизнедеятельности патогенных микроорганизмов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлов В. К., Чилилов А. М., Ахмедов Б. А. Комплексное лечение пациента с инфекционно-осложненным огнестрельным переломом костей конечностей. Выбор тактики лечения и его эффективность (клинический случай) // Хирургия. 2016. № 11. С. 71–76.
2. Терехова Р. П., Митиш В. А., Пасхалова Ю. С. и др. Возбудители остеомиелита длинных костей и их резистентность // Раны и раневые инфекции. 2016. Т. 3. № 2. С. 24–30.
3. Moultrie D., Hawker J., Cole S. Factors associated with multidrug-resistant *Acinetobacter* transmission: an integrative review of the literature // AORN J. 2011. Vol. 94. № 1. P. 27–33.
4. Самсонов К. В. Сравнительная эффективность сорбции бактерий и бактериальных токсинов углеродными и углерод-минеральными сорбентами // Бюл. физиологии и патологии дыхания. 2008. № 296. С. 48–50.
5. Belik E. V., Brykalov A. V., Bostanova F. A. et al. Fabrication and study of biologically active organosilica polymer composites used for application sorption // Fibre Chemistry. 2008. Vol. 40. № 5. P. 445–446.
6. Долгих В. Т., Пьянова Л. Г., Баринцов С. В. и др. Эффективность использования углеродного формованного сорбента ВНИИТУ-1 в акушерской практике // Общая реаниматология. 2015. Т. 11. № 4. С. 61–72.
7. Antimicrobial resistance threats in the United States. 2013. URL: www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf (дата обращения: 28.12.2016).
8. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. 2014. URL: <http://www.who.int/entity/drugresistance/publications/infographic-antimicrobial-resistance-20140430.pdf> (дата обращения: 28.12.2016).
9. Бакланова О. Н., Пьянова Л. Г., Талзи В. П. и др. Модифицирование поверхности углеродного сорбента поли-N-винилпирролидоном для аппликационной медицины // Физикохимия поверхности и защита материалов. 2012. Т. 48. № 4. С. 363–369.
10. Пьянова Л. Г., Бакланова О. Н., Лихолобов В. А. и др. Исследование эффекта модифицирования поверхности углеродных сорбентов поли-N-винилпирролидоном комплексом физико-химических и микробиологических методов // Физикохимия поверхности и защита материалов. 2013. Т. 49. № 4. С. 408–417.
11. Баринцов С. В., Долгих В. Т., Долгих Т. И. и др. Разработка и применение формованных углеродных сорбентов при лечении хронического эндометрита // Сибир. мед. журн. (Иркутск). 2014. № 4. С. 55–59.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Долгих Владимир Терентьевич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой патофизиологии, клинической патофизиологии Омского государственного медицинского университета; e-mail: prof_dolgih@mail.ru.

Пьянова Лидия Георгиевна – доктор биологических наук, старший научный сотрудник Института проблем переработки углеводородов СО РАН; e-mail: medugli@ihcp.ru.

Лихолобов Владимир Александрович – доктор химических наук, профессор, член-корреспондент РАН, научный руководитель Института проблем переработки углеводородов СО РАН; e-mail: val@ihcp.oscsbras.ru.

Чеснокова Марина Геннадьевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Омского государственного медицинского университета; e-mail: nicolay@omsk-osma.ru.

Седанова Анна Викторовна – кандидат химических наук, старший научный сотрудник Института проблем переработки углеводородов СО РАН; e-mail: medugli@ihcp.ru.

Ершов Антон Валерьевич – доктор медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии Омского государственного медицинского университета; e-mail: salavatprof@mail.ru.

Золотов Александр Николаевич – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии Омского государственного медицинского университета; e-mail: azolotov@mail.ru.

Таран Наталья Ивановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии Омского государственного медицинского университета.

ABOUT AUTHORS

Dolgikh Vladimir Terentyevich – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head, Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology, Omsk State Medical University; e-mail: prof_dolgih@mail.ru.

Pyanova Lidiya Georgievna – Doctor of Sciences (Biology), senior researcher, Institute of Hydrocarbon Processing, Siberian branch, Russian Academy of Sciences; e-mail: medugli@rambler.ru.

Likholobov Vladimir Aleksandrovich – Doctor of Sciences (Chemistry), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, research supervisor, Institute of Hydrocarbon Processing, Siberian branch, Russian Academy of Sciences; e-mail: val@ihcp.oscsbras.ru.

Chesnokova Marina Gennadievna – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, Omsk State Medical University; e-mail: nicolay@omsk-osma.ru.

Sedanova Anna Viktorovna – PhD (Chemistry), senior researcher, of the Institute of Hydrocarbon Processing, Siberian branch, Russian Academy of Sciences; e-mail: medugli@rambler.ru.

Ershov Anton Valeriyeovich – Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology, Omsk State Medical University; e-mail: salavatprof@mail.ru.

Zolotov Alexander Nikolayevich – PhD (Medicine), Senior Lecturer, Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology, Omsk State Medical University; e-mail: azolotov@mail.ru.

Taran Natalya Ivanovna – PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology, Omsk State Medical University.

ПРАВИЛА НАПРАВЛЕНИЯ, РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ И ОПУБЛИКОВАНИЯ МАТЕРИАЛОВ АВТОРОВ В ЖУРНАЛЕ «ВЕСТНИК СУРГУ. МЕДИЦИНА»

1. «Вестник СурГУ. Медицина» – научно-практический рецензируемый журнал, издаётся с 2008 года, 4 раза в год. Журнал позиционирует Сургутский государственный университет как серьёзный научно-исследовательский региональный центр развития медицинской науки и решения практических проблем в становлении отрасли.

Журнал публикует статьи по следующим группам специальностей отрасли 14.00.00 Медицинские науки:

- 14.01.00 Клиническая медицина;
- 14.02.00 Профилактическая медицина;
- 14.03.00 Медико-биологические науки.

Издание осуществляет рецензирование всех поступающих в редакцию статей, соответствующих тематике журнала, с целью их экспертной оценки. Все рецензенты являются признанными специалистами по тематике рецензируемых материалов. Редакция издания направляет авторам рецензии на поступившие материалы в электронном виде. По итогам рецензирования принимается решение о возможности публикации или представления статьи.

Редакция оставляет за собой право сокращения и редактирования статей. В случае направления рукописи на доработку исправленная статья (электронный вариант) должна быть возвращена в редакцию не позднее чем через неделю.

Недопустимо предоставление в редакцию статей, опубликованных ранее либо направленных в другие издания.

Статьи, не соответствующие требованиям, не рассматриваются и не возвращаются.

Авторы несут ответственность за оригинальность, объективность и обоснованность публикуемых материалов.

Полные тексты статей размещаются в открытом бесплатном доступе в базе данных Научной электронной библиотеки на сайте elibrary.ru, сведения о публикуемых материалах включаются в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ).

Плата за публикацию статей в журнале «Вестник СурГУ. Медицина» с авторов не взимается, гонорар не выплачивается.

2. В редакцию предоставляются:

- **экспертное заключение** о возможности открытой публикации материалов (скан; для внешних авторов; оформляется в организации по месту работы, см. образец бланка на странице журнала на сайте surgu.ru);

- **электронный вариант статьи**, содержащий аннотацию, ключевые слова, текст статьи, таблицы, рисунки, список литературы и **сведения об авторах** (Ф.И.О. полностью, степень, звание, должность и место работы – на русском и английском языках, почтовый адрес для отправки журнала (если требуется печатная версия), мобильный телефон и e-mail) на адрес anzkasparova@yandex.ru.

3. Текст статьи набирается в программе Microsoft Office Word, шрифт TimesNewRoman, кегль 12, интервал 1,5, поля снизу и сверху – 2 см, справа – 1,5 см, сле-

ва – 3 см, абзацный отступ 1,25 см. Страницы рукописи следует нумеровать.

4. Объем рукописи: оригинальные статьи, обзоры, лекции, представление опыта работы – не более 20 страниц (включая список цитируемой литературы, таблицы, рисунки и подписи к рисункам); методические сообщения и историко-медицинские статьи – не более 6 страниц; краткие отчеты и сообщения, заметки из практики, дискуссии – до 4 страниц.

5. Структура рукописи:

5.1. Статья, включая выходные данные, аннотацию, ключевые слова, ее текст с рисунками и таблицами, список литературы, сведения об авторах, представляется на русском языке.

Авторы предоставляют также переведенные на английский язык профессиональным переводчиком название статьи, аннотацию и ключевые слова, а также транслитерацию фамилий и инициалов авторов и сведения об авторах.

5.2. Выходные данные статьи размещаются по центру страницы. Название статьи оформляется прописными буквами жирным шрифтом. Инициалы помещаются перед фамилией автора. Порядок, в котором будут указаны авторы, определяется их совместным решением. Далее следует полное название отдела, кафедры, лаборатории, научного или лечебного учреждения, города, где выполнялась работа.

5.3. Ниже выходных данных следует аннотация объемом до 50 слов. Под аннотацией помещается подзаголовок «Ключевые слова:», а после него до 10 ключевых слов или словосочетаний, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи.

5.4. В названии статьи и в аннотации аббревиатуры не допускаются.

5.5. Оригинальная статья должна иметь следующую структуру: введение, материалы и методы, результаты и их обсуждение, заключение (или выводы), список литературы. Обзоры и лекции разбиваются на разделы по усмотрению авторов. Заметки из практики, представление опыта работы, информации о мероприятиях и юбилеях на разделы не разбиваются.

5.6. Таблиц должно быть не более трех. Каждую таблицу необходимо снабжать порядковым номером и заголовком. Все столбцы в таблице должны иметь заголовки. Таблицы должны быть напечатаны и пронумерованы в порядке общей нумерации. В тексте статьи должна быть ссылка на таблицу с указанием ее номера. При создании таблиц и диаграмм в Excel обязательно прилагается исходный файл в формате .xls.

5.7. Для иллюстрации статьи принимается не более пяти простых или 2-3 сложных (имеющих деление на а, б и т. д.) рисунков. Рисунки предоставляются после текста статьи и таблиц с сохранением последовательной нумерации страниц и в виде отдельных пронумерованных файлов формата .jpg или .gif. Рисунками считаются графики, рентгенограммы, фотографии или любые другие графические объекты. Рисунки и схемы, выполненные в Word, должны быть сгруп-

пированы внутри единого объекта, иначе при изменении границ страницы элементы могут смещаться. В диаграммах должны быть подписаны оси координат (при наличии), указаны единицы измерения, объяснены все условные обозначения. Рисунки должны быть пронумерованы последовательно в соответствии с порядком, в котором они впервые упоминаются в тексте. Подписи размещаются в тексте под рисунками. В подписях к микрофотографиям указывается степень увеличения и способ окраски. Рисунки, по возможности, должны быть черно-белыми.

5.8. Единицы измерения длины, высоты, ширины и объема должны представляться в метрических единицах (метр, килограмм, литр). Температуру следует приводить в градусах Цельсия, а артериальное давление – в миллиметрах ртутного столба. Все гематологические и биохимические показатели должны представляться в единицах метрической системы (Международной системы единиц – SI).

5.9. В тексте статьи используются только стандартные общепринятые сокращения (аббревиатуры). Полный термин, вместо которого вводится сокращение, должен предшествовать первому применению этого сокращения в тексте.

5.10. У каждой публикуемой научной статьи должен быть приставный библиографический список, содержащий сведения о других документах, цитируемых, рассматриваемых или упоминаемых в тексте статьи. Нумерация литературных источников в списке осуществляется по порядку их цитирования в статье. На все источники, включенные в список литературы, должна быть сделана ссылка в тексте. Библиографические ссылки в тексте статьи выделяют квадратными скобками, указывая номер источника в списке литературы (например, [2]). Если ссылку приводят на конкретный фрагмент текста документа, в отсылке указывают порядковый номер источника и страницы, на которых помещен объект ссылки, сведения разделяют запятой: [10, с. 81]. Если отсылка содержит сведения о нескольких затекстовых ссылках, группы сведений разделяют запятой: [1, 3, 14]. Количество литературных источников при написании оригинальной статьи

должно быть не более 15, научных обзоров – не более 30. Глубина литературного поиска не должна превышать 10 лет, ссылка на более ранние источники возможна только в отношении классических работ и при отсутствии аналогов за последние 10 лет. Библиографическое оформление списка литературы должно соответствовать ГОСТ Р 7.0.5-2008 «Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления».

5.11. Примеры библиографического оформления отдельных видов документов для приставных списков литературы:

5.11.1. Книга одного, двух, трех авторов: Чехонин В. П., Дмитриева Т. Б., Жирков Ю. А. Иммунологический анализ нейроспецифических агентов. М. : Медицина, 2000. 415 с.

5.11.2. Издание, имеющее более трех авторов: Логинов С. И., Басова О. Н., Ефимова Ю. С., Гришина Л. И. Физическая активность человека как фактор адаптации к условиям Югорского Севера // Физиологические механизмы адаптации человека : материалы Всерос. науч.-практ. конф. 26 октября 2010 г. Тюмень : Лаконика, 2010. С. 34–36.

*Указываются фамилии **всех** авторов такого документа в том порядке, в котором они перечислены в исходном тексте.*

5.11.3. Авторефераты, диссертации: Потапчук А. А. Коррекция нарушений осанки и плоскостопия у дошкольников средствами физического воспитания : автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1998. 19 с.

5.11.4. Статья из периодического печатного издания: Бутовская З. М., Смирнов В. В. основные критерии для гигиенической сертификации средств индивидуальной защиты рук от локальной вибрации // Медицина труда и промышленная экология. 1999. № 5. С.34–36.

5.11.5. Статья из электронного журнала: Пиковская Н. Б., Крылова И. Ф., Куликов В. Ю., Патрушев А. Н., Дубковская Л. А. Динамика вегетативного обеспечения тренировочного процесса у юношей и девушек на основании кардиоинтервалографии // Медицина и образование в Сибири : электрон. науч. журн. 2016. № 1. URL: http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=2016 (дата обращения: 11.08.2016).

