

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

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

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

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

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

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

Переводчик:

Семенов В. А.

Ответственный редактор:

Чалова А. П. – к. филос. н.

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, Сургут, ул. Маяковского, 14

Tel.: +7(343) 237-56-40

e-mail: surgut@pm-tipograf.ru

Отпечатано:

ООО «Печатный мир г. Сургут»

628400, Сургут, ул. Маяковского, 14

Tel.: +7(343) 237-56-40

e-mail: surgut@pm-tipograf.ru

Дата выхода в свет 20.12.2017. 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 Перечень рецензируемых науч-
ных изданий, в которых должны быть опубликованы
основные научные результаты диссертаций на соис-
кание ученой степени кандидата наук, на соискание
ученой степени доктора наук, с 28.09.2017 по следу-
ющим группам специальности: 14.01.00 – клиниче-
ская медицина; 14.02.00 – профилактическая меди-
цина; 14.03.00 – медико-биологические науки.

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 уни-
верситет им. И. М. Сеченова» Минздрава РФ (Москва);

Дворянский С. А. –

д. м. н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гине-
кологии ФГБОУ ВО «Кировский государственный ме-
дицинский университет» Минздрава РФ (Киров);

Долгих В.Т. –

д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ,
зав. кафедрой патофизиологии, клинической пато-
физиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный ме-
дицинский университет» Минздрава РФ (Омск);

Досагаамбетова Р.С. –

д. м. н., профессор, ректор, профессор кафедры вну-
тренних болезней Карагандинского государственного
медицинского университета (Караганда, Казахстан);

Земляной В.П. –

д. м. н., профессор, зав. кафедрой хирургических бо-
лезней 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., про-
фессор, первый проректор, профессор кафедры по-
ликлинической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский
университет» Минздрава РФ (Екатеринбург);

Краснов В.В. –

д. м. н., профессор, зав. кафедрой детских инфекций
ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медици-
нская академия» Минздрава РФ (Нижегород);

Лукушкина Е.Ф. –

д. м. н., профессор, зав. кафедрой поликлинической педи-
атрии ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная ме-
дицинская академия» Минздрава РФ (Нижегород);

Мизерницкий Ю.Л. –

д. м. н., профессор, зав. отд. хронических воспалитель-
ных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии
им. акад. Ю. Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «Российский На-
циональный исследовательский медицинский универ-
ситет им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва);

Отарбаев Н.К. –

д. м. н., директор, республиканское государственное
предприятие на праве хозяйственного ведения «Ре-
спубликанский центр санитарной авиации» Мини-
стерства здравоохранения и социального развития
Республики Казахстан;

Петровский Ф.И. –

д. м. н., профессор, проректор по научно-исследователь-
ской работе, профессор кафедры фармакологии, клини-
ческой фармакологии с курсом клинической иммуноло-
гии и аллергологии БУ ВО «Ханты-Мансийская государ-
ственная медицинская академия» (Ханты-Мансийск);

Прошина Л.Г. –

д. м. н., профессор, зав. кафедрой морфологии челове-
ка ФГБОУ ВО «Новгородский государственный универ-
ситет им. Ярослава Мудрого» (Великий Новгород);

Сидорчук Л.П. –

дд. м. н., профессор, зав. кафедрой семейной медици-
ны ГВУЗ Украины «Буковинский государственный ме-
дицинский университет» (Черновцы, Украина);

Тараканов И. А. –

д. б. н., профессор, зав. лабораторией общей пато-
логии кардио-респираторной системы ФГБНУ «НИИ
общей патологии и патофизиологии» (Москва);

Тулеутаев Е.Т. –

д. м. н., профессор, руководитель отдела педиатрии
филиала Корпоративного фонда «University Medical
Center» Национальный научный центр материн-
ства 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 им. И. Я. Горбачевского Министерства
здравоохранения Украины (Тернополь, Украина);

Царькова С.А. –

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

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 17-0690dt. 16.05.2007.

The journal is reregistered by the Federal Service for Supervision in the Sphere of Communications, Information 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 Department

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

Translator:

Semyonov V. A.

Managing Editor:

Chalova A. P., PhD (Linguistics)

Editor:

Manaeva 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(343) 237-56-40

E-mail: surgut@pm-tipograf.ru

Printed by:

LLC Pechatny mir Surgut

628400, Surgut, Mayakovskogo str, 14

Tel.: +7(343) 237-56-40

E-mail: surgut@pm-tipograf.ru

Release date: 20.12.2017. Format: 60 × 84/8.

Conventional printer sheets: 6,97. Publisher sheets: 6,5.

Print run: 1 000 copies, order No. 403.

Joint The Russian Press catalog index: 15133.

The journal is included in the List of Leading Peer-Reviewed Scientific Journals Published in the RF, which publishes main scientific results of doctor's and candidate's theses since 28.09.2017 on the following subject groups: 14.01.00 – Clinical Medicine; 14.02.00 – Preventive Medicine; 14.03.00 – Life Science.

The journal is included in the base citation RISC (license agreement with Scientific Electronic Library No. 572-09/2013).

For reprints a 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, Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology, Omsk State Medical University, Russian Public Health Ministry (Omsk);

Dosmagambetova R. S. –

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

Zemlyanoy V. P. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of Surgical Diseases Department, I. I. Mechnikov North West State Medical University, Russian Public Health Ministry (St. Petersburg);

Kovtun O. P. –

corresponding member, Russian Academy of Sciences, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, First Vice Rector, Department of Polyclinic Pediatrics and Pediatrics, Continuous Education School, Urals State Medical University, Russian Public Health Ministry (Yekaterinburg);

Krasnov V. V. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Department of Children Infectious Diseases, Nizhny Novgorod State Medical Academy, Russian Public Health Ministry (Nizhny Novgorod);

Lukushkina E. F. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Polyclinic Pediatrics, Nizhny Novgorod State Medical Academy, Russian Public Health Ministry (Nizhny Novgorod);

Mizernitsky Yu. L. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chief Physician, Department of Chronic Inflammation and Allergic Lung Diseases, Yu. E. Veltishev Pediatrics Research Clinical Institute; N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Public Health Ministry (Moscow);

Otarbaev N. K. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Director, Republic Air Ambulance Center, Ministry of Health and Social Development, Republic of Kazakhstan;

Petrovsky F. I. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Vice Rector for Research, Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Clinical Immunology Course, Khanty-Mansiysk State Medical Academy (Khanty-Mansiysk);

Proshina L. G. –

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

Sidorchuk L. P.,

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

Tarakanov I. A. –

Doctor of Sciences (Biology), Professor, Head, General Cardiorespiratory System Pathology Laboratory, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology (Moscow);

Tuleutaev E. V. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Pediatrics, University Medical Center Corporate Foundation Office, National Research Center for Maternity and Childhood, Astana, Kazakhstan;

Fedonyuk L. Ya. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Medical Biology, Director, Institute for Biology and Medicine, I. Ya. Gorbachevsky State Medical University, Ukrainian Public Health Ministry (Ternopol);

Tsarkova S. A. –

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Polyclinic Pediatrics and Pediatrics, Continuous Education School, Urals State Medical Academy, Russian Public Health Ministry (Yekaterinburg).

СОДЕРЖАНИЕ

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА 5

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Обзор литературы

Н.Н. Камка, Л.Л. Катаныхова, О.В. Козловская
ОСОБЕННОСТИ КОЖНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ (ЭКЗАНТЕМ)
ПРИ НЕКОТОРЫХ МЕДЛЕННЫХ ВИРУСНЫХ
ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ 6

Оригинальные исследования

*К.В. Мазайшвили, Н.В. Климова, В.В. Дарвин,
Е.В. Дрожжин, В.В. Щебрыков, Р.Э. Мамедов*
ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ
ФЛЕБОГРАФИИ ПРИ ПОСТТРОМБОТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ
НИЖНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ И ПОДВЗДОШНЫХ ВЕН 11

Л.Д. Белоцерковцева, Л.В. Коваленко, Д.П. Телицын
АНАЛИЗ РАННИХ ПРЕЭЛАМПСИЙ В СУРГУТСКОМ
КЛИНИЧЕСКОМ ПЕРИНАТАЛЬНОМ ЦЕНТРЕ 17

В.В. Дарвин, А.Я. Ильканич, Ф.Ш. Алиев, Д.С. Лобанов
МОДЕЛЬ МАРШРУТНОЙ КАРТЫ БОЛЬНОГО
С ОСЛОЖНЕНИЯМИ ДИВЕРТИКУЛЯРНОЙ
БОЛЕЗНИ ТОЛСТОЙ КИШКИ 22

*А.С. Рагозина, И.В. Петренко, И.А. Урванцева,
М.Х. Хисматуллин, К.Ю. Николаев*
БЛИЖАЙШИЕ И СРЕДНЕОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ
РЕКАНАЛИЗАЦИИ ХРОНИЧЕСКИХ ОККЛЮЗИЙ
КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ
НАГРУЗОЧНЫХ ДОЗ АТОРВАСТАТИНА 27

Клинический случай

А.Э. Каспарова, И.А. Вишнякова, А.А. Аксарин
СЛОЖНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПОЛНОГО
ПРОЛИФЕРИРУЮЩЕГО НЕИНВАЗИВНОГО ПУЗЫРНОГО
ЗАНОСА И ПОДОЗРЕНИЕ НА ХОРИОКАРЦИНОМУ 33

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Обзор литературы

Л.А. Болотская
ТИПЫ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ, МЕХАНИЗМЫ
ИХ РАЗВИТИЯ. IV ТИП АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ 37

А.В. Куяров, М.Ю. Мартынов, А.А. Куяров, А.В. Попова
СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ
КАЧЕСТВА ПИТАНИЯ НАСЕЛЕНИЯ
СЕВЕРНОГО ГОРОДА 44

Е.Е. Чёрная
ОСОБЕННОСТИ НЕКОТОРЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ
И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ
ГЕСТАЦИОННОЙ АДАПТАЦИИ ПРИШЛЫХ
ЖИТЕЛЬНИЦ СУБАРКТИЧЕСКОГО РЕГИОНА 49

CONTENTS

EDITORIAL 5

CLINICAL MEDICINE

Reviews

N.N. Kamka, L.L. Katanakhova, O.V. Kozlovskaya
FEATURES OF SKIN
MANIFESTATIONS IN SOME SLOW
VIRAL INFECTIOUS DISEASES 6

Original Research

*K.V. Mazayshvili, N.V. Klimova, V.V. Darvin,
E.V. Drozhzhin, V.V. Shebryakov, R.E. Mamedov*
POSSIBILITIES OF MAGNETIC RESONANCE
PHLEBOGRAPHY OF POST-THROMBOTIC
INFERIOR VENA CAVA AND ILIAC VEINS 11

L.D. Belotserkovtseva, L.V. Kovalenko, D.P. Telitsyn
ANALYSIS OF EARLY PREECLAMPSIA IN SURGUT
CLINICAL PERINATAL CENTRE 17

V.V. Darvin, A.Ya. Ilkanich, F.Sh. Aliev, D.S. Lobanov
RECORD CARD MODEL OF PATIENT WITH
LARGE BOWEL DIVERTICULAR DISEASE
COMPLICATIONS 22

*A.S. Ragozina, I.V. Petrenko, I.A. Urvantseva,
M.Kh. Khismatullin, K.Yu. Nikolaev*
SHORT - AND MID-TERM RESULTS OF CORONARY
ARTERIES CHRONIC TOTAL OCCLUSION
RECANALIZATION IN PATIENTS WITH HIGH
LOAD DOSE ATORVASTATIN 27

Clinical Case

A.E. Kasparova, I.A. Vishnyakova, A.A. Aksarin
COMPLEX MEDICAL CASE OF COMPLETE PROLIFERATING
NON-INVASIVE GRAPE MOLE AND SUSPECTED CASE FOR
CHORIONEPITHELIOMA 33

PREVENTIVE MEDICINE

Reviews

L.A. Bolotskaya
TYPES OF ALLERGIC REACTIONS, MECHANISMS OF THEIR
DEVELOPMENT. IV TYPE OF ALLERGIC REACTION 37

A.V. Kuyarov, M.Yu. Martynov, A.A. Kuyarov, A.V. Popova
SOCIAL-HYGIENIC MONITORING
OF THE NUTRITIONAL QUALITY
OF THE NORTHERN CITY POPULATION 44

E.E. Chyornaya
THE PECULIARITIES OF SOME METABOLIC
AND MORPHOLOGICAL REACTIONS
GESTATIONAL ADAPTATION OF ALIEN
POPULATION OF THE SUBARCTIC REGION 49

СОДЕРЖАНИЕ

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Оригинальные исследования

Л.А. Наумова, У.М. Ибадова
ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ НЕОПУХОЛЕВОЙ
ПАТОЛОГИИ ШЕЙКИ МАТКИ И КОМОРБИДНОГО ФОНА
ПРИ СИСТЕМНОЙ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ
ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ58

М.Р. Тимофеева, С.А. Лукина
ВЛИЯНИЕ ДИСБАЛАНСА НЕЙРОТРАНСМИССИИ
ДОФАМИНА НА СУРФАКТАНТНУЮ СИСТЕМУ ЛЕГКИХ62

*З.Т. Шульгау, Т.Н. Криворучко, О.В. Толмачева,
Ш.Д. Сергазы, Б.А. Сагиндыкова, А.Е. Гуляев*
ИССЛЕДОВАНИЕ МУТАГЕННОГО ПОТЕНЦИАЛА РНК-
СОДЕРЖАЩЕГО ПРЕПАРАТА RN-13 В ТЕСТЕ ЭЙМСА67

ПРАВИЛА НАПРАВЛЕНИЯ, РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ
И ОПУБЛИКОВАНИЯ МАТЕРИАЛОВ АВТОРОВ73

CONTENTS

LIFE SCIENCES

Original Research

L.A. Naumova, U.M. Ibadova
APPEARANCES FEATURES OF UTERINE CERVIX NON-
NEOPLASTIC PATHOLOGY AND COMORBIDE
BACKGROUND AT SYSTEMIC UNDIFFERENTIATED
CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA58

M.R. Timofeeva, S.A. Lukina
DOPAMINE NEUROTRANSMISSIA DISBALANCE
INFLUENCE ON LUNGS SURFACTANT SYSTEM62

*Z.T. Shulgau, T.N. Krivoruchko, O.V. Tolmacheva,
Sh.D. Sergazy, B.A. Sagindykova, A.E. Gulyaev*
STUDY OF MUTAGENIC POTENTIAL OF RNA-
CONTAINING DRUG RN-13 IN AMES TEST67

VESTNIK SURGU. MEDICINA. MANUSCRIPT FORMAT
GUIDELINES, REVIEW AND PUBLICATION PROCEDURE73

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

В очередной раз приветствую всех и представляю 34-й выпуск нашего журнала. Подходит к концу 2017 год, и можно уже подводить его итоги. Здоровье всегда считалось высшей ценностью, основой долгой и активной жизни, полноценного выполнения социальных функций. В условиях реформирования системы здравоохранения и медицинского образования возникает необходимость обобщения накопленного опыта, переоценки существующих технологий сохранения здоровья, предупреждения, диагностики и лечения заболеваний. Большой объем информации, возрастающие требования к качеству подготовки медицинских кадров ставят сложные задачи перед коллективом преподавателей университета. В свете сказанного просветительская работа журнала очень важна, и мы продолжаем следовать своим традициям.

В этом номере в разделах «Клиническая медицина» и «Медико-биологические науки» опубликованы обзоры специальной литературы о социально значимых вирусных инфекционных заболеваниях, о механизмах развития 4-го типа аллергических реакций. Продолжается серия публикаций в области флебологии. Авторы представили новые подходы к использованию различных традиционных методов диагностики и осмысление их результатов при посттромботической патологии. Публикуется продолжение исследования маркеров ранней преэклампсии с целью предупреждения материнской и младенческой смертности – основных показателей качества медицинской помощи. В этой же рубрике представлена предлагаемая модель маршрутной карты больного с осложнением дивертикулярной болезни толстой кишки, результат реканализации хронической окклюзии коронарной артерии на фоне лечения, а также интересный сложный клинический случай пузырьного заноса.

В разделе «Профилактическая медицина» представлен обзор литературы о типах аллергических реакций и механизмах их развития, анализ летальности и методы предупреждения инфекционного эндокардита, а также затронут вопрос социально-гигиенического мониторинга качества питания населения северного города. Коллега из Ханты-Мансийска в своей работе отразила типы адаптивных реакций у беременных, проживающих на территории округа -Югры.

В разделе «Медико-биологические науки» отражены подходы фундаментальной медицины к возникновению и возможному предупреждению неопласти-



ческих процессов органов женской репродуктивной системы при системной недифференцированной дисплазии соединительной ткани, что, возможно, позволит снизить заболеваемость и смертность от рака шейки матки. Здесь же опубликованы экспериментальные работы коллег из Ижевска – о влиянии дофамина на сурфактантную систему легких, а также ученых из Казахстана – об исследовании мутагенного потенциала РНК-содержащего препарата RN-13 в тесте Эймса.

В заключение выражаю благодарность всем авторам статей этого выпуска журнала и приглашаю к сотрудничеству 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

ОСОБЕННОСТИ КОЖНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ (ЭКЗАНТЕМ) ПРИ НЕКОТОРЫХ МЕДЛЕННЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Н. Н. Камка, Л. Л. Катаныхова, О. В. Козловская

В статье обобщены основные кожные проявления ВИЧ-инфекции, гепатита С, дана их краткая характеристика. Основные виды дерматозов при указанных заболеваниях сведены в таблицу.

Ключевые слова: инфекционные заболевания, дерматоз, ВИЧ-инфекция, гепатит, вирус, иммунный статус, дифференциальная диагностика, профилактика, клинические проявления.

ВВЕДЕНИЕ

Изменения кожного покрова могут быть одной из причин, заставляющих пациента обращаться за медицинской помощью. Нередко кожные заболевания сопутствуют основному заболеванию различной этиологии (кардиологические, неврологические, эндокринные, гастроэнтерологические, психические, инфекционные). С проблемой дифференциальной диагностики кожных проявлений довольно часто сталкиваются врачи различных специальностей: дерматовенерологи, инфекционисты, терапевты, педиатры и др. Процесс проведения диагностики экзантем имеет большое значение на ранних этапах постановки диагноза для подбора адекватной терапии с учетом основного заболевания [1-4].

Наиболее часто кожные проявления являются основным клиническим симптомом при инфекционных заболеваниях, которые в последние годы приобрели широкую распространенность среди населения самых различных стран мира, несмотря на большое количество противовирусных и антибактериальных препаратов. Некоторые инфекционные процессы могут дебютировать развитием кожных заболеваний, которые приобретают длительное течение с частыми рецидивами, не поддающимися стандартной терапии.

Поэтому при дифференциальной диагностике указанных заболеваний большое внимание нужно уделять медленным инфекциям вирусной этиологии, которые относятся к социально-значимым заболе-

ваниям, поскольку они наносят большой экономический ущерб и требуют назначения дорогостоящих препаратов.

Цель работы – изучить данные литературы о кожных проявлениях заболеваний с целью дифференциальной диагностики и своевременного лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Учитывая вышеизложенное, рассмотрим кожные проявления заболеваний, с которыми наиболее часто сталкиваются в своей клинической практике специалисты поликлинического звена: к ним относятся ВИЧ-инфекция, хронический вирусный гепатит С (табл. 1). Следует отметить, что данные заболевания нередко протекают в виде коинфекции, создавая дополнительные проблемы для дифференциальной диагностики и лечения. Присоединение вирусного гепатита С может приводить к быстрому прогрессированию основного заболевания, в значительной мере утяжеляя его течение, вплоть до летального исхода [1].

В целях профилактики передачи ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита С и присоединения вторичной бактериальной микрофлоры при фактическом проведении диагностики кожных проявлений ведущие специалисты рекомендуют использовать неинвазивные методы исследования, в число которых в первую очередь входит дерматоскопия [2].

FEATURES OF SKIN MANIFESTATIONS IN SOME SLOW VIRAL INFECTIOUS DISEASES

N. N. Kamka, L. L. Katanakhova, O. V. Kozlovskaya

The paper summarizes major skin features of HIV-infection, hepatitis C and offers their brief description. The major types of subordinate dermatoses are presented as a table.

Keywords: infectious diseases, dermatosis, HIV-infection, hepatitis, virus, immune status, differential diagnostics, prevention, clinical manifestations.

Дерматозы, наиболее часто встречающиеся при хронических вирусных заболеваниях

ВИЧ-инфекция		Хронический вирусный гепатит С		
Грибковой этиологии	Кандидоз кожи и слизистых оболочек	Красный плоский лишай		
	Руброфития	Крапивница		
	Отрубевидный лишай	Кожный васкулит	Типичная пальпируемая сосудистая пурпура	
			Сосудистая пурпура в сочетании с крапивницей	
			Папулезно-геморрагические высыпания, не оставляющие пигментации	
			Папулезно-эритематозные высыпания	
			Ливедо	
Тромбоцитопеническая пурпура				
Себорейный дерматит		Поздняя кожная порфирия		
Вирусные дерматозы	Высыпания, вызванные ВПГ 1-го и 2-го типов	Неходжкинская лимфома кожи		
	Опоясывающий герпес и ветряная оспа	Системная и бляшечная склеродермия		
	Волосатая лейкоплакия	Дерматомиозит		
	Внезапная экзантема, вызванная вирусом герпеса 6 типа			
	Контагиозный моллюск			
	Остроконечные кондиломы			
Фолликулиты				
Пиодермиты	Импетиго	Витилиго		
	Эктимы			
	Шанкриформная пиодермия			
	Бациллярный ангиоматоз			
Чесотка				
Ангиопатии				
Папулло-сквамозные поражения кожи	Ксероз			
	Ихтиоз			
	Псориаз			
	Кератодермия			
Саркома Капоши				
В-клеточные лимфомы				

Примечание: составлено автором на основе источников [1–6].

Гепатит С (HCV инфекция) – это инфекционное заболевание с парентеральным путем передачи возбудителя, характеризующееся легким и субклиническим проявлением острой стадии, частым формированием

хронической формы с исходами в цирроз печени (частота развития до 50 %) и гепатоцеллюлярную карциному [3, с. 653].

Поражения кожи при хроническом вирусном гепатите С разнообразны. В большинстве случаев встречаются следующие кожные проявления: красный плоский лишай, тромбоцитопеническая пурпура, кожный васкулит, крапивница, поздняя кожная порфирия, системная и бляшечная склеродермия, дерматомиозит, неходжкинская лимфома кожи и др. [4, с. 253].

Кожный васкулит представляет собой, по мнению некоторых авторов, типичную пальпируемую сосудистую пурпуру, сосудистую пурпуру в сочетании с крапивницей, папулезно-геморрагические высыпания, не оставляющие пигментации, папулезно-эритематозные высыпания, типичную крапивницу, ливедо. По данным литературы различные проявления кожного васкулита описывают у 2–12 % больных, как правило, в рамках криоглобулинемического синдрома. Имеются данные об единичных наблюдениях более редких форм васкулита – многоморфной эритемы, узловой эритемы, поражения кожи при синдроме Бехчета [4].

Красный плоский лишай – заболевание кожи и слизистых оболочек неизвестной этиологии с преимущественно иммуноопосредованным механизмом, проявляющееся в небольших приподнятых бугорках, появляющихся обычно на поверхности флексоров (мышцы, соединяющие две кости, позволяющие сгибать сустав), а также на руках, туловище, гениталиях, ногтях и коже головы, сопровождающееся шелушением, зудом, выпадение волос. Ранее было доказано, что красный плоский лишай в 35 % случаев сочетается с хроническими заболеваниями печени, некоторыми аутоиммунными синдромами. В последнее время появились данные о том, что HCV-инфекция является основным этиологическим фактором хронического поражения печени, ассоциированного с красным плоским лишаем. Получены доказательства о репликации вируса гепатита С в эпителиальных клетках [4].

Поздняя кожная порфирия. В основе развития ее спорадической формы лежит приобретенный дефицит фермента уропорфириногендекарбоксилазы. После обнаружения HCV-инфекции была установлена высокая частота течения хронического вирусного гепатита С у больных с поздней кожной порфирией. Порфирия проявляется в виде волдырей в местах, подверженных воздействию солнечного света: на кистях, предплечьях, на шее и лице, кроме того, может вызвать обесцвечивание кожи и выпадение волос [4].

Спайдер Невы. Характеризуется появлением на коже небольших красных точек с радиально-расходящимися линиями, напоминающими паутину. Спайдер Невы может появляться на всех частях тела, но в основном поражает лицо и туловище.

В последние годы хронический вирусный гепатит С приобретает все большую распространенность, в частности, из-за значительного количества бессимптомных носителей. Кроме того, вирус гепатита С характеризуется уникальной изменчивостью, генетической неоднородностью, что позволяет ему избегать иммунного контроля, он также длительное время может сохраняться в окружающей среде (до 4 дней). Основной контингент заболевших – лица молодого возраста. Примерно у 30 % больных хроническим гепатитом С источник заражения остается невыясненным.

Гепатит С является одной из самых частых причин болезней печени. С учетом системного характера данного заболевания, не всегда представленного выраженными признаками поражения печени, на перед-

ний план зачастую выступают внепеченочные проявления хронического вирусного гепатита, в том числе кожные [3].

ВИЧ-инфекция. Относится к медленным инфекционным заболеваниям, неуклонно приводит к угнетению иммунитета, с чем связано эволюция изменений организма, многообразие клинических проявлений, присоединение вторичных, оппортунистических заболеваний в исходе заболевания. Основные пути проникновения вируса иммунодефицита человека: половой, парентеральный, вертикальный. Группами риска по заболеваемости ВИЧ-инфекцией являются лица, ведущие беспорядочную половую жизнь, гомосексуалисты, лица, употребляющие инъекционные наркотические препараты, реципиенты крови и органов, медицинские работники, дети, родившиеся от ВИЧ-инфицированных матерей. ВИЧ-инфекцию не случайно называют «чумой XXI века», поскольку к недавнему времени она приобрела характер пандемии, наибольшее распространение получив в странах Латинской Америки, Африки, Юго-Восточной Азии. В России также имеются данные об интенсивном росте заболеваемости ВИЧ у населения [7; 8].

В настоящее время сохраняется неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции. Кроме того, особенностью эпидемиологического процесса является выход эпидемии из уязвимых групп населения в общую популяцию [9]. Особенностью текущей ситуации является отмечаемый рост числа больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции и наличием различных оппортунистических заболеваний, в частности, поражений кожного покрова. Диагностика этих изменений вызывает большие трудности на догоспитальном этапе для врачей разных специальностей, в том числе дерматологов и инфекционистов [10].

Кандидоз кожи и слизистых оболочек – наиболее раннее и крайне распространенное заболевание при ВИЧ-инфекции, встречается у ВИЧ-инфицированных пациентов и больных в стадии СПИД более чем у 81 % инфицированных [10–11]. Другие микозы встречаются редко. Локализация поражения при кандидозе различна: слизистая оболочка полости рта, пищевода, гениталий, гладкая кожа, складки под молочными железами. Часто могут поражаться ногти (паронихии). В клинической практике обнаружение кандидоза полости рта имеет особую роль, он не встречается при нормальном иммунном статусе и у лиц, не получавших иммуносупрессивную или длительную антибиотикотерапию. Кандидоз полости рта проявляется ярко-красными пятнами и папулами, или диффузной эритемой, на поверхности образовывается белый творожистый налет, который легко снимается шпателем [5; 8].

Себорейный дерматит. Данная патология занимает второе место среди поражений кожи и встречается у 70 % ВИЧ-инфицированных лиц. В развитии заболевания особую этиологическую роль отводят условно патогенной микрофлоре. На фоне ВИЧ-инфекции высыпания приобретают вид «волчаночной бабочки» и могут сопровождаться выпадением волос и бровей, со временем выходит за пределы типичного распространения и переходит на кожу живота, боковых поверхностей туловища, промежности, верхних и нижних конечностей [8]. Как правило, распространение площади поражения указывает на выраженные нарушения иммунитета, диагностируются уже в поздние стадии заболевания.

Третье место по частоте занимают герпетические инфекции, в частности, вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов и вирус герпеса человека 3-го типа [12–13].

Опоясывающий герпес. В молодом возрасте достаточно редко встречается и неоднократно может служить дифференциальным признаком для изучения маркеров к ВИЧ-инфекции. Высыпания часто обильны, везикулы могут иметь крупные размеры и заполняться геморрагическим содержимым, после себя образуют большие эрозированные поверхности, а после заживления могут остаться келоидные рубцы. Повторные высыпания могут обладать атипичным распространением, множественностью локализаций как при ветряной оспе, длительным течением, поражением внутренних органов [14].

Чесотка. При глубоком иммунодефиците тяжесть чесотки может нарастать вплоть до норвежского варианта, при котором превалируют сквамозные папулы и четко очерченные бляшки, зачастую достигают обширных участков кожного покрова, захватывая верхнюю часть спины, шею и голову, количество клещей в 1 г чешуек может достигать до 10 000 особей. Норвежский вариант чесотки клинически может протекать под маской диффузного нейродермита, псориаза, глубоких микозов, тем самым затрудняя дифференциальную диагностику и отсрочивая начало адекватной терапии. Своевременно нераспознанная чесотка может быть опасна как для окружающих, так и для больного, возможно присоединение вторичных бактериальных осложнений, что приводит к сепсису, а также не исключает и более серьезных последствий вплоть до летального исхода [5; 8].

Саркома Капоши. Является патогномичным клиническим проявлением ВИЧ-инфекции, у лиц молодого возраста с нормальным иммунным статусом не встречается. В конце 90-х годов прошлого столетия была доказана роль вируса герпеса 8-го типа в этиологии данного заболевания. Классическими кожными признаками саркомы Капоши являются пятна, узелки, бляшки и опухолевидные образования, свежие элементы имеют красно-багровую или красно-фиолетовую окраску, цвет старых – красно-коричневый. Из разнообразных локализаций наиболее частой считается поражение твердого и мягкого неба, при прогрессировании заболевания поражаются внутренние органы. [5; 8]

Несмотря на то, что рассмотренные выше патологические кожные процессы имеют второстепенное значение при основном заболевании (ВИЧ-инфекция), им следует уделить особое внимание ввиду следующих причин:

1. *Эпидемический фактор.* Грибковые и вирусные заболевания, чесотка представляют особую опасность для окружающих людей, в том числе других пациентов. Необходимо как можно скорее диагностировать данные проявления и принять меры для изоляции пациента.

2. *Эстетический фактор.* Многие кожные проявления доставляют значительный дискомфорт для ВИЧ-инфицированных пациентов, ведущих активный образ жизни.

3. *Психологический фактор.* У больного, которому поставлен столь серьезный диагноз при наличии сопутствующих кожных заболеваний, усиливается психологический дискомфорт, что требует дополнительной психологической поддержки на уровне семьи, лечебного учреждения и общества в целом.

Необходимо отметить, что кожные проявления у ВИЧ-инфицированных могут быть обусловлены не только различными оппортунистическими инфекциями. Нередко экзантема в виде эритематозных пятен и папул появляется при назначении антиретровирусной терапии (АРВТ). В литературе описаны и медикаментозные реакции при назначении химиотерапии ВИЧ, в частности, синдром Стивенса – Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Токсический эпидермальный некролиз является редким, острым и угрожающим жизни заболеванием кожи и слизистых оболочек. Данное поражение кожи относится к наиболее тяжелым формам среди эпидермолитических неблагоприятных кожных реакций на лекарства, которые включают синдром Стивенса – Джонсона [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате рассмотрения особенностей кожных проявлений основных хронических инфекционных заболеваний следует вывод о необходимости постоянного взаимодействия врачей различных специальностей (дерматологов, инфекционистов, терапевтов общей практики) для оптимизации комплексного обследования, дифференциальной диагностики и лечения пациентов. Для получения возможного полноценного осуществления подобного взаимодействия, безусловно, полезны инициативы по созданию специализированных обучающих центров для медицинских работников на базе клиник кафедр и медицинских организаций, организация общих семинаров, курсов повышения квалификации и обмена опытом между сотрудниками различных медицинских учреждений и в рамках одного и того же лечебного заведения. За счет синергетического эффекта такие меры зачастую оказываются более действенными, чем разрозненная работа специалистов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савин В., Катаныхова Л. Анализ показателей гемограммы и иммунитета при ВИЧ-инфекции, ассоциированной с хроническим гепатитом С // Вестн. СурГУ. Медицина. 2013. № 1. С. 49–53.
2. Улитина И., Русак Ю., Феденкова Л. Дерматоскопия в дифференциальной диагностике аногенитальных бородавок // Вестн. СурГУ. Медицина. 2011. № 2. С. 102–107.
3. Ющук Н. Д., Венгеров Ю. Я. Инфекционные болезни: нац. рук. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. 1056 с.
4. Хронический вирусный гепатит / под ред В. В. Серова, З. Г. Апросиной. М. : Медицина, 2002. 384 с.
5. Проценко О. А. ВИЧ-ассоциированные поражения кожи и слизистых оболочек // Междунар. мед. журн. 2009. № 3. С. 106–109.

6. Сенчукова С. Р., Романова Е. Б., Колдышева Е. В., Торнуев Ю. В. Клинические особенности и патоморфология кожи при аллергодерматозах, ассоциированных с описторхозом // *Фундамент. исслед.* 2012. № 5. Ч. 1. С. 115–119.
7. Каспарова А. Э., Мордовина И. И. Современная профилактика ВИЧ при вертикальном пути передачи и ее эффективность // *Вестн. СурГУ. Медицина.* 2008. № 1. С. 102–109.
8. Инфекция, вызываемая вирусом иммунодефицита человека / под ред. В. В. Покровского, Н. С. Потеева. М. : Мед. книга, 2006. 76 с.
9. Покровский В. В., Ладная Н. Н., Тушина О. И., Буравцова Е. В. ВИЧ-инфекция : информ. бюл. 2015. № 40. 57 с.
10. Бартлетт Дж., Галант Дж., Фам П., Мазус А. И. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. М. : Гранат, 2013. 590 с.
11. Zacharia A., Khan M. F., Hull A. E., Sasapu A., Leroy M. A., Maffei J. T., Shakashiro A., Lopez F. A. A. Case of disseminated cryptococcosis with skin manifestations in a patient with newly diagnosed HIV // *J La State Med Soc.* 2013. № 165 (3). P. 171–174.
12. Nkouana T. K., Krasteva D., Drakulovski P., Toghueo R. K., Kouanfack C., Ambe A., Reynes J., Delaporte E., Boyom F. F., Mallié M., Bertout S. Investigation of minor species *Candida africana*, *Candida stellatoidea* and *Candida dubliniensis* in the *Candida albicans* complex among Yaoundé (Cameroon) HIV-infected patients // *Mycoses.* 2014. Oct 7. doi: 10.1111/myc.12266.
13. Barnabas R. V., Celum C. Infectious Co-factors in HIV-1 transmission Herpes Simplex Virus type-2 and HIV-1: New Insights and interventions // *Curr HIV Res.* 2012. № 10 (3). P. 228–237.
14. Русак Ю. Э., Опришко А. Б., Лакомова И. И., Юнакова М. В., Бахлыкова Е. А. Случай псориаза на фоне ВИЧ-инфекции // *Рос. журн. кожн. и венерич. болезней.* 2006. № 2. С. 24.
15. Barret B. et al. Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort // *AIDS.* 2003. № 17 (12). P. 1769–1785.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Камка Надежда Николаевна – аспирант, ассистент кафедры инфекционных, кожных и венерических болезней Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: kn89@mail.ru.

Катаныхова Людмила Леонидовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: katanahova@mail.ru.

Козловская Ольга Витальевна – кандидат медицинских наук, ст. преподаватель кафедры инфекционных, кожных и венерических болезней Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: kozasurgut@yandex.ru.

ABOUT AUTHORS

Kamka Nadezhda Nikolaevna – Doctorate Student, Medical Institute, Assistant Professor, Department of Infectious, Skin and Venereal Diseases, Surgut State University; e-mail: kn89@mail.ru.

Katanakhova Lyudmila Leonidovna – PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Children Diseases, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: katanahova@mail.ru.

Kozlovskaya Olga Vitalievna – PhD (Medicine), Senior Lecturer, Department of Infectious, Skin, and Venereal Diseases, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: kozasurgut@yandex.ru.

ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ФЛЕБОГРАФИИ ПРИ ПОСТТРОМБОТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ НИЖНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ И ПОДВЗДОШНЫХ ВЕН

К. В. Мазайшвили, Н. В. Климова, В. В. Дарвин, Е. В. Дрожжин, В. В. Шебряков, Р. Э. Мамедов

Целью исследования была оценка результатов и перспективы магнитно-резонансной флебографии как метода скрининга, позволяющего описать анатомию магистральных вен забрюшинного пространства. Проанализированы данные магнитно-резонансной флебографии 25 пациентов. Выделено три варианта коллатерального оттока при поражении нижней полой вены: отток кзади от брюшной полости получил название ретроперитонеального, по передней стенке живота – антеперитонеального. В одном случае, который назван интраперитонеальным вариантом коллатеральной компенсации, у пациентки с окклюзией нижней полой вены наблюдались кава-порто-кавальные анастомозы.

Ключевые слова: магнитно-резонансная флебография, посттромботическая болезнь, нижняя полая вена.

ВВЕДЕНИЕ

Венозные тромбозы находятся на третьем месте среди сердечно-сосудистых катастроф, уступая место только инфарктам и инсультам [1–2], у 20–50 % этих пациентов развивается посттромботическая болезнь [3] potentially disabling complication of deep vein thrombosis (DVT). Учитывая, что количество венозных тромбозов, которое регистрируется ежегодно на 1 000 человек, составляет около 1, 2 [2], можно предположить, что на город с 0,4 млн человек взрослого населения (такой, как Сургут) ежегодно возникает не менее 200 случаев посттромботической болезни. Реформа здравоохранения, пришедшая и во флебологию, привела к смещению большинства лечебно-диагностических процедур в формат амбулаторной медицинской практики. В стороне осталась хирургия магистральных вен забрюшинного пространства и нижних конечностей, которая всегда требовала выполнения флебографии, которая в ее традиционном варианте подразумевает введение рентгенконтрастного вещества, что естественным образом ограничивает ее широкое применение, тем более в амбулаторных услови-

ях. В последнее десятилетие хирургия магистральных вен получила второе рождение благодаря внедрению рентгенхирургических методов, в частности, стентирования нижней полой и подвздошных вен [4]. Общий тренд переноса предоперационных диагностических процедур в амбулаторное звено проявился и здесь. Так совпало, что в это же время научно-технический прогресс привел к существенному улучшению и удешевлению практически всех методов медицинской визуализации, что открывает поистине фантастические возможности при условии правильного использования новых диагностических инструментов.

В арсенале хирургов есть немного методов, с помощью которых возможно визуализировать нижнюю полую вену и ее притоки выше пупартовой связки. Ультразвуковое исследование (УЗИ) позволяет хорошо визуализировать вены, расположенные дистальнее паховой складки, и именно здесь УЗИ давно стало «золотым» стандартом диагностики заболеваний вен. Однако анатомическое расположение в забрюшинном пространстве подвздошных

POSSIBILITIES OF MAGNETIC RESONANCE PHLEBOGRAPHY OF POST-THROMBOTIC INFERIOR VENA CAVA AND ILIAC VEINS

K. V. Mazayshvili, N. V. Klimova, V. V. Darvin, E. V. Drozhzhin, V. V. Shebryakov, R. E. Mamedov

The goal of the research is to evaluate the results and prospects of magnetic resonance phlebography as a screening method that allows to describe the anatomy of the veins of the retroperitoneal space. The magnetic resonance phlebography data from 25 patients has been analyzed. Three types of collateral outflow in the case of lesion of the inferior vena cava are marked out: poster to the abdominal cavity was called retroperitoneal, antepertitoneal outflow - along the anterior wall of the abdomen. In one case in the patient with occlusion of the inferior vena cava observed cava-porto-caval anastomoses, which has been called an intraperitoneal type of collateral compensation.

Keywords: magnetic resonance phlebography, post-thrombotic disease, inferior vena cava.

и нижней полой вен при наличии ряда дополнительных факторов (ожирение, газ в брюшной полости) не всегда дают возможность качественно выполнить УЗИ и требуют верификации диагноза иными методами [5]. Поэтому в данный момент хирургия испытывает острую потребность в информативном и безопасном методе исследования магистральных вен, расположенных выше пупартовой связки, который можно применять к амбулаторным пациентам. По нашему мнению, таким методом может стать магнитно-резонансная флебография (МР-флебография). Одновременно нам представлялось интересным проработать оптимальный протокол визуализации и выявить закономерности формирования коллатеральных путей оттока при различных поражениях подвздошных и полой вен.

Цель работы – оценка возможностей бесконтрастной магнитно-резонансной флебографии как метода скрининга, позволяющего на этапе амбулаторного обследования подтвердить или опровергнуть наличие патологического процесса в нижней полой вене и магистральных ее притоках от пупартовой связки до диафрагмы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были проанализированы данные МР-флебографии 25 пациентов с патологией магистральных вен забрюшинного пространства. Все больные имели признаки хронической венозной недостаточности (ХВН) с клиническим классом С3 и выше по международной классификации CEAP (Clinical Ethiological Anatomical Pathophysiology).

Перед выполнением данного исследования всем пациентам выполнялось стандартное обследование, которое включало сбор жалоб, анамнеза, проведение физикального осмотра и УЗИ вен нижних конечностей.

Показаниями для выполнения МР-флебографии было подозрение на наличие препятствия оттоку крови на уровне магистральных вен выше пупартовой связки.

Критериями этого служили:

- ранее перенесенный тромбоз глубоких вен нижних конечностей давностью более 6 месяцев с постоянными симптомами (отек, тянущие боли, чувство усталости);

- посттромботическая болезнь с выраженными трофическими расстройствами, рецидивирующими трофическими язвами;

- наличие варикозно расширенных вен на нижних конечностях, паховой области, промежности, передней брюшной стенке;

- варикозное расширение вен левой нижней конечности у пациентов в возрасте до 20 лет.

Для МР-флебографии использовали исключительно метод фазово-контрастной ангиографии, который не предполагает введение контраста. Протокол исследования включал положение больного лежа на спине, головой вперед, с синхронизацией с дыханием.

Статистическая обработка материала не проводилась в связи с началом исследования и небольшим объемом материала.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В данное исследование включено 25 пациентов с патологией в бассейне нижней полой вены (НПВ). Следует отметить, что до сих пор не существует понятия «гемодинамически значимого стеноза» применительно к венам. Поэтому применительно к пункту «сужение левой общей подвздошной вены (синдром Мея – Тернера)» понимали уменьшение площади сечения сосуда более чем на 50 % с наличием предстенотической дилатации вены. Спектр выявленной патологии представлен в табл. 1.

Таблица 1

Патология магистральных вен забрюшинного пространства, выявленная у пациентов по данным МР-флебографии

Форма поражения	Кол-во случаев
Окклюзия нижней полой вены	6 (24,0 %)
Окклюзия общей подвздошной вены	5 (20,0 %)
Сужение левой общей подвздошной вены (синдром Мея – Тернера)	13 (52,0 %)
Окклюзия наружной подвздошной вены	1 (4,0 %)
Всего	25 (100 %)

В результате исследования нами выявлены различные варианты коллатерального оттока (рис. 1, 2), которые мы условно разделили на три группы по их анатомическому расположению относительно поло-

сти брюшины. У 3 (12,0 %) пациентов коллатеральный кровоток формировал пути венозного оттока, в основном по передней брюшной стенке, соответственно он получил название «антеперитонеальный отток».

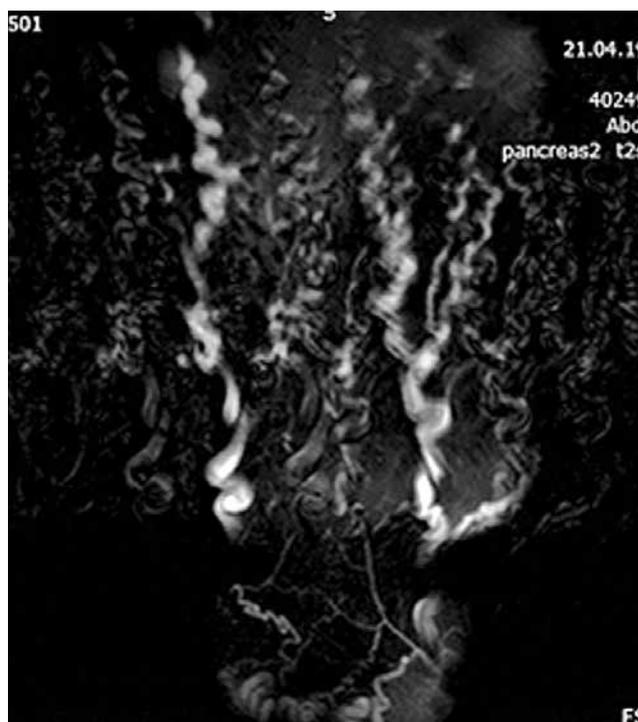


Рис. 1. Фотография живота (слева); МР-флебограмма при антеперитонеальном варианте оттока (по передней стенке живота) больного с окклюзией нижней полой вены (справа)

Отток основной массы крови от нижних конечностей по задней поверхности относительно брюшной полости получил название ретроперитонеального оттока (рис. 3). В нашем исследовании было выявлено 4 (16,0 %) таких случаев. В одном случае (4,0 %) у пациентки с окклюзией нижней полой вены мы наблюдали кава-порто-кавальные анастомозы. При этом происходил сброс крови по тем же анастомозам, по которым это происходит при портальной гипертензии, только «работали» они в обратную сторону. Учитывая их большей частью внутрибрюшинное расположение, такой анатомический вариант коллатеральной компенсации мы назвали интраперитонеальным (рис. 4).

Интересно отметить, что у пациентки с интраперитонеальным вариантом коллатеральной компенсации клиническая картина посттромботической болезни была наименее выражена.

Наибольшее количество пациентов в нашем исследовании имели сужение левой общей подвздошной вены (ОПВ). Данная патология получила название синдрома Мея – Тернера, когда происходит сдавление ОПВ между телом 5-го позвонка и правой общей подвздошной артерией, что является частым вариантом анатомического строения [7]. Сами авторы, его описавшие, считали причиной нарушения кровотока при этом синдроме не сдавление вены, а наличие спайки в месте впадения левой ОПВ в нижнюю полую. Эта спайка была выявлена ими при изучении строения этой области на 430 трупах в 22 % случаев [8]. С того момента прошло ровно 70 лет, а в литературе до сих пор нет однозначного определения степени, протяженности стеноза в венозной системе, нет норм скоростей потока, закономерностей формирования коллатералей при этом синдроме [9].

В настоящий момент предложено считать степень стеноза в венозной системе как отношение самой узкой части к престенотической проксимальной части венозного сегмента. При этом показано, что у каждого четвертого человека имеется сужение левой ОПВ более чем на 50 % и у двух третей – на 25 % и более [7]. S. C. McDermott и соавт. [9] исследовали степень сужения левой ОПВ при синдроме Мея – Тернера и показали, что процент сужения не является постоянной величиной. Средняя разница между основной и сравнительной группами составила 23,1 % (11,7 % увеличения и 68,8 % уменьшения степени стеноза) в течение 6 месяцев. На изменения степени сужения может влиять венозный возврат, степень гидратации пациента и выполнение пробы Вальсальвы во время исследования. Этот показатель может изменяться в зависимости от позиции пациента – лежит ли он ровно или с наклоном.

Окклюзия нижней полой вены и/или подвздошных вен в большинстве случаев является результатом тромбозов в их бассейне. Зачастую процесс реканализации идет непредсказуемо, что обуславливает широкую вариабельность анатомии коллатералей. В одной из работ, посвященной формированию анастомозов при синдроме нижней полой вены, предлагается классифицировать их на стандартные и нестандартные типы. Одна группа включает пути оттока через непарную и полунепарную вены (v. azygos-hemiazygos), внутреннюю и наружные вены грудной железы (venae mammae interna cum externa), латеральную грудную вену (v. thoracalis lateralis), венозное позвоночное сплетение (plexus venosus vertebralis). Другая группа – все прочие [10].

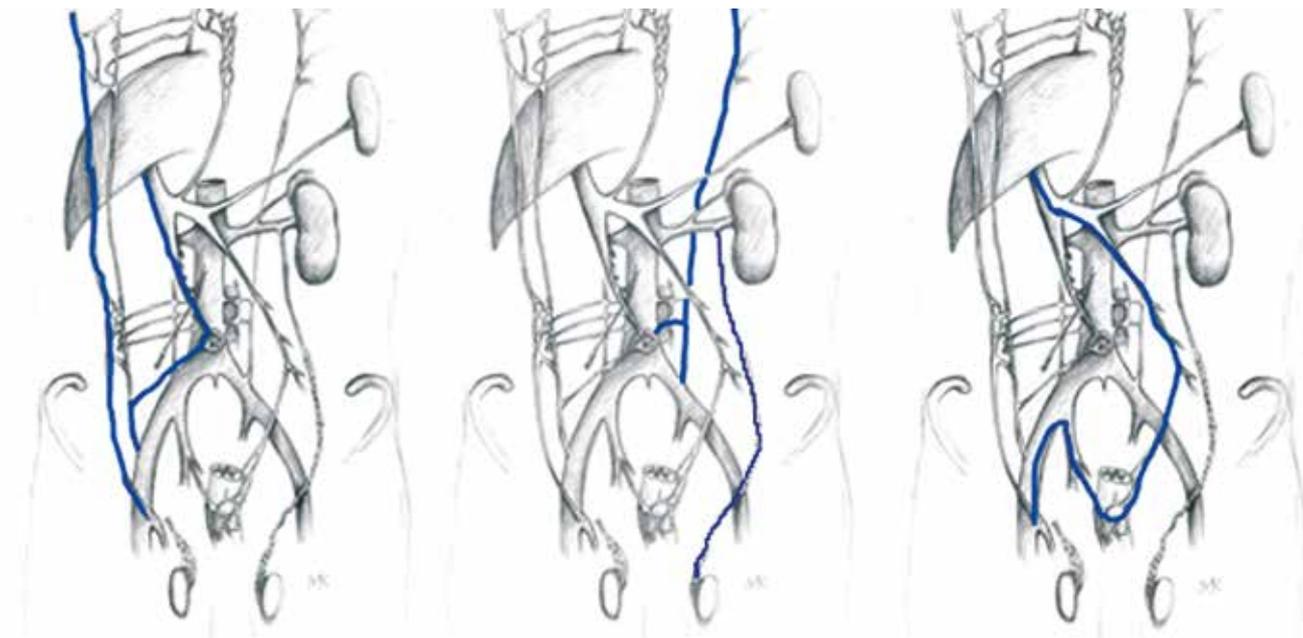


Рис. 2. Антеперитонеальный вариант коллатерального оттока

Рис. 3. Ретроперитонеальный вариант коллатерального оттока

Рис. 4. Интраперитонеальный вариант коллатерального оттока

Такое разделение с позиции формальной логики не является классификацией, так как она не подразумевает деление систематизируемых предметов по единому признаку. Кроме того, она систематизирует исключительно встретившиеся авторам варианты, а классификация должна охватывать все как существующие, так и возможные варианты. Кстати, до сих пор ни одна из классификаций естественного коллатерального оттока при окклюзии магистральных вен не получила широкого распространения в клинической практике. Между тем наличие такой единой логически стройной классификации является показателем «научности» соответствующего раздела знаний. Одновременно очень важно и интересно «подглядеть» за природой, чтобы понять, какие естественные коллатерали наиболее эффективно компенсируют нарушенный венозный отток. Поняв это, мы можем повторить тот же путь в виде реконструктивных хирургических вмешательств. Есть некоторая надежда, что предложенная нами классификация путей коллатерального оттока станет удобной для клинической практики, так как она систематизирует их относительно глобального анатомического образования – полости брюшины. Такая классификация обоснована и патофизиологически, так как брюшная полость представляет собой важнейший компонент венозного оттока от нижней части туловища. Так называемая брюшно-кавальная помпа синхронизирует все нижележащие венозные помпы и обеспечивает сердце постоянной преднагрузкой.

Клинический случай окклюзии левой общей подвздошной вены: Пациентка Н., 67 лет, острый илеофemorальный тромбоз перенесла в 1987 г. Лечилась консервативно, около 10 лет назад после ожога появилась и до настоящего времени существует язва (рис. 5).



Рис. 5. Вид левой голени пациентки во время первичного осмотра

Компрессионный трикотаж начала носить с 2016 г., когда была выполнена эндовенозная лазерная облитерация большой подкожной вены на левой нижней конечности. После вмешательства был краткосрочный положительный эффект: язва очистилась, была выполнена попытка кожной пластики в феврале 2017 г. Однако кожные лоскуты не прижились, и отмечалась отрицательная динамика в виде усиления болей в нижней конечности в ночное время. При проведении обследования на МР-флебографии определялась окклюзия левой общей подвздошной вены (рис. 6).

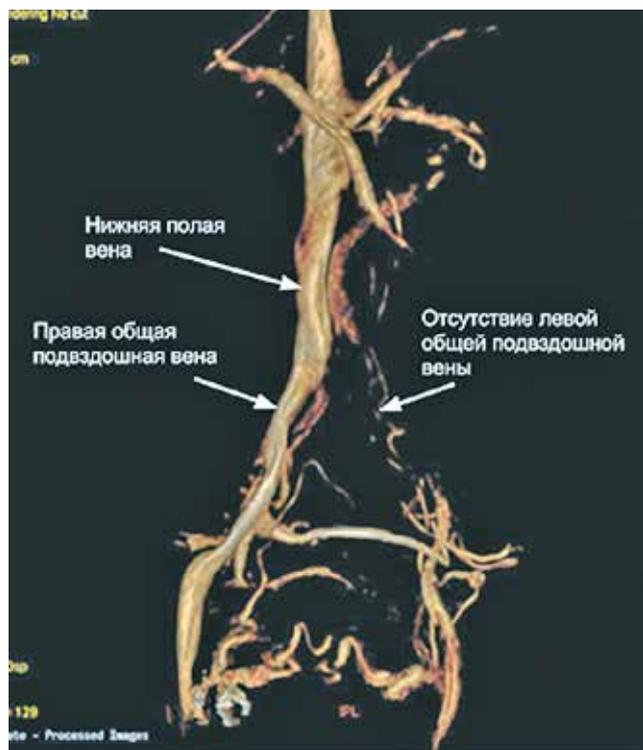


Рис. 6. МР-флебография пациентки Н. Определяется отсутствие кровотока (окклюзия) в левой общей подвздошной вене

В марте 2017 г. было выполнено стентирование левой общей подвздошной вены.

После стентирования (рис. 7) сразу отмечалась положительная динамика в виде исчезновения болей и отека ноги, язва стала очищаться, появились грануляции.



Рис. 7. Вид левой голени пациентки через 7 дней после выполнения стентирования левой общей подвздошной вены

Следующим этапом планируется выполнение кожной пластики расщепленным свободным кожным лоскутом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные дают основание сделать заключение, что МР-флебография является достаточно информативным методом скрининга состояния нижней полой вены и ее крупных притоков. Она позволяет в рамках одного исследования оценивать локализацию, характер и распространенность тромбоза или посттромботических изменений, состояние и форму коллатерального кровообращения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дрожжин Е. В. Проблемы и пути их решения в современной сосудистой хирургии // Вестн. СурГУ. Медицина. 2010. № 4. С. 128–132.
2. Tagalakis V., Patenaude V., Kahn S. R. et al. Incidence of and Mortality from Venous Thromboembolism in a Real-world Population: The Q-VTE Study Cohort // Am J Med. 2013. Vol. 126. № 9. P. 832. e13-832. e21.
3. Kahn S. R., Galanaud J. P., Vedantham S., Ginsberg J. S. Guidance for the prevention and treatment of the post-thrombotic syndrome // J Thromb Thrombolysis. 2016. Vol. 41. № 1. P. 144–153.
4. Gombert A., Barbati M. E., Wittens C., Grommes J., Jalaie H. Effect of a new incision management system (PREVENA®) on wound healing after endophlebectomy of the common femoral vein: a case series // J Med Case Rep. 2016. Vol. 10. № 1. P. 130.
5. Tercan F. Ultrasonographic diagnosis of iliac vein compression (May – Thurner syndrome) // Diagn Interv Radiol. 2007. Vol. 13. June. P. 152–155.
6. Hiraishi K., Sagami A., Hisada Y. et al. Contrast enhancement effect of new oral agent (blueberry juice) for upper abdominal MR imaging // Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi. 1994. Vol. 54. № 6. P. 539–541.
7. Kibbe M. R., Ujiki M., Goodwin A. L. et al. Iliac vein compression in an asymptomatic patient population // J Vasc Surg. 2004. Vol. 39. № 5. P. 937–943.
8. May R., Thurner J. The cause of the predominantly sinistral occurrence of thrombosis of the pelvic veins // Angiology. 1957. Vol. 8. № 5. P. 419–27.
9. McDermott S., Oliveira G., Ergül E., Brazeau N., Wicky S., Oklu R. May – Thurner syndrome: Can it be diagnosed by a single MR venography study? // Diagnostic Interv Radiol. 2013. Vol. 19. № 1. P. 44–48.
10. Kapur S., Paik E., Rezaei A., Vu D.N. Where there is blood, there is a way: unusual collateral vessels in superior and inferior vena cava obstruction // Radiographics. 2010. Vol. 30. № 1. P. 67–78.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мазайшвили Константин Витальевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии, Сургутский государственный университет, научный руководитель группы флебологических центров «Антирефлюкс»; e-mail: nmspl@mail.ru.

Климова Наталья Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: e.suhojckova2012@yandex.ru.

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

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

Шебрыков Владимир Владимирович – кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог Национального медикохирургического центра имени Н. И. Пирогова, Москва; e-mail: vshebryakov@mail.ru.

Мамедов Руслан Эльдарович – врач сердечно-сосудистый хирург, Государственная клиническая больница им. Е. О. Мухина, Москва; e-mail: rus_238@mail.ru.

ABOUT THE AUTHORS

Mazayshvili Konstantin Vitalyevich – Doctor of Science (Medicine), Professor, Department of Departmental Surgery, Medical Institute, Surgut State University, Research Advisor, Phlebology Centre “Antireflux”; e-mail: nmspl@mail.ru.

Klimova Natalya Valeryevna – Doctor of Science (Medicine), Professor, Hospital Surgery Department, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: e.suhojckova2012@yandex.ru.

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

Drozhzhin Evgeny Vasilyevich – Doctor of Science (Medicine), Professor, Head of Faculty Surgery Department, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: fxsurgu@yandex.ru.

Shebryakov Vladimir Vladimirovich – PhD (Medicine), Radiologist, National Medical Surgical Centre n.a. N. I. Pirogov, Moscow; e-mail: vshebryakov@mail.ru.

Mamedov Ruslan Eldarovich – Cardio-vascular Surgeon, State Clinical Hospital n.a. E. O. Mukhin, Moscow; e-mail: rus_238@mail.ru.

АНАЛИЗ РАННИХ ПРЕЭКЛАМПСИЙ В СУРГУТСКОМ КЛИНИЧЕСКОМ ПЕРИНАТАЛЬНОМ ЦЕНТРЕ

Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко, Д. П. Телицын

Проведено ретроспективное исследование женщин, у которых наблюдали клинические проявления преэклампсии до 28 недель беременности. Анализировали соматический, гинекологический и акушерские анамнезы, течение беременности в I и II триместрах, степень протеинурии и сроки родоразрешения, массу детей при рождении. По результатам исследования установили, что в группу высокого риска следует включать женщин с имеющейся патологией сердечно-сосудистой системы, почек, имеющих в анамнезе преэклампсию, возникшую до 34 недель беременности, первобеременных женщин.

Ключевые слова: ранняя преэклампсия, анамнез, гемодинамические нарушения.

ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия (ПЭ) осложняет от 2 до 8 % всех беременностей, относится к числу тяжелых гипертензивных расстройств и остается одной из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире. В России ПЭ встречается с частотой от 13 до 16 % от общего числа родов [1–3].

В настоящее время в связи с внедрением новых подходов к диагностике благодаря ведению беременных с ПЭ отмечается снижение материнской и перинатальной смертности в Российской Федерации от этого осложнения [4–5]. В 2005 г. показатель материнской смертности в нашей стране от всех причин составил 27,7 со снижением показателя к 2013 г. на 46,6 % до 12,9 [4]. По данным Росстата, в 2013 г. на четвертом месте в структуре материнской смертности стоят отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, первые три места в порядке убывания занимают экстрагенитальные заболевания, акушерские кровотечения и акушерская эмболия [5].

Общеизвестно, что ПЭ – это мультисистемное заболевание, пусковым механизмом в развитии которого является эндотелиальная дисфункция. Этот специфический для беременности синдром возникает после 20-й недели гестации и сопровождается артериальной гипертензией и протеинурией (больше 300 мг белка в суточной моче) [6].

За последнее десятилетие издано немало трудов по исследованию причин и механизмов формирования ПЭ. На основании проведенных исследований выделены четкие критерии «ранней» (развивающейся до 34 недель) и «поздней» (развивающейся после 34 недель) ПЭ [7–8].

По мнению исследователей, в основе ранней ПЭ лежат нарушения процессов ремоделирования спиральных артерий и инвазии трофобласта, которые сопровождаются развитием гипоксии плаценты и выбросом растворимых комплексов, таких как растворимая тирозинкиназа-1 (sFlt-1) и растворимый эндоглин (sEng) в сосудистое русло, что приводит к эндотелиальной и сосудистой дисфункции [9–10]. Как правило, ранняя ПЭ проявляется более тяжелым течением заболевания, наличием плацентарной недостаточности и задержкой внутриутробного развития плода [11].

В развитии «поздней» ПЭ значительную роль играют материнские заболевания, такие как метаболический синдром, хроническая артериальная гипертензия, дислипидемия. При этом поздняя ПЭ может быть ассоциирована с нормальным кровотоком в маточных артериях и нормальным состоянием плода и плаценты. Данный фенотип составляет примерно 73–78 % от всех случаев ПЭ [12].

ANALYSIS OF EARLY PREECLAMPSIA IN SURGUT CLINICAL PERINATAL CENTRE

L. D. Belotserkovtseva, L. V. Kovalenko, D. P. Telitsyn

A retrospective study of women who had the clinical manifestations of preeclampsia before the 28th week of pregnancy was performed. The somatic, gynaecological and obstetric anamnesis, the course of pregnancy in the first and second trimesters, the degree of proteinuria and terms of delivery, the mass of children at birth were analyzed. According to the results of the study, it was established that the women with the existing pathology of the cardiovascular system and the pathology of kidneys having a history of preeclampsia occurring before 34 weeks of gestation, first-mother women should be included in the high-risk group.

Keywords: early preeclampsia, anamnesis, hemodynamic abnormalities.

Цель работы – провести анализ случаев «ранних» преэклампсий и факторов риска по развитию этого осложнения беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ первичной документации (индивидуальные карты беременной и родильницы, истории родов, медицинские карты стационарного больного) у 57 пациенток с ранней ПЭ, родоразрешенных в Сургутском клиническом перинатальном центре в период с 2011 по 2015 гг. Критериями включения в группу исследования явились данные о клинических и лабораторных признаках ПЭ у женщин до 28 недель беременности. Критерием исключения были пациентки, у которых ПЭ развилась после 28 недель беременности.

Группу исследования составили пациентки с ранней ПЭ. В зависимости от тяжести ПЭ пациентки были разделены на три подгруппы: 1-я подгруппа – пациентки с ПЭ средней тяжести, 2-я подгруппа – с тяжелой ПЭ, 3-я подгруппа – беременные с HELLP-синдромом (H – hemolysis (гемолиз); EL – elevated liver enzymes (повышение активности ферментов печени); LP – low platelet count (тромбоцитопения)).

Изучены клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования: общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма, бета-хорионический гонадотропин человека (β-ХГЧ), ультразвуковое исследование системы мать – плацента – плод. Статистическая обработка материалов проведена с помощью программы Statistica 6, 10. В качестве непараметрических критериев использовался критерий Манна – Уитни, для всех количественных признаков использовались значения медианы, Q1 и Q3 квартили (верхняя и нижняя квартиль). Статистически значимыми считались значения при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст пациенток, у которых возникли клинические признаки ПЭ до 28 недель, составил от 19 до 41 года ($30,6 \pm 4,7$ года), из них в возрасте до 30 лет их было 42,1 % (24), 30 лет – 10,5 % (6), после 30 лет – 47,3 % (27).

Часть женщин – 15,7 % (9) не наблюдалась в I триместре беременности, 7,1 % (4) – во II триместре (рис. 1). У данной категории пациенток не было возможности провести анализ данных перинатального скрининга в I триместре и проследить начало проявления ранней ПЭ.



Рис. 1. Сроки диспансеризации при беременности у пациенток с ранней преэклампсией

При изучении соматического анамнеза только 33,3 % (19) беременных не имели в анамнезе патологии. У 66,7 % (38) беременных имелась соматическая патология в анамнезе: 39,5 % (15) женщин имели нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы; 29,0 % (11) – заболевания почек; 15,8% (6) – ожирение 2–3-й степени; 10,5 % (4) – нейроэндокринные заболевания; у 5,2 % (2) выявлены генетические формы тромбозов.

Гинекологический анамнез был отягощен у каждой пятой женщины в 22,8 % (13) случаев, при этом у 30,7 % (4) женщин выявлена миома тела матки, у 53,8 % (7) – эктопия шейки матки, у 7,7 % (1) – гидросальпинксы с тубэктомией с 2 сторон при подготовке к программе экстракорпорального оплодотворения, у 7,7 % (1) – опухоль яичника и кистэктомия.

Отягощенный акушерский анамнез имели 50,8 % (29) беременных: самопроизвольный выкидыш и замершая беременность – у 55,1 % (16); ПЭ средней тяжести до 34 недель – у 13,8 % (4); HELLP-синдром в анамнезе – у 6,9 % (2); эклампсия – у 6,9 % (2); преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – у 10,4 % (3). Первую беременность и предстоящие первые роды имели 45,6 % (26) женщин.

Анализ особенностей течения беременности показал, что неосложненное течение I триместра отмечено у 45,6 % (26) женщин. У 27 % (7) женщин в ранние сроки беременности выявлялись признаки невынашивания беременности: у 11,6 % (3) – рвота беременных; у 23,1 % (6) – анемия легкой степени; у 11,5 % (3) – повышенное артериальное давление; у 3,8 % (1) – повышенный уровень β-ХГЧ; у 3,8 % (1) – пониженный уровень β-ХГЧ; у 7,7 % (2) – гемодинамические нарушения (ГДН) 1А степени.

Во всех медицинских картах у женщин во II триместре беременности развивались осложнения. В сроке 19–24 недели у 47,4 % (27) при ультразвуковом исследовании выявлены ГДН 1А ст.; у 7,1 % (4) – ГДН 1Б ст.; у 14,1 % (8) – ГДН 2 ст.; у 12,3 % (7) – ГДН 3 ст.; у 8,8 % (5) беременных произошла антенатальная гибель плода. У 2,1 % (1) беременных на фоне лечения отмечалось отсутствие эффекта терапии и переход ГДН 1А ст. в ГДН 2 ст. и у 2,1 % (1) ГДН 1А ст. в ГДН 3 ст. Все пациентки были осмотрены офтальмологом, при этом у 47,4 % (27) были выявлены изменения в глазном дне (артериоспазм, вазоспазм, отек диска зрительного нерва).

Во всех исследуемых случаях с 20 недель гестации отмечалась гипертензия – артериальное давление было равным или превышало 150 и 90 мм рт. ст. более 24 ч. Наличие белка в моче составляло 300 мг/л и более в суточной порции мочи. На фоне выраженной протеинурии во всех случаях отмечалось снижение показателя общего белка в крови. В 21,0 % (12) случаев выставлен диагноз ПЭ средней тяжести, в 73,7 % (42) – диагноз тяжелая ПЭ. У 5,3 % (3) отмечалось в крови снижение общего числа тромбоцитов менее 100 тыс/л, повышение печеночных трансаминаз в два раза от исходного уровня, наличие или отсутствие гемолиза в крови, повышение креатинина мочи, наличие высокой протеинурии, что свидетельствовало о возникновении HELLP-синдрома (табл. 1).

Лабораторные показатели крови и мочи у пациенток с ранней преэклампсией и ее осложнений. Median (Q1–Q3)

Подгруппы/показатели	ПЭ средней тяжести (n = 12)	ПЭ тяжелая (n = 42)	HELLP-синдром (n = 3)
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Подгруппа 3
Тромбоциты, тыс/л	241,0 (159,0–308,0) **3	210,5 (118,0–351,0) **3	45,0 (18,0–75,0)
АЛТ, ед/л	16,5 (9,0–91,0) **3	15,5 (5,0–175,0) **3	167,0 (150,0–175,0)
АСТ, ед/л	20,0 (7,0–150,0) **3	23,5 (11,0–234,0) **3	143,0 (119,0–177,0)
Щелочная фосфатаза, ед/л	216,0 (95,0–1007,0) **3	205,0 (59,0–450,0) **3	68,0 (67,0–129,0)
Билирубин, мкмоль/л	6,5 (5,0–7,0) **3	6,4 (4,0–7,0) **3	15,6 (12,0–18,0)
Креатинин, мкмоль/л	64,0 (45,0–95,0)*3	67,0 (37,0–121,0)*3	97,0 (96,0–103,0)
Белок крови, г/л	58,5 (44,0–72,0) *2,3	52,0 (36,0–66,0)*3	42,0 (41,0–46,0)
Белок мочи, г/л	0,32 (0,01–1,32) *2,3	6,07(1,42–30,6)	7,3 (1,93–12,1)

Примечание: Манн – Уитни ** p < 0,01; * p < 0,05 (статистическая значимость определена между подгруппами исследования).

Отметим, что 50,8 % (29) женщин были родоразрешены в сроке до 29 недель, у 14,1 % (8) беременных удалось пролонгировать беременность до 30 недель, у 8,8 % (5) – до 34 недель, у 8,8 % (5) на фоне отказа от кесарева сечения беременность пролонгировалась до 35 недель, у 8,8 % (5) – до 37 недель. У 8,8 % (5) беременных на фоне отказа от кесарева сечения произошла внутриутробная гибель плода.

Родились 52 новорожденных с массой тела от 540 до 3 550 г. Родившиеся живыми получили оценку по шкале Апгар от 4 до 9 баллов.

Таким образом, по приведенным данным видно, что у женщин исследуемых подгрупп клинически признаки ПЭ проявились рано, в сроке до 28 недель. Учитывая, что при изучении соматического анамнеза пациенток, развитие ранней ПЭ имели женщины, в анамнезе которых были сердечно-сосудистые заболевания, патология почек и ожирение 2–3-й степени, данный фон может быть предиктором развития ПЭ и обусловлен влиянием симпато-адреналовой системы и ангиоспастических процессов в системе мать – плацента – плод на развитие патологии эндотелия сосудов и далее ПЭ. Полученные данные совпадают с ранее проведенными исследованиями В. Е. Радзинского [13]. По мнению И. Н. Фетисовой и соавт. [14] и М. К. Santillan с соавт. [15], одним из факторов риска развития ПЭ является хроническая почечная патология у беременных, которая может быть связана с полиморфизмом генов рецепторов 1-го и 2-го типов для ангиотензина II и синтазы оксида азота. Наличие данной патологии существенно повышает риск развития ранней ПЭ на фоне сдвига в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе и развитии эндотелиальной дисфункции.

Согласно исследованиям Н. В. Палиева и соавт. [16], можно предполагать, что другим значимым фактором риска развития ПЭ является нейро-эндокрин-

ная патология, которая способствует тому, что прогрессирующая инсулинорезистентность приводит к разбалансированному выбросу про- и контринсулярных факторов, вазоконстрикторов и дилататоров, про- и антикоагулянтов и запускает механизмы эндотелиальной дисфункции.

Общеизвестно, что первичные плацентарные нарушения являются фактором риска развития осложнений гестации и невынашивания беременности [17–18]. По данным акушерского анамнеза, у 28,1 % (16) женщин группы исследования имелись самопроизвольные выкидыши и замершие беременности при предыдущих беременностях. Нельзя исключить, что развитие плацентарных нарушений и невынашивания беременности может быть следствием имеющейся хронической патологии матки или эндокринных нарушений у женщин исследуемых групп. Данный фон у пациенток высокого риска при настоящей беременности мог спровоцировать развитие ее осложнений, основой которых явились плацентарные нарушения, патология ангиогенеза и эндотелиальная дисфункция с последующим формированием гемодинамических нарушений в системе «мать – плацента – плод» и ранней ПЭ.

При анализе развития беременностей по триместрам, в I триместре в 45,6 % (26) случаев отмечены такие осложнения гестации, как угроза прерывания беременности, наличие ГДН маточного кровотока, изолированное повышение или понижение уровней β-ХГЧ. Данные результаты согласуются с исследованиями И. С. Сидоровой [18]. По мнению автора, развитие ранней ПЭ формируется на фоне поверхностной инвазии трофобласта и неполного ремоделирования спиральных артерий, возникающих на ранних этапах развития плаценты. При этом одним из звеньев этой цепи является предшествующая либо последующая патология иммунного ответа беременной.

На сегодняшний день существует теория развития ПЭ, согласно которой фактором риска развития данного осложнения является ПЭ в анамнезе. В нашем исследовании каждая пятая женщина (19,3 % (11)) имела в анамнезе ПЭ и ее осложнения. На основании полученных результатов можно предположить, что данный показатель прогноза имеет низкую чувствительность и специфичность и требует дополнительного исследования.

При анализе течения II триместра у пациенток с ранней ПЭ 80,7 % (46) имели ГДН в бассейне маточных артерий, 7,1 % (4) женщин – ГДН в артерии пуповины, 14,1 % (8) – ГДН как в материнском, так и плодном кровотоке. Декомпенсированная форма плацентарных нарушений выявлена у 12,3 % (7) беременных с отрицательными показателями диастолического кровотока в артерии пуповины у плода (ГДН 3 ст.) и антенатальной гибелью (8,8 %). По нашему мнению, прогрессирующие ГДН и переход сосудистого спазма в генерализованную форму связан с плацентарными нарушениями на фоне поверхностной инвазии трофобласта до 16 недель гестации, с эндотелиальной дисфункцией и дисбалансом проангиогенных и антиангиогенных факторов (вторая фаза патогенеза ранней ПЭ) и развитием системного воспалительного ответа (третья фаза). Предполагаемый нами механизм формирования плацентарных нарушений и ПЭ согласуется с другими научными исследованиями [19–23].

Итогом комплекса патологических процессов явились клинические признаки ранней ПЭ, о чем свиде-

тельствовали появление артериальной гипертензии, умеренной, высокой и очень высокой протеинурии, наличие синдрома задержки роста плода, ухудшение состояния плода в связи с нарушением кровотока в системе «мать – плацента – плод» и развитием антенатальной гипоксии. Развитие ранней ПЭ в связи с описанным механизмом патологии на ранних сроках беременности не позволило провести эффективное медикаментозное лечение и пролонгировать беременность до доношенного срока.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие ранней ПЭ имеет многофакторные причины возникновения и связано с прогрессирующими плацентарными нарушениями с ранних сроков беременности.

Ранняя ПЭ имеет более тяжелые клинические проявления как со стороны женщины (73,7 %) так и со стороны плода.

К группе высокого риска по развитию ПЭ относятся женщины с невынашиванием беременности (55,1 %) на фоне патологии матки, беременные с отягощенным соматическим анамнезом – артериальной гипертензией (39,5 %), хронической патологией почек (29 %), ПЭ и ее осложнениями в анамнезе (19,3 %), ожирением и другими нейро-эндокринными нарушениями (26,3 %), первобеременными (45,6 %). Женщины высокого риска по развитию ПЭ требуют тщательного подхода к планированию гестации и активному их наблюдению с I триместра беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Современный взгляд на проблему преэклампсии: аргументы и факты // *Акушерство и гинекология*. 2013. № 5. С. 10–16.
2. World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of preeclampsia and eclampsia. Geneva, 2011.
3. Sibai B., Dekker G., Kupferminc M. Pre-eclampsia // *Lancet*. 2005. № 365 (9461). P. 785–99.
4. Стародубов В. И., Суханова Л. П. Репродуктивные проблемы демографического развития России. М.: Менеджер здравоохранения, 2012. С. 320.
5. Филиппов О. С., Гусева Е. В., Сидорова И. С., Никитина Н. А. Материнская смертность в Российской Федерации: анализ официальных данных и результаты аудита в 2013 году. Метод. письмо М-ва здравоохранения Рос. Федерации от 02.10.2014 № 15-4/10/2-7509. С. 91.
6. Айламазян Э. К., Мозговая Е. В. Гестоз: теория и практика. М.: МедПрессИнформ, 2008. С. 272.
7. Karahasanovic A., Sorensen S., Nilas L. First trimester pregnancy – associated plasmaprotein and human chorionicgonadotropin-beta in early and late preeclampsia // *Clin Chem Lab Med*. 2013. Nov. № 1. P. 1–5.
8. Peracoli J. C., Bannwart-Castro C. F., Romao M., Weel I. C., Ribeiro V. R., Borges V. T. et al. High levels of heat shock protein 70 are associated with pro-inflammatory cytokines and may differentiate early-from late-onset preeclampsia // *J Reprod Immunol*. 2013. № 100. P. 129–134.
9. Maynard S. E., Karumanchi S. A. Angiogenic factors and preeclampsia // *Semin Nephrol*. 2011. Vol. 31. № 1. P. 33–46.
10. Gilbert J. S., Ryan M. J., La Marca B. B., Sedeek M., Murphy S. R., Granger J. P. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008. № 294. P. 541–550.
11. Жернаков Е. В. Состояние новорожденных и детей первого года жизни у женщин Белгородской области с преэклампсией тяжелой степени, осложнившейся беременностью // *Науч. ведомости. Сер. Медицина. Фармация*. 2014. № 11 (182). Вып. 26. С. 15–18.
12. Buhimschi I., Norwitz E. R., Funai E., Richman S., Guller S., Lockwood C. J., Buhimschi I. A. Urinary angiogenic factors cluster hypertensive disorders and identify women with severe preeclampsia // *Am J Obstet Gynecol*. 2005. № 192 (3). P. 734–741.
13. Радзинский В. Е., Палиева Н. В., Боташева Т. Л., Железнякова Е. В. Влияние эндотелий-опосредованных факторов на формирование акушерской патологии при метаболических нарушениях // *Современ. проблемы науки и образования*. 2016. № 5. С. 30.
14. Фетисова И. Н., Панова И. А., Рокотянская Е. А., Ратникова С. Ю., Смирнова Е. В., Фетисов Н. С. Генетические факторы развития преэклампсии // *Вестн. Иванов. медицины*. 2015. Т. 20. № 3. С. 13
15. Santillan M. K., Santillan D. A., Scroggins S. M., Min J. Y., Sandgren J. A., Pearson N. A., Leslie K. K., Hunter S. K., Zamba G. K., Gibson-Corley K. N., Grobe J. L.

- Vasopressin in preeclampsia: a novel very early human pregnancy biomarker and clinically relevant mouse model // *Hypertension*. 2014. № 64. P. 852–859.
16. Палиева Н. В., Боташева Т. Л., Линде В. А., Авруцкая В. В., Заводнов О. П., Железнякова Е. В. Особенности про- и контринсулярных факторов у беременных с метаболическим синдромом в зависимости от морфофункциональных асимметрий маточно-плацентарного комплекса // *Таврич. мед.-биол. вестн.* 2016. № 19 (2). С. 113.
 17. Каспарова А. Э., Белоцерковцева Л. Д., Коваленко Л. В., Сус Л. А. Патогенетические механизмы развития кардиоплацентарной недостаточности у плода на фоне внутриутробного инфицирования и преэклампсии. Прогностические критерии // *Вестн. СурГУ. Медицина*. 2012. № 2 (12). С. 74–91.
 18. Сидорова И. С., Никитина Н. А. Современный взгляд на проблему преэклампсии: аргументы и факты // *Акушерство и гинекология*. 2013. № 5. С. 10–16.
 19. Каспарова А. Э., Белоцерковцева Л. Д., Коваленко Л. В., Сус Л. А. Кардиоплацентарная недостаточность – современные методы функциональной диагностики в прогнозе течения беременности // *Вестн. СурГУ. Медицина*. 2012. № 2 (12). С. 92–102.
 20. Redmann C., Sargent I. Latest Advances in Understanding Preeclampsia // *Science*. 2005. № 308. P. 1592–1594.
 21. Гребенник Т. К., Павлович С. В. Возможности прогнозирования преэклампсии // *Акушерство и гинекология*. 2011. № 6. С. 17–21.
 22. Дубова Е. А., Павлов К. А., Ляпин В. М., Щёголев А. И., Сухих Г. Т. Экспрессия инсулиноподобных факторов роста в плаценте при преэклампсии // *Бюл. эксперимент. биологии и медицины*. 2012. Т. 154. № 12. С. 761–765.
 23. Akercan F., Cirpan T., Terek M. C. et al. The immunohistochemical evaluation of VEGF in placenta biopsies of pregnancies complicated by preeclampsia // *Arch Gynecol Obstet*. 2008. Vol. 277. № 2. P. 109–114.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Белоцерковцева Лариса Дмитриевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: ag_kpc@admsurgut.ru.

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

Телицын Денис Петрович – врач анестезиолог-реаниматолог Сургутского клинического перинатального центра, аспирант кафедры акушерства и гинекологии, Сургутский государственный университет; e-mail: telicyndenis@gmail.com.

ABOUT THE AUTHORS

Belotserkovtseva Larisa Dmitrievna – Doctor of Science (Medicine), Professor, Head of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology Department, Medical Institution, Surgut State University; e-mail: ag_kpc@admsurgut.ru.

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

Telitsyn Denis Petrovich – Anaesthesiologist-reanimatologist, Surgut Clinical Perinatal Centre, Postgraduate, Obstetrics and Gynaecology Department, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: telicyndenis@gmail.com.

МОДЕЛЬ МАРШРУТНОЙ КАРТЫ БОЛЬНОГО С ОСЛОЖНЕНИЯМИ ДИВЕРТИКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ ТОЛСТОЙ КИШКИ

В. В. Дарвин, А. Я. Ильканич, Ф. Ш. Алиев, Д. С. Лобанов

Проведен анализ результатов лечения 80 пациентов с осложненными формами дивертикулярной болезни толстой кишки за период 2006–2016 гг. На основании полученных результатов авторами была разработана модель маршрутной карты больного. Проведена оценка ее эффективности. Применение модели маршрутной карты позволило унифицировать лечебно-диагностическую программу, увеличить долю консервативно пролеченных больных до 57,5 %, уменьшить число послеоперационных осложнений до 18,4 %, а летальных исходов до 2,5 %. Показано, что видеокOLONоскопия при остром дивертикулите может быть выполнена без увеличения риска развития осложнений и в 32,6 % является лечебной манипуляцией.

Ключевые слова: лечебно-диагностическая тактика, осложнения дивертикулярной болезни толстой кишки, видеокOLONоскопия, этапные санации.

ВВЕДЕНИЕ

Дивертикулярную болезнь толстой кишки (ДБ ТК) по праву называют болезнью цивилизации с ежегодным неуклонным ростом заболеваемости. Так, в Европе в 1930 г. частота встречаемости дивертикулов по данным аутопсий колебалась в пределах 2–10 %, а в 1969 г. уже составляла 35–50 %, при этом в XXI столетии достигла 60–65 % у лиц старше 80 лет [1–3].

ДБ ТК занимает пятое место среди заболеваний желудочно-кишечного тракта с ежегодной госпитализацией более 300 000 человек по поводу осложнений дивертикулярной болезни, исключая амбулаторные обращения [4]. На лечение одного больного с осложненным течением ДБ ТК в европейских и североамериканских странах уходит от 3 500 до 12 800 долларов. В России затраты на лечение больных с рецидивами и осложненными формами дивертикулита составляют более 43 млн руб. в год [1, 3–4].

По данным как зарубежных, так и отечественных исследователей, развитие осложнений ДБ ТК отмечается в 15–30 % наблюдений, приводя к высоким цифрам летальности, достигающей 35 % [1, 5–6]. Тем не менее, именно осложненное течение ДБ ТК наиболее сложно для диагностики, что связано с отсутствием патогномичных симптомов, вариабельностью клинической картины заболевания и нерациональным использованием комплекса диагностических методик без учета целесообразности их применения в конкретной клинической ситуации. Диагностический поиск, как правило, построен по принципу исключения, что приводит к неоправданному удлинению времени диагностического процесса. В условиях urgentной хирургии это неприемлемо, так как необходимо в максимально короткие сроки определить тактику ведения больного и обосновать показания к хирургическому лечению [1, 5–9].

RECORD CARD MODEL OF PATIENT WITH LARGE BOWEL DIVERTICULAR DISEASE COMPLICATIONS

V. V. Darvin, A. Ya. Ilkanich, F. Sh. Aliev, D. S. Lobanov

In the paper the results analysis of the 10-year experience of treating 80 patients with complications of diverticular disease of colon is performed. Based on the obtained results a patient record card model has been developed. The evaluation of its efficiency has been made. The patient record card model application allowed to unify theranostic tactics to increase the part of conservatively treated patients to 57.5 %, to reduce the number of postoperative complications to 18.4 % and fatal outcomes to 2.5 %. It is performed that the videocolonoscopy at acute diverticulitis can be performed without increasing the risk of complications and 32.6 % is medical manipulation.

Keywords: theranostic tactics, complications of large bowel diverticular disease, videocolonoscopy, staging sanitation.

Перечисленные факты обуславливают актуальность проблемы оптимизации организации оказания своевременной специализированной медицинской помощи для данной категории больных. С целью улучшения эффективности диагностики и лечения пациентов сначала зарубежные, а затем и отечественные исследователи стали разрабатывать и внедрять унифицированные протоколы и стандарты ведения больных, что в конечном итоге позволило сократить время до принятия окончательного тактического решения, снизить частоту развития осложнений и экономические затраты на лечение в целом [3–4, 10–12].

Таким образом, вопросы тактики ведения больных с осложнениями ДБ ТК являются важной медицинской и социально-экономической проблемой современного общества, требующей поиска оптимальных путей решения.

Цель работы – на основании анализа результатов лечения разработать модель маршрутной карты больного с осложненным лечением дивертикулярной болезни толстой кишки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ результатов лечения 80 больных с осложненной формой ДБ ТК, пролеченных на базе хирургического отделения бюджетного учреждения «Сургутская окружная клиническая больница» в период 2006–2016 гг. В структуре экстренных хирургических заболеваний доля пациентов с осложнениями ДБ ТК составила 0,7 %.

В анализируемой группе было 47 женщин (58,7 %) и 33 (41,3 %) мужчины. Более чем через 24 ч от начала клинических проявлений заболевания были госпитализированы 63 (78,7 %) пациента. Средний возраст больных с осложнениями ДБ ТК составили 57,3 ± 1,9 лет.

В структуре осложнений ДБ ТК острый дивертикулит был выявлен у 35 (43,8 %) больных, перфорация дивертикула – у 16 (20,0 %), острое кровотечение из дивертикула – у 8 (10,0 %). Перидивертикулярный инфильтрат диагностирован у 9 (11,1 %), а перидивертикулярный абсцесс – у 8 (10,0 %) больных. Редко встречающиеся осложнения ДБ ТК отмечены у 4 пациенток: острая кишечная непроходимость – у 3 (3,8 %), мочепузырно-толстокишечный свищ – у 1 (1,2 %) больного.

В анализируемой группе ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости проведено 69 (86,3 %), компьютерная томография (КТ) – 11 (13,8 %) больным.

Методом выбора диагностики при подозрении на острый дивертикулит или толстокишечное кровотечение считали видеокOLONOSКОПИЮ (ВКС), позволяющую оценить характер этих осложнений и проводить лечебные мероприятия. ВКС выполнена 57 (71,3 %) пациентам. Подготовка толстой кишки проводилась препаратами на основе полиэтиленгликоля у 31 (38,7 %) больного, путем ретроградного кишечного лаважа – у 49 (61,3 %) пациентов.

При оказании помощи больным с осложненным течением ДБ ТК придерживались следующих тактических установок. При остром дивертикулите или перидивертикулярном инфильтрате – консервативное лечение с включением этапных эндоскопических санаций. При кровотечении из дивертикула проводилась экстренная видеокOLONOSКОПИЯ и комбинированная или аргоноплазменная коагуляция. Экстренное хирургическое вмешательство проводили при

перидивертикулярном абсцессе размером более 3 см и перфорации дивертикула ободочной кишки. Данные ультразвукового исследования (УЗИ) и компьютерной томографии (КТ) позволяли произвести вскрытие гнояника из минидоступа. При лапароскопии по совокупности оценки местных изменений и степени распространенности перитонита определялся оптимальный доступ в брюшную полость. Объем хирургического вмешательства зависел от характера осложнений. При перфорации дивертикула операцией выбора была резекция пораженного сегмента кишки с формированием временной колостомы.

В нашем исследовании консервативно было пролечено 46 (57,5 %) больных, прооперированы 34 (42,5 %) пациента. При толстокишечном кровотечении гемостаз осуществлялся аргоноплазменной коагуляцией. При остром дивертикулите эндоскопическая санация включала в себя введение растворов антисептиков (применяли 1 %-й раствор диоксида или 0,02 %-й водный раствор хлоргексидина) в количестве 2–7 мл посредством нагнетания через катетер, установленный в инструментальный канал эндоскопа. Санации проводили после предварительного отмывания полости дивертикула 20–40 мл физиологического раствора с периодичностью процедуры 1 раз в 2–3 суток до купирования активного воспаления в дивертикуле.

При отсутствии перитонита и невозможности установления диагноза неинвазивными методами 6 (7,5 %) пациентам выполнена диагностическая лапароскопия, которая позволила установить диагноз и определить дальнейшую тактику ведения больных.

Дополнительным методом исследования, позволяющим установить распространенность и локализацию дивертикулов в «холодном периоде», была ирригоскопия.

При осложненном течении дивертикулеза рентгенологическое исследование осуществили после купирования явлений острого воспаления у 26 (32,5 %) больных. 69 (86,3 %) пациентам проведено УЗИ брюшной полости, при этом у 5 (6,3 %) из них обнаружен перидивертикулярный инфильтрат без признаков абсцедирования, что позволило ограничиться консервативным лечением, которое включало: диету, ступенчатую терапию антибактериальными препаратами широкого спектра действия (цефалоспорины 3-го поколения и метронидазол или защищенные полусинтетические пенициллины в течение 10–12 суток), противовоспалительные препараты, спазмолитики и физиолечение.

У 4 (5,0 %) пациентов был выявлен перидивертикулярный абсцесс. Произведено вскрытие и дренирование гнояника из мини-доступа под УЗ-навигацией. При сомнении в постановке окончательного диагноза вторым этапом (специальный метод исследования) проводили КТ с контрастированием, при котором у 4 (4,7 %) больных подтвержден абсцесс – вскрытие из минидоступа, и у 4 (4,7 %) пациентов обнаружен параклоакальный инфильтрат без признаков абсцедирования – проведено консервативное лечение.

Существует мнение об опасности проведения видеокOLONOSКОПИИ при остром дивертикулите в связи с риском перфорации дивертикула [4, 6–7]. В нашем исследовании ВКС выполнена в 57 (71,3 %) случаях наблюдений. Среди пациентов, не подвергшихся операции, ВКС проведена в 100 % наблюдений. У 28 (60,9 %) больных манипуляция была лечебной: эндоскопический гемостаз выполнен у 8 (17,4 %), этапные санации

при гнойном дивертикулите – у 20 (43,5 %) больных. Для купирования острых явлений требовалось $2,7 \pm 0,8$ эндоскопических санаций.

Выполнены 38 операций у 34 (42,5 %) пациентов. При отсутствии перитонита и невозможности уточнения диагноза неинвазивными методами 6 (17,7 %) пациентам проведена диагностическая лапароскопия, которая позволила установить диагноз и определить оптимальную тактику ведения больных. Конверсия выполнена у 4 (11,8 %) пациентов.

В большинстве наблюдений показанием к экстренной операции стала перфорация дивертикула – у 16

(47,1 %), а также перидивертикулярный абсцесс – у 8 (23,5 %) больных. 3 (8,8 %) пациентов оперированы по поводу острой кишечной непроходимости. Непрерывно рецидивирующий дивертикулит послужил причиной операции у 3 (8,8 %) больных; мочепузырно-толстокишечный свищ – у 1 (2,9 %); 1 (2,9 %) пациентка оперирована в связи с острой кишечной непроходимостью, связанной с осложнениями дивертикулярной болезни при развитии стеноза толстой кишки. В связи с высоким риском осложнений сформирован обходной толстокишечный анастомоз. Объем выполненных оперативных вмешательств представлен в табл. 1.

Таблица 1

Вид и количество операций у пациенток с осложненной формой дивертикулярной болезни толстой кишки (n = 38)

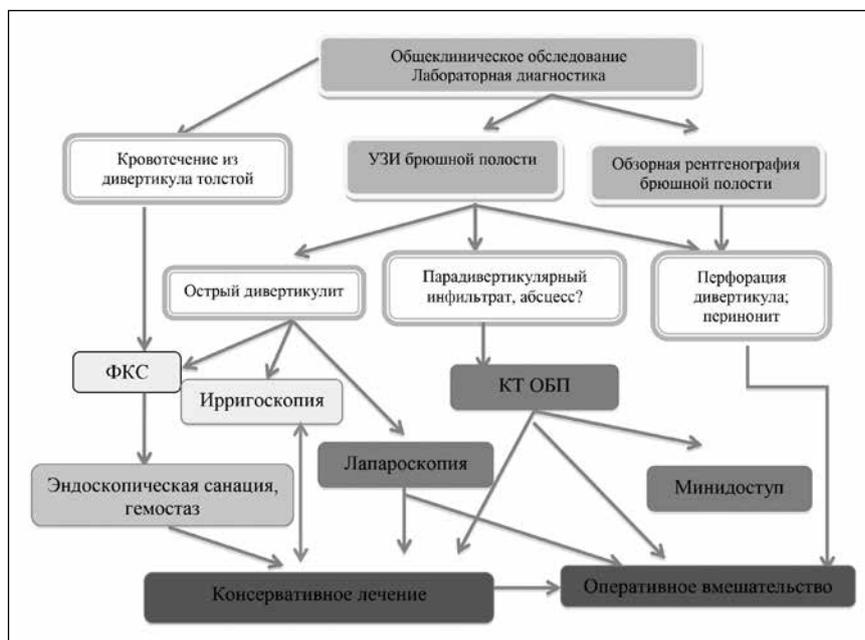
Вид операции	Абс.	%
Формирование колостомы	3	7,9
Резекция сигмовидной кишки с формированием первичного анастомоза	8	21,1
Резекция сигмовидной кишки с наложением колостомы	12	31,5
Формирование обходного анастомоза	1	2,6
Диагностическая лапароскопия	2	5,3
Лапароскопия, конверсия	4	10,5
Вскрытие и дренирование абсцесса	8	21,1
Всего	38	100

Оценка качества лечения больных с осложненной формой ДБ ТК проведена по критериям ее клинической эффективности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из факторов, улучшающих качество оказываемой специализированной медицинской помощи, является создание лечебно-диагностических

алгоритмов, стандартов ведения, протоколов действия, что особенно важно в экстренной хирургии. На основании накопленного опыта, полученных результатов лечения за анализируемый период, и с учетом национальных клинических рекомендаций нами разработана маршрутная лечебно-диагностическая карта для пациента с осложненной формой ДБ ТК.



Маршрутная лечебно-диагностическая карта пациента с осложненным течением дивертикулярной болезни толстой кишки

Методологически маршрутная лечебно-диагностическая карта разделена на пять последовательных этапов. В приемном отделении в качестве первичной диагностики всем пациентам выполняются традиционные диагностические мероприятия: физикальное и лабораторное исследования, УЗИ и/или обзорная рентгенография брюшной полости. Полученные результаты позволяют заподозрить патологию ободочной кишки и предположить характер осложнений ДБ ТК.

Следующий этап обследования – проведение специальных методов инструментальной диагностики: КТ, ВКС или лапароскопии, показаниями к которым определяются на основании первичной диагностики, сущность которой отражена в маршрутной лечебно-диагностической карте пациента с осложненным течением ДБ ТК.

Консервативное лечение оказалось эффективным у 46 (57,5 %) больных. Наблюдение за ними в течение 12 месяцев позволило установить отсутствие рецидива заболевания у 95,4 %.

В группе оперированных больных зарегистрировано 18,4 % осложнений ($n = 7$). У 6 (15,8 %) больных отмечены инфекционные осложнения в области послеоперационной раны, из них серома – у 4 (10,6 %), нагноение раны – у 2 (5,2 %). В одном наблюдении (2,6 %) развилась несостоятельность толстокишечного анастомоза, в связи с чем анастомоз разобщен, выведена временная илеостома. Летальный исход, связанный с поздним обращением, прогрессированием сепсиса и полиорганной недостаточности на фоне тяжелой соматической патологии у пациентов старшей возраст-

ной группы констатирован в 2 (2,5 %) наблюдениях. Средний койко-день составил $14,9 \pm 1,2$ суток.

Таким образом, разработанная маршрутная лечебно-диагностическая карта пациента с осложненным течением дивертикулярной болезни толстой кишки позволяет унифицировать диагностические мероприятия и выбрать оптимальную тактику лечения данной категории больных.

ВЫВОДЫ

Оптимальными неинвазивными методами диагностики параколического инфильтрата или абсцесса, ассоциированного с дивертикулярной болезнью, являются ультразвуковое исследование и/или компьютерная томография брюшной полости, позволяющие определить оптимальную тактику ведения пациента.

При невозможности верифицировать характер осложнений дивертикулярной болезни толстой кишки неинвазивными методами в отсутствие перитонита методом выбора диагностического мероприятия может быть диагностическая лапароскопия, потребность в которой достигает 17,7 %.

Видеоколоноскопия при остром дивертикулите может быть выполнена без увеличения риска развития осложнений и в 32,6 % является лечебной манипуляцией.

Внедрение разработанной маршрутной лечебно-диагностической карты пациента с осложненным течением дивертикулярной болезни толстой кишки позволяет увеличить долю консервативно пролеченных больных до 57,5 %, уменьшить число осложнений до 18,4 %, а летальных исходов – до 2,5 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тимербулатов М. В., Ибатуллин А. А., Гайнутдинов Ф. М., Куляпин А. В., Аитова Л. Р. Осложненная дивертикулярная болезнь толстой кишки, современная диагностика и лечение // Клинич. и эксперимент. хирургия: электрон. науч.-практич. журн. 2014. № 13 (3).
2. Elisei W., Brandimarte G., Tursi A.: Management of diverticulosis: what's new? // *Minerva Medica*. 2017. October. № 108 (5). P. 448–463.
3. Shah S. D., Cifu A. S. Management of Acute Diverticulitis // *JAMA*. 2017. № 318 (3). P. 291–292.
4. Schreyer A. G., Layer G. et al. S2k Guidelines for Diverticular Disease and Diverticulitis: Diagnosis, Classification and Therapy for the Radiologist // *Fortschr Röntgenstr.* 2015. № 187. P. 676–684.
5. Ермоленко Е. Г., Карипиди Г. К., Авакимян С. В., Шевляева М. А. Осложненные формы дивертикулярной болезни ободочной кишки в практике urgentной хирургии // *Бюл. ВСНЦ СО РАМН*. 2012. № 4 (86). Ч. 1.
6. Humes D. J. Changing Epidemiology: Does It Increase Our Understanding? // *Dig Dis*. 2012. № 30. P. 6–11.
7. Тимербулатов М. В., Ибатуллин А. А., Гайнутдинов Ф. М., Куляпин А. В., Биганяков Р. Я. Роль современных инструментальных методов исследования в лечении осложненной дивертикулярной болезни толстой кишки // *Перм. мед. журн.* 2011. Т. XXVIII. № 1.
8. Carabotti M., Annibale B., Severi C., Lahner E. Role of Fiber in Symptomatic Uncomplicated Diverticular Disease : A Systematic Review // *Nutrients*. 2017. Feb. № 9 (2). 161.14.01.1.
9. Pustelnik D., Elsholtz F. H. J., Bojarski C., Hamm B., Niehues S. M. The CDD System in Computed Tomographic Diagnosis of Diverticular Disease // *Fortschr Röntgenstr.* 2017. № 189 (08). P. 740–747.
10. Leifeld L., Germer C., Böhm S. et al. S2k-Leitlinie Divertikelkrankheit. Divertikulitis // *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2014. № 52. P. 663–710.
11. Дарвин В. В., Ильканич А. Я., Лобанов Д. С. Маршрутизация пациентов с осложненным течением дивертикулярной болезни толстой кишки // *Фундаментальные и прикладные проблемы здравоохранения человека на Севере : сб. материалов Всерос. науч.-практич. конф. Сургут, 29 октября 2016 г. Сургут. гос. ун-т., Мед. ин-т. Сургут, 2016. С. 308–312. Сетев. электрон. ресурс.*
12. Лобанов Д. С., Дарвин В. В., Ильканич А. Я., Климова Н. В., Девяткина Т. В. К вопросу о ведении пациентов с острой патологией жировых привесков толстой кишки // *Вестн. СурГУ. Медицина*. 2016. № 2 (28). С. 24–27.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Ильканич Андрей Яношевич – доктор медицинских наук, профессор, кафедры госпитальной хирургии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: ailkanich@yandex.ru.

Алиев Фуад Шамильевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, Тюменский государственный медицинский университет; e-mail: alifuad@yandex.ru.

Лобанов Дмитрий Сергеевич – врач-хирург хирургического отделения, Сургутская окружная клиническая больница; e-mail: lobanov.dmitrij@rambler.ru.

ABOUT THE AUTHORS

Darvin Vladimir Vasilyevich – Doctor of Science (Medicine), Professor, Head of Hospital Surgery Department, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: dvv@mf.surgu.ru.

Ilkanich Andrey Yanoshevich – Doctor of Science (Medicine), Professor, Hospital Surgery Department, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: ailkanich@yandex.ru.

Aliev Fuad Shamilyevich – Doctor of Science (Medicine), Professor, Head of General Surgery Department, Tyumen State Medical University; e-mail: alifuad@yandex.ru.

Lobanov Dmitriy Sergeevich – Surgeon, Surgery Department, Surgut Regional Clinical Centre; e-mail: lobanov.dmitrij@rambler.ru.

БЛИЖАЙШИЕ И СРЕДНЕОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РЕКАНАЛИЗАЦИИ ХРОНИЧЕСКИХ ОККЛЮЗИЙ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ НАГРУЗОЧНЫХ ДОЗ АТОРВАСТАТИНА

*А. С. Рагозина, И. В. Петренко, И. А. Урванцева,
М. Х. Хисматуллин, К. Ю. Николаев*

Описаны результаты исследования по изучению влияния применения нагрузочных доз аторвастатина на снижение ассоциированного с чрескожными коронарными вмешательствами инфаркта миокарда при реканализации хронических окклюзий коронарных артерий. В период с 2009 г. по 2015 г. 82 пациентам была проведена реканализация хронических окклюзий коронарных артерий. В основную и контрольную группы включено 38 пациентов, которым за сутки до оперативного вмешательства назначалась нагрузочная доза аторвастатина 80 мг, и 44 пациента – без применения нагрузочной дозы аторвастатина. В обеих группах определялся тропонин I и МВ-фракция креатинфосфокиназы за 1 сутки до операции, через 24 ч и через месяц после чрескожного коронарного вмешательства.

Ключевые слова: хронические окклюзии коронарных артерий, аторвастатин, реканализация.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности во всем мире. По некоторым оценкам к 2030 г. около 23,3 млн человек умрет от ССЗ, главным образом, от болезней сердца и инсульта, которые согласно прогнозам останутся единственными основными причинами смерти [1]. Известно, что в структуре ССЗ ишемическая болезнь сердца играет основную роль [2–4]. При этом, на фоне широкого распространения хирургических методов лечения ишемической болезни сердца (ИБС), большое значение приобретает необходимость максимально

снизить риск оперативной коррекции и защитить миокард от возможных неблагоприятных событий. Как известно, к одному из основных осложнений относится периоперационная ишемия миокарда [5–6], что существенно ухудшает ближайший и отдаленный прогноз оперативной коррекции. Современная медицина располагает значительным арсеналом средств, способствующих улучшению результатов оперативной коррекции. Помимо различных технических средств немаловажную, а подчас и основную роль играет медикаментозная терапия.

SHORT- AND MID-TERM RESULTS OF CORONARY ARTERIES CHRONIC TOTAL OCCLUSION RECANALIZATION IN PATIENTS WITH HIGH LOAD DOSE ATORVASTATIN

A. S. Ragozina, I. V. Petrenko, I. A. Urvantseva, M. Kh. Khismatullin, K. Yu. Nikolaev

The study objective is analyzing the effects of atorvastatin loading dose on the reduction of myocardial infarction associated with percutaneous coronary interventions in patients with recanalization of chronic coronary artery occlusions. Between 2009 and 2015, 82 patients underwent recanalization. The main and control group included 38 patients who received a loading dose of atorvastatin (80 mg a day) before surgery, and 44 patients who were not administered the loading dose of atorvastatin. In both groups, troponin I and CF fraction of creatine phosphokinase were measured 1 day prior to surgery, 24 hours and 1 month after the percutaneous coronary intervention.

Keywords: chronic occlusions of the coronary arteries, atorvastatin, recanalization.

В настоящее время активно изучается протективная роль статинов при оперативном вмешательстве [7]. В метаанализе исследований по оценке эффекта статинов на периперационный инфаркт миокарда (ИМ) перед чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) было установлено, что у пациентов, подвергшихся ЧКВ и принимавших статины, отмечалось снижение частоты развития периперационного ИМ [6]. Благодаря таким исследованиям, как AMERICA [8], U. Laufs с соавт. [9], O. Schouten с соавт. [10], C. J. Lavie и R. V. Milani [11], P. R. Gajendragadkar с соавт. [12] стало известно, что протективная роль статинов связана не только с их холестерин-снижающим эффектом, но также с большим количеством плейотропных эффектов, основными из которых являются вазодилатирующий, коагуляционный, модуляция противовоспалительного ответа, стабилизация атеросклеротической бляшки, а также уменьшение гипертрофии миокарда. Кроме этого, статины оказывают антиишемический эффект, который связан с улучшением функции эндотелия и увеличением выработки оксида азота. Улучшение вариабельности частоты сердечных сокращений (ЧСС) связано с модуляцией функции автономной нервной системы сердца. К тому же статины оказывают ренопротективное действие. Коагуляционный эффект статинов связан с уменьшением выработки тромбина эндотелиальными клетками, активацией тканевого активатора плазминогена и супрессией ингибитора этого фактора. Модуляция противовоспалительного ответа осуществляется путем уменьшения уровня провоспалительного цитокина интерлейкина 10 и С-реактивного белка (СРБ) [5, 12–14].

В настоящее время особенно актуальны проблемы реваскуляризации пациентов с хроническими окклюзиями коронарных артерий (ХОКА) [15]. Чрезвычайно значимым при проведении ЧКВ у пациентов с ХОКА является развитие периперационной ишемии или инфаркта миокарда в 10–40 % случаев, что выражается в повышении уровня тропонина и связано с увеличением смертности в течение 30 дней после ЧКВ, а также в отдаленном периоде [16]. В научной литературе накапливаются данные о положительном влиянии успешной реваскуляризации пациентов с ХОКА, которая приводит к уменьшению выраженности симптомов, улучшению функции левого желудочка и увеличению выживаемости в отдаленном периоде [17]. Учитывая более частое развитие некроза миокарда после ЧКВ у пациентов с ХОКА, сложность выполнения операции, более частое развитие повторных ИМ, увеличение смертности в ближайшем и отдаленном периоде, проводились различные исследования по повышению эффективности интервенционных вмешательств. Оценивались эффекты ишемического preconditionирования аденозином, озонированным раствором, никорандилом. Было доказано, что применение триггеров ишемического preconditionирования уменьшает частоту развития ИМ и повторных реканализаций в ближайшем и отдаленном периоде, а также в последующем к уменьшению ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), улучшению его функции, уменьшению желудочковой эктопии [18].

С учетом анализа имеющейся на данный момент литературы, наиболее доказанным проективным действием обладает аторвастатин [11, 14]. Обращает

на себя внимание, что работ, которые бы исследовали эффективность предварительного применения аторвастатина у пациентов с реканализацией ХОКА, практически нет.

Суммируя вышеизложенное, можно заключить, что протективная роль статинов при выполнении ЧКВ у пациентов с ХОКА настоящее время не вызывает сомнений. Необходимо расширять показания для применения указанной группы препаратов, в том числе при реваскуляризации пациентов с ХОКА.

Цель работы – изучить влияние применения нагрузочных доз аторвастатина на снижение ассоциированного с чрескожными коронарными вмешательствами инфаркта миокарда при реканализации хронических окклюзий коронарных артерий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы истории болезни 82 пациентов, госпитализированных в Окружной кардиологический диспансер (ОКД) «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии» г. Сургута в период с 2009 г. по 2015 г. со стабильной ИБС, направленных для проведения коронарографии и оперативного лечения кардиологами или кардиохирургами ОКД с поликлинического этапа.

Критерии включения в исследование: документированная по коронарографии (КАГ) хроническая окклюзия коронарных артерий, стабильная стенокардия напряжения I–IV функциональный класс (ФК). Критериями исключения из исследования служили: сахарный диабет, сердечная недостаточность высокого функционального класса (3–4 ФК по NYHA) со снижением фракции выброса менее 40 %, острый коронарный синдром (нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда), тяжелая почечная, печеночная, дыхательная недостаточность, исходно повышенные уровни тропонина, либо МВ-фракция креатинфосфокиназы (МВ-фракция КФК).

В основную группу включены 38 пациентов, которым за сутки до оперативного вмешательства (ЧКВ) назначалась нагрузочная доза 80 мг аторвастатина. Контрольная группа составила 44 пациента, которым до реканализации ХОКА аторвастатин в нагрузочной дозе (80 мг) не применялся. Основные клинические характеристик обследованных пациентов представлены в табл. 1.

В обеих группах определялся тропонин I (Тн I), МВ-КФК за 1 сутки до ЧКВ и через 24 ч после. Через 1 месяц после ЧКВ пациенты были вновь госпитализированы. Повторно оценивался уровень Тн I и МВ-КФК. Оценивали частоту развития ассоциированного с ЧКВ ИМ согласно критериям ESC/ACCF/AHA/WHF [19].

Референсные значения лабораторных показателей: МВ-КФК менее 5 нг/мл, Тн I – менее 1 нг/мл (нормативы лаборатории ОКД).

Коронарография (КАГ) проводилась трансфеморальным доступом на аппарате Allura Clarity FD20 фирмы Philips (Голландия). Для контрастирования коронарных артерий во всех случаях использовали йодсодержащий рентгенконтрастный препарат (ксенетикс 350), доза в среднем составила 300 мл.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета статистических программ SPSS, версия 11. Определялся характер распределения количествен-

Клиническая характеристика обследованных больных

Характеристика/Группа	Основная группа (n = 38)	Контрольная группа (n = 44)	Достоверность
Возраст	54,6 ± 9,5	51,2 ± 6,4	p > 0,05
Пол	муж. 29 (76,3 %) жен. 9 (23,7 %)	муж. 40 (90,9 %) жен. 4 (9,1 %)	p > 0,05
Гипертония	37 (97,4 %)	44 (93,0 %)	p > 0,05
Поражение БЦА*	18 (47,4 %)	24 (54,5 %)	p > 0,05
Атеросклероз артерий нижних конечностей	2 (5,6 %)	6 (13,6 %)	p > 0,05
Нарушение ритма сердца	3 (7,9 %)	6 (13,6 %)	p > 0,05
Класс стенокардии	1 ФК – 8 (21,1 %) 2 ФК – 10 (26,3 %) 3 ФК – 19 (50,0 %) 4 ФК – 1 (2,6 %)	1 ФК – 0 (0 %) 2 ФК – 10 (22,7 %) 3 ФК – 34 (77,3 %) 4 ФК – 0 (0 %)	p < 0,05 p > 0,05 p > 0,05 p > 0,05
Курение	Да – 10 (26,3 %) Нет – 28 (73,7 %)	Да – 43 (97,7 %) Нет – 1 (2,3 %)	p < 0,05
Перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе	Да – 8 (21,1 %) Нет – 30 (78,9 %)	Да – 0 (0 %) Нет – 44 (100 %)	p < 0,05
Масса тела	88,8 ± 14,9	77,4 ± 8,6	p < 0,05
ИМТ**	30,2 ± 5,1	26,0 ± 2,0	p < 0,05
Стаж пребывания на Севере	21,2 ± 13,6	19,7 ± 8,8	p > 0,05

Примечание: * – брахиоцефальные артерии; ** – индекс массы тела.

ных признаков методом Колмогорова – Смирнова. При сопоставлении количественных переменных применялись параметрические методы статистики (t-критерий Стьюдента). При сравнении дихотомических переменных использовался критерий χ^2 . Количественные переменные представлены в таблицах в виде $M \pm SD$. Во всех процедурах статистического анализа

критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимался равным 0,05. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом по месту его проведения.

В табл. 2 отражен характер поражения основных магистральных артерий у прооперированных больных.

Таблица 2

Ангиографическая характеристика обследованных больных

Локализация ХОКА	Основная группа (n = 38)	Контрольная группа (n = 44)	Достоверность
ПМЖВ*	21 (55,3 %)	25 (56,8 %)	p > 0,05
ПКА**	11 (28,9 %)	11 (25,0 %)	p > 0,05
ОВ***	6 (15,8 %)	8 (18,2 %)	p > 0,05

Примечания: * – передняя межжелудочковая ветвь; ** – правая коронарная артерия; *** – огибающая ветвь.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Обе группы сопоставимы по возрасту, полу, сопутствующим заболеваниям, стажу пребывания на Севере. В основной группе отмечалось статистически значимое преобладание пациентов с ожирением, 1 ФК стенокардии, а также перенесших ИМ. В контрольной группе было статистически значимо больше пациентов с курением в анамнезе. Перед проведени-

ем операции не было выявлено повышения уровня тропонинов либо МВ-КФК ни у кого из обследуемых в обеих группах. В основной группе пациентов через 24 ч после реканализации окклюзии у 3 (7,9 %) больных отмечалось умеренное повышение уровня тропонинов, не достигающее диагностических критериев ЧКВ-ассоциированного ИМ. В контрольной группе у 11 (25,0 %) человек было определено диагностически

значимое повышение уровня тропонинов – в 5 и более раз, что соответствует критериям ЧКВ-ассоциированного ИМ. Кроме того, в основной группе у 3 (7,9 %) пациентов отмечалось повышение уровня МВ-КФК, не достигшее двух верхних границ нормы, в то время как в контрольной группе превышение уровня МВ-КФК было отмечено у 16 (36,4 %) пациентов, в 7 (18,4 %) случаях из которых верхний уровень был превышен в 2 раза и более. Средний уровень Тн I в основной группе составил $0,5 \pm 0,3$ (нг/мл), в контрольной группе – $5,4 \pm 13,9$ (нг/мл), уровень МВ-КФК в основной группе – $3,0 \pm 1,4$ (нг/мл), в контрольной группе – $7,5 \pm 11,8$ (нг/мл). Через 1 месяц ни у кого из пациентов в основной

группе не было отмечено значимого повышения уровня Тн I либо МВ-КФК. В контрольной же группе у 11 (25,0 %) человек сохранялся повышенный уровень Тн I, у 4 из них – выше 5 верхних границ нормы со снижением в динамике. Также в контрольной группе у 13 (29,5 %) пациентов отмечалось повышение уровня МВ-КФК, у 3 (6,8 %) пациентов – выше 2 границ нормы. Средний уровень Тн I в основной группе составил $0,3 \pm 0,2$, в контрольной группе – $1,9 \pm 4,1$, уровень МВ-КФК в основной группе – $2,3 \pm 1,2$, в контрольной группе – $4,7 \pm 4,6$. Летальных исходов в обеих группах не отмечено. Результаты лабораторного обследования пациентов приведены в табл. 3.

Таблица 3

Лабораторная характеристика обследованных больных

Показатель	Основная группа (n = 38)	Контрольная группа (n = 44)	Статистическая значимость
до операции			
Тропонин I	менее 1 нг/мл – 38 (100 %)	менее 1 нг/мл – 44 (100 %)	p > 0,05
МВ-КФК	менее 5 нг/мл – 38 (100 %)	менее 5 нг/мл – 44 (100 %)	p > 0,05
через 24 ч после операции			
Тропонин I	более 5 нг/мл – 0 (0 %)	более 5 нг/мл – 11 (25 %)	p < 0,05
	$0,5 \pm 0,3$	$5,4 \pm 13,9$	
МВ-КФК	более 5 нг/мл – 3 (8 %)	более 5 нг/мл – 10 (23 %)	p < 0,05
	$3,0 \pm 1,4$	$7,5 \pm 11,8$	
через 1 месяц после операции			
Тропонин I	более 5 нг/мл – 0 (0 %)	более 5 нг/мл – 4 (9 %)	p < 0,05
	$0,3 \pm 0,2$	$1,9 \pm 4,1$	
МВ-КФК	более 5 нг/мл – 0 (0 %)	более 5 нг/мл – 13 (23 %)	p < 0,05
	$2,3 \pm 1,2$	$4,7 \pm 4,6$	

Вопрос выбора оптимальной тактики лечения пациентов со стабильной ИБС и наличием ХОКА в настоящее время весьма дискуссионный [20]. Учитывая давность поражения и зачастую наличие развитой системы коллатералей, возникает вопрос о целесообразности реваскуляризации пораженной коронарной артерии. Особой проблемой при проведении ЧКВ у пациентов с ХОКА является развитие периперационной ишемии или ИМ в 10–40 % случаев [5–6, 16], что существенно ухудшает ближайший и отдаленный прогноз оперативной коррекции. Периперационная ишемия либо ИМ диагностируется при повышении уровня тропонина и связаны с увеличением смертности в течение 30 дней после ЧКВ, а также в отдаленном периоде [16]. В исследовании А. Prasad с соавт. [21] проведена оценка влияния на жизненный прогноз не только маркеров некроза, повышающихся после ЧКВ ХОКА, но и изначально повышенных показателей. Был сделан вывод, что изначально повышение уровня тропонинов у пациентов с реканализацией ХОКА является мощным независимым предиктором смертности в отдаленном периоде и имеет большее прогностическое значение, чем

ЧКВ-ассоциированный ИМ или ЧКВ-ассоциированная ишемия. Также в проведенном метаанализе было выявлено, что ЧКВ-ассоциированное повышение СК-МВ не является независимым предиктором увеличения смертности в долгосрочном периоде. Следует отметить, что пациенты с изначальным повышением маркеров некроза миокарда – тропонинов, были исключены из нашего исследования, что является существенным отличием от вышеуказанной научной работы.

Оценка периперационной ишемии в различных источниках осуществляется с помощью измерения уровня тропонинов, КФК, МВ-КФК, СРБ, мозгового натрий-уретического пептида (NT-pro BNP), изменений сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) [11, 14, 17]. В нашем исследовании была рассмотрена достаточно узкая группа пациентов, которым перед проведением реканализации ХОКА назначалась нагрузочная доза аторвастатина – 80 мг.

В настоящее время существует достаточно много работ, посвященных протективному воздействию статинов. Например, U. Laufs с соавт. [9], а также O. Schouten с соавт. [10] доказали, что у пациентов, про-

долживших прием статинов во время острого сердечно-сосудистого события, риск сердечно-сосудистых событий в течение 30 дней после ИМ был ниже, чем у пациентов, которые не принимали статины или которым статины были временно отменены после поступления в стационар. Применение статинов в нагрузочной дозе (агрессивная статинотерапия) у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST перед ЧКВ значительно уменьшает уровень постоперационной ишемии миокарда, что выражается в более низком уровне тропонинов и МВ-КФК [8]. Однако в данные исследования были включены пациенты с ОКС, что предполагает наличие нестабильной бляшки либо острой тромбоокклюзии коронарной артерии. Данный факт существенно отличает эти исследования от нашего. D. A. Pascual и соавт. [22] демонстрируют, что применение статинов перед ЧКВ у пациентов даже с исходно повышенным уровнем тропонинов значительно улучшает исход оперативной коррекции и приводит к уменьшению смертности и развития ИМ в послеоперационном периоде. В нашем исследовании исходное повышение уровня тропонинов служило критерием исключения.

Весьма интересным является исследование ARMYDA, опубликованное в 2004 г. [14], в котором авторы доказывают, что применение atorvastatina в дозе 40 мг в течение 7 дней до предполагаемого вмешательства статистически значимо уменьшает частоту

развития периоперационной ишемии и ИМ. Однако в данном исследовании поражение коронарных сосудов носило большей частью стенозирующий характер, ХОКА наблюдалась всего лишь у 9 из 153 пациентов. Кроме того, предлагаемая доза atorvastatina была в два раза меньше той, что применялась в нашем исследовании.

В нашей работе получены достаточно обнадеживающие результаты, которые позволяют предположить, что применение нагрузочной дозы atorvastatina 80 мг обладает выраженным протективным эффектом на миокард при проведении реканализации ХОКА и может служить основанием для расширения показаний к эндоваскулярной реканализации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог вышеизложенному, можно сделать вывод, что эффективность статинов в профилактике осложнений чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с хроническими окклюзиями коронарных артерий в настоящее время не вызывает сомнений.

Применение нагрузочной дозы atorvastatina в 80 мг перед реканализацией и стентированием ХОКА обладает протективным эффектом в отношении периоперационной ишемии миокарда и позволяет значительно снизить риск инфаркта и улучшить результаты операции. По нашему мнению, необходимо активно применять статины при реваскуляризации пациентов с ХОКА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения // Информ. бюл. 2013. № 317.
2. Николаева А. А., Николаев К. Ю., Отева Э. А., Гичева И. М. Новые медицинские технологии в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Новосибирск : ГПНТБ СО РАН, 2007. 184 с.
3. Отева Э. А., Николаева А. А., Егорова Н. А. и др. Подходы к организации первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний // Здравоохранение Рос. Федерации. 2002. № 1. С. 21–23.
4. Кожокарь К. Г., Урванцева И. А., Николаев К. Ю. Влияние неконвенционных факторов риска на тяжесть течения острого коронарного синдрома у пациентов, проживающих в условиях Севера // Вестн. СурГУ. Медицина. 2016. № 3 (29). С. 59–61.
5. Feringa H. H., Schouten O., Karagiannis S. E., Brugts J., Elhendy A., Boersma E., Vidakovic R., van Sambeek M. R., Noordzij P. G., Bax J. J., Poldermans D. Intensity of Statin Therapy in Relation to Myocardial Ischemia, Troponin T Release, and Clinical Cardiac Outcome in Patients Undergoing Major Vascular Surgery // JACC. 2007. V. 50. Is. 17. P. 1649–1656.
6. Merla R., Reddy N. K., Wang F. W., Uretsky B. F., Barbagelata A., Birnbaum Y. Meta-Analysis of Published Reports on the Effect of Statin Treatment Before Percutaneous Coronary Intervention on Periprocedural Myonecrosis // Am J Cardiol. 2007. V. 100. Is. 5. P. 770–776.
7. Николаева А. А., Николаев К. Ю., Николаева Е. И. и др. Соотношение сосудистой реактивности с липидным спектром крови и состоянием перекисного окисления липидов при нестабильной стенокардии // Терапевт. архив. 1998. № 12. С. 13–15.
8. Hara H., Nakamura M., Yokouchi I. et al. Aggressive statin therapy in multicenter and effectiveness for the reduction of intra-myocardial damage caused by non-ST elevation acute coronary syndrome: AMERICA study // Ther Adv Cardiovasc Dis. 2009. № 3 (5). P. 357–365.
9. Laufs U., Wassmann S., Schackmann S., Heeschen C., Böhm M., Nickenig G. Beneficial effects of statins in patients with non-ischemic heart failure // Z Kardiol. 2004. № 93 (2). P. 103–108.
10. Schouten O., Hoeks S. E., Welten G. M. Effect of statin withdrawal on frequency of cardiac events after vascular surgery // Journal of Vascular Surgery. 2008. V. 47. Is. 2. P. 478–478.
11. Lavie C. J., Milani R. V. High-Dose Atorvastatin in Acute Coronary and Cerebrovascular Syndromes // JACC. 2010. V. 3. Is. 3. P. 340–342.
12. Gajendragadkar P. R., Cooper D. G., Walsh S. R., Tang, J. R. Boyle T. Y., Hayes P. D. Novel uses for statins in surgical patients // Int J Surg. 2009. V. 7. Is. 4. P. 285–290.
13. Kalarickal P. L., Fox C. J., Tsai J. Y., Liu H., Kaye A. D. Perioperative Statin Use: An Update // Anesthesiology Clinics. 2010. V. 28. Is. 4. P. 739–751.
14. Pasceri V., Patti G., Nusca A., Pristipino C., Richichi G., Di Sciascio G. Randomized Trial of Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Coronary Intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study // Circulation. 2004. № 10. P. 674–678.
15. Калугина Л. С., Горьков А. И., Урванцева И. А. Эндоваскулярное лечение хронической окклюзии коронарных артерий при многососудистом поражении венечного русла // Вестн. СурГУ. Медицина. 2016. № 2 (28). С. 13–16.

16. Prasad A., Singh M., Lerman A., Lennon R. J., Holmes D. R. Jr, Rihal C. S. Isolated Elevation in Troponin T After Percutaneous Coronary Intervention Is Associated With Higher Long-Term Mortality // *J Am Coll Cardiol*. 2006. № 48 (9). P. 1765–1770.
17. Grantham J. A., Marso S. P., Spertus J., House J., Holmes D. R. Jr, Rutherford B. D. Chronic Total Occlusion Angioplasty in the United States // *JACC*. 2009. V. 2. Is. 6. June. P. 479–486.
18. Петренко И. В. Повышение эффективности реваскуляризации миокарда у пациентов с хроническими окклюзиями коронарных артерий : дис. ... канд. мед. наук. Сургут. 2010. 123 с.
19. Третье универсальное определение инфаркта миокарда. Национальные рекомендации европейского общества кардиологов // *Рос. кардиол. журн*. 2013. № 2 (100). Прил. 1.
20. Николаева А. А., Николаев К. Ю., Отева Э. А. и др. Диагностические технологии при диспансеризации и первичной профилактике хронических неинфекционных заболеваний // *Здравоохранение Рос. Федерации*. 2004. № 2. С. 55–56.
21. Prasad A., Rihal C. S., Lennon R. J., Singh M., Jaffe A. S., Holmes D. R. Jr. Significance of periprocedural myonecrosis on outcomes after percutaneous coronary intervention: an analysis of preintervention and postintervention troponin T levels in 5487 patients // *Circ Cardiovasc Interv*. 2008. № 1 (1). P. 10–19. doi: 10.1161/Circinterventions.108.765610.
22. Pascual D. A., Arribas J. M., Tornel P. L., Marín F., Oliver C., Ahumada M., Gomez-Plana J., Martínez P., Arcas R., Valdes M. Preoperative statin therapy and troponin T predict early complications of coronary artery surgery // *Ann Thorac Surg*. 2006. № 81 (1). P. 78–83.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рагозина Аурика Салаватовна – аспирант, Сургутский государственный университет, врач-кардиолог Окружного кардиологического диспансера «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», г. Сургут; e-mail: aurikasa@gmail.com.

Николаев Константин Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, г. Новосибирск; e-mail: nikolaevky@yandex.ru.

Петренко Игорь Валерьевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии Медицинского института, Сургутский государственный университет, заведующий кардиологическим отделением № 2 Окружного кардиологического диспансера «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии»; e-mail: ivp3004@mail.ru.

Урванцева Ирина Александровна – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой кардиологии Медицинского института, Сургутский государственный университет, главный врач Окружного кардиологического диспансера «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», г. Сургут.

Хисматуллин Марат Ханифович – врач Окружного кардиологического диспансера «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», г. Сургут.

ABOUT THE AUTHORS

Ragozina Aurika Salavatovna – Doctorate student, Surgut State University, Cardiologist, Surgut Regional Cardiological Surgery and Preventive Medicine Center, Surgut; e-mail: aurikasa@gmail.com.

Nikolaev Konstantin Yurievich – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Therapy and Preventive Treatment Research Institute, Novosibirsk; e-mail: nikolaevky@yandex.ru.

Petrenko Igor Valeriyevich – PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Cardiology, Medical Institute, Surgut State University, Head, Cardiology Dept. No. 2, Surgut Regional Cardiological Surgery and Preventive Medicine Center; e-mail: ivp3004@mail.ru.

Urvantseva Irina Alexandrovna – PhD (Medicine), Head, Department of Cardiology, Medical Institute, Surgut State University, Chief Physician, Surgut Regional Cardiological Surgery and Preventive Medicine Center.

Khismatullin Marat Khanifovich – physician, Surgut Regional and Cardiological Preventive Medicine Center.

СЛОЖНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПОЛНОГО ПРОЛИФЕРИРУЮЩЕГО НЕИНВАЗИВНОГО ПУЗЫРНОГО ЗАНОСА И ПОДОЗРЕНИЕ НА ХОРИОКАРЦИНОМУ

А. Э. Каспарова, И. А. Вишнякова, А. А. Аксарин

В статье представлено клиническое наблюдение пролиферирующего неинвазивного пузырного заноса и подозрение на хориокарциному. При проведении дифференциальной диагностики патологического процесса в матке при экспресс-биопсии была заподозрена трофобластическая неоплазия. В послеоперационном периоде верифицирован диагноз и подтвержден неинвазивный пузырный занос. На фоне радикального хирургического лечения в послеоперационном периоде отмечено снижение очень высокого уровня хорионического гонадотропина в крови с 986 826,0 мМЕ/мл до 5 640,0 55 U/L.

Ключевые слова: маточное кровотечение, пузырный занос, хориокарцинома.

ВВЕДЕНИЕ

Изменение геномики человека на фоне множества неблагоприятных экологических причин является одним из факторов развития патологии плодного яйца, невынашивания беременности, а также развития опухолевого процесса хориона [1].

Термин «трофобластическая болезнь» (ТБ), синонимами которого являются «трофобластические опухоли» (ТО), «трофобластическая неоплазия» (ТН), означает связанные между собой формы патологического процесса трофобласта – простой (полный и частичный) и инвазивный пузырный занос, хориокарцинома, трофобластическая опухоль плацентарного ложа и эпителиоидная трофобластическая опухоль. Эти опухоли отражены в гистологической классификации ТН (ФИГО, 2000) и развиваются из клеток трофобласта. Первичной локализацией этих опухолей всегда является матка [2].

Распространенность трофобластической болезни составляет в странах Европы 0,6–1,1 на 1 000 беременностей, в Юго-Восточной Азии в 7–10 раз чаще, чем в Европе, в Северной Америке – 1 случай на 2 000 беременностей. По данным одного из самых крупных тро-

фобластических центров в Шеффилде (Великобритания) частота возникновения различных форм ТБ имеет следующую статистику: полный пузырный занос – у 5,0 %, частичный пузырный занос – у 5,0 %, хориокарцинома – у 17,5%, другие формы – у 5,3 % женщин [2]. В Российской Федерации среди злокачественных новообразований женских половых органов ТО опухоли встречаются в 1–1,5 % случаев [3].

На сегодняшний день имеется ряд теорий возникновения ТБ: изменение хориального эпителия с пролиферацией клеток Лангханса и синцития; наличие децидуального эндометрита, приводящего вторично к перерождению ворсин; вирусная трансформация трофобласта (рост числа ТБ при эпидемиях гриппа); недостаточное питание с дефицитом белка в пище, что приводит к дефекту генов в хромосомах оплодотворенного яйца; повышенное содержание гиалуронидазы и иммунологические факторы – однако теоретически не все эти гипотезы могут объяснить изменение геномики человека и развитие патологии плодного яйца [3].

COMPLEX MEDICAL CASE OF COMPLETE PROLIFERATING NON-INVASIVE GRAPE MOLE AND SUSPECTED CASE FOR CHORIONEPITHELIOMA

A. E. Kasparova, I. A. Vishnyakova, A. A. Aksarin

In the paper the clinical observation of a proliferating non-invasive grape mole and a suspected case for chorionepithelioma is presented. During the diagnostic procedure of the pathological process in a metra by express biopsy the trophoblastic neoplasia was suspected. In the postoperative period the diagnosis has been verified and non-invasive grape mole confirmed. Against the background of radical surgical treatment in the postoperative period the decrease of the very high level of chorionic gonadotropin in the blood with 986 826,0 mIU/ml to 5 640,0 55 U/L is marked.

Keywords: metrorrhagia, grape mole, chorionepithelioma.

На основании научных исследований считается доказанным, что вне зависимости от причины ТН всегда являются результатом генетических нарушений беременности, при которых отсутствующее или инактивированное ядро яйцеклетки подвергается оплодотворению либо двумя сперматозоидами с образованием 46XX, 46XY хромосом (с половыми хромосомами только отцовского происхождения), либо происходит дупликация отцовского генетического материала при нормальном генетическом материале яйцеклетки с развитием одного/двух плодных яиц с набором хромосом 69XXU, либо 69XXX или 69XUU.

Диагностика ТБ, как правило, не вызывает затруднений. Клиническими симптомами данного патологического процесса являются признаки беременности, размеры матки больше срока гестации, влагалищное кровотечение различной интенсивности, развитие тека-лютеиновых двусторонних кист яичников, рвота беременных, преэклампсия, трофобластическая эмболизация, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, интраперитонеальное кровотечение (на фоне апоплексии тека-лютеиновых кист яичников или разрыва стенки матки при инвазии до ее серозного покрова).

Определение высокого уровня (более 150 000 мМЕ/мл в 9–10 недель) сывороточного бета-хорионического гонадотропина (β -ХГ) позволяет выявить патологическую беременность, контролировать качество лечения и прогресс/регресс ТО [2]. Ультразвуковое исследование (УЗИ) обеспечивает хорошую начальную визуализацию и определение топике и характера опухолевого процесса в диагностике ТБ [4]. Морфологическая верификация диагноза является основой для диагностики и лечения [2–3]. Обзорная рентгенография, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография являются наиболее значимыми исследованиями в определении метастазирования (легкие, головной мозг, влагалище и др.) опухоли [3].

Тактика ведения пациентов заключается в хирургическом удалении опухоли с проведением вакуум-аспирации пузырного заноса либо гистеротомии с иссечением опухоли или гистерэктомии. Радикализм оперативного вмешательства зависит от симптомов заболевания, объема сопутствующих осложнений, возраста женщины и признаков неоплазии [5].

Однако, несмотря на достаточную распространенность данной патологии и определенность критериев диагностики, лечения и диспансеризации пациенток, нередко встречаются клинические и диагностические ошибки, что приводит к неправильной тактике и длительному неэффективному лечению. Так, в ряде исследований у пациенток, госпитализированных в Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина (РОНЦ), в 28 % наблюдений обращению предшествовали различные диагностические ошибки – морфологические (12 %); трофобластическую опухоль рассматривали как неразвивающуюся (32,5%), трубную (4,6 %), шеечную (2,3 %) беременности; патологию трактовали как аномальное маточное кровотечение (33,7 %) и др. [2].

В связи с актуальностью проблемы предлагаем рассмотреть клинический случай пролиферирующего пузырного заноса при подозрении на инвазивный пузырный занос и хориокарциному.

Цель работы – представить интересный клинический случай диагностики и лечения пролиферирую-

щего неинвазивного пузырного заноса и предполагаемой хориокарциномы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ ведения случая у пациентки М. с пролиферирующим неинвазивным пузырным заносом в бюджетном учреждении «Сургутская окружная клиническая больница» (БУ «СОКБ») в 2017 г. Пациентке проведено клиничко-лабораторное исследование, включающее уровень β -ХГ в крови аппаратным методом. Больной было выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) и цветное доплеровское картирование (ЦДК) органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства с использованием двухмерных технологий на аппарате «Voluson-730 EXPERT». Проведена рентгенография легких. После оперативного лечения в объеме тотальной гистерэктомии с придатками матки осуществлена морфологическая экспресс-диагностика эндометрия и миометрия с последующим проведением повторного гистологического исследования операционного материала с проводкой материала стандартным методом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Беременная 41 года обратилась в приемный покой БУ «СОКБ» по поводу темно-коричневых выделений из половых путей после задержки регулярной менструации в течение 2 недель. Накануне обращения она самостоятельно прошла УЗИ, где была выявлена замершая беременность при монохориальной двойне.

Настоящая беременность седьмая, в анамнезе жизни имеет двое родов, два медицинских аборта, самопроизвольный выкидыш и замершую беременность. Гинекологические и соматические заболевания отрицает. Предполагаемый срок беременности – 11 недель. На учете по беременности в женской консультации не состояла.

При визуальном осмотре матка увеличена до 15 недель беременности, мягковатой консистенции. Придатки без объемных образований. Кровянистые выделения грязно-коричневые, скудные. Были выставлены диагнозы: основной – замершая беременность (O02), конкурентный – трофобластическая неоплазия (D39.2). С целью определения вида патологии проведены клиничко-диагностическое, ультразвуковое обследование.

Из клиничко-лабораторных показателей обращали на себя внимание повышение уровня печеночных ферментов – аспаратаминотрансферазы (АСТ) до 62,0 U/L, алатаминотрансферазы (АЛТ) до 180,0 U/L, С-реактивного белка (СРБ) – 18,8 мг/л. В клиничком анализе крови длительность кровотечения составила 1 мин, свертываемость 5,15 мин при протромбиновом индексе 119,0 % и фибриногене 4,63 г/л. При исследовании уровня β -ХГ в крови отмечен очень высокий уровень онкомаркера, который достигал миллионной отметки – 986 826,0 мМЕ/мл и превышал показатели нормальной беременности в 7–10 раз. Мазок на цитологическое исследование из цервикального канала атипических клеток не выявил.

При эхографии органов малого таза (в день поступления) трансабдоминальным и трансвагинальным доступом обнаружено, что матка увеличена до размеров 144 × 93 × 135 мм. Полость матки расширена до 60 мм, с неоднородным содержимым. В поло-

сти матки лоцировались несколько жидкостных образований с тонкой капсулой. Эмбрион и его части не дифференцировались. Хорион был неоднородной структуры, определялся по задней стенке, в дне матки и перекрывал внутренний зев. Придатки были не изменены. Кровоток в миометрии определялся по периферии. Сделано заключение специалистом: замершая беременность. Подозрение на хорионаденому.

Для более точного определения характера поражения на следующий день проведено повторное УЗИ. Специалистом описано, что в полости матки выявлялось неоднородное анэхогенное содержимое, на фоне которого определялось скопление «аморфных» масс, отграниченных тонкой капсулой размерами 82 × 33 мм. Костные структуры эмбриона в данной массе не определялись. В дне и по задней стенке выявлялись мелкоячеистая структура плацентарной ткани толщиной до 26 мм. Миометрий большей частью был истончен до 3 мм, в нем при ЦДК выявлялся среднерезистентный кровоток. Придатки матки были нормальных размеров и структуры. Свободной жидкости в малом тазу не выявлялось. Было сделано заключение – молярная беременность. В отделении дополнительно, с учетом предполагаемой патологии матки, была выполнена обзорная рентгенография легких – патология не обнаружена.

После обсуждения случая на консилиуме ведущих специалистов – онкологов, акушеров-гинекологов, врачей функциональной диагностики было решено, учитывая большие размеры матки (до 15 недель), истончение миометрия до 3 мм на фоне патологии трофобласта, невозможность исключения сочетания нескольких патологических процессов в виде замершей беременности, инвазивного пузырного заноса, хорионаденомы, хориокарциномы, а также возраст пациентки более 40 лет, завершающую генеративную функцию, рекомендовать провести большой радикальное оперативное лечение с участием врачей акушеров-гинекологов и онкологов. Объем оперативного лечения – нижнесрединная лапаротомия, тотальная гистерэктомия с придатками. Во время операции решено провести морфологическую экспресс-верификацию удаленного материала. С больной проведено обсуждение тактики ведения и получено согласие на лечение.

Через три дня было проведено оперативное лечение в запланированном объеме. При операции обнаружено, что матка увеличена до 15 недель беременности, мягкая, шаровидная, синюшная, миометрий местами с истончением, при пальпации ощущение провала в ткани. Придатки матки с мелкими кистами. При пальпации – органы брюшной полости, сальник, брыжейка кишки, парааортальные лимфатические узлы не изменены. При макроскопическом описании удаленного материала при рассечении миометрия выявлено, что полость матки заполнена бесструктурной вязкой массой, пузырьков по типу пузырного заноса не видно, местами миометрий истончен до 3 мм, при этом по задней стенке определяется локальное утолщение миометрия с возможным вращением бесструктурных масс в миометрий. При проведении морфологической экспресс-диагностики в объеме исследованного материала была выявлена морфологическая картина подозрительная на хориокарциному.

Послеоперационный период у пациентки М. протекал без осложнений. В течение 10 дней послеоперационного периода произошла нормализация клинико-биохимических показателей. Уровень β -ХГ в крови снизился сначала до 92 492 мМЕ/мл и далее до 5 640,0 мМЕ/мл.

Пациентка выписана домой на 12-е сутки с момента госпитализации. Женщине были даны рекомендации посещения врача акушера-гинеколога по месту жительства, получение результатов гистологического исследования с консультацией врача онкогинеколога. В случае неопластического процесса трофобласта пациентке был показан диспансерный учет у онкогинеколога и проведение химиотерапии.

Результаты морфологического исследования представлены на рис. 1.

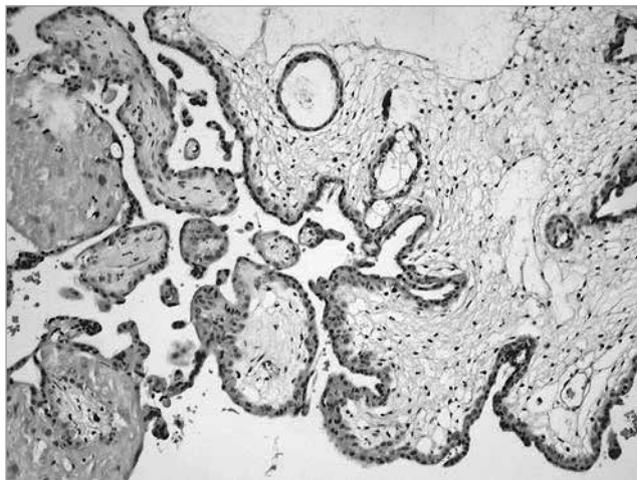


Рис. 1. Полный пузырный занос у беременной М. при беременности 11 недель – ворсины хориона бессосудистые, резко отечные с пролиферирующим эпителием

При макроскопическом исследовании матки, шейки и придатков выявлено, что в полости матки на фоне красно-коричневых масс обнаружены отдельные скопления мелких пузырьков по типу гроздей винограда. При микроскопической картине был обнаружен миометрий волокнистого строения, истонченный по задней стенке. Децидуальная ткань с очаговыми гнойно-некротическими изменениями. Ворсины хориона были бессосудистыми, резко отечными с пролиферирующим эпителием. Часть ворсин имела признаки дистрофии хориального эпителия. При этом достоверных признаков инвазивного роста трофобласта в миометрий, внутрисосудистые эмболы в исследованном материале обнаружены не были. Окончательным патоморфологическим заключением было то, что морфологическая картина соответствовала полному пролиферирующему неинвазивному пузырному заносу.

Таким образом, особенностью представленного сложного клинического случая является сочетание данных анамнеза (неисключенной двойни), отсутствие возможности полной верификации диагноза неопластического процесса до и на этапе хирургического лечения, резкое истончение миометрия по данным эхографии и очень высокий показатель хорионического гонадотропина (986 826,0 мМЕ/мл). Данная патология сопровождалась большими размерами матки, признаками подострого воспалительного процесса

у пациентки с выполненной генеративной функцией. В связи с вышеперечисленными условиями решение о радикальном объеме хирургического лечения было обоснованно и обусловлено сочетанием неблагоприятных клинических, лабораторных и инструментальных признаков.

Учитывая, что по данным УЗИ, в полости матки выявлялось несколько жидкостных образований с тонкой капсулой, возможно, имела место неправильная трактовка полученных результатов (двойня) на амбулаторном этапе при проведении УЗИ.

С учетом того, что пузырный занос как проявление трофобластической болезни в 4 % всех случаев имеет риск злокачественного заболевания, необходимо учитывать эти данные при динамическом наблюдении за женщиной у акушера-гинеколога и онколога с обязательным ведением менограммы, регулярным контролем уровня хорионического гонадотропина в крови, проведением эхографии органов малого таза и обзорной рентгенографии легких.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Своевременное обращение пациентки в женскую консультацию на ранних сроках беременности могло способствовать более ранней постановки диагноза и сохранению репродуктивного органа – матки.

2. Отсутствие возможности полной верификации диагноза неопластического процесса до хирургического лечения, с учетом возраста женщины, выполненной генеративной функции, больших размеров матки, резким истончением миометрия по данным эхографии и очень высокого показателя хорионического гонадотропина (986 826,0 мМЕ/мл), не имело принципиального значения для принятия решения о радикальном объеме операции.

3. Прогноз для здоровья и жизни пациентки М. с полным неинвазивным пузырным заносом с учетом снижения показателя хорионического гонадотропина очень высокого уровня – 986 826,0 мМЕ/мл до 5 640,0 мМЕ/мл, при регулярном наблюдении у врача акушера-гинеколога (не менее 5 лет) должен быть благоприятным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боровикова А. В., Нагимтаева А. А., Камалиева Б. О., Адильдинова Г. Ж. Роль генетических факторов в развитии привычного невынашивания // Вестн. СурГУ. Медицина. 2013. № 4 (18). С. 19–24.
2. Клиническая онкогинекология : рук. для врачей / под ред. В. П. Казаченко. М. : Бино. 2016. 424 с.
3. Руководство к практическим занятиям по гинекологии : учеб. пособие / под ред. В. Е. Радзинского. М. : МедИнформАгентство, 2005. 520 с.
4. Betel C., Atri M., Arenson A. M. et al Sonographic diagnosis of gestational trophoblastic disease and comparison with retained products of conception // Ultrasound Med. 2006. № 23 (8). P. 985–1078.
5. Мещерякова Л. А. Алгоритм лечения больных злокачественными трофобластическими опухолями // Практич. онкология. 2008. Т. 9. № 3. С. 187.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Каспарова Анжелика Эдуардовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: anzkasparova@yandex.ru.

Вишнякова Инга Анатольевна – заведующая гинекологическим отделением, Сургутская окружная клиническая больница.

Аксарин Алексей Александрович – заведующий онкологическим отделением, Сургутская окружная клиническая больница.

ABOUT THE AUTHORS

Kasparova Angelika Eduardovna – Doctor of Science (Medicine), Professor, Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: anzkasparova@yandex.ru.

Vishnyakova Inga Anatolyevna – Head of Gynaecology Department, Surgut Regional Clinical Hospital.

Aksarin Aleksey Aleksandrovich – Head of Oncology Department, Surgut Regional Clinical Hospital.

ТИПЫ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ, МЕХАНИЗМЫ ИХ РАЗВИТИЯ. IV ТИП АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ЧАСТЬ I

Л. А. Болотская

В статье проведен обзор литературы основных этапов формирования и развития реакций IV типа. Дана характеристика некоторым заболеваниям, имеющим данный тип реакции.

Ключевые слова: типы реакций, гиперчувствительность замедленного типа, инфекционная аллергия, реакции отторжения трансплантата, контактный дерматит.

ВВЕДЕНИЕ

В реакциях гиперчувствительности типа IV (син.: клеточно-опосредованных, замедленного, инфекционно-аллергического или туберкулинового типа) принимают участие, главным образом, макрофаги и Т-лимфоциты, взаимодействующие с носителем чужеродного антигена. Взаимодействие антигенов-аллергенов с антигенпрезентирующими клетками (АПК) обеспечивается при участии ТоО-рецепторов (TLR4, TLR5, TLR6, TLR62), экспрессируемых на их мембранах. Сенситилизованные Т-лимфоциты после фиксации ими антигена оказывают либо непосредственное цитолитическое действие на клетки мишени, либо их цитотоксический эффект опосредуется с помощью лимфокинов. Примерами реакций типа IV могут быть аллергический контактный дерматит (АКД), ревматоидный артрит различных клинических форм течения, инфекционно-аллергические реакции при туберкулезе, лепре, сальмонеллезе и др. [1, с. 84]. Ключевые звенья патогенеза аллергических реакций типа IV приведены на рис. 1.

Причинами аллергии типа IV могут быть компоненты различных микроорганизмов, одно- и многоклеточных паразитов, грибов, гельминтов, вирусов, а также вирус-содержащие и опухолевые клетки; собственные, но измененные белки организма (например, коллаген или амилоид) или чужеродные протеи-

ны (в том числе находящиеся в вакцинах для парентерального введения); гаптены: например, лекарственные средства (пенициллины, новокаин, препараты, содержащие золото), органические низкомолекулярные соединения (динитрохлорфенол) [1, с. 84].

Индукция иммунного ответа при клеточно-опосредованных реакциях представлена на рис. 2. В механизмах индукции гиперчувствительности IV типа важная роль отводится антигенпрезентирующим макрофагам, дендритным и другим клеткам, обеспечивающим фагоцитирование и комплексообразование негидролизованной части антигена-аллергена с белками II класса молекул главного комплекса гистосовместимости (ГКС), а также презентацию антигена комплементарному клону Т-хелперов 0 типа (Th0). Одновременно АПК продуцируют цитокины – интерлейкины (ИЛ-12, 23, 27), обеспечивающие пролиферацию и дифференцировку антигенчувствительных клонов Th1 [2, с. 487].

Главным цитокином в реакциях IV типа является интерферон (ИФ)- γ , продуцируемый Th1, который вызывает активацию макрофагов, вовлечение их в иммунный ответ за счет их фагоцитарной активности и уничтожения клеток-мишеней в процессе фагоцитоза, а также за счет усиления продукции монокинов с полимодальной направленностью действия. ИЛ-2, продуцируемый Th1, обеспечивает аутокринную ак-

TYPES OF ALLERGIC REACTIONS, MECHANISMS OF THEIR DEVELOPMENT. IV TYPE OF ALLERGIC REACTION PART I

L. A. Bolotskaya

In the paper the main stages of formation and development of type IV reactions are analyzed. The characteristics of some diseases, which have this type of reaction, is performed.

Keywords: types of reactions, delayed type hypersensitivity, infectious allergy, graft-versus-host disease, contact dermatitis.

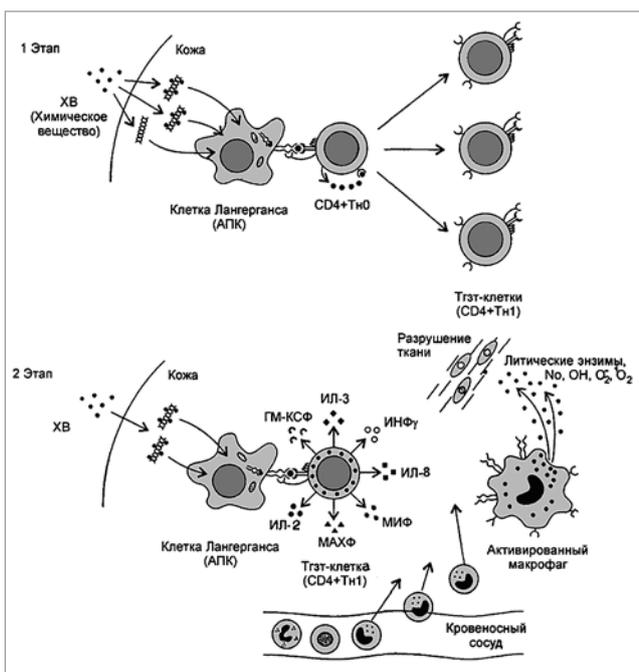


Рис. 1. Звенья патогенеза при клеточно-опосредованных реакциях [35]

тивацию этих клеток лимфоцитов и паракринную неспецифическую пролиферацию Т-эффекторов. Антигенстимулированные Т-лимфоциты-хелперы и Т-лимфоциты-эффекторы обеспечивают продукцию медиаторов аллергии клеточного или замедленного типа, получивших название лимфокинов. Многие лимфокины обладают дистантным биологическим эффектом [2, с. 488].

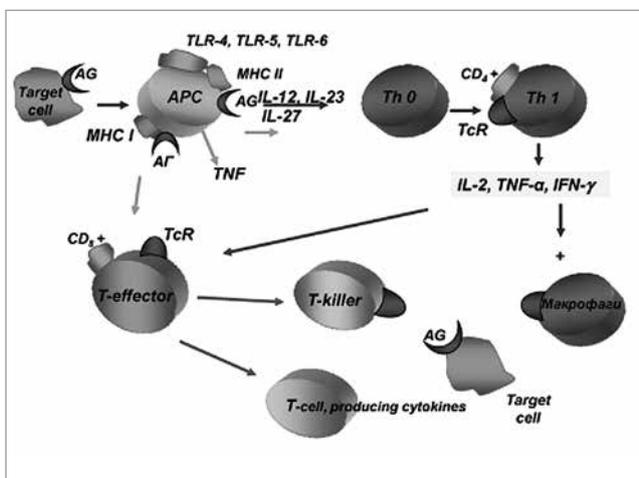


Рис. 2. Индукция иммунного ответа при клеточно-опосредованных реакциях [36]

Стадия сенсibilизации. После процессинга и презентации антигена лимфоцитам происходит их антигензависимая пролиферация и дифференцировка с образованием CD4+ Т2-хелперов (Т-эффекторов реакций гиперчувствительности замедленного типа) и CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов (Т-киллеров). Сенсibilизированные Т-клетки циркулируют во внутренней среде организма, выполняя надзорную функцию. Часть лимфоцитов находится в организме в течение многих лет (лимфоциты как клетки памяти), храня информацию о чужеродном антигене. Повторное попадание того же аллергена в организм и контакт с ним

иммунокомпетентных клеток обуславливает бласттрансформацию, пролиферацию и созревание большого числа различных специфических по отношению к данному аллергену Т-лимфоцитов (преимущественно Т-киллеров). Именно они совместно с фагоцитами обнаруживают и разрушают чужеродный антиген и его носителя [1, с. 84].

Патобиохимическая стадия. Сенсibilизированные Т-лимфоциты-киллеры при участии рецепторов распознают чужеродную клетку-мишень и уничтожают ее. При этом экспонируемый на поверхности клетки-мишени антиген в комплексе с молекулой ГКС I класса связывается с рецептором цитотоксического Т-лимфоцита. В данном процессе участвует также молекула CD8+ -клеточной мембраны Т-лимфоцита. Секретируемый Т-хелперами ИЛ-2 стимулирует пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов, которые распознают клетку-мишень и прикрепляются к ней. Цитотоксические CD8-Т-лимфоциты оказывают прямое действие. CD8-Т-лимфоциты обеспечивают развитие цитолиза клетки-мишени, на мембране которой фиксирован антиген, в три стадии [2, с. 488]:

I стадия – стадия двойного распознавания антигена в комплексе с белками ГКС I класса, экспрессированными на клетке-мишени.

II стадия – стадия летального удара возникает в процессе контакта Т-лимфоцита-эффектора с клеткой-мишенью при участии белка перфорины, лимфотоксина или индуктора апоптоза, получаемых клеткой мишенью при межклеточном контакте.

III стадия – стадия коллоидно-осмотического лизиса, возникающего вслед за перфорацией мембраны и пассивной диффузией ионов, а затем и высокомолекулярных соединений по осмотическому градиенту через поврежденную мембрану.

В цитоплазме активированного Т-лимфоцита присутствуют мелкие темные органеллы, содержащие белок перфорин. Выделяемые Т-киллером молекулы перфорины полимеризуются в мембране клетки-мишени в присутствии двухвалентного кальция (Ca²⁺). Сформированные в мембранах клетки-мишени перфориновые поры пропускают в нее воду и соли, но не молекулы белка. Если полимеризация перфорины произойдет в интерстиции или в крови, где в избытке имеется кальций, то полимер не сможет проникнуть в мембрану и уничтожить клетку. Специфическое действие Т-киллера проявляется только как результат непосредственного контакта между ним и клеткой-мишенью, который достигается за счет взаимодействия антигена на поверхности жертвы с рецепторами Т-киллера. Сам Т-киллер защищен от цитотоксического действия перфорины. В очаге аллергических реакций типа IV происходит ряд существенных изменений: повреждение, деструкция и элиминация клеток мишеней (инфицированных вирусами, бактериями, грибами, простейшими и др.); альтерация, разрушение и элиминация неизмененных (нормальных) клеток и неклеточных элементов тканей. Это объясняется тем, что альтерирующие эффекты многих биологически активных веществ антигеннезависимы (неспецифичны) и распространяются на нормальные клетки. Именно поэтому аллергические реакции часто носят генерализованный характер – развитие воспалительной реакции. Завершается это образованием гранулем, состоящих из лимфоцитов, мононуклеарных фагоцитов, формирующихся из них эпителиоидных и ги-

гантских клеток, фибробластов, волокнистых и других неклеточных структур. Гранулемы типичны для аллергических реакций типа IV [1, с. 85].

Стадия клинических проявлений. Описанные выше изменения клинически проявляются по-разному. Наиболее часто реакции манифестируются как инфекционно-аллергические (артритическая, туберкулиновая, бруцеллиновая, сальмонеллезная), в виде диффузных гломерулонефритов (инфекционно-аллергического генеза), контактных аллергических реакций: дерматита, конъюнктивита и других [1, с. 86].

ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКОТОРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ РЕАКЦИЕЙ IV ТИПА

Аллергические контактные дерматиты. Аллергия этого типа чаще возникает к низкомолекулярным веществам органического и неорганического происхождения: различным химическим веществам, краскам, лакам, косметическим препаратам, антибиотикам, пестицидам, соединениям мышьяка, кобальта, платины, воздействующим на кожу. АКД могут вызывать также вещества растительного происхождения – семена хлопка, цитрусовые. Аллергены, проникая в кожу, образуют стабильные ковалентные связи с SH- и NH₂-группами протеинов кожи. Эти конъюгаты обладают сенсибилизирующими свойствами. АКД развивается как результат эпикутанного внедрения аллергена. При этом после латентного периода, который может составлять от 4–10 дней до 6 месяцев и даже 1–5 лет, развивается острое аллергическое воспаление [2, с. 488]. Кратковременный контакт с аллергеном обычно приводит к заболеванию длительностью в несколько дней или недель, но постоянный контакт с аллергеном может вызывать развитие хронического процесса и приводить к стойкой нетрудоспособности пациента. При АКД поражается не только участок кожи, контактировавший с раздражителем, но и любые другие участки кожи [3, с. 49].

Сенсибилизация обычно возникает в результате длительного контакта с аллергеном. При АКД патологические изменения наблюдаются в поверхностных слоях кожи: инфильтрация воспалительными клеточными элементами, дегенерация и отслойка эпидермиса, нарушение целостности базальной мембраны. Морфологические изменения при АКД обусловлены фазным характером инфильтрации. Через 2–3 ч после инъекции антигена-аллергена возникает инфильтрация тканей сегментоядерными нейтрофилами. Через 5–6 ч в периваскулярной области появляются моноциты. Через 8 ч инфильтрация моноцитами становится интенсивной, к 24–72 ч она уменьшается. Клеточные элементы, содержащиеся в очаге воспаления, представлены в основном лимфоцитами и макрофагами [2, с. 488].

При АКД кожа имеет специфические клинико-морфологические особенности, которые зависят от степени тяжести и периода обострения заболевания. В период неполной ремиссии хронического АКД формируется фиброз, снижение васкуляризации и преимущественно мононуклеарная инфильтрация дермы [4, с. 72]. В фазе сенсибилизации антиген/гаптен проникает в эпидермис, связывается с клеточными или внеклеточными белками и захватывается эпидермальными АПК: клетками Лангерганса (КЛ) или другими дендроцитами. Антиген перерабатывается для последующего представления лимфоцитам. После знакомства с антигеном, КЛ переходят в активизированное состояние. Активация

АПК происходит под влиянием самого антигена, ИЛ-1 и фактора некроза опухоли (ФНО-α), продуцируемых кератиноцитами, АПК и дермальными клетками. Активация и миграция КЛ во многом зависят от индукции ИЛ-1β. В лимфатическом узле КЛ представляют антиген наивным Т-лимфоцитам и сенсибилизируют с помощью молекул ГКС. Какая-либо одна конкретная популяция Т-лимфоцитов, ответственная за дальнейшее развитие реакций АКД, до сих пор неизвестна [5, с. 11]. Т-лимфоциты-цитотоксические (CD8+) обнаруживаются в очаге уже через 6 ч с момента воздействия гаптена, и их количество в очаге прогрессивно возрастает к 48 ч. Инфильтрирующие очаг цитотоксические Т-лимфоциты пребывают в активированном состоянии. В противоположность этим клеткам регуляторные Т-лимфоциты-хелперы (CD4+) не рекрутируются в очаг в первые часы после воздействия гаптена. Впервые они появляются в очаге спустя 24 ч, и их миграция в очаг ассоциируется со спадом воспалительной реакции. Таким образом, в развитии типичной клеточной картины воспаления кожи имеют значение различия в кинетике миграции различных типов клеток (CD4+ и CD8+). С этих позиций острая фаза реакции контактной гиперчувствительности может быть определена как антиген-специфическое воспаление, развивающееся в результате миграции в место приложения антигена цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) в отсутствие регуляторных Т-лимфоцитов-хелперов (CD4+). Разрешение острого воспаления связано с миграцией данных клеток [6, с. 25].

Поскольку через неповрежденный эпидермальный барьер не проникают неполноценные антигены с высокой молекулярной массой, антигены, вызывающие АКД, обычно рассматриваются как гаптены. Список веществ, способных вызывать АКД, постоянно расширяется. Наиболее распространенный бытовой аллерген во всем мире – никель, входящий в состав покрытия часов, молний, украшений, пуговиц, пряжек, оправы очков и пр. [7, с. 87].

Значительную роль в развитии АКД играют вещества-компоненты средств декоративной косметики (ланолин, душистые вещества, кватерний-15, парафенилдиамин, канифоль, перуанский бальзам и пр.), средства для обесцвечивания волос, краски для волос, лаки для ногтей, пудра, губная помада, сухие духи и прочее, а также моющие и стиральные вещества, шампуни, косметические препараты, в состав которых входит формальдегид [8, с. 39], тимеросал (смесь тиосалициловой и этилмеркуровой кислоты), который используют как консервант в вакцинах, растворах для контактных линз, антисептиках и косметических продуктах [9, с. 65].

В список основных аллергенов, выделенных Североамериканской группой по изучению АКД, включены два лекарственных средства – антибиотики для наружного применения неомицина сульфат и бацитрацин [10, с. 69]. Чаще всего они используются в комбинации друг с другом и топическими стероидами в кремах для офтальмологического применения, антибактериальных мазях. При лекарственной аллергии на пенициллин альтернативу β-лактамам антибиотикам могут составить макролиды. Однако они сами также могут быть индукторами аллергических реакций, хотя достаточно редко. Тетрациклины также обладают относительно низким индексом сенсибилизации. Значительно чаще наблюдаются фототоксические реакции при применении хлортетрациклина и доксициклина. А при приме-

нении аминокликозидов аллергические реакции развиваются крайне редко, однако не исключена манифестация псевдоаллергических реакций [11, с. 235].

Фотоаллергический контактный дерматит является классической реакцией гиперчувствительности замедленного типа (ГЧЗТ) со стороны кожи в ответ на действие фотоаллергена или фотоантигена у пациента, который ранее был sensibilized к этому или перекрестно реагирующему химическому веществу [12, с. 1768].

Для большинства фотоаллергенов спектр действия находится в УФ А-диапазоне, но некоторые из них вызывают реакции при воздействии УФ в диапазонах А и В, как, например, дифенгидрамина гидрохлорид и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) при местном применении на коже в виде гелей и мазей [13, с. 1352].

Основные проявления лекарственной аллергии, индуцируемой рифампицином, состоят в кожных высыпаниях (макулопапулезного характера), тромбоцитопении, гемолитической анемии, лекарственной лихорадке, интерстициальном нефрите. А введение ванкомицина в ряде случаев может вызывать прямое высвобождение медиаторов аллергии из тучных клеток и, как следствие, развитие анафилактических реакций, проявляющихся внезапной гипотонией, синдромом «красного человека». Таким образом, знание основных клинических проявлений лекарственной аллергии на антибиотики позволяет своевременно заподозрить диагноз, отменить «виновный» препарат и предотвратить тяжелые последствия [11, с. 235].

При развитии профессионального АКД чаще всего выявляется sensibilization к соединениям хрома, никеля, кобальта, углеводородов нефти, каменного угля, синтетическим смолам, лекарственным веществам, формальдегиду, формалинсодержащим полимерам, кислотам, щелочам и пр. [14, с. 16]. Несколько реже регистрировались положительные тесты на смесь карбаматов (изделия из резины, латекса, шампуни, мыла, пестициды), никель (предметы из никелированных и нержавеющей металлов, пищевые продукты) и квертерниум-15 (биоцидный консервант в косметических средствах, бытовой и промышленной химии клеев, лаков, красок, чернил) [8, с. 40]. Еще реже наблюдались реакции на дихромат калия и парабены. В большинстве случаев контактная sensibilization носит поливалентный характер, но интенсивность реакции обычно невысока [15, с. 21]. Основными причинами АКД, связанного с использованием защитных перчаток, являются акселераторы, применяющиеся при вулканизации перчаток (в основном – тиурам, тетраметилтиурам моносульфид, карбомат) антиоксиданты, придающие им долговечность. Таким образом, возникает генерализованная реакция, угрожающая серьезными последствиями вплоть до анафилактического шока и летального исхода [16, с. 28].

АКД могут вызывать также вещества как животного, так и растительного происхождения – семена хлопка, цитрусовые. Аллергены, проникая в кожу, образуют стабильные ковалентные связи с SH- и NH₂-группами протеинов кожи. Эти конъюгаты обладают sensibilizing свойствами.

Аллергены рыбы и морепродуктов являются очень сильными. Sensibilization к ним сохраняется годами даже при полном исключении контакта с ними и может обнаруживаться у детей с атопией, не употребляющих рыбу и морепродукты, поскольку они могут действо-

вать как пищевые, контактные и аэроаллергены, вызывая респираторные, кожные, гастроинтестинальные и системные аллергические реакции [17, с. 19].

Лихенизированные грибы (лишайники) представляют собой симбиотическую ассоциацию между грибом, обычно аскомицетом, но в некоторых случаях базидиомицетом или дейтеромицетом, и одним (или более) фотосинтезирующим партнером – зеленой водорослью или цианобактерией (сине-зеленой водорослью). Представители ряда профессиональных групп населения (работники лесного хозяйства, оленеводы, садоводы, геологи, сборщики лишайников, дизайнеры и др.) регулярно контактируют с лихенизированными грибами, вследствие чего у некоторых диагностируют контактный дерматит. Кроме того, такой активный отдых, как охота, сбор ягод и грибов, а также контакт с деревьями, дровами, покрытыми лишайниками, могут также вызвать контактный дерматит. Наиболее часто выявляемыми аллергенами являются такие вторичные лишайниковые вещества, как атранорин, усниновая, эверновая, перлатоловая, диварикатовая кислоты. Экстракты лишайников *Evernia prunastri* и *Pseudevernia furfuracea* часто применяются в парфюмерии для фиксации запаха. Однако значительную долю этих экстрактов составляют хлоратранол и атранол, являющиеся продуктами распада хлоратранорина и атранорина. Эти вещества совместно являются мощными агентами, довольно быстро после применения парфюмерии вызывающими аллергическую реакцию. И даже после полимерной очистки экстракта в нем остается достаточное количество этих веществ, чтобы вызвать у чувствительных к ним людей контактный дерматит. Поэтому исследователи рекомендуют производителям парфюмерии полностью удалять из экстрактов *Evernia prunastri* хлоратранол и атранол ввиду небезопасности их для здоровья потребителей их продукции [18, с. 246].

Самое первое эпидемиологическое популяционное исследование АКД в Европе было проведено немецкими врачами Н. Röckl, Е. Muller и W. Hiltermann в 1966 г., которые провели аппликационное тестирование 357 детям в возрасте от 1 месяца до 14 лет нестандартными аллергенами. Впервые авторами данной работы были сделаны следующие важные для развития аллергологии выводы: полученные клинические данные не связаны с реактивным типом аллергического воспаления; средняя распространенность АКД составляет 20 % в общей популяции как у детей, так и у взрослых; прокалывание ушей и длительное курение является провоцирующим фактором развития АКД и имеет непосредственную связь с экземой на руках [10, с. 67].

В настоящее время золотым стандартом диагностики АКД признаны аппликационные тесты. Разнообразие причин АКД явилось основой для разработки целого комплекса диагностических панелей, позволяющих выявить sensibilization к отдельным химическим соединениям в зависимости от особенностей профессиональной деятельности пациента [19, с. 14].

В настоящее время диагностика АКД основана на данных анамнеза, клинической картине, физикальном обследовании, а также на результатах накожных аппликационных тестов. Аппликационные тесты рекомендовано проводить не ранее, чем через месяц после появления острого АКД, когда наступает стадия регресса или ремиссия [20, с. 160].

Инфекционная аллергия. Реакции ГЧЗТ развиваются при хронических бактериальных, вызванных грибами и вирусами инфекциях, а также при заболеваниях, вызываемых простейшими (токсоплазмоз), при глистных инвазиях. Сенсibilизация к микробным антигенам обычно развивается при воспалении. Не исключена возможность сенсibilизации организма некоторыми представителями нормальной микрофлоры (нейссерии, кишечная палочка) или патогенными микробами при их носительстве. Сенсibilизация к микробным антигенам в определенных условиях благоприятствует ликвидации патологического процесса. Одним из механизмов повышения устойчивости при данном типе реакции может служить повышение неспецифической резистентности (усиление метаболической активности и фагоцитарной способности макрофагов, повышение активности лизоцима) [2, с. 488].

Изучение ГЧЗТ в качестве одной из важных областей клеточного иммунитета может способствовать решению важных вопросов патогенеза, диагностики и лечения бактериальных инфекций. В то же время, давая существенный положительный эффект, ГЧЗТ при ее гиперергическом проявлении может явиться причиной осложнений и неблагоприятных исходов [21, с. 22].

Многие бактериальные и вирусные возбудители могут выступать в качестве триггеров таких аллергических заболеваний, как бронхиальная астма, atopический дерматит, аллергический ринит. Инфекционные агенты запускают каскад иммунологических реакций, усиливая и поддерживая патологический процесс на слизистых оболочках и коже. Так, например, наиболее частыми инфекционными осложнениями atopического дерматита у детей является пиодермия в виде импетиго, фурункулов, фолликулитов, остеофолликулитов, «заед», абсцессов, везикулопустулеза, требующих назначения местной и системной антибактериальной терапии [22, с. 27].

Для выявления сенсibilизации организма к инфекционным аллергенам разработан комплекс методов, включающий кожные пробы и аллергологические тесты *in vitro*. Использование накожного алерготестирования сопряжено с риском возникновения общих и местных реакций на дополнительную антигенную нагрузку. К недостаткам данного теста можно отнести риск возникновения ложноположительного результата при наличии аллергии и других иммунопатологических состояний; учет реакции осуществляется через 24–48 ч [23, с. 89].

С конца XX века и по настоящее время ведутся исследования, направленные на замену инвазивных аллергических тестов на более безопасный и высокоспецифичный метод оценки аллергической перестройки организма *in vitro*. В 1994 г. Sainte-Laudu с соавт. [23, с. 90] впервые предложили определение дегрануляции базофилов методом проточной цитометрии.

Определение Т-клеточно-опосредованной миграционной активности лейкоцитов в реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) является одним из основных тестов выявления функциональной активности Т-клеток. Торможение миграции лейкоцитов может быть весьма значительным при состоянии повышенной активности лимфоцитов. Если Т-лимфоциты не сенсibilизированы к данному антигену, реакции торможения не происходит. Тест характеризует активность воспалительного процесса. При использовании бактериальных антигенов положительные результаты миграционной активности лейкоцитов помогают ре-

шить вопрос об этиологии воспалительного инфекционного процесса. Если в качестве антигенов использовать специфические структуры тех или иных внутренних органов (например, мембраны кардиомиоцитов, печеночных липопропротеидов и т. д.), РТМЛ может оказаться полезной для подтверждения местной (органной) ГЧЗТ [21, с. 22; 24, с. 70].

Отторжение трансплантата. Под отторжением понимают патологический процесс, возникающий в донорском органе вследствие специфического ответа иммунной системы реципиента на антигены донора и проявляющийся нарушением функции трансплантата. Отторжение трансплантата – это нормальная реакция иммунной системы. Непосредственно после включения трансплантата в системный кровоток реципиента начинается иммунный конфликт, который обусловлен активацией как нативного (врожденного), так и адаптивного иммунитета. Ведущая роль в развитии реакции отторжения отводится Т-клеткам [25, с. 76]. Важнейшую роль в распознавании чужеродного биологического материала играет ГКС – большая группа тесно сцепленных генов, обладающих крайне выраженным полиморфизмом. Эти гены кодируют специфические мембранные белки – главные человеческие лейкоцитарные антигены (human leucocyte antigens, HLA) [26, с. 79].

При трансплантации организм реципиента распознает чужеродные трансплантационные антигены (антигены гистосовместимости) и осуществляет иммунные реакции, ведущие к отторжению трансплантата. Антигены ГКС I класса локусов А, В и С есть на всех ядродержащих клетках, а локуса G – лишь на трофобласте. Эти антигены распознаются CD8-лимфоцитами. Антигены ГКС II класса локусов DR, DP, DQ экспрессированы на лимфоидных, макрофагальных и эндотелиальных клетках. Они распознаются CD4-лимфоцитами. Кроме того, на эритроцитах имеются антигены системы ABO и Rh, в почках – системы ABO. Названные антигены тоже играют определенную роль в индукции отторжения трансплантата [2, с. 488; 27, с. 105].

Даже в эпоху современной иммуносупрессии несовпадение по HLA ухудшает прогноз выживания. Формально несовпадение по HLA может создавать предпосылки для ухудшения выживаемости реципиентов, поскольку даже современная противокризовая терапия значительно повышает риск развития инфекций. Полное совпадение по основным HLA I и II классов также не гарантирует отсутствия эпизодов острого отторжения в послеоперационном периоде. Оно может быть также обусловлено антителами (АТ) к минорным антигенам гистосовместимости – крайне полиморфным по функции и строению белкам, которые различаются даже у монозиготных близнецов. Связываясь с лигандом, они способны активировать клетки CD4 и CD8, инициируя иммунный ответ, проявляющийся в виде реакции отторжения даже при отсутствии HLA-АТ [26, с. 80–81].

Виды трансплантатов. Различают сингенные, аллогенные и ксеногенные трансплантаты. Аллогенные и ксеногенные трансплантаты без применения иммуносупрессивной терапии отторгаются. Несмотря на появление новых, более селективных в отношении трансплантационного иммунитета иммуносупрессоров – грибковых макролидных антибиотиков (циклоспорины, FK506, рапамицин), проблема иммунологического конфликта трансплантата и реципиента еще не решена [2, с. 489].

Аллогенная трансплантация прочно вошла в практику лечения терминальных состояний, связанных с утратой функции жизненно важных органов и тканей. Однако главной преградой на пути достижения длительного приживления трансплантата остается проблема иммунологической несовместимости донора и реципиента. При этом базовые механизмы распознавания антигена при инфекции и аллотрансплантации, по-видимому, должны быть сходными [27, с. 104–105].

Механизмы отторжения трансплантата. При отторжении трансплантата наблюдается как гуморальный, так и клеточный иммунный ответ, в частности, механизмы ГЧЗТ, цитотоксические и иммунокомплексные реакции.

В зависимости от сроков отторжение трансплантата может быть сверхострым, острым и хроническим [29–31].

Совпадение по молекулярно-генетическому типированию между донором и реципиентом, отсутствие сенсибилизации к донорским антигенам, живой родственной донор и использование оптимальной иммуносупрессивной терапии позволяет уменьшить частоту случаев острого отторжения и продлить время жизнедеятельности трансплантата [32, с. 73]. Другой стороной мониторинга иммунного статуса являются дендритные клетки донора и реципиента, которые играют ключевую роль в инициации и развитии иммунного ответа к пересаженному органу. Миелоидные дендритные клетки вовлекаются в реакцию на трансплантат, в то время как лимфоидные клетки могут

играть роль в развитии толерантности. Длительная иммуносупрессивная терапия негативно влияет на количество дендритных клеток в циркуляции после трансплантации органов, что приводит к их уязвимости к вирусным инфекциям и опухолевым заболеваниям [32, с. 74–75].

Аутоиммунные заболевания. Развитие аутоиммунных заболеваний обусловлено сложным взаимодействием аллергических реакций клеточного и гуморального типа с преобладанием той или иной реакции в зависимости от характера аутоиммунного заболевания.

Преобладание того или иного типа аллергических реакций в патогенезе аллергического заболевания позволяет отнести его к реакциям гуморального или клеточного типов. Некоторые виды аутоиммунных заболеваний являются классическим примером одномоментного взаимодействия или последовательного развития аллергических реакций гуморального и клеточного типов, лежащих в основе системного или локального воспалительно-деструктивного повреждения тканей [33, с. 5; 34, с. 23].

Таким образом, поскольку в механизмах индукции гиперчувствительности IV типа важная роль отводится клеточным структурам, обеспечивающим фагоцитирование и презентирование эпитопов антигена с белками II класса молекул ГКС комплементарному клону Т-хелперов с последующей продукцией ряда цитокинов, то и объем диагностических мероприятий в диагностике состояний с данным типом реакции должен быть соответствующим.

ЛИТЕРАТУРА

- Литвицкий П. Ф. Иммунопатологические синдромы. Аллергия // *Вопр. соврем. педиатрии*. 2007. Т. 6. № 5. С. 82–86.
- Чеснокова Н. П., Жевак Т. Н., Бизенкова М. Н.. Основные положения. Гиперчувствительность замедленного или клеточного типа (IV тип аллергических реакций) и аутоиммунные заболевания. Этиология, механизмы развития. Лекция 4// *Успехи соврем. естествознания*. 2014. № 12-4. С. 487–490.
- Диковицкая И. Г., Корсунская И. М., Невозинская З. Контактный дерматит: клиника и терапия // *Соврем. проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врач. косметологии*. 2010. Т. 4. № 4. С. 49–51.
- Уханова О. П., Шисалова Т. Н., Копылов А. В., Гетман Р. А., Лысогора Л. В. Патоморфологические изменения кожи у больных аллергическим контактным дерматитом при воздействии низкомолекулярных аллергенов (гаптенов) // *Мед. вестн. Север. Кавказа*. 2012. Т. 26. № 2. С. 71–73.
- Сергеев А. Ю., Караулов А. В., Сергеев Ю. В. Иммунодерматология: иммунологические основы патогенеза главных воспалительных дерматозов человека // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2003. № 3. С. 10–23.
- Ткач А. В., Иванова Л. А., Измерова Н. И., Стаценко Ю. В. Современные представления о клеточных механизмах патогенеза профессиональных аллергических контактных дерматитов: обзор литературы // *Медицина труда и пром. экология*. 2006. № 7. С. 23–28.
- Карпук Н. А., Карпук И. Ю. Комплексная диагностика аллергии на металлы *in vitro* у больных с непереносимостью металлов // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2012. № 2. С. 80–88.
- Сергеев Ю. В., Гусева Т. П., Стась Л. И., Сластущенская И. Е. Оценка непереносимости средств бытовой химии у пациентов с аллергическими заболеваниями кожи и верхних дыхательных путей // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2008. № 4. С. 39–41.
- Лусс Л. В. Современные проблемы диагностики и терапии аллергического контактного дерматита // *Доктор. Ру*. 2009. № 2 (46). С. 63–67.
- Шисалова Т. Н., Уханова О. П. Использование данных истории изучения контактного аллергического дерматита в современной медицине // *Наука и современность*. 2012. № 15-1. С. 67–71.
- Носиров Ш. Б., Шертаев М. М., Иноятова Ш. Ш. Высыпания на коже как проявления лекарственной аллергии у детей раннего возраста // *International scientific review*. 2016. № 4 (14). С. 233–235.
- Гуссенс А. Фотоаллергический контактный дерматит // *Рус. мед. журн.* Т. 16. № 26. С. 1768–1771.
- Диас Р. Л., Гардезабал Д., Пиларманрик А., Ратон Х. А., Уруттиа И., Родригессоисан Х. М., Агирре К. Кетопрофен для местного применения чаще вызывает аллергический контактный дерматит, чем другие НПВП (данные ретроспективного обсервационного исследования) // *Рус. мед. журн.* 2008. Т. 16. № 20. С. 1348–1352.

14. Хлебникова А. Н. Подходы к терапии аллергического контактного дерматита // Эффектив. фармакология. 2011. № 10. С. 16–20.
15. Вологжанин Д. А., Гребенюк А. Н., Бала А. М. Особенности сенсibilизации к химическим аллергенам у лиц, имеющих профессиональный контакт с высокотоксичными соединениями // Мед.-биол. и соц.-психолог. проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2010. № 4–2. С. 17–21.
16. Марченко А. М. Медицинские перчатки и профилактика латексной аллергии // Мед. сестра. 2010. № 2. С. 26–29.
17. Геппе Н. А., Субботина О. А., Примаек Е. А., Петросян Ф. К. Частота и значимость аллергических реакций на рыбу и морепродукты у детей с атопией // Доктор. Ру. 2012. № 3 (71). С. 18–20.
18. Бязров Л. Г. Лихенизированные грибы как причина заболевания контактным дерматитом // Успехи мед. микологии. 2013. Т. 11. С. 264–266.
19. Вологжанин Д. А., Божченко А. А., Бала А. М. Контактный дерматит: тактика войскового врача // Воен.-мед. журн. 2012. Т. 333. № 1. С. 12–24.
20. Шишалова Т. Н., Уханова О. П. Современные инструменты диагностики контактного аллергического дерматита // Наука и современность. 2011. № 11. С. 157–160.
21. Карпенко С. Ф., Галимзянов Х. М. Гиперчувствительность замедленного типа, диагностическое и прогностическое значение показателей миграционной активности лейкоцитов // Астрахан. мед. журн. 2013. Т. 8. № 3. С. 20–25.
22. Ревякина В. А. Аллергия и инфекция. Проблема выбора антибактериальной терапии у детей с аллергическими заболеваниями // Практич. пульмонология. 2013. № 1. С. 27–31.
23. Пономаренко Д. Г., Логвиненко О. В., Саркисян Н. С., Ракитина Е. Л., Голубь О. Г., Куличенко А. Н. Новый подход к аллергодиагностике бруцеллеза // Инфекция и иммунитет. 2013. Т. 3. № 1. С. 89–92.
24. Карпенко С. Ф., Галимзянов Х. М., Касимова Н. Б., Рубальский О. В., Горева О. Н. Некоторые особенности гиперчувствительности замедленного типа в реакции торможения миграции лейкоцитов с печеночным экстрактом у больных кокциеллезом // Астрахан. мед. журн. 2012. Т. 7. № 3. С. 69–74.
25. Ватазин А. В., Зулькарнаев А. Б., Федулкина В. А., Крстич М. Основные межклеточные взаимодействия при активации Т-клеток в отторжении почечного трансплантата // Альм. клинич. медицины. 2014. № 31. С. 76–82.
26. Ватазин А. В., Зулькарнаев А. Б., Дмитриева Н. Г., Яковчик О. Н., Федулкина В. А. Роль системы HLA в отторжении почечного трансплантата // Альм. клинич. медицины. 2013. № 29. С. 79–83.
27. Беркос А. С., Николаев Г. В. Пути распознавания чужеродных антигенов при адаптивном иммунном ответе на аллогенную трансплантацию органов // Вестн. трансплантологии и искусств. органов. 2015. № 4. С. 104–117.
28. Траилин А. В., Никоненко Т. Н., Никоненко А. С. Морфологический анализ степени участия гуморальных аллоиммунных механизмов в реакциях отторжения почечного трансплантата // Вестн. неотлож. и восстановит. медицины. 2008. Т. 9. № 2. С. 150–152.
29. Зыблева С. В., Зыблев С. Л. Иммунологические механизмы активации врожденной и адаптивной систем иммунитета при аллотрансплантации // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2015. № 2. С. 11–23.
30. Россоловский А. Н., Полозов А. Б., Захарова Н. Б., Березинец О. Л., Абрамова Э. П., Федоров В. Э. Роль провоспалительных цитокинов в развитии острого отторжения у реципиентов почечного трансплантата // Соврем. технологии в медицине. 2010. № 1–2. С. 18–19.
31. Коротков С. В., Носик А. В., Смольникова В. В., Гриневич В. Ю., Ефимов Д. Ю., Сыантович А. А., Дмитриева М. В., Федорук А. М., Щерба А. Е., Калачик О. В., Кривенко С. И., Руммо О. О. CD4+ Т-клетки и их субпопуляции как прогностический маркер острого отторжения при трансплантации почки // Наука и инновации. 2016. Т. 8. № 162. С. 33–36.
32. Гулов М. К., Достиев У. А., Ганиев Ф. А. Роль иммунологического мониторинга в трансплантации почки // Здравоохранение Таджикистана. 2014. № 2 (321). С. 73–77.
33. Болотская Л. А., Тарлюн А. А., Саргеева О. В. Возможные взаимодействия аутоиммунных процессов, возникающих при сахарном диабете I типа и аутоиммунном тиреоидите: обзор литературы // Вестн. СурГУ. 2015. № 3 (25). С. 5–15.
34. Болотская Л. А. Типы аллергических реакций. Тип 1 // Вестн. СурГУ. 2015. № 3 (25). С. 16–25.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

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

ABOUT THE AUTHOR

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

СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ КАЧЕСТВА ПИТАНИЯ НАСЕЛЕНИЯ СЕВЕРНОГО ГОРОДА

А. В. Куяров, М. Ю. Мартынов, А. А. Куяров, А. В. Попова

Проведен социально-гигиенический мониторинг качества питания населения г. Сургута, который свидетельствует о сохраняющихся на протяжении ряда лет значительных отклонениях в структуре питания. Установлено избыточное потребление мясопродуктов – продуктов с высокой энергетической плотностью, и низкий уровень потребления молочных продуктов, овощей, фруктов, рыбы. Это диктует необходимость разработки региональной программы по обеспечению рационального питания жителей Ханты-Мансийского автономного округа.

Ключевые слова: структура питания, урбанизированный Север.

ВВЕДЕНИЕ

Эффективность борьбы за сохранение и укрепление здоровья связана не только и не столько с оптимизацией лечебной помощи населению, охраной окружающей среды как фактора риска нарушения здоровья, сколько с формированием у каждого индивидуума здоровьесохраняющего мышления, здоровых привычек, устремлений, поведенческих мотиваций, что в целом определяет его здоровый образ жизни. Не столько лечить, сколько учить человека быть здоровым и сохранять здоровье до глубокой старости – важнейший подход в решении проблемы [1].

Здоровое питание выступает одним из факторов, формирующих качество жизни населения и гарантии высоких стандартов жизнеобеспечения [2]. Для Ханты-Мансийского автономного округа – Югры вопросы здорового питания населения особенно актуальны, учитывая негативное климатическое влияние на организм человека в условиях повышенного риска формирования сердечно-сосудистых [3], бронхолегочных [4] и стоматологических и др. заболеваний [5] в условиях урбанизированного Севера.

Важно отметить отсутствие в регионе развитой собственной сельскохозяйственной сферы и, как следствие, преобладание в рационе питания жителей урбанизированного Севера привозной продукции,

предполагающей увеличение спектра консервантов и пищевых добавок. В особой зоне риска при этом находится ситуация с молочными и кисломолочными продуктами [6]. Исследование состояния и системный анализ питания населения в этих условиях становится крайне необходимым.

Цель работы – оценка результатов социально-гигиенического мониторинга качества питания жителей г. Сургута в интервале 13 лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на базе лаборатории социологических исследований и кафедры физиологии СурГУ. Первое исследование, целью которого было изучение характера и качества питания жителей Сургута, было проведено в 2004 г. [7]. Его результаты важно сравнить с данными последующего мониторинга, проведенного в феврале 2017 г. В обоих случаях исследование осуществлялось методом формализованного интервью населения по месту жительства с использованием квотной-случайной выборки, репрезентирующей население Сургута по основным социально-демографическим параметрам с учетом пола, возраста, социальной сферы. Генеральная совокупность представлена населением в возрасте 18 лет и старше, постоян-

SOCIAL-HYGIENIC MONITORING OF THE QUALITY OF NOURISHMENT OF THE NORTHERN CITY POPULATION

A. V. Kuyarov, M. Yu. Martynov, A. A. Kuyarov, A. V. Popova

The socio-hygienic monitoring of the quality of nourishment of the Surgut city population, which indicates a significant deviation in the food pattern throughout the years, has been carried out. The overconsumption of foods with a high energy density, such as meat products, and the low level of consumption of dairy products, vegetables, fruits and fish, has been established. This dictates the need of a regional program development to ensure the rational nutrition of Khanty-Mansi Autonomous Okrug residents.

Keywords: food pattern, urbanized North.

но проживающим в Сургуте. Объем выборки составил 380 респондентов в каждый период исследования.

При анализе результатов применялись параметрические методы статистически. Для определения средней ошибки выборки использовали формулу [8]:

$$m = \sqrt{q(p-q)/n},$$

где q – соответствующая доля, %;

$p = 100$ %;

n – число наблюдений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований установлено, что по сравнению с 2004 годом в 2017 г. отмечена тенденция уменьшения из числа опрошенных лиц, которые субъективно ощущают себя абсолютно здоровыми людьми ($6,6 \pm 1,4$ % и $4,4 \pm 1,1$ % соответственно; $p > 0,05$), при существенном увеличении число людей с хроническими заболеваниями к 2017 г. ($24,7 \pm 2,2$ % до $31,1 \pm 2,4$ %; $p < 0,05$) (рис. 1).

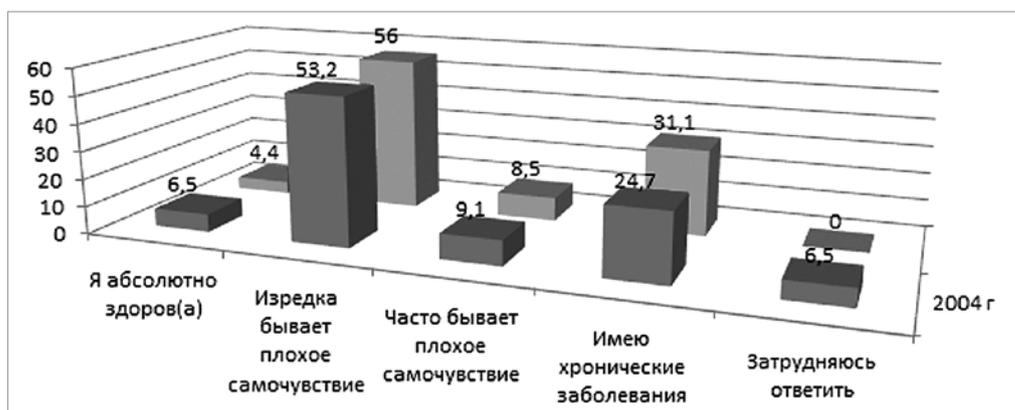


Рис. 1. Оценка респондентами своего здоровья, %

При этом почти половина респондентов по-прежнему практически не следит за своим питанием (41,8 %) (рис. 2). Важно статистически значимое увеличение числа лиц, которые стараются всегда питаться правильно и рационально ($24,7 \pm 2,2$ % до $31,7 \pm 2,4$ %; $p < 0,05$).

У 50,6 % и 52,8 % ($p > 0,05$) качество питания респондентов, по их собственной оценке, является «нор-

мальным» (рис. 3). В 2017 г. значительное уменьшилось количество лиц, которые отметили, что питаются «нерегулярно» ($18,2 \pm 2,0$ % до $6,2 \pm 1,2$ %; $p < 0,05$). В то же время заметно снизилось число тех опрошенных, кто считает его «очень хорошим» ($13,0 \pm 1,7$ % до $9,0 \pm 1,5$ %; $p < 0,05$).

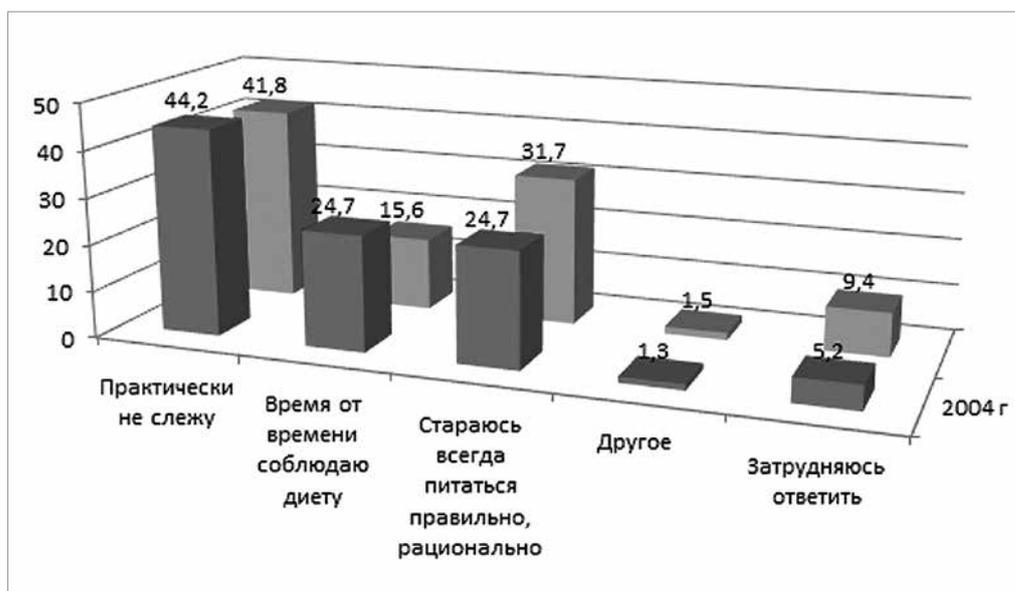


Рис. 2. Ответы респондентов на вопрос «Следите ли Вы за своим питанием?», %

В исследовании мы обратили внимание на статистически значимое увеличение доли тех респондентов, которые отмечают, что они «имеют недостаточное количество пищи» ($1,3 \pm 0,6$ % до $5,3 \pm 1,1$ %; $p < 0,05$) или что их питание «недостаточно калорийное»

($1,3 \pm 0,6$ % до $4,6 \pm 1,1$ %; $p < 0,05$) и «недостаточно разнообразное» ($15,6 \pm 1,9$ % до $22,1 \pm 2,1$ %; $p < 0,05$) в 2017 г.

Большой интерес представляет сравнение структуры питания. Из результатов опроса 2004 г. видно, что

по большинству видов продуктов количество респондентов, удовлетворенных уровнем их потребления, значительно превышает количество неудовлетворенных. Исключение составляют категории «овощи/фрукты» и «рыба/рыбопродукты», уровень потребления ко-

торых признали недостаточным 59,0 % и 56,0 % опрошенных соответственно. Обращает на себя внимание также то, что заметное число респондентов не довольных избытком в своем рационе колбасных (18,0 %) и кондитерских изделий (15,0 %) (табл. 1)

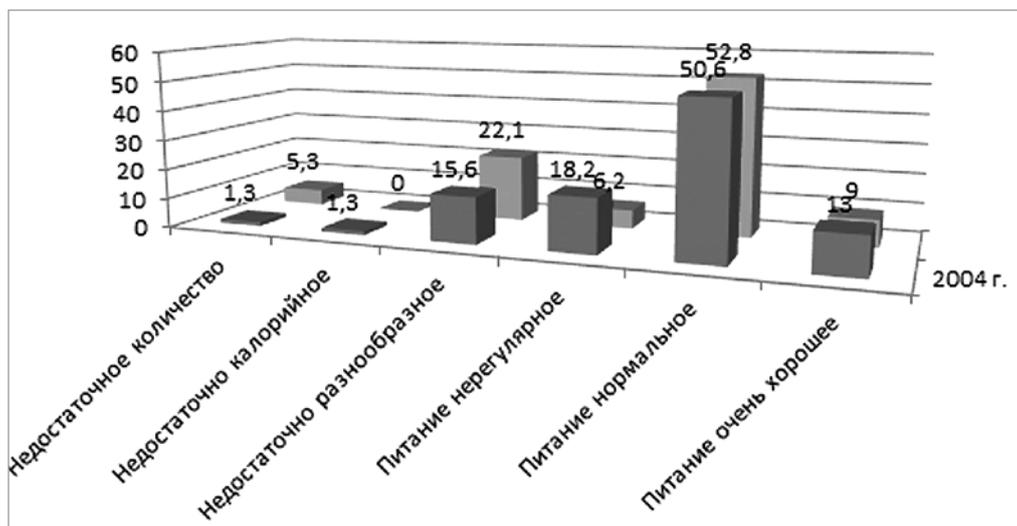


Рис. 3. Ответы респондентов на вопрос «Как Вы оцениваете Ваше питание?», %

Таблица 1

Оценка респондентами рациона питания

Наименование продуктов	Варианты ответов				
	Достаточно	Слишком много, хотелось бы меньше	Не совсем достаточно, хотелось бы больше	Не достаточно	Затрудняюсь ответить
Хлебобулочные изделия	88,5	10,3	0,0	1,3	0,0
Макаронные изделия	79,2	9,1	2,6	2,6	6,5
Молочные продукты	75,3	2,6	14,3	5,2	2,6
Мясо, птица	71,4	6,5	16,9	2,6	2,6
Крупы	67,9	5,1	12,8	9,0	5,1
Кондитерские изделия	62,8	15,4	15,4	2,6	3,8
Колбасные изделия	57,1	18,2	14,3	3,9	6,5
Сладкие газированные напитки	51,9	11,7	3,9	6,5	26,0
Вино-водочные изделия	48,7	6,6	6,6	5,3	32,9
Овощи, фрукты	41,0	0,0	46,2	12,8	0,0
Рыба, рыбопродукты	33,3	6,4	41,0	15,4	3,8

Примечание: ответы респондентов на вопрос «Как в Вашем повседневном рационе представлены следующие продукты?» в опросе 2004 г., %.

При сравнении этих результатов с данными опроса 2017 г. следует отметить регулярность употребления определенных видов продуктов (табл. 2). Так, в структуре питания преобладающими остаются крупяные изделия и мясная продукция, которые регулярно употребляют в рационе питания более половины респондентов. По-прежнему не хватает в ра-

ционе свежих овощей и фруктов, а также молочной продукции, которые входят в ежедневный рацион питания менее чем у половины опрошенных. Вновь не соответствует требованиям рационального питания потребление рыбы и морепродуктов, которые регулярно употребляет лишь каждый третий сургутянин.

Регулярность употребления основных продуктов питания, опрос 2017 г., %

Наименование	Регулярно	Не всегда регулярно	Редко	Затрудняюсь ответить
Свежие овощи и фрукты	55,2	35,9	10,3	1,6
Молочные продукты	46,3	29,9	21,9	1,9
Мясные продукты	64,6	27,9	6,1	1,3
Сладости	35,6	29,9	31,8	2,7
Крупы, макаронные изделия	61,2	26,2	10,4	2,1
Рыба, морепродукты	34,0	35,0	27,8	3,1

Видимо, не случайно, как выяснилось в ходе проведенного опроса 2017 г., более трети сургутян счита-

ют, что структура их питания не соответствует критерию «здоровое» (табл. 3).

Таблица 3

Соответствие питания критерию «здоровое» в опросе 2017 г.

Как Вы оцениваете соответствие Вашего питания критерию «здоровое»?	%
Мое питание полностью соответствует критерию «здоровое»	14,1
Мое питание в основном соответствует критерию «здоровое»	41,5
Мое питание не совсем соответствует критерию «здоровое»	30,3
Мое питание совсем соответствует критерию «здоровое»	6,3
Затрудняюсь ответить	7,8

Мониторинг показал, что основными критериями выбора продуктов для подавляющего большинства опрошенных и в 2004, и в 2017 годах являются (в порядке убывания значимости): вкусовые качества, свежесть продукта, цена. В ходе ответов на «открытый» вопрос: «Почему Вас не устраивает качество продуктов питания?» – в основном указывались свежесть продуктов, наличие консервантов и вредных, с точки зрения респондентов, добавок. В целом требования сургутян, предъявляемые к продуктам питания, повышаются с возрастом. Состав продуктов интересует женщин несколько больше, чем мужчин.

Место изготовления и производитель продукта в 2004 г. были значимы для 26,0 % опрошенных. В ходе опроса 2017 г. выяснилось, что число существенно не изменилось и составило 27,8 %, и это несмотря на то, что ряд предприятий местных производителей продуктов питания прекратили свою деятельность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сопоставление данных мониторингового исследования показывает, что проблемы здорового питания в значительной мере беспокоят жителей северного города. Горожане хорошо осознают взаимос-

вязь правильного питания и качества жизни. В то же время по ряду субъективных причин и объективных обстоятельств (территориальная удаленность от центров производства продуктов питания, закрытие собственных производств пищевой промышленности) значительная доля опрошенных не следует правилам здорового питания. Сургутяне достаточно часто употребляют в пищу мясо и мясные продукты, крупы, макаронные и кондитерские изделия при значительно меньшем использовании в питании молочной продукции.

Таким образом, проведенный социально-гигиенический мониторинг качества питания населения северного города свидетельствует о сохраняющихся на протяжении ряда лет значительных отклонениях в структуре питания. Установлено избыточное потребление пищевых продуктов с высокой энергетической плотностью, таких как мясопродукты, и низкий уровень потребления молочных продуктов, овощей, фруктов, рыбы. Несоответствие качества рациона критериям сбалансированного питания диктует необходимость разработки региональной программы по обеспечению рационального питания жителей Ханты-Мансийского автономного округа – Югры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Швецов А. Г., Швецов Д. А. Здоровьесбережение как воспитательно-образовательная система формирования здоровья населения // Вестн. СурГУ. Медицина. 2011. № 10. С. 22–29.
2. Доктрина продовольственной безопасности Российской Федерации : утв. Указом Президента Рос. Федерации от 30 января 2010 г. № 120. URL: <http://base.garant.ru/12172719/> (дата обращения: 15.06.2017).
3. Зульфигарова Б. Т., Карпин В. А. Инфекционный эндокардит на урбанизированном Севере (на примере г. Сургут) // Вестн. СурГУ. Медицина. 2016. № 3 (29). С. 57–58.
4. Добрынина О. Д., Мещеряков В. В. Возможные инструменты для ранней диагностики бронхиальной астмы // Вестник СурГУ. Медицина. 2016. № 4 (30). С. 23–25.
5. Сайгушева Л. А., Миронов А. Ю., Куяров А. В., Дудко Е. Ф. Диагностическая информативность факторов патогенности микрофлоры слизистой оболочки рта при рецидивирующем афтозном стоматите у жителей Севера // Клинич. стоматология. 2014. № 4 (72). С. 32–36.
6. Куяров А. В. и др. Пробиотическая микробиология на службе здоровья жителей Севера : моногр. Сургут : Сургут. гос. ун-т, 2013. 223 с.
7. Куяров А. В., Мартынов Ю. М. Состояние здоровья и рациональное питание жителей города Сургута по результатам социологических исследований. Защита потребительского рынка от фальсифицированной, опасной и некачественной продукции и услуг. Повышение конкурентоспособности товаров и услуг, приведение их параметров в соответствие с требованиями ВТО : тез. докл. Сургут : Сургут. Торгово-промышлен. палата, 2004. С. 48–52.
8. Власов В. В. Введение в доказательную медицину. М. : Медиасфера, 2001. 362 с.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Куяров Александр Васильевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры физиологии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: kujarov@mail.ru.

Мартынов Михаил Юрьевич – доктор политических наук, профессор кафедры политико-правовых дисциплин, руководитель лаборатории социологических и правовых исследований, Сургутский государственный университет; e-mail: mmu@lsi.surgu.ru.

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

Попова Анна Владимировна – аспирант кафедры физиологии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: dejavu-anna@rambler.ru.

ABOUT THE AUTHORS

Kuyarov Aleksandr Vasilyevich – Doctor of Science (Medicine), Professor, Physiology Department, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: kujarov@mail.ru.

Martynov Mikhail Yuryevich – Doctor of Science (Politics), Professor, Political and Legal disciplines Department, Head of Sociological and Legal researches Laboratory, Surgut State University; e-mail: mmu@lsi.surgu.ru.

Kuyarov Artem Aleksandrovich – PhD (Biology), Researcher, “Fundamental Problems of Health-protection of Indigenous Peoples and Alien Population of the North” laboratory, Surgut State University; e-mail: kuyarov82@mail.ru.

Popova Anna Vladimirovna – Postgraduate, Physiology Department, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: dejavu-anna@rambler.ru.

ОСОБЕННОСТИ НЕКОТОРЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ГЕСТАЦИОННОЙ АДАПТАЦИИ ПРИШЛЫХ ЖИТЕЛЬНИЦ СУБАРКТИЧЕСКОГО РЕГИОНА

Е. Е. Чёрная

Целью исследования явилось определение типов неспецифических адаптивных реакций и особенностей метаболических показателей при физиологической беременности у пришлых жительниц Среднего Приобья. Проведено проспективное исследование с последующим ретроспективным анализом вегетативных, гематологических и биохимических показателей у 210 пришлых жительниц субарктического региона (Среднее Приобье) при физиологической беременности. У жительниц Среднего Приобья на этапах беременности регистрируются элементы «северного типа метаболизма»: более низкие показатели общего белка и альбуминов, более высокие показатели уровня глюкозы крови чем у жительниц Предуралья в наибольшей степени выражены в третьем триместре. Выявленные особенности отражают этапы адаптационного процесса в зависимости от длительности проживания в условиях высоких широт.

Ключевые слова: физиологическая беременность, адаптация, субарктический регион, метаболические изменения.

ВВЕДЕНИЕ

Высокая миграционная активность в субарктических регионах Российской Федерации обусловлена экономическими причинами и формирует проблему влияния адаптационных процессов на молодую популяцию пришлого населения. Проживание в неблагоприятных природно-климатических условиях Севера приводит к формированию напряжения адаптационных механизмов и развитию болезней адаптации [1–3]. На таком фоне беременность, сохраняя физиологические параметры процесса, сопряжена с этапами адаптационных изменений в зависимости от длительности проживания матери в условиях северных широт. Общеизвестны данные о динамике изменений гематологических и биохимических показателей в процессе физиологической беременности в услови-

ях европейского Предуралья [4–7]. По мнению ряда исследователей, уровень лимфоцитов периферической крови может являться одним из ключевых показателей, отражающих тип адаптационной реакции и функционального состояния организма в целом [8]. При обзоре литературы по теме исследования, нами обнаружены единичные работы по изучению изменений показателей крови при физиологическом течении беременности в условиях Севера с позиции адаптационных реакций.

Цель работы – определение типов неспецифических адаптивных реакций и особенностей метаболических показателей при физиологической беременности у пришлых жительниц Среднего Приобья.

PECULIARITIES OF SOME METABOLIC AND MORPHOLOGICAL REACTIONS OF GESTATIONAL ADAPTATION OF ALIEN POPULATION OF THE SUBARCTIC REGION

E. E. Chyornaya

The study focuses on the determination of types of nonspecific adaptive reactions and the characteristics of metabolic indicators in physiological pregnancy with alien women residents of the Middle Ob region. A prospective study followed by a retrospective analysis of vegetative, haematological and biochemical values were conducted with 210 alien women of the subarctic region (Middle Ob region) with physiological pregnancy. It was registered that the women of the Middle Ob region have features of the “metabolism of northern type” at the pregnancy stages: lower total protein and albumin levels, higher glycaemic levels than the women of the Cis-Urals, which are most pronounced in the third trimester. The revealed features reflect the stages of the adaptation process, depending on the duration of residence in high latitude conditions.

Keywords: physiological pregnancy, adaptation, subarctic region, metabolic changes.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное исследование методом поперечного среза с последующим ретроспективным анализом у 280 беременных и их новорожденных. Репрезентативность выборки достигалась применением метода случайных чисел. Средний возраст обследуемых составил 27 (24–31) лет. Формирование групп наблюдения осуществлялось по принципу длительности проживания на территории Среднего Приобья с учетом исключения периодов напряжения адаптационных механизмов [9]. Первая группа представлена исконными жительницами европейского Предуралья (группа сравнения). Вторая группа – рожденные в условиях Севера мигранты во 2–4-м поколении; третья группа – мигранты, проживающие в условиях Севера от 4,9 до 10 лет; четвертая группа – мигранты, проживающие в условиях Севера от 11 до 16 лет (основная группа). Критерии исключения: возраст менее 18 и более 40 лет; отсутствие компенсации соматической, нейроэндокринной, аутоиммунной и акушерско-гинекологической патологии; ВИЧ-инфекция; коренное население Среднего Приобья; отказ от участия в исследовании. Обследование соответствовало стандартам Хельсинской декларации 1975 г. и ее пересмотра 2013 г. Все женщины заполнили информированную форму индивидуального согласия на участие в исследовании до его проведения.

В сроке 32–34-й недели беременности по стандартной методике в утреннее время производился забор крови. Анализ производился аппаратным методом на гематологических анализаторах COULTER

МАХМ (США) методом проточной цитометрии и биохимических анализаторах Synchronx 5 Delfe Bescman Coulter (США) [10]. Данные о показателях крови в 1-м и 2-м триместрах получены путем ретроспективного анализа медицинской документации. Оценка типа неспецифической адаптивной реакции осуществлялась по процентному соотношению лимфоцитов в интерпретации, предложенной Л. Х. Гаркави [11].

Статистическая обработка материала проведена при помощи прикладного пакета программ Statistica версии 10. Для оценки распределения в выборках использованы методы описательной статистики, диаграммы рассеяния, критерий Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. В случае неправильного распределения данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей размаха (Q25–Q75), использованы методы непараметрической статистики. Статистическая значимость различий между тремя и более группами проверялась методом Краскела – Уоллиса при уровне $p < 0,0001$ (для 4 сравниваемых групп). Гипотеза о равенстве медианных значений между двумя независимыми выборками проверялась методом Манна – Уитни (гипотеза о равенстве отвергалась при уровне значимости $p < 0,05$). Критерием Вилкоксона оценивали различия медианных значений в зависимых выборках, различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ [12].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные показателей общего анализа крови представлены в таблицах 1, 2 и 3.

Таблица 1

Показатели лейкоцитарной формулы у беременных сравниваемых групп в первом триместре (9–12 неделя)

Показатель	Группа				Критерий K-W (H; p)
	Контрольная группа	Основная группа (жители Среднего Приобья)			
	Жительницы Предуралья n = 72	Рожденные на Севере мигранты во 2–4-м поколении n = 70	Мигранты, проживающие в условиях Севера от 4,9 до 10 лет n = 70	Мигранты, проживающие в условиях Севера от 11 до 16 лет n = 66	
	1	2	3	4	
Лейкоциты, $10^9/л$	6,8 (6,0–7,6)	7,8 (6,5–9,5)	7,5 (5,9–8,5)	7,7 (6,5–9,1)	5,7; $p > 0,05$
	$P_{1-2} < 0,05^*$	$P_{2-3} > 0,05$	$P_{3-4} > 0,05$	-	
	$P_{1-3} > 0,05$	$P_{2-4} > 0,05$	-	-	
	$P_{1-4} > 0,05$	-	-	-	
Сегментоядерные нейтрофилы, %	65,5 (59–75)	64 (59–69)	64 (59,8–69)	66 (61–70)	2,4; $p > 0,05$
	$P_{1-2} > 0,05$	$P_{2-3} > 0,05$	$P_{3-4} > 0,05$	-	
	$P_{1-3} > 0,05$	$P_{2-4} > 0,05$	-	-	
	$P_{1-4} > 0,05$	-	-	-	

Палочкоядерные нейтрофилы, %	2 (1–4)	0 (0–1)	0	0	40,3; p < 0,0001**
	P ₁₋₂ < 0,0001**	P ₂₋₃ > 0,05	P ₃₋₄ > 0,05	-	
	P ₁₋₃ < 0,0001**	P ₂₋₄ > 0,05	-	-	
	P ₁₋₄ < 0,0001**	-	-	-	
Моноциты, %	3 (3–7)	5 (2–6)	5,7 (4–7)	6,8 (5,6–7,8)	0; p > 0,05
	P ₁₋₂ > 0,05	P ₂₋₃ > 0,05	P ₃₋₄ > 0,05	-	
	P ₁₋₃ > 0,05	P ₂₋₄ > 0,05	-	-	
	P ₁₋₄ > 0,05	-	-	-	
Эозинофилы, %	1 (1–2)	1 (0–3)	0 (0–1,2)	0 (0–2,7)	9,8; p = 0,02
	P ₁₋₂ > 0,05	P ₂₋₃ < 0,01*	P ₃₋₄ > 0,05	-	
	P ₁₋₃ < 0,01*	P ₂₋₄ > 0,05	-	-	
	P ₁₋₄ > 0,05	-	-	-	

Примечание: см. табл. 1

В сроке 9–12 недель (1-й триместр) физиологической беременности уровень лейкоцитов во всех группах соответствовал норме. Обращает внимание статистически более высокие значения лейкоцитов в группе рожденных в условиях Севера мигрантов во 2–4-м поколении (Me = 7,8*10⁹/л) в сравнении с группой жительниц Предуралья (Me = 6,8*10⁹/л, p < 0,05).

К середине второго триместра в сравнении с первым в основной группе жительниц Среднего Приобья наблюдалось повышение уровня лейкоцитов до 9,6–9,9*10⁹/л (p < 0,001), а также сегментоядерных нейтрофилов на 5–8 % (p < 0,05). При этом в группе жительниц Предуралья уровень лейкоцитов в группе был на 1,6–2,4 меньше, чем в основной группе (p < 0,0001).

Таблица 2

Показатели лейкоцитарной формулы у беременных во 2-м триместре (20 недель)

Показатель	Группа				Критерий K-W (H; p)
	Контрольная группа	Основная группа (жители Среднего Приобья)			
	Жительницы Предуралья n = 72	Рожденные на Севере мигранты во 2–4-м поколении n = 70	Мигранты, проживающие в условиях Севера от 4,9 до 10 лет n = 70	Мигранты, проживающие в условиях Севера от 11 до 16 лет n = 66	
	1	2	3	4	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,5 (5,8–8,9)	9,6 (8,1–11)	9,1 (7,8–10,6)	9,9 (8,5–10,6)	30,8; p < 0,0001**
	P ₁₋₂ < 0,0001**	P ₂₋₃ > 0,05	P ₃₋₄ > 0,05	-	
	P ₁₋₃ < 0,0001**	P ₂₋₄ > 0,05	-	-	
	P ₁₋₄ < 0,0001**	-	-	-	
Критерий W: 1–2 триместр	p > 0,05	p < 0,0001**	p < 0,0001**	p < 0,01*	
Сегментоядерные нейтрофилы, %	70,5 (67,0–75,0)	72,0 (67,0–74,0)	70,0 (65,0–74,0)	71,0 (67,9–75)	1,0; p > 0,05
	P ₁₋₂ > 0,05	P ₂₋₃ > 0,05	P ₃₋₄ > 0,05	-	
	P ₁₋₃ > 0,05	P ₂₋₄ > 0,05	-	-	
	P ₁₋₄ > 0,05	-	-	-	
Критерий W: 1–2 триместр	p > 0,05	p < 0,0001**	p < 0,01*	p < 0,05*	

Палочкоядерные нейтрофилы, %	3 (1–4)	0 (0–1)	0 (0–1)	0 (0–1)	42; p<0,0001**
	$P_{1-2} < 0,0001^{**}$	$P_{2-3} > 0,05$	$P_{3-4} > 0,05$	-	
	$P_{1-3} < 0,0001^{**}$	$P_{2-4} > 0,05$	-	-	
	$P_{1-4} < 0,0001^{*}$	-	-	-	
Критерий W: 1–2 триместр	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	
Моноциты, %	5 (3–8)	4,3 (3–6)	6 (4–7,7)	6 (5–7,9)	10; 0,05
	$P_{1-2} > 0,05$	$P_{2-3} < 0,05^{*}$	$P_{3-4} > 0,05$	-	
	$P_{1-3} > 0,05$	$P_{2-4} < 0,05^{*}$	-	-	
	$P_{1-4} > 0,05$	-	-	-	
Критерий W: 1–2 триместр	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	
Эозинофилы, %	1 (1–2)	0 (0–1,8)	1 (0–2)	0 (0–2,5)	6,03; 0,1
	$P_{1-2} > 0,05$	$P_{2-3} > 0,05$	$P_{3-4} > 0,05$	-	
	$P_{1-3} > 0,05$	$P_{2-4} > 0,05$	-	-	
	$P_{1-4} > 0,05$	-	-	-	
Критерий W: 1–2 триместр	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	

Примечание: см. табл. 1

В третьем триместре беременности уровень сегментоядерных нейтрофилов не изменился в сравнении со вторым триместром ни в одной из групп сравнения ($p > 0,05$).

Значение палочкоядерных нейтрофилов на всем протяжении беременности было выше в группе

жительниц Предуралья в сравнении с жительницами Среднего Приобья ($p < 0,0001$). При этом динамических изменений показателя на протяжении всего периода беременности не наблюдалось ($p > 0,05$).

Таблица 3

Показатели лейкоцитарной формулы у беременных сравниваемых групп в третьем триместре (34–36 недель)

Показатель	Группа				Критерий K-W (H; p)
	Контрольная группа	Основная группа (жители Среднего Приобья)			
	Жительницы Предуралья n = 72	Рожденные на Севере мигранты во 2-4-м поколении n = 70	Мигранты, проживающие в условиях Севера от 4,9 до 10 лет n = 0	Мигранты, проживающие в условиях Севера от 11 до 16 лет n = 66	
	1	2	3	4	
Лейкоциты, $10^9/л$	7,4 (5,5–8,8)	9,9 (8–11,4)	8,9 (8,1–11,4)	9,5 (8,0–11,0)	45,9; p<0,0001**
	$P_{1-2} < 0,0001^{**}$	$P_{2-3} > 0,05$	$P_{3-4} > 0,05$		
	$P_{1-3} < 0,0001^{**}$	$P_{2-4} > 0,05$	-	-	
	$P_{1-4} < 0,0001^{**}$	-	-	-	
Критерий W: 2–3 триместр	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	

Сегментоядерные нейтрофилы, %	70 (64–77)	68 (63–73)	67,8 (62–71)	67,5 (62,5–73)	2,54; p > 0,05
	$P_{1-2} > 0,05$	$P_{2-3} > 0,05$	$P_{3-4} > 0,05$	-	
	$P_{1-3} > 0,05$	$P_{2-4} > 0,05$	-	-	
	$P_{1-4} > 0,05$	-	-	-	
Критерий W: 2–3 триместр	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	
Палочкоядерные нейтрофилы, %	3 (1–5)	0 (0–2)	0	0 (0–1)	53; p < 0,0001**
	$P_{1-2} < 0,0001^{**}$	$P_{2-3} > 0,05$	$P_{3-4} > 0,05$	-	
	$P_{1-3} < 0,0001^{**}$	$P_{2-4} > 0,05$	-	-	
	$P_{1-4} < 0,0001^{**}$	-	-	-	
Критерий W: 2–3 триместр	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	
Моноциты, %	6,0 (3,0–7,0)	5,8 (4,0–8,0)	6,2 (4,8–8,3)	6,6 (4,9–8,2)	4,5; p > 0,05
	$P_{1-2} > 0,05$	$P_{2-3} > 0,05$	-	-	
	$P_{1-3} > 0,05$	$P_{2-4} > 0,05$	$P_{3-4} > 0,05$	-	
	$P_{1-4} > 0,05$	-	-	-	
Критерий W: 2–3 триместр	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	
Эозинофилы, %	1,0 (1,0–2,0)	1,2 (0–2,2)	1,0 (0–1,4)	0,4 (0–1,3)	5,32; p > 0,05
	$P_{1-2} > 0,05$	$P_{2-3} > 0,05$	$P_{3-4} > 0,05$	-	
	$P_{1-3} > 0,05$	$P_{2-4} > 0,05$	-	-	
	$P_{1-4} > 0,05$	-	-	-	
Критерий W: 2–3 триместр	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	

Примечание: см. табл. 1

Медианное значение моноцитов (Me = 3–6,8) в первом триместре беременности статистически значимо не отличалось во всех сравниваемых группах (p > 0,05). Наименьшее медианное значение моноцитов (Me = 4,3) было в группе рожденных в условиях Севера мигрантов во 2–4-м поколении в сравнении с женщинами, проживающими в условиях Севера от 4,9 до 10 лет и от 11 до 16 лет (Me = 6,0) (p < 0,05). К третьему триместру медианное значение моноцитов во всех сравниваемых группах не имело статистических отличий (Me = 5,8–6,6) (p > 0,05). Медианное значение эозинофилов в первом триместре беременности было выше в группе жительниц Предуралья и рожденных в условиях Севера мигрантов во 2–4-м поколении в сравнении с группой мигрантов, проживающих в условиях Севера от 4,9 до 10 лет (p < 0,01). К середине второго триместра произошло снижение эозинофилов на 1 % в группе рожденных в условиях Севера мигрантов во 2–4-м поколении (p < 0,05), также не изменился уровень эозинофилов от второго к третьему триместру (p > 0,05).

Оценка типа неспецифических адаптивных реакций проводилась путем изучения процентного соотношения лимфоцитов периферической крови.

В сроке 9–12 недель (1-й триместр) физиологической беременности медианное значение показателя лимфоцитов (Me = 23–26 %) статистически не отличалось во всех сравниваемых группах (p > 0,05). К середине второго триместра (20 недель) в сравнении с первым триместром уровень лимфоцитов снизился в группе мигрантов, проживающих в условиях Севера от 4,9 до 10 (p < 0,01) и от 11 до 16 лет (p < 0,05) лет на 6 % и 5 % соответственно. Уровень лимфоцитов в середине второго триместра (Me = 19–21 %) не отличался в основной и группе сравнения (p > 0,05). К третьему триместру (34–36 недель) уровень лимфоцитов увеличился на 3 % в сравнении со вторым триместром только в группе мигрантов, проживающих в условиях Севера от 11 до 16 лет (p < 0,05). В этот срок гестации процентное соотношение лимфоцитов в группе мигрантов, проживающих в условиях Севера от 4,9 до 10 лет и от 11 до 16 лет (Me = 23–22 %), было на 2 % выше, чем в группе жительниц Предуралья (p < 0,05).

Нами была изучена динамика изменений уровня общего белка, альбуминов и глюкозы крови во время физиологической беременности у пришлых жительниц Среднего Приобья и европейского Предуралья. Полученные результаты для первого, второго и третьего триместров представлены в табл. 4.

В первом триместре (9–12 неделя) физиологической беременности у жительниц Среднего Приобья уровень общего белка был на 3–6 г/л ниже, чем у жительниц Предуралья ($p < 0,05$). При этом наиболее низкие показатели общего белка наблюдались в группе мигрантов, проживающих в условиях Севера от 11 до 16 лет, чем в группе мигрантов, проживающих в условиях Севера от 4,9 до 10 лет ($p < 0,05$). К середине второго триместра уровень общего белка снизился на 4–6 г/л в сравнении с первым триместром в основной группе жительниц Среднего Приобья ($p < 0,05$). При этом в группе жительниц Предуралья достоверных динамических изменений показателя от первого ко второму триместру не произошло ($p > 0,05$). В середине второго триместра сохранилась тенденция к более низким значениям уровня общего белка (на 7–8 г/л) в основной группе жительниц Среднего Приобья в сравнении с группой жительниц Предуралья ($p < 0,05$). К середине третьего триместра в сравнении со вторым триместром в группе рожденных в условиях Севера мигрантов во 2–4-м поколении и мигрантов, проживающих в условиях Севера от 11 до 16 лет, общий белок снизился на 2 г/л ($p < 0,01$). Статистически значимых изменений динамики общего белка от второго к третьему триместра в остальных группах не произошло ($p > 0,05$).

Уровень альбуминов в первом триместре соответствовал физиологическим значениям и не отличался

у беременных всех сравниваемых групп ($p > 0,05$). К середине второго триместра снижение уровня альбуминов на 5–7 г/л произошло только в основной группе жительниц Среднего Приобья ($p < 0,0001$). К середине третьего триместра динамика изменений показателя во всех группах в сравнении со вторым триместром отсутствовала ($p > 0,05$). В третьем триместре уровень альбуминов был достоверно ниже на 2–3 г/л в группах мигрантов, проживающих в условиях Севера от 4,9 до 10 лет, и рожденных на Севере мигрантов во 2–4-м поколении в сравнении с группой жительниц Предуралья ($p < 0,05$).

В первом триместре беременности в основной группе жительниц Среднего Приобья уровень глюкозы крови в первом триместре соответствовал физиологической норме и был статистически значимо выше, чем в группе жительниц Предуралья ($p < 0,05$).

К середине второго триместра в группе мигрантов, проживающих в условиях Севера от 11 до 16 лет, и у рожденных на Севере мигрантов во 2–4-м поколении в сравнении с первым триместром произошло статистически значимое снижение уровня глюкозы на 0,2–0,3 ммоль/л ($p < 0,01$).

В середине второго триместра значения показателя глюкозы статистически значимо не отличалось во всех сравниваемых группах ($p > 0,05$).

Таблица 4

Значения некоторых биохимических показателей у беременных

Показатели	Группы наблюдения				Критерий К-W (Chi-квадрат; p)
	Контрольная группа	Основная группа (жители Среднего Приобья)			
	Жительницы Предуралья n = 72	Рожденные на Севере мигранты во 2-4-м поколении n = 70	Мигранты, проживающие в условиях Севера от 4,9 до 10 лет n = 70	Мигранты, проживающие в условиях Севера от 11 до 16 лет n = 66	
	1	2	3	4	
9–12 неделя (1-й триместр)					
Общий белок, г/л	73 (71–76)	68 (65–71)	70 (67–73)	67 (64–69)	14,9; 0,001*
	$P_{1-2} < 0,01^*$	$P_{2-3} > 0,05$	$P_{3-4} < 0,05$	-	
	$P_{1-3} < 0,05^*$	$P_{2-4} > 0,05$	-	-	
	$P_{1-4} < 0,001^*$	-	-	-	
Альбумины, г/л	41 (40–43)	40 (37–44)	42 (37–45)	40 (37–43)	3,4; 0,3
	$P_{1-2} > 0,05$	$P_{2-3} > 0,05$	$P_{3-4} > 0,05$	-	
	$P_{1-3} > 0,05$	$P_{2-4} > 0,05$	-	-	
	$P_{1-4} > 0,05$	-	-	-	
Глюкоза, моль/л	4,2 (3,5–4,4)	4,5 (4,2–4,8)	4,5 (4,0–4,9)	4,6 (4,2–5)	7,96; 0,04
	$P_{1-2} < 0,05^*$	$P_{2-3} > 0,05$	$P_{3-4} > 0,05$	-	
	$P_{1-3} < 0,05^*$	$P_{2-4} > 0,05$	-	-	
	$P_{1-4} < 0,01^*$	-	-	-	

20 недель (2-й триместр)					
Общий белок, г/л	71 (65–76)	63 (61–66)	64 (61–66)	63 (60–65)	26,6; 0,0001**
	$P_{1-2} < 0,0001^{**}$	$P_{2-3} > 0,05$	$P_{3-4} > 0,05$	-	
	$P_{1-3} < 0,0001^{**}$	$P_{2-4} > 0,05$	-	-	
	$P_{1-4} < 0,0001^{**}$	-	-	-	
Критерий W:1–2 триместр	$p > 0,05$	$p < 0,0001^{**}$	$p < 0,0001^{**}$	$p > 0,0001^{**}$	
Альбумины, г/л	35 (34–38)	34 (31–37)	35 (30–36)	35 (33–37)	4,42; 0,2
	$P_{1-2} > 0,05$	$P_{2-3} > 0,05$	$P_{3-4} > 0,05$	-	
	$P_{1-3} > 0,05$	$P_{2-4} > 0,05$	-	-	
	$P_{1-4} > 0,05$	-	-	-	
Критерий W:1–2 триместр	$p > 0,05$	$p < 0,0001^{**}$	$p < 0,0001^{**}$	$p < 0,001^{**}$	
Глюкоза, моль/л	4,0 (3,9–4,9)	4,3 (3,9–4,5)	4,5 (4,1–4,8)	4,3 (3,9–4,7)	4,28; 0,2
	$P_{1-2} > 0,05$	$P_{2-3} > 0,05$	$P_{3-4} > 0,05$	-	
	$P_{1-3} > 0,05$	$P_{2-4} > 0,05$	-	-	
	$P_{1-4} > 0,05$	-	-	-	
Критерий W:1–2 триместр	$p > 0,05$	$p < 0,01^*$	$p > 0,05$	$p < 0,01^*$	

Примечание: см. табл.1

К середине третьего триместра (табл. 6) в сравнении со вторым триместром динамических изменений показателя не произошло ($p > 0,05$). При этом в группе рожденных в условиях Севера мигрантов во 2–4-м поколении уровень глюкозы был выше на 0,3 ммоль/л, чем в группе жительниц Предуралья ($p = 0,05$).

Анализ полученных результатов указывает на то, что при физиологическом течении беременности у пришлых жительниц Среднего Приобья показатели общего и биохимического анализа крови не выходят за рамки физиологических для того или иного периода беременности. Однако при рассмотрении показателей с позиции адаптационных изменений нами выявлены некоторые особенности. Согласно теории неспецифических адаптационных реакций, предложенных Л. Х. Гаркави [11, 13], процентное соотношение лимфоцитов периферической крови равно 20–27 % указывает на проявление реакции тренировки. По результатам нашего исследования у пришлого населения Среднего Приобья независимо от длительности проживания в условиях Севера, как и у жительниц Предуралья, процентное соотношение лимфоцитов соответствовало неспецифической адаптивной реакции тренировки. Кроме того, в основной группе жительниц Среднего Приобья в третьем триместре беременности уровень лейкоцитов был статистически значимо выше, чем в группе жительниц Предуралья. Проявление той или иной неспецифической адаптивной реакции необходимо для поддержания гомеостаза в организме [13]. Наличие реакции тренировки во время физиологической беременности в условиях северного региона, по всей видимости, носит необхо-

димый приспособительный характер, направленный на поддержание гомеостаза системы.

Исследование некоторых биохимических показателей обнаружило проявления тенденции к гипопроотеинемии и гипоальбуминемии в группе жительниц Среднего Приобья, которое прогрессировало к третьему триместру. Наиболее низкий уровень общего белка выявлен в группе рожденных на Севере мигрантов во 2–4-м поколении и мигрантов, проживающих в условиях Севера от 11 до 16 лет. По данным литературы [7] снижение общего белка объясняется гемодилюцией, уменьшением его образования и увеличением катаболизма. Однако снижение уровня общего белка не должно быть ниже 60 г/л в третьем триместре беременности [4]. Умеренная гипопроотеинемия, по мнению исследователей, необходима для стабильного обмена белков и нуклеиновых кислот и являются частью приспособительных изменений в функциональной системе [14]. По нашему мнению, более выраженное снижение уровня общего белка в третьем триместре физиологической беременности в группе жительниц Среднего Приобья является необходимым адаптационным механизмом в неблагоприятных природно-климатических условиях Севера. При этом более выраженные адаптивные изменения наблюдаются у женщин с большей длительностью проживания в условиях Севера.

Уровень глюкозы на всем протяжении беременности соответствовал физиологическим показателям во всех сравниваемых группах. Тем не менее, в группе жительниц Среднего Приобья в первом триместре наблюдались более высокие значения уровня глюко-

зы, чем в группе жительниц Предуралья. К третьему триместру подобные изменения сохранились только в группе рожденных в условиях Севера мигрантов во 2–4 поколения. При физиологическом течении беременности инсулинорезистентность компенсируется в 1-м и 2-м триместрах за счет экзогенного пути образования глюкозы и действия контринсулярных гормонов [7, 15–16]. В третьем триместре наблюдается некоторое снижение синтеза контринсулярных гормонов, при этом чрезмерное употребление углеводов с пищей может усугублять инсулинорезистентность [8, 16].

Тенденция к более высоким показателям уровня глюкозы у пришлых жительниц Среднего Приобья может быть расценена в качестве необходимого приспособительного механизма, направленного на достижение полезного приспособительного результата. Проявления относительной гипопроотеинемии и инсулинорезистентности у жительниц Севера формируют северный тип метаболизма [17].

В ряде работ описаны особенности вегетативной регуляции в 3-м триместре беременности у женщин, проживающих в условиях Севера [18]. Для пришлых жительниц Среднего Приобья в третьем триместре беременности характерно преобладание функциональной активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Наиболее выраженная парасимпатическая активность наблюдается у женщин с большей продолжительностью жизни в условиях Севера. У женщин субарктического региона процессы адаптации к беременности и природно-климатическим условиям северных широт сопряжены и обуславливают переход на северный тип метаболизма. Подобные изменения вегетативной регуляции с формированием северного типа метаболизма в процессе беременности могут свидетельствовать о напряжении процессов адаптации у пришлых жительниц Среднего Приобья.

ВЫВОДЫ

Резюмируя полученные нами в ходе исследования результаты, можно сделать выводы о том, что показатели крови у пришлых жительниц Среднего Приобья при физиологическом течении беременности соответствовали референсным значениям нормы для каждого из триместров. В процессе исследования выявлены некоторые особенности:

1. Для пришлых жительниц Среднего Приобья независимо от длительности проживания в условиях Севера характерна неспецифическая адаптивная реакция «тренировки».

2. У жительниц Среднего Приобья на этапах беременности регистрируются элементы «северного типа метаболизма»: более низкие показатели общего белка и альбуминов с формированием гипопроотеинемии в третьем триместре, особенно в группе мигрантов, проживающих в условиях Севера от 4,9 до 10 лет и от 11 до 16 лет; более высокие показатели уровня глюкозы крови чем у жительниц Предуралья наиболее выражены в третьем триместре в группе рожденных на Севере мигрантов во 2–4-м поколении.

3. В условиях северного региона течение беременности происходит на фоне северного метаболизма с изменением вегетативной регуляции и обуславливает напряжение адаптационных механизмов, возрастающее к третьему триместру беременности.

4. Выявленные особенности метаболических показателей отражают сопряжение процессов популяционной и гестационной адаптации, определяют необходимость профилактических мероприятий на этапах прекоцепционной подготовки и сопровождения беременных, проживающих в субарктическом регионе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вайнер Б. Г. Перспективы использования современного тепловизионного метода для изучения особенностей физиологических процессов у северян // Вестн. СурГУ. Медицина. 2017. № 3 (33). С. 51–57.
2. Губкина З. Д. Физическое, половое развитие и функции эндокринной системы у жительниц заполярных районов Архангельской области : автореф. дис. ... док. мед. наук. Архангельск, 2007. 48 с.
3. Никитин А. И. Вредные факторы среды и репродуктивная система человека (ответственность перед будущими поколениями). СПб. : Элби, 2005. 216 с.
4. Беляева С. В., Неница М. А., Топорищева И. В., Бочкарева В. Н. Изменения биохимических показателей у беременных женщин // Вестн. Урал. мед. акад. науки. 2014. № 3. С. 155–156.
5. Скрябина В. В. Показатели общего анализа крови и лейкоцитарного индекса интоксикации у женщин с физиологическим и осложненным течением беременности // Междунар. журн. приклад. и фундамент. исследований. 2012. № 7. С. 90–92.
6. Скрябина В. В. Сравнительная оценка информативности традиционно анализируемых показателей общего анализа крови и лейкоцитарного индекса интоксикации у женщин с физиологическим и осложненным течением беременности // Клинич. лабор. диагностика. 2013. № 12. С. 23–25.
7. Koos J. B., Hobel C. J. Maternal physiologic and immunologic adaptation to pregnancy // Hacker&Moore's Essentials of Obstetrics and Gynecology. 2016. № 6. P. 61–75.
8. Жукова Г. В., Гаркави Л. Х., Михайлов Н. Ю., Евстратова О. Ф., Машенко Н. М., Толмачев Г. Н., Бартенева Т. А., Логинова Л. Н. Об информативности некоторых гистохимических, цитологических и биоритмических показателей функционального состояния организма // Вестн. юж. науч. центра РАН. 2010. Т. 6. № 3. С. 49–59.
9. Скосырева Г. А. Влияние природных факторов Азиатского Севера на репродуктивное здоровье женщин : автореф. дис. ... док. мед. наук. Новосибирск, 2002. 38 с.
10. Долгов В. В., Меньшиков В. В. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство : в 2 т. М. : Геотар-Медиа. 2012. 928 с.
11. Гаркави Л. Х. Адаптационные реакции и резистентность организма // Реакция активации – общая неспецифическая адаптационная реакция на раздражители «средней» силы. Ростов/н Д : Изд-во Рост. ун-та, 1990. С. 36–63.

12. Гржибовский А. М. Выбор статистического критерия для проверки гипотез // Экология человека. 2008. № 11. С. 48–57.
13. Гаркави Л. Х. Активационная терапия. Ростов н/Дону : Изд-во Ростов. ун-та, 2006. 256 с.
14. Хохлов В. П. Адаптационные и дезадаптационные процессы в кардиореспираторной системе при физиологической и осложненной беременности : дис. ... докт. мед. наук. Иркутск, 2007. 233 с.
15. Покусаева В. Н., Никифоровский Н. К., Покусаева К. Б., Галиева М. О., Трошина Е. А. Углеводный и жировой обмен при различном гестационном увеличении массы тела // Проблемы эндокринологии. 2014. № 4. С. 35–42.
16. Meo S. A., Hassain A. Metabolic physiology in pregnancy // J Pak Med Assoc. 2016. V. 66. № 9. P. 8–10.
17. Хаснулин В. И., Хаснулин П. В. Современные представления о механизмах формирования северного стресса у человека в высоких широтах // Экология человека. 2012. № 1. С. 3–11.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Чёрная Екатерина Евгеньевна – младший научный сотрудник проблемной научно-исследовательской лаборатории, аспирант, Ханты-Мансийская государственная медицинская академия; e-mail: chyornayaekaterina@yandex.ru.

ABOUT THE AUTHOR

Chyornaya Ekaterina Evgenyevna – junior researcher of scientific research laboratory, postgraduate, Khanty-Mansiysk State Medical Academy; e-mail: chyornayaekaterina@yandex.ru.

ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ НЕОПУХОЛЕВОЙ ПАТОЛОГИИ ШЕЙКИ МАТКИ И КОМОРБИДНОГО ФОНА ПРИ СИСТЕМНОЙ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Л. А. Наумова, У. М. Ибадова

Цель исследования – оценить особенности проявлений неопухолевой патологии шейки матки при наличии системной недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Проведен сравнительный клинико-морфологический анализ у пациентов с патологией шейки матки и признаками системной недифференцированной дисплазии соединительной ткани (1-я группа, n = 56) и без нее (2-я группа, n = 39). Выявлено преобладание (67,8 %) стигматизации мочеполовой системы, особенности акушерско-гинекологического анамнеза – высокая частота бесплодия (26,8 %, 2-я группа – 7,7 %, $p_{1-2} = 0,0331$), осложнений беременности и родов, нарушений менструальной функции (39,3 %, $p_{1-2} = 0,0007$), высокая частота гиперпролактинемии (42,8 %, $p_{1-2} = 0,0001$), а также дисплазии эпителия в зоне трансформации (66,0 %, 2-я группа – 12,8 %, $p_{1-2} = 0,0000$), которые ассоциируются с иным коморбидным фоном, что, вероятно, формирует различный характер эпигеномных воздействий при наличии и отсутствии дисплазии соединительной ткани и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: патология шейки матки, системная недифференцированная дисплазия соединительной ткани.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая патология шейки матки (ШМ) занимает одно из ведущих мест в структуре гинекологической заболеваемости и ассоциируется с нарушением процессов физиологической и репаративной регенерации, возникновением фоновых и предопухолевых изменений в слизистой оболочке (СО) с риском развития рака ШМ, занимающим одно из первых мест в структуре онкопатологии у женщин [1–2]. Относящаяся к базовым механизмам сохранения тканевого гомеостаза регенерация определяется, в свою очередь,

как местными клеточными и тканевыми факторами (уровень и устойчивость клеточного метаболизма, адекватность микроциркуляции, характер микроокружения клетки), так и влиянием интегративных систем организма – нервной, эндокринной, системы соединительной ткани (СТ), иммунной системы.

Слизистые оболочки женских половых путей наряду с эпителиальной выстилкой СО различной органной локализации относятся к пограничным тканям организма, строение, функционирование и реагируют

APPEARANCES FEATURES OF UTERINE CERVIX NON-NEOPLASTIC PATHOLOGY AND COMORBIDE BACKGROUND AT SYSTEMIC UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

L. A. Naumova, U. M. Ibadova

The goal of the research is to evaluate features of uterine cervix non-neoplastic pathology and comorbide background at systematic undifferentiated connective tissue dysplasia. A comparative clinical and morphological analysis in patients with cervical pathology and the signs of systemic undifferentiated connective tissue dysplasia (group 1, n = 56) and without it (group 2, n = 39) has been carried out. The predominance of (67.8 %) stigmatization of the genitourinary system, particularly the obstetric-gynaecologic anamnesis – high frequency of infertility (26.8 % in group 2 and 7.7 %, $p_{1-2} = 0.0331$), complications of pregnancy and delivery, disorders of menstrual function (39.3 %, $p_{1-2} = 0.0007$), high frequency of hyperprolactinemia (42.8 %, $p_{1-2} = 0.0001$), also epithelium dysplasia in transformation zone (66.0 %, group 2 – 12.8 %, $p_{1-2} = 0.0000$), which are associated with different comorbide background, that probably forms the different nature of epigenomic effects in the presence and absence of connective tissue dysplasia and requires further study, are revealed.

Keywords: uterine cervix pathology, systemic undifferentiated connective tissue dysplasia.

вание которых базируется на эпителио-стромальных отношениях при определяющей роли СТ, обладающей трофической, защитной и морфогенетической функциями; к общим свойствам покровных эпителиев относятся также интенсивность физиологической, репаративной регенерации и высокая частота опухолевой трансформации, ассоциирующиеся с их барьерной функцией; системность поражения СО различной органной локализации; выраженная пластичность, или фенотипическая нестабильность эпителия в патологии, включающая эпителио-мезенхимальный переход [3–4]. В экзоцервиксе все свойства барьерной ткани особенно ярко проявляются в зоне трансформации, которая, являясь нишей стволовых клеток, становится важнейшей «площадкой» для инициации и прогрессирования патологических изменений в ШМ.

В этом контексте интерес представляет патология шейки матки, ассоциированная с дисплазией соединительной ткани (ДСТ), изначально определяющей не просто иной характер «подложки» для эпителиальной выстилки, но и иной характер эпителио-стромальных отношений. Дисплазия соединительной ткани рассматривается как генетически детерминированные или врожденные аномалии структуры (дефекты морфогенетических белков СТ, ферментов синтеза и распада внеклеточного вещества, многочисленных факторов роста, их рецепторов и антагонистов) и функции СТ различных органов и систем, характеризующиеся многообразием клинических проявлений с прогрессивным течением [5].

С ДСТ ассоциируется широкий спектр акушерско-гинекологической патологии в различных возрастных группах женщин – от гипоплазии половых органов, нарушений менструальной функции и бесплодия до истмико-цервикальной недостаточности, различных осложнений в родах, пролапса половых органов и варикозного расширения вен малого таза [6–10]. Патология экзоцервикса при сочетании ее с ДСТ изучена недостаточно, что и инициировало наше исследование, первые результаты которого представлены в настоящей работе.

Цель работы – выявить особенности проявлений неопухолевой патологии шейки матки и коморбидного фона при наличии системной недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено гинекологическое и общеклиническое обследование, включающее определение уровня половых гормонов, а также морфологическое изучение биоптатов ШМ у 95 женщин репродуктивного возраста, наблюдающихся в кабинете патологии ШМ. Из их числа 56 женщин с фенотипическими, в том числе висцеральными признаками ДСТ, документированными данными инструментальных методов исследования (УЗИ внутренних органов, эхокардиография) составили 1-ю группу, 39 пациенток без признаков ДСТ – вторую. Группы были сопоставимы по возрасту – средний возраст женщин $39,5 \pm 5,2$ и $36,3 \pm 5,8$ лет. Во всех случаях получено добровольное информированное согласие больных на использование в работе результатов их обследования в клинике.

Для морфологического исследования биопсийный материал подвергался стандартной проводке, серийные парафиновые срезы толщиной 4–5 мкм окрашивались гематоксилином и эозином. Световая ми-

кроскопия проводилась на микроскопе Nikon Eclipse Ni M570E (Япония).

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

У пациенток 1-й группы в большинстве случаев (75,0 %) имела место генерализованная ДСТ со стигматизацией 3 и более систем при наличии нескольких стигм со стороны каждой системы. Преобладала (82,1 %) стигматизация сердечно-сосудистой системы (пролапс митрального клапана, добавочные хорды левого желудочка, варикозная болезнь), органов зрения (48,2 %), костно-мышечной (75,0 %), и мочеполовой системы (67,8 %), среди стигм последней – нефроптоз (77,8 %) и пороки развития половых органов (66,7 %) – гипоплазия матки, седловидная матка, гипоплазия половых губ. Среди особенностей акушерско-гинекологического анамнеза в 1-й группе в 3,5 раза чаще имело место бесплодие (26,8 %, во 2-й – 7,7 %, $p_{1-2} = 0,0331$), чаще встречались осложнения беременности и родов: выкидыши – 26,8 % (2-я группа – 5,1 %, $p_{1-2} = 0,0014$); только в 1-й группе – слабость родовой деятельности (16,1 %) и истмико-цервикальная недостаточность (35,7 %); также у пациенток 1-й группы чаще имели место осложнения послеродового периода (субинволюция матки, лохиометра, раннее гипотоническое кровотечение) – 21,4 % (2-я группа – 2,5 %, $p_{1-2} = 0,0126$) и нарушения менструальной функции (гипо-, гипер- и альгодисменорея) – 39,3 % (2-я группа – 7,7 %, $p_{1-2} = 0,0007$).

Исследуемые группы были сопоставимы по частоте встречаемости половых инфекций (44,6 и 56,4 %), проявлений цервицита (46,4 и 38,5 %) и инфицированности HPV (62,3 и 58,9 %), но частота сочетанных инфекций преобладала у больных 2-й группы – по группам соответственно 8,9 и 25,6 % случаев, $p_{1-2} = 0,0435$.

Среди патологических изменений экзоцервикса (рис. 1) в зоне трансформации в 1-й группе преобладала дисплазия эпителия (ЦИН от I–II до III ст.) – 66,0 % (во 2-й группе – 12,8 %, $p_{1-2} = 0,0000$), во 2-й – лейкоплакия – 48,7 % (в 1-й – 19,6 %, $p_{1-2} = 0,0036$). В одном случае 1-й группы диагностирован инвазивный плоскоклеточный рак ШМ (HPV-). При отсутствии (на момент публикации) данных полного обследования больной случая интересен множественными стигмами ДСТ со стороны сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы, сохраняющимся на протяжении всей жизни дефицитом массы тела (индекс массы тела – 16,1) в сочетании с олигодисменореей, бесплодием и ранним климаксом, наличием хронической анемии и аутоиммунного тиреоидита (вероятно, в сочетании с аутоиммунным оофоритом), что, на наш взгляд, свидетельствует о генерализованной ДСТ с полисистемными проявлениями. В целом злокачественные новообразования отмечены в анамнезе только у больных 1-й группы – рак ШМ в описанном случае, еще в двух случаях – рак молочной железы. В ряде работ отмечается повышенная частота онкопатологии у больных с ДСТ, что может быть обусловлено общностью нарушенных в клетке сигнальных путей

при ДСТ и опухолях различных локализаций, нарушением эпителио-стромальных отношений и, прежде всего, изменением свойств экстрацеллюлярного матрикса, в частности, нарушением экспрессии адгезивных молекул, накоплением трансформирующего фактора роста бета, играющих важную роль в дифференцировке эпителия. В этом контексте обращает на себя

внимание высокая частота у больных 1-й группы отягощенного по онкопатологии семейного анамнеза – 53,5 % случаев (во 2-й группе – 12,8 %, $p_{1-2} = 0,0007$), в том числе по раку ШМ – 16,1 % случаев, что в 6,2 раза чаще, чем во 2-й группе (2,6 %), по раку молочной железы (14,3 % случаев, во 2-й группе – 2,6 %), по раку тела матки (8,9 % случаев, во 2-й группе – нет).

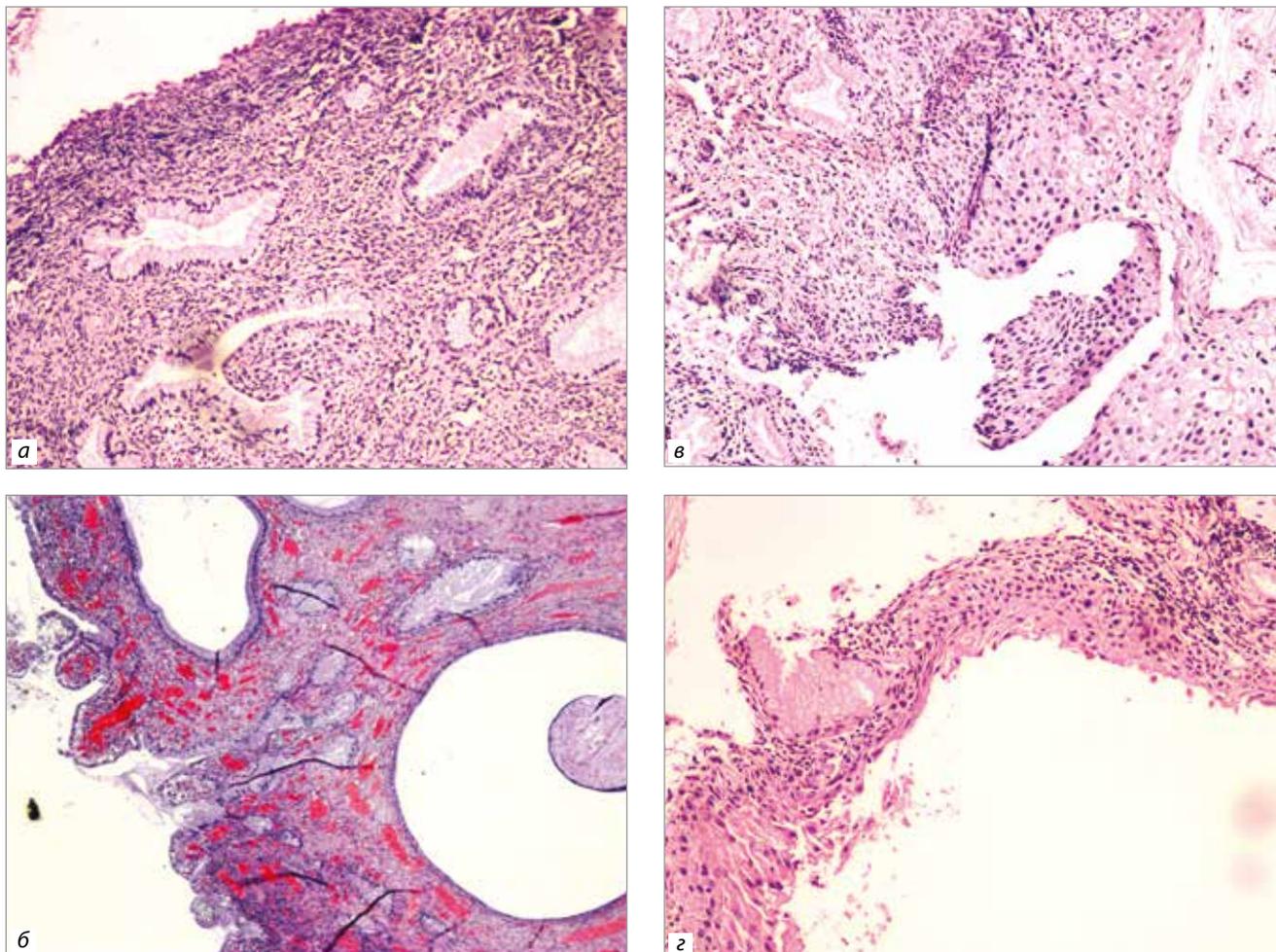


Рис. 1. Морфологические изменения в экзоцервиксе:

а – дисплазия эпителия желез (1-я группа); б – ангиоматоз, выраженное полнокровие сосудов, сосочковые разрастания эпителия, кистозная трансформация желез (1-я группа); в – ЦИН II (1-я группа); г – зона трансформации (2-я группа).

Окраска гематоксилином и эозином. а, в, г – х 10; б – х 4.

В исследуемых группах отмечены также разнонаправленные изменения гормонального статуса: у больных 1-й группы в 5,5 раза чаще встречалась гиперпролактинемия – 42,8 % случаев (во 2-й группе – 7,7 %, $p_{1-2} = 0,0001$), у пациенток 2-й группы – гиперандрогенемия (41,0 % случаев, в первой группе – 1,8 %, $p_{1-2} = 0,0000$), которая нередко (20,5 % случаев) сочеталась с избыточной массой тела и гиперэстрогемией; в целом гиперэстрогемия отмечена у 16 (41,0 %) больных 2-й группы и одной пациентки 1-й группы ($p_{1-2} = 0,0001$). Андрогены, как известно, стимулируют фибропластические реакции, увеличивают прочность и уменьшают растяжимость СТ. Эстрогены, напротив, способствуют преждевременному созреванию фибробластов и их ранней гибели, обуславливая продукцию легкорастворимого и растяжимого коллагена.

Коморбидный фон в обеих группах характеризовался высокой частотой эндокринопатий – по группам соответственно 50,0 и 38,4 % случаев, сопут-

ствующей патологии гепатопанкреатодуоденальной зоны – 35,7 и 20,5 % случаев; избыточная масса тела (предожирение и ожирение I–III степени) имела место по группам соответственно в 33,9 и 51,3 % случаев; только в 1-й группе отмечена высокая частота (51,7 %) хронической патологии мочевыделительной системы (пиелонефрит, мочекаменная болезнь, гломерулонефриты).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, патология ШМ у больных с ДСТ характеризуется рядом особенностей (преобладание гиперпролактинемии, высокая частота дисплазии эпителия в зоне трансформации, особенности акушерско-гинекологического анамнеза) и ассоциируется с иным коморбидным фоном, формирующим, вероятно, различный характер эпигеномных воздействий при наличии и отсутствии ДСТ, что требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мерабишвили В. М., Бахидзе Е. В., Лалианци Э. И., Урманчеева А. Ф., Красильников И. А. Распространенность гинекологического рака и выживаемость больных // *Вопр. онкологии*. 2014. № 3. С. 288–297.
2. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М. : МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, 2017. С. 250.
3. Наумова Л. А. Общепатологические аспекты атрофического поражения слизистой оболочки желудка: особенности клинических и структурно-функциональных проявлений различных морфогенетических вариантов атрофического процесса. М. : Высш. образование и наука, 2013. С. 176.
4. 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.
5. Кадурина Т. И., Горбунова В. Н. Дисплазия соединительной ткани : рук. для врачей. СПб. : Элби, 2009. 703 с.
6. Тышкевич О. С., Кравченко Е. Н. Дисплазия соединительной ткани – актуальная проблема современного акушерства : обзор литературы // *Мать и дитя в Кузбассе*. 2014. № 3 (58). С. 4–8.
7. Керемкулова Н. В., Серов В. Н., Никифоров Н. В., Торшин И. Ю., Громова О. А., Перетятко Л. П., Кузнецов Р. А. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на исходы беременности и родов: клинические аспекты, морфологические и иммуногистохимические особенности плаценты // *Земск. врач*. 2013. № 3 (20). С. 28–32.
8. Мозес В. Г., Мозес К. Б. Клинические проявления системного поражения соединительной ткани у женщин раннего репродуктивного возраста с варикозным расширением вен малого таза // *Бюл. сиб. медицины*. 2006. № 3. С. 87–90.
9. Гаспарян С. А., Афанасова Е. П., Стариченко Л. В. Дисплазия соединительной ткани как причина развития пролапса гениталий // *Журн. акушерства и женск. болезней*. 2009. № 5. С. 29–30.
10. Фролов А. Л., Кулаковский В. А., Никифоров М. В. Роль маркеров дисплазии соединительной ткани в развитии истмико-цервикальной недостаточности при беременности // *Мать и дитя в Кузбассе*. 2014. № 3 (58). С. 54–56.

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.

Ибадова Улвия Маилловна – аспирант, Сургутский государственный университет; e-mail: ulvanochka@mail.ru.

ABOUT THE AUTHORS

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

Ibadova Ulviya Mailovna – Postgraduate, Surgut State University; e-mail: ulvanochka@mail.ru.

ВЛИЯНИЕ ДИСБАЛАНСА НЕЙРОТРАНСМИССИИ ДОФАМИНА НА СУРФАКТАНТНУЮ СИСТЕМУ ЛЕГКИХ

М. Р. Тимофеева, С. А. Лукина

Проведено исследование метаболизма легочного сурфактанта на крысах-самцах с многократным введением в боковую желудочек мозга допамина и системным введением галоперидола. Установлено, что дисфункция дофаминергической системы вызывает ухудшение поверхностной активности выстилающего комплекса альвеол с разнонаправленными изменениями фосфолипидов сурфактанта. Церебровентрикулярное введение допамина сопровождалось повышением фосфолипидов за счет лизофосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, а селективная блокада D₂-рецепторов – уменьшением фосфолипидов, фосфатидилхолина и накоплением лизофосфатидилхолина в условиях активации фосфолипазного гидролиза и интенсификации перекисного окисления липидов в легочной ткани. Результаты свидетельствуют о формировании сурфактантопатии при дисбалансе нейротрансмиссии дофамина.

Ключевые слова: дофамин, галоперидол, сурфактант, перекисное окисление липидов.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальной проблемой современной нейропатологии является неуклонный рост в структуре заболеваемости нейродегенеративной патологии и нервно-психических расстройств, основным звеном патогенеза которых является нарушение нейротрансмиссии дофамина. В частности, значительная часть пула нигростриатных нейронов претерпевает дегенерацию при болезни Паркинсона [1]. Субкортикальная гиперактивность дофаминергической системы в области D₂-рецепторов обуславливает возникновение шизоаффективных расстройств, которые корректируются нейрореплетиками [2]. Считается, что антипсихотическое действие одного из них – галоперидола, связано с блокадой дофаминовых рецепторов лимбических структур мозга, тогда как двигательные проявления экстрапирамидной недостаточности обусловлены ингибированием D₂-рецепторов нигростриатных нейронов.

Особенностью организации дофаминергической системы является тот факт, что на нейрхимическом уровне она обеспечивает тесное взаимодействие между структурами «моторной» и «лимбической» систем мозга, опосредованное действием дофамина как нейромедиатора нигростриатного и мезокортиколимбического тракта [3]. Действие дофамина реализуется через метаболитные рецепторы D₁- и D₂-типа, которые широко представлены с дифференцированной плотностью распределения на структурах неокортекса, стриатума, черной субстанции, гипоталамуса, гиппокамп, таламуса, амигдалы [4–6]. Использование методов иммуногистохимии позволило установить экспрессию D₁- и D₂-дофаминовых рецепторов в респираторном тракте, в том числе на альвеолоцитах I типа, афферентных волокнах блуждающего нерва, макрофагах [7–8]. В гладких мышцах дыхательных путей и симпатических сплетениях

DOPAMINE NEUROTRANSMISSION DISBALANCE INFLUENCE ON LUNGS SURFACTANT SYSTEM

M. R. Timofeeva, S. A. Lukina

The research of the pulmonary surfactant metabolism in male rats with repeated administration of dopamine into the lateral ventricle and systemic administration of haloperidol has been made. It has been established that the dysfunction of the dopaminergic system causes a decrement of the surface activity of the lining complex of the alveoles with multidirectional changes in the phospholipids of the surfactant. Cerebroventricular dopamine administration has been accompanied by an increase in phospholipids due to lysophosphatidylcholine, phosphatidylethanolamine and the selective blockade of D₂ receptors by the reduction of phospholipids, phosphatidylcholine and accumulation of lysophosphatidylcholine under conditions of the activation of phospholipase hydrolysis and the intensification of lipid acidification in lung tissue. The results indicate the formation of surfactantopathy in the imbalance of neurotransmission of dopamine.

Keywords: dopamine, haloperidol, surfactant, lipid acidification.

легочной артерии преимущественно локализованы D_2 -рецепторы, D_1 -, D_2 -, D_4 - и D_5 -подтипы рецепторов участвуют в модуляции реакций тонуса легочной артерии [9].

Как известно, дисбаланс активности D_1 - и D_2 -рецепторов при болезни Паркинсона сопровождается не только локомоторными расстройствами, но и выступает причиной нарушений когнитивных функций и механизмов нейроэндокринной регуляции, что проявляется изменениями в системе внешнего дыхания [10]. Имеющиеся экспериментальные данные также свидетельствуют об участии дофаминергических механизмов в деятельности паттерноформирующих структур дыхательного центра и нарушении респираторного ритмогенеза при дисфункции дофаминергической системы [11–12]. В многочисленных работах показано, что наряду с нарушением регуляции дыхания эффективность вентиляции во многом определяется состоянием легочного сурфактанта. Наряду с выполнением антиателектатической функции сурфактант участвует в диффузии газов через аэрогематический барьер, регулирует процессы трансудации жидкости и скорость испарения воды с границы раздела фаз, обладает защитными, антирадикальными и иммуномодулирующими свойствами. Особый интерес к сурфактанту обусловлен определением его значения в патогенезе ателектаза легкого, пневмонии, туберкулеза, отека легких, острого респираторного дистресс-синдрома [13–15]. Доказано развитие сурфактантопатии в условиях дисфункции лимбико-диэнцефальных структур и черной субстанции мозга [16]. Раскрытие роли нейротрансмиссии дофамина в патогенезе расстройств легочного сурфактанта имеет решающее значение как для формирования современных представлений о системных механизмах развития дизрегуляторных пневмопатий, так и для разработки новых терапевтических подходов к коррекции дыхательной недостаточности в генезе заболеваний, обусловленных дисфункцией дофаминергической системы.

Цель работы – оценка метаболизма липидов сурфактанта при моделировании дисбаланса нейротрансмиссии дофамина посредством церебровентрикулярного введения допамина и системного введения галоперидола.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования выполнены на нелинейных крысах-самцах в соответствии с международным этическим кодексом, изложенным в Директиве 63/2010/EU Европейского парламента. Наркотизированным животным первой группы ($n = 9$) в ходе операции вживляли канюли в боковой желудочек мозга по стереотаксическим координатам атласа мозга крыс G. Paxinos и соавт. (1998): $P = 0,8$; $L = 1,5$; $V = 3,6$. Микроинъекции свежеприготовленного раствора допамина (Doramine, Биохимик, Россия) в дозе $1,6 \text{ мкМ}$ в 5 мкл изотонического раствора натрия хлорида выполняли через день в течение трех недель с помощью автоматического пипеточного дозатора со скоростью 1 мкл/мин . При введении дофаминомиметика крыс тестировали по методике «открытое поле» в динамике эксперимента. Контролем служили ложнопериорированные крысы, которым церебровентрикулярно вводили

эквивалентный объем изотонического раствора хлорида натрия ($n = 11$). После выполнения экспериментов проводили гистологический контроль локализации канюль.

Двигательная активность опытных крыс, тестируемых в «открытом поле», изменялась разнонаправлено: число спонтанных локомоций увеличивалось в течение первых двух недель экспериментального периода ($p < 0,01$) при дальнейшем угнетении поведенческой активности ($p < 0,01$), что мы расценивали как проявление дисфункции дофаминергической системы мозга.

Во второй группе ($n = 14$) крысам вводили раствор галоперидола (Гедеон Рихтер, Венгрия), селективного блокатора дофаминовых D_2 -рецепторов: $0,5 \text{ мг/кг}$, ежедневно, внутривентрикулярно, в течение двух недель. Экспериментальных животных тестировали через час после введения нейролептика, оценивая длительность нахождения крысы в статическом положении с удержанием передних лап на горизонтальной перекладине. Тестирование показало, что при введении галоперидола у крыс развивалась мышечная ригидность: средняя продолжительность нейролептической катаlepsии составила в 1-е сутки $55 \pm 7 \text{ сек}$, на 7-е сутки – $210 \pm 10 \text{ сек}$ и 14-е сутки – $260 \pm 8 \text{ сек}$. Контрольным животным ($n = 12$) вводили внутривентрикулярно $0,9 \%$ -й раствор натрия хлорида. В группах контроля изменений локомоторной активности у животных не наблюдали.

После окончания экспериментальных воздействий получали бронхоальвеолярные смывы, промывая легкие изотоническим раствором натрия хлорида, и биофизическим методом Вильгельми – Лэнгмюра определяли поверхностную активность монослоя сурфактанта в цикле сжатия-растяжения пленки по минимальному и максимальному поверхностному натяжению с расчетом индекса стабильности альвеол по J. Clements [13]. Метаболизм липидов сурфактанта оценивали по содержанию фосфолипидов и холестерина в смывах [17], фракционной составу липидов [18], активности фосфолипазы [19]. Липиды экстрагировали смесью Блора с последующей ее отгонкой для выделения общих фосфолипидов или реактивом Фолча для анализа их фракций. Фракционирование фосфолипидов проводили методом тонкослойной хроматографии в стеклянных камерах в системе растворителей: хлороформ – метанол – уксусная кислота – вода ($60:50:1:4$) на пластинах с УФ-индикатором (Merck, Германия). Хроматограммы проявляли парами кристаллического йода в эксикаторе и далее выполняли их сканирование на денситометре «Сорбфил» (Россия). Обработку денситограмм проводили на базе программного обеспечения «Sorbfil TLC Video-densitometer». Количество холестерина определяли энзиматическим колориметрическим методом (диагностикум Холестерин-11/21/31-Витал, СПб). Об интенсивности свободнорадикальных процессов судили по содержанию малонового диальдегида (МДА, диагностикум ТБК АГАТ, «Агат-Мед», Москва) и активности каталазы в легочной ткани [20]. Статистический анализ выполнен на основе программы SPSS 19 [21]. Характер распределения данных оценивали по критерию Шапиро – Уилка. Сравнение параметров проводили непараметрическим критерием U Манна – Уитни. Взаимосвязь

между показателями устанавливали ранговым коэффициентом корреляции Спирмена (r_s). Результаты представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартиля (Median, Q_1-Q_3). Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования показали, что при многократном введении допамина в боковой желудочек мозга в составе сурфактанта увеличилось количество общих фосфолипидов ($p = 0,03$), а содержание холестерина уменьшилось ($p = 0,03$), (см. таблицу 1).

Таблица 1

Показатели сурфактантной системы, про- и антиоксидантной активности легких при дисфункции дофаминергической системы

Показатели	Введение допамина в боковой желудочек мозга		Системное введение галоперидола		
	Контроль (n = 11) Median (Q_1-Q_3)	Опыт (n = 9) Median (Q_1-Q_3)	Контроль (n = 12) Median (Q_1-Q_3)	Опыт (n = 14) Median (Q_1-Q_3)	
Фосфолипиды, мкмоль/г	161,04 (138,5–175,1)	204,84 (169,5–227,3)*	156,0 (150,3–171,3)	59,48 (37,1–83,4)**	
Фракции альвеолярных фосфолипидов	ФХ, мкмоль/г	77,62 (70,3–88,1)	47,72 (45,8–68,2)*	77,96 (73,3–82,9)	3,71 (3,4–3,96)**
	ЛизоФХ, мкмоль/г	2,70 (1,97–3,13)	13,72 (12,6–14,8)**	2,73 (2,04–3,13)	35,50 (29,6–36,7)**
	Сф, мкмоль/г	16,96 (10,5–17,7)	6,76 (6,2–9,4)**	16,38 (10,9–17,2)	5,32 (5,30–9,10)**
	ФЭА, мкмоль/г	16,62 (14,1–20,61)	31,13 (29,0–40,5)*	16,15 (14,0–21,8)	1,77 (1,2–2,96)**
	ФС, мкмоль/г	13,73 (9,6–14,8)	24,78 (21,5–25,4)**	13,26 (12,5–14,04)	3,46 (3,4–3,6)**
	ФИ, мкмоль/г	17,77 (16,5–19,7)	43,01 (33,1–43,3)**	17,94 (17,7–0,3)	10,02 (9,9–10,1)**
	ФК, мкмоль/г	5,57 (5,4–5,7)	22,94 (18,8–27,0)**	5,38 (5,3–5,7)	0,77 (0,6–0,9)**
ПН минимальное, мН/м	17,0 (16,9–17,60)	18,50 (18,0–18,70)*	17,41 (16,0–18,60)	18,50 (18,1–21,0)*	
Индекс стабильности, усл. ед.	0,70 (0,68–0,72)	0,60 (0,57–0,61)**	0,71 (0,65–0,75)	0,61 (0,55–0,64)*	
Фосфолипаза, ед.	29,42 (28,5–31,9)	36,02 (32,4–39,3)	32,60 (30,2–35,4)	67,74 (66,6–98,4)**	
Каталаза, мМ/мин/сух. ост.	11,90 (9,5–12,5)	8,62 (7,9–10,7)	9,98 (7,7–12,5)	10,46 (3,2–13,1)	
МДА, мкмоль/сух. ост.	0,22 (0,17–0,26)	0,03 (0,01–0,04)**	0,19 (0,15–0,24)	0,44 (0,4–0,5)**	

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – по сравнению с контролем; ПН – поверхностное натяжение; ФХ – фосфатидилхолин; лизоФХ – лизофосфатидилхолин; Сф – сфингомиелин; ФЭА – фосфатидилэтаноламин; ФС – фосфатидилсерин; ФИ – фосфатидилинозитол; ФК – фосфатидная кислота.

Дисбаланс липидов проявился как в повышении индекса фосфолипиды/холестерин ($p = 0,03$), так и в изменении состава альвеолярных фосфолипидов. Фракционный дисбаланс характеризовался прежде всего уменьшением основной поверхностно-активной фракции фосфатидилхолина ($p = 0,016$) и увеличением фракции лизофосфатидилхолина ($p = 0,001$), обладающего детергентными свойствами. Кроме

того, возросло содержание фосфатидилэтаноламина ($p = 0,015$) – фракции с низкой поверхностной активностью, и минорных фракций: фосфатидилсерина ($p = 0,002$) и фосфатидилинозитола ($p = 0,002$). Повысилась содержание фосфатидной кислоты ($p = 0,001$), выступающей предшественником фосфолипидов. Результатом дисбаланса фосфолипидов явилось ухудшение поверхностноактивных свойств сурфактанта,

о чем свидетельствовало увеличение минимального поверхностного натяжения ($p = 0,03$), уменьшение максимального поверхностного натяжения ($p = 0,013$) бронхо-альвеолярных смывов и понижение индекса стабильности альвеол ($p = 0,001$). Вместе с тем сохранилась направленность и сила корреляционной связи индекса стабильности и фосфатидилхолина сурфактанта ($r_s = 0,83$; $p < 0,05$), уменьшилась интенсивность процессов перекисного окисления липидов ($p = 0,01$).

Было установлено, что селективная блокада центральных и периферических дофаминовых D_2 -рецепторов под действием галоперидола сопровождалась уменьшением содержания общих фосфолипидов ($p = 0,001$) и холестерина ($p = 0,001$) в составе сурфактанта в условиях высокой активности ферментов фосфолипазного гидролиза ($p = 0,001$). Среди фосфолипидных фракций наиболее значительные изменения коснулись фосфатидилхолина и лизофосфатидилхолина. Дисбаланс фосфолипидов в условиях введения галоперидола проявился не только в уменьшении фосфатидилхолина ($p = 0,004$) и в повышении лизофосфатидилхолина ($p = 0,004$), но и в снижении фракции сфингомиелина ($p = 0,003$), фосфатидилэтаноламина ($p = 0,004$), фосфатидилсерина ($p = 0,003$), фосфатидинозитола ($p = 0,006$), фосфатидной кислоты ($p = 0,004$). Известно, что фосфатидилсерин, фосфатидилэтаноламин и фосфатидилхолин связаны ферментативными превращениями, поэтому истощение их пула может быть следствием синтеза фосфатидилхолина в альвеолоцитах II типа по пути метилирования фосфатидилэтаноламина, чем, вероятно, объясняется обеднение сурфактанта этой фракцией и косвенно подтверждается наличием сильной корреляционной связи фосфатидилэтаноламина и фосфатидилхолина ($r_s = 0,85$; $p < 0,01$). Была выявлена зависимость качественного состава липидов сурфактанта от интенсификации процессов ПОЛ ($p = 0,004$), о чем свидетельствовала сильная прямая корреляционная связь между МДА и фракцией лизофосфатидилхолина ($r_s = 0,86$; $p < 0,05$). Фракционный дисбаланс сопровождался инверсией коэффициента ФХ/лизоФХ ($p = 0,004$) и коэффициента ФХ/Сф ($p = 0,004$) в условиях детергентного действия лизосоединений на монослой. В связи с уменьшением количества и перераспределением фракций фосфолипидов поверхностноактивные свойства сурфактанта ухудшились. Так, повысилось статическое поверхностное натяжение бронхоальвеолярных смывов ($p = 0,008$) и увеличилось минимальное поверхностное натяжение ($p = 0,03$). Индекс стабильности альвеол снизился ($p = 0,015$) при формировании сильной положительной корреляционной

связи между фракциями с низкой поверхностной активностью – фосфатидилэтаноламина и сфингомиелина ($r_s = 0,95$; $p < 0,01$).

Выявленные дизрегуляторные расстройства метаболизма сурфактанта при церебровентрикулярном введении допамина как агониста дофаминовых рецепторов и их эндогенного лиганда могут быть обусловлены изменением активности метаболитных рецепторов D_1 - и D_2 -типа, локализованных на лимбико-диэнцефальных и стволовых структурах мозга, включенных в иерархическую систему регуляции сурфактанта. По-видимому, в условиях дисбаланса нейротрансмиссии допамина формирование новых клеточных ансамблей изменяет характер эффекторных нейрогуморальных влияний на легочную ткань с последующей перестройкой метаболизма липидов сурфактанта. Под действием галоперидола в условиях блокады центральных и периферических дофаминовых D_2 -рецепторов уменьшается плотность дофаминсинтезирующих нейронов в черной субстанции, снижается активность тирозингидроксилазы – фермента, лимитирующего скорость синтеза L-ДОФА [22], происходит блокада D_2 -ауторецепторов на нигральных нейронах, блокада постсинаптических D_2 -рецепторов стриатума [2], а также блокада периферических рецепторов в легочной ткани, что и приводит к дизрегуляторным расстройствам метаболизма сурфактанта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что дисфункция дофаминергической системы, моделируемая посредством многократного церебровентрикулярного введения допамина и системного введения галоперидола, сопровождается дизрегуляторными расстройствами метаболизма сурфактанта. Нарушение нейротрансмиссии допамина в условиях введения допамина привело к повышению количества фосфолипидов за счет лизофосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидной кислоты при уменьшении фосфатидилхолина, а при селективной блокаде D_2 -рецепторов галоперидолом – к уменьшению продукции фосфолипидов за счет фосфатидилхолина, сфингомиелина, фосфатидилэтаноламина и повышению лизофосфатидилхолина на фоне активации фосфолипазного гидролиза и перекисного окисления липидов. Таким образом, дисбаланс нейротрансмиссии допамина сопровождается развитием дизрегуляторной пневмопатии с ухудшением поверхностно-активных свойств выстилающего комплекса альвеол и нарушением метаболизма липидов легочного сурфактанта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dickson D. W. Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology // Cold Spring Harb Perspect Med. 2012. Vol. 2. № 8. pii: a009258.
2. Cazorla M., de Carvalho F. D., Chohan M. O., Shegda M., Chuhma N., Rayport S., Ahmari S. E., Moore H., Kellendonk C. Dopamine D2-receptors regulate the anatomical and functional balance of basal ganglia circuitry // Neuron. 2014. Vol. 81. № 1. P. 153–164.
3. Базян А. С. Мотивационные и эмоциональные состояния: структурные, системные, нейрохимические, молекулярные и клеточные механизмы // Успехи физиолог. наук. 2016. Т. 47. № 1. С. 15–33.
4. Барышполец В. В., Федотова Ю. О., Сапронов Н. С. Структурно-функциональная организация дофаминергической системы головного мозга // Эксперимент. и клинич. фармакология. 2009. Т. 72. № 3. С. 44–49.

5. Альперина Е. Л. Вклад дофаминергической системы в механизмы иммуномодуляции // Успехи физиолог. наук. 2014. Т. 45. № 3. С. 45–56.
6. Missale C., Nash S. R., Robinson S. W., Jaber M., Caron M. G. Dopamine receptors: from structure to function // *Physiol Rev.* 1998. Vol. 78. № 1. P. 189–225.
7. Helms M. N., Self J., Bao H. F., Job L. C., Jain L., Eaton D. C. Dopamine activates amiloride-sensitive sodium channels in alveolar type I cells in lung slice preparations // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2006. Vol. 291. № 4. P. 610–618.
8. Amenta F., Ricci A., Tayebati S. K., Zaccheo D. The peripheral dopaminergic system: morphological analysis, functional and clinical applications // *Ital J Anat Embryol.* 2002. Vol. 107. № 3. P. 145–167.
9. Mizuta K., Zhang Y., Xu D., Masaki E., Panettieri R. A. Jr., Emala C. W. The dopamine D(2) receptor is expressed and sensitizes adenylyl cyclase activity in airway smooth muscle // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2012. Vol. 302. № 3. P. 316–324.
10. Левин О. С., Федорова Н. В. Болезнь Паркинсона. М.: МедПрессИнформ, 2012. С. 352.
11. Jiao Y. G., Li G. C., Chen J. P., Wu Z. H., Zhang H. T. Dopamine receptor 1 modulates the discharge activities of inspiratory and biphasic expiratory neurons via cAMP-dependent pathways // *Cell Mol Neurobiol.* 2013. Vol. 33. № 2. P. 155–160.
12. Tsuchiya N., Iwase M., Izumizaki M., Homma I. Dopaminergic modulation of exercise hyperpnoea via D2 receptors in mice // *Exp Physiol.* 2012. Vol. 97. № 2. P. 228–238.
13. Лукина С. А., Тимофеева М. Р., Волкова Е. В., Трушников Р. В. Использование биофизического метода в комплексной оценке сурфактантной системы легких // На стыке наук. Физико-химич. сер.: материалы II междунар. науч. интернет-конф. Казань, 2014. Т. 2. С. 26–28.
14. Lopez-Rodriguez E., Pérez-Gil J. Structure-function relationships in pulmonary surfactant membranes: from biophysics to therapy // *Biochim Biophys Acta.* 2014. Vol. 1838. № 6. P. 1568–1585.
15. Whitsett J. A., Wert S. E., Weaver T. E. Diseases of pulmonary surfactant homeostasis // *Annu Rev Pathol.* 2015. Vol. 10. P. 371–393.
16. Lukina S. A., Timofeeva M. R. Metabolic functions of the lungs on activation of the substantia nigra and in conditions of gabaergic mediation in amygdalar and brainstem brain structures // *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2015. Vol. 45. № 7. P. 789–794.
17. Комаров Ф. И., Коровкин Б. В., Меньшиков В. В. Биохимические исследования в клинике. Л.: Медицина, 1981. С. 407.
18. Bhawani S. A., Sulaiman O., Hashim R., Mohamad Ibrahim M. N. Thin-layer chromatographic analysis of steroids: a review // *Tropical J of Pharmaceutical Research.* 2010. Vol. 9. № 3. P. 301–313.
19. Тужилин С. А., Салуэнья А. И. Метод определения фосфолипазы А в сыворотке крови // Лаборатор. дело. 1975. № 6. С. 334–335.
20. Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г., Токарев В. Е. Метод определения активности каталазы // Лаборатор. дело. 1988. № 1. С. 16–18.
21. Наследов А. IBM SPSS Statistics 20 и AMOS: профессиональный статистический анализ данных. СПб.: Питер, 2013. С. 416.
22. Воронков Д. Н., Худоевков Р. М., Доведова Е. Л. Изменения нейроглиального взаимодействия в nigrostriатных структурах мозга при моделировании дисфункции дофаминовой системы // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2013. Т. 113. № 7. С. 47–51.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тимофеева Марина Рудольфовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии и иммунологии, Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России; e-mail: martim18@yandex.ru.

Лукина Светлана Александровна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической физиологии и иммунологии, Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России; e-mail: saluk@mail.ru.

ABOUT THE AUTHORS

Timofeeva Marina Rudolfovna – PhD (Medicine), Associate Professor, Pathological Physiology and Immunology Department, Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia; e-mail: martim18@yandex.ru.

Lukina Svetlana Aleksandrovna – Doctor of Science (Medicine), Associate Professor, Professor of Pathological Physiology and Immunology Department, Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia; e-mail: saluk@mail.ru.

ИССЛЕДОВАНИЕ МУТАГЕННОГО ПОТЕНЦИАЛА РНК-СОДЕРЖАЩЕГО ПРЕПАРАТА RN-13 В ТЕСТЕ ЭЙМСА

З. Т. Шульгау, Т. Н. Криворучко, О. В. Толмачева, Ш. Д. Сергазы, Б. А. Сагиндыкова, А. Е. Гуляев

Целью исследования явилась апробация мутагенных свойств РНК-содержащего препарата RN-13 в тесте на индукцию генных мутаций (тест Эймса) на четырех штаммах *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537. Ни для одного штамма *Salmonella typhimurium* не обнаружено статистически значимого дозозависимого увеличения числа колоний ревертантов в присутствии исследуемого препарата в изученном диапазоне доз от 4,0 до 40,0 мг/мл относительно базового уровня спонтанных мутаций. РНК-содержащий препарат RN-13 в исследованном диапазоне доз в отношении штаммов TA98, TA100, TA1535, TA1537 *Salmonella typhimurium* мутагенной активностью не обладает.

Ключевые слова: RN-13, РНК-препарат, тест Эймса, мутагенные свойства.

ВВЕДЕНИЕ

Разработка биологически активных субстанций на основе олигонуклеотидов ведется в последние несколько лет довольно интенсивно. Открытие микроРНК (англ. miRNAs, microribonucleic acid) в качестве важных регулирующих агентов для экспрессии генов расширило терапевтические возможности для исследования олигонуклеотидов. Существуют сведения о возможности влияния miRNAs на течение возраст-ассоциированных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые и нейродегенеративные заболевания [1–2]. Сформировалась целая область экспериментальной терапии на основе РНК-препаратов, что является предметом нескольких трансляционных исследований [3–5].

Основную массу РНК-препаратов составляют различные варианты микроРНК (mRNAs), получаемых методами РНК-интерференции и составляющих перспективный класс регуляторных молекул, однако определенное значение среди РНК-содержащих субстанций сохраняют и РНК-препараты – «нативные органопрпараты». В качестве типичного примера можно назвать биологически активные

субстанции, известные как экстракты РНК. Биологически активные субстанции на основе РНК в настоящее время благодаря своему уникальному спектру действия широко применяются в качестве биологически активных добавок (БАД). Разнообразное влияние различных видов РНК на отдельные системы отражено в большом количестве данных литературы об использовании нуклеотидов РНК в условиях, когда они являются парамедицинскими препаратами, например, косметическими, гомеопатическими средствами или БАД [6]. В то же время в последние годы начались интенсивные исследования возможности использования РНК в качестве лекарственных средств [7–8].

Следует указать, что ранее РНК-содержащие субстанции в виде органопрепаратов достаточно широко использовались в комплексной терапии различных возраст-ассоциированных болезней. Так, существует целая комбинация парамедицинских препаратов под условным названием «Regeneresen», которые содержат в качестве действующего вещества органоспецифичные РНК из органов молодых телят и РНК из

STUDY OF MUTAGENIC POTENTIAL OF RNA-CONTAINING DRUG RN-13 IN AMES TEST

Z. T. Shulgau, T. N. Krivoruchko, O. V. Tolmacheva, Sh. D. Sergazy, B. A. Sagindykova, A. E. Gulyaev

The mutagenic properties of the RNA-containing drug RN-13 were studied in the gene mutation induction test (Ames test) on four strains of *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537. No statistically significant dose-dependent increase in the number of revertant colonies was observed for any strain of *Salmonella typhimurium* in the presence of the study drug in the studied range of doses from 4.0 to 40.0 mg/ml relative to the baseline level of spontaneous mutations. RNA-containing drug RN-13 in the studied dose range for strains TA98, TA100, TA1535, TA1537 *Salmonella typhimurium* does not have mutagenic activity.

Keywords: RN-13, RNA-containing drugs, Ames test, mutagenic properties.

дрожжей. Более 50 лет назад профессор Dycerhoff начал заниматься в Германии разработкой концепции лечения хронических и дегенеративных заболеваний, основанного на принципе регенерации [6]. Из клеток органов молодых телят он выделил РНК, которые после очистки, стабилизации и стерилизации использовались в лечении хронических и дегенеративных заболеваний в контексте натуропатической медицины последние 60 лет.

Многочисленные описания положительного клинического эффекта препаратов «Regeneresen» содержатся в описаниях германских клиник. Во всех случаях констатируется наличие у РНК-содержащих субстанций способности стимулировать регенеративные процессы при различных, в том числе и возраст-ассоциированных патологических состояниях. Так, в рамках клинических исследований РНК-содержащих препаратов было установлено статистически значимое подавление хронических иммуно-воспалительных реакций, типичных в течение процесса старения организма [6].

Таким образом, известные к настоящему времени свойства РНК в биодобавках послужили толчком к проведению исследований с целью выявления их лечебных свойств и создания на их основе эффективных лекарственных средств. Между тем при активном использовании РНК-препаратов не исключена возможность развития мутагенного эффекта и степень риска должна быть оценена, чему собственно и посвящена настоящая работа.

Цель работы – апробировать мутагенные свойства РНК-содержащего препарата RN-13 в тесте на индукцию генных мутаций (тест Эймса) на четырех штаммах *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования явился РНК-содержащий препарат RN-13 (Dycerhoff Pharma GmbH&Co. KG, Cologne, Germany), который помимо РНК дрожжей содержит РНК крупного рогатого скота из следующих органов: сосудистая стенка, кора головного мозга, сердце, гипофиз, гипоталамус, печень, селезенка, кора надпочечников, почки, яичники, плацента, семенники, таламус. Одна ампула препарата RN-13 объемом 5 мл содержит 6,3 мг натриевой соли рибонуклеиновой кислоты телят и дрожжей.

Оценка мутагенных свойств РНК-содержащего препарата RN-13 осуществлена в тесте Эймса на *Salmonella typhimurium* в микропланшетном формате (набор Ames MPF™ Penta I, Xenometrix, Switzerland) [9–13]. Штаммы бактерий, входящие в набор, соответствуют требованиям руководства по оценке химических соединений OECD 471.

Для оценки мутагенности в тесте Эймса использовали штаммы бактерий *Salmonella typhimurium*, в гистидиновый оперон которых внесены точковые мутации, ведущие к нарушению синтеза гистидина, и неспособности бактерий к росту на среде, не содержащей гистидин. Индукция в результате мутагенного воздействия обратных мутаций по типу замены пар оснований или сдвига рамки считывания в гене His этих тестерных штаммов приводит к реверсии прототрофности бактерий по этим аминокислотам и способности к росту на безгистидиновой среде. Тестерные штаммы подвергали воздействию различ-

ных концентраций исследуемых образцов и выращивали на среде, не содержащей гистидин. Мутагенный потенциал оценивали по индукции ревертантов от ауксотрофности по гистидину к прототрофности, способных к выживанию и росту на безгистидиновой среде. Штаммы *Salmonella typhimurium* TA100, TA1535 позволяют регистрировать индукцию мутаций по типу замены пар оснований, штаммы *Salmonella typhimurium* TA98 и TA1537 – мутаций по типу сдвига рамки считывания [9–13].

Около 107 бактерий *Salmonella typhimurium* подвергали воздействию тестируемого образца в 6 концентрациях (а также воздействию позитивного и негативного контролей) в течение 90 мин (время, достаточное для прохождения двух клеточных делений) в среде, содержащей гистидин. Через 90 мин экспонированные культуры разводили в рН-индикаторной среде, не содержащей гистидин, и разливали по 48 лункам 384-луночной микротитровальной планшеты. В течение двух дней бактерии, претерпевшие реверсию к прототрофности по этим аминокислотам, формировали колонии. Продукты метаболизма бактерий снижали значение рН-индикаторной среды, что приводило к изменению ее цвета в лунках. Для каждой концентрации тестируемого образца проводился подсчет количества лунок с ревертантными колониями, полученные показатели сравнивались с показателем для негативного (растворитель) контроля. Для статистической обработки данных каждая концентрация исследовалась в трех повторностях. Диапазон исследованных доз РНК-содержащего препарата RN-13 составил от 4,0 мг/мл до 40 мг/мл (4, 8, 10, 20, 30 и 40 мг/мл).

Расчеты производили с помощью таблицы калькуляций Excel (Ames_Calculation_Sheet_Ver2_03.xls). Рассчитывали следующие параметры: «среднее число позитивных лунок на концентрацию», которое составляет среднее значение числа позитивных лунок от трех повторностей на одну тестируемую концентрацию; «стандартное отклонение показателя числа позитивных лунок на концентрацию», которое представляет стандартное отклонение среднего значения числа позитивных лунок на тестируемую концентрацию; «кратность превышения относительно нулевой линии», которое определяется как отношение среднего значения числа позитивных лунок на тестируемую концентрацию к нулевой линии негативного (растворитель) контроля. Нулевая линия вычисляется сложением среднего значения числа позитивных лунок для негативного контроля и значения стандартного отклонения. Как правило, кратность превышения числа ревертантов относительно нулевой линии менее чем 2,0 не рассматривается как позитивный эффект, поскольку различия не считаются достоверными. Образец, для которого выявлена концентрационная зависимость эффекта или кратность превышения относительно нулевой линии более чем 2,0, классифицируется как мутаген. T-test Стьюдента (односторонний, непарный) использован для определения статистически значимых различий при уровне $p = 0,05$.

Увеличение количества ревертантных колоний под действием тестируемого образца по сравнению с негативным контролем свидетельствует о том, что образец проявляет мутагенную активность в тесте Ames MPF™ Penta I.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Диапазон исследованных доз РНК-содержащего препарата RN-13 составил от 4,0 до 40,0 мг/мл (4; 8; 10; 20; 30 и 40 мг/мл). Результаты исследования мутаген-

ных свойств РНК-содержащего препарата RN-13 в тесте Эймса в отношении *Salmonella typhimurium* TA98 представлены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты исследования мутагенных свойств РНК-содержащего препарата RN-13 в тесте Эймса в отношении *Salmonella typhimurium* TA98

Концентрация РНК-содержащей субстанции RN-13, мг/мл	Число повторностей, n	Среднее количество позитивных лунок, m	Стандартное отклонение показателя числа позитивных лунок, SD	Нулевая линия	Кратность превышения (нулевой линии)	t-test, р-значение (непарный, односторонний)
0	6	6,33	1,03	7,37		
4	3	7,00	2,00		0,95	0,2582
8	3	5,67	0,58		0,77	0,1712
10	3	5,67	1,53		0,77	0,2281
20	3	7,00	1,00		0,95	0,1938
30	3	5,00	4,00		0,68	0,2206
40	3	7,33	1,53		1,00	0,1377
Позитивный контроль (2-нитрофлюорен)	3	48,00	0,00			

Из представленных результатов видно, что РНК-содержащий препарат RN-13 в исследуемом диапазоне доз не способствует увеличению числа колоний ревертантов относительно базового уровня спонтанных мутаций. Среднее количество позитивных лунок не отличается от аналогичного значения в негативном контроле. Кратность превышения относительно нулевой линии в иссле-

дуемом диапазоне доз РНК-содержащего препарата RN-13 составляет менее 2,0, поэтому различия не считаются статистически значимыми (уровень значимости $p > 0,05$).

Результаты исследования мутагенных свойств РНК-содержащего препарата RN-13 в тесте Эймса в отношении *Salmonella typhimurium* TA100 представлены в табл. 2.

Таблица 2

Результаты исследования мутагенных свойств РНК-содержащего препарата RN-13 в тесте Эймса в отношении *Salmonella typhimurium* TA100

Концентрация РНК-содержащей субстанции RN-13, мг/мл	Число повторностей, n	Среднее количество позитивных лунок, m	Стандартное отклонение показателя числа позитивных лунок, SD	Нулевая линия	Кратность превышения (нулевой линии)	t-test, р-значение (непарный, односторонний)
0	6	5,33	1,63	6,97		
4	3	4,67	0,58		0,67	0,2632
8	3	7,00	1,00		1,00	0,0776
10	3	7,33	2,08		1,05	0,0773
20	3	4,33	0,58		0,62	0,1753
30	3	4,67	0,58		0,67	0,2632
40	3	7,00	1,00		1,00	0,0776
Позитивный контроль (N-оксид 4-нитрохиолин)	3	45,33	0,58			

Из представленных результатов видно, что РНК-содержащий препарат RN-13 в исследуемом диапазоне доз не способствует увеличению числа колоний ревертантов относительно базового уровня спонтанных мутаций. Среднее количество позитивных лунок не отличается от аналогичного значения в негативном контроле. Кратность превышения относительно нулевой линии в иссле-

дуемом диапазоне доз РНК-содержащего препарата RN-13 составляет менее 2,0, поэтому различия не считаются статистически значимыми (уровень значимости $p > 0,05$).

Результаты исследования мутагенных свойств РНК-содержащего препарата RN-13 в тесте Эймса в отношении *Salmonella typhimurium* TA1535 представлены в табл. 3.

Таблица 3

Результаты исследования мутагенных свойств РНК-содержащего препарата RN-1 в тесте Эймса в отношении *Salmonella typhimurium* TA1535

Концентрация РНК-содержащей субстанции RN-13, мг/мл	Число повторностей, n	Среднее количество позитивных лунок, m	Стандартное отклонение показателя числа позитивных лунок, SD	Нулевая линия	Кратность превышения (нулевой линии)	t-test, p-значение (непарный, односторонний)
0	6	1,50	0,55	2,05		
4	3	1,67	0,58		0,81	0,3423
8	3	2,33	1,53		1,14	0,1248
10	3	1,67	1,53		0,81	0,4045
20	3	2,00	1,00		0,98	0,1753
30	3	1,33	0,58		0,65	0,3423
40	3	1,00	1,00		0,49	0,1753
Позитивный контроль (N ⁴ -аминоцитидин)	3	48,00	0,00			

Из представленных результатов видно, что РНК-содержащий препарат RN-13 в исследуемом диапазоне доз не способствуют увеличению числа колоний ревертантов относительно базового уровня спонтанных мутаций. Среднее количество позитивных лунок не отличается от аналогичного значения в негативном контроле. Кратность превышения относительно нулевой линии в иссле-

дуемом диапазоне доз РНК-содержащего препарата RN-13 составляет менее 2,0, поэтому различия не считаются статистически значимыми (уровень значимости $p > 0,05$).

Результаты исследования мутагенных свойств РНК-содержащего препарата RN-13 в тесте Эймса в отношении *Salmonella typhimurium* TA1537 представлены в табл. 4.

Таблица 4

Результаты исследования мутагенных свойств РНК-содержащего препарата RN-13 в тесте Эймса в отношении *Salmonella typhimurium* TA1537

Концентрация РНК-содержащей субстанции RN-13, мг/мл	Число повторностей, n	Среднее количество позитивных лунок, m	Стандартное отклонение показателя числа позитивных лунок, SD	Нулевая линия	Кратность превышения (нулевой линии)	t-test, p-значение (непарный, односторонний)
0	6	6,33	1,03	7,37		
4	3	7,33	1,53		1,00	0,1377
8	3	6,33	0,58		0,86	0,5000
10	3	6,67	1,15		0,91	0,3363
20	3	5,67	0,58		0,77	0,1712
30	3	7,00	1,73		0,95	0,2414
40	3	7,33	0,58		1,00	0,0852
Позитивный контроль (9-аминоакридин)	3	48,00	0,00			

Из представленных результатов видно, что РНК-содержащий препарат RN-13 в исследуемом диапазоне доз не способствует увеличению числа колоний ревертантов относительно базового уровня спонтанных мутаций. Среднее количество позитивных лунок во всех исследованных концентрациях РНК-содержащего препарата RN-13 не отличается от аналогичного значения в негативном контроле. Кратность превышения относительно нулевой линии в исследуемом диапазоне доз РНК-содержащей субстанции RN-13 составляет менее 2.0, поэтому различия не считаются статистически значимым (уровень значимости $p > 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучены мутагенные свойства РНК-содержащего препарата RN-13 в тесте Эймса в отношении штаммов

Salmonella typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537. Ни для одного штамма *Salmonella typhimurium* не обнаружено статистически значимого дозозависимого увеличения числа колоний ревертантов в присутствии исследуемого препарата в изученном диапазоне доз от 4,0 до 40,0 мг/мл относительно базового уровня спонтанных мутаций. Таким образом, на основании отрицательного ответа, полученного в тесте Эймса, можно сделать вывод, что РНК-содержащий препарат RN-13 в исследованном диапазоне доз от 4,0 до 40,0 мг/мл (4; 8; 10; 20; 30 и 40 мг/мл) в отношении штаммов TA98, TA100, TA1535, TA1537 *Salmonella typhimurium* мутагенной активностью не обладает.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dimmeler S., Nicotera P. MicroRNAs in age-related diseases // *EMBO molecular medicine*. 2013. Vol. 5. № 2. P. 180–190.
2. Smith-Vikos T., Slack F. J. MicroRNAs and their roles in aging // *Journal of cell science*. 2012. Vol. 125. P. 7–17.
3. Baumann V., Winkler J. miRNA-based therapies: strategies and delivery platforms for oligonucleotide and non-oligonucleotide agents // *Future medicinal chemistry*. 2014. Vol. 6. № 17. P. 1967–1984.
4. Sehgal A., Vaishnav A., Fitzgerald K. Liver as a target for oligonucleotide therapeutics // *Journal of hepatology*. 2013. Vol. 59. Issue 6. P. 1354–1359.
5. Zeliadt N. Big pharma shows signs of renewed interest in RNAi drugs // *Nature Medicine*. 2014. Vol. 20. № 2. P.109.
6. Stommel G., Schuehle S., Schuehle K. H., Rainsford K. D. Therapeutic Effects of Ribonucleinate (Ribonucleotides) in Immuno-Inflammatory and Arthritic Diseases // *Prog Drug Res*. 2015. Vol. 70. P. 35–89.
7. Sullenger B. A., Gilboa E. Emerging clinical applications of RNA // *Nature*. 2002. Vol. 418. P. 252–258.
8. Coaker H. Team demonstrates the rational design of drugs from RNA sequence // *Future Med Chem*. 2014. Vol. 6 (5). P. 495.
9. Ames B. N., McCann J., Yamasaki E. Methods for Detecting Carcinogens and Mutagens with the Salmonella/Mammalian-Microsome Mutagenicity // *Test Mutation Res*. 1975. Vol. 31. P. 347–364.
10. Maron D. M., Ames B. N. Revised Methods for the Salmonella Mutagenicity Test // *Mutation Res*. 1983. Vol. 113. P. 173–215.
11. Gatehouse D., Haworth S., Cebula T., Gocke E., Kier L., Matsushima T., Melcion C., Nohmi T., Venitt S., Zeiger E. Recommendations for the Performance of Bacterial Mutation Assays // *Mutation Res*. 1994. Vol. 312. P. 217–233.
12. Flückiger-Isler S., Kamber M. Direct comparison of the Ames microplate format (MPF) test in liquid medium with the standard Ames pre-incubation assay on agar plates by use of equivocal to weakly positive test compounds // *Mutation Res*. 2012. Vol. 747. № 1. P. 36–45.
13. Kamber M., Flückiger-Isler S., Engelhardt G., Jaech R., Zeiger E. Comparison of the Ames II and traditional Ames test responses with respect to mutagenicity, strain specificities, need for metabolism and correlation with rodent carcinogenicity // *Mutagenesis*. 2009. Vol. 24. № 4. P. 359–366.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шульгау Зарина Токтамысовна – кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией токсикологии и фармакологии РГП «Национальный центр биотехнологии», Казахстан, г. Астана; e-mail: shulgau@biocenter.kz.

Криворучко Татьяна Николаевна – научный сотрудник РГП «Национальный центр биотехнологии», Казахстан, г. Астана; e-mail: krivoruchko@biocenter.kz.

Толмачева Ольга Владимировна – заведующая виварием РГП «Национальный центр биотехнологии», Казахстан, г. Астана; e-mail: tolmacheva@biocenter.kz.

Сергазы Шынгыс Даулетханулы – младший научный сотрудник РГП «Национальный центр биотехнологии», Казахстан, г. Астана; e-mail: shynggys.sergazy@nu.edu.kz.

Сагиндыкова Баян Ахметовна – доктор фармакологических наук, профессор, научный консультант лаборатории токсикологии и фармакологии РГП «Национальный центр биотехнологии», Казахстан, г. Астана; e-mail: sagindik.ba@mail.ru.

Гуляев Александр Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор, научный консультант лаборатории токсикологии и фармакологии РГП «Национальный центр биотехнологии», Казахстан, г. Астана; e-mail: akin@mail.ru.

ABOUT THE AUTHORS

Shulgau Zarina Toktamysovna – PhD (Medicine), Head of Toxicology and Pharmacology Laboratory, National Center for Biotechnology, Astana, Kazakhstan; e-mail: shulgau@biocenter.kz.

Krivoruchko Tatyana Nikolaevna – Researcher, National Center for Biotechnology, Astana, Kazakhstan; e-mail: krivoruchko@biocenter.kz.

Tolmacheva Olga Vladimirovna – Head of the Vivarium, National Center for Biotechnology, Astana, Kazakhstan; e-mail: tolmacheva@biocenter.kz.

Sergazy Shyngys Dauletghanuly – Junior Researcher, National Center for Biotechnology, Astana, Kazakhstan; e-mail: shynggys.sergazy@nu.edu.kz.

Sagindykova Bayan Akhmetovna – Doctor of Science (Pharmacy), Professor, Academic Adviser, Toxicology and Pharmacology Laboratory, National Center for Biotechnology, Astana, Kazakhstan; e-mail: sagindik.ba@mail.ru.

Gulyaev Aleksandr Evgenyevich – Doctor of Science (Medicine), Professor, Academic Adviser, Toxicology and Pharmacology Laboratory, National Center for Biotechnology, Astana, Kazakhstan; e-mail: akin@mail.ru.

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 серьезный 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 и имеют в течение последних 3 лет публикации по тематике рецензируемой статьи. Рецензии хранятся в издательстве и в редакции издания в течение 5 лет. Редакция издания направляет авторам представленных материалов мотивированный отказ, а также обязуется направлять копии рецензий в Министерство образования и науки Российской Федерации при поступлении в редакцию издания соответствующего запроса. Тип рецензирования – одностороннее слепое (анонимное) рецензирование (рецензент знает фамилии авторов, авторы не знают фамилию рецензента). По итогам рецензирования принимается решение о возможности публикации представленной 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.

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);

– **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 печат-

ная версия), мобильный телефон и e-mail) на адрес anzkaspárova@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, слева – 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 название, 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, ключевые слова, сведения об авторах (название организации (русс./англ.) должно совпадать с названием в Уставе организации), а также транслитерацию фамилий и инициалов авторов.

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, зависит от их вклада в выполненную работу.

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, цель исследования, материалы и методы, результаты и их обсуждение, заключение, список литературы; названия указанных разделов набираются жирным шрифтом прописными буквами, выравнивание по левому краю. 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. Таблицы располагаются в тексте статьи, где должна быть ссылка на таблицу с указанием ее номера. При создании таблиц и диаграмм в Excel обязательно прилагается исходный файл в формат 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 в тексте статьи 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 сгруппированы 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. Рисунок должен быть пронумерован 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 пристатейный 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 пристатейных 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).