

Журнал «Фундаментальная и клиническая медицина»

Главный редактор

Проф. Е.Б. Брусина

Заместитель главного редактора

Проф. Т.В. Попонникова

Научный редактор

Проф. Д.Ю. Кувшинов

Ответственный секретарь

Проф. Л.А. Леванова

Редакционный совет

Член-корр. РАН, проф. В.Г. Акимкин (Москва, Россия)
Проф. М. Абу-Абдаллах (Ливан)
Проф. О. Ассадиан (Великобритания)
Академик РАН, проф. Л.С. Барбараш (Кемерово, Россия)
Проф. О.Л. Барбараш (Кемерово, Россия)
Проф. Т.Е. Белокриницкая (Чита, Россия)
Проф. А.Д. Ботвинкин (Иркутск, Россия)
Академик РАН, проф. Н.И. Брико (Москва, Россия)
Засл. деят. науки РФ, проф. И.В. Бухтияров (Москва, Россия)
Академик РАН, проф. В.И. Злобин (Иркутск, Россия)
Проф. С.Н. Занько (Республика Беларусь)
Проф. Е.Ф. Кира (Москва, Россия)
Проф. А. Крамер (Германия)
Проф. М. Лех (Польша)
Академик РАН, проф. М.А. Медведев (Томск, Россия)
Проф. Е.Л. Потеряева (Новосибирск, Россия)
Проф. В.Е. Радзинский (Москва, Россия)
Проф. Н.В. Рудаков (Омск, Россия)
Проф. А.Б. Салмина (Красноярск, Россия)
Проф. В. Цубке (Германия)
Проф. А. Шиндлер (Германия)
Проф. О.И. Уразова (Томск, Россия)
Проф. Г.А. Ушакова (Кемерово, Россия)
Проф. М. Эл-Джефут (Иордания)

Редакционная коллегия

Проф. Н.В. Артымук (Кемерово, Россия)
Проф. Е.В. Григорьев (Кемерово, Россия)
Проф. В.М. Ивойлов (Кемерово, Россия)
Проф. Е.В. Коськина (Кемерово, Россия)
Проф. Е.А. Киселева (Кемерово, Россия)
Проф. Л.В. Начева (Кемерово, Россия)
Проф. Е.А. Тё (Кемерово, Россия)

Fundamental and Clinical Medicine

Editor-in-Chief

Prof. Elena B. Brusina, MD, PhD

Deputy Editor-in-Chief

Prof. Tatiana V. Poponnikova, MD, PhD

Science Editor

Prof. Dmitriy Y. Kuvshinov, MD, PhD

Technical Editor

Prof. Lyudmila A. Levanova, MD, PhD

Editorial Board

Prof. Vasily G. Akimkin, MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russian Federation)

Prof. Michel Abou Abdallah, MD, PhD (Lebanon)

Prof. Natalia V. Artymuk, MD, PhD (Kemerovo, Russian Federation)

Prof. Ojan Assadian, MD, PhD (United Kingdom)

Prof. Leonid S. Barbarash, MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Sciences
(Kemerovo, Russian Federation)

Prof. Olga L. Barbarash, MD, PhD (Kemerovo, Russian Federation)

Prof. Tatiana E. Belokrinitskaya, MD, PhD (Chita, Russian Federation)

Prof. Alexander D. Botvinkin, MD, PhD (Irkutsk, Russian Federation)

Prof. Nikolay I. Briko, Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russian Federation)

Prof. Igor V. Bukhtiyarov, MD, PhD (Moscow, Russian Federation)
Sciences (Irkutsk, Russian Federation)

Prof. Evgeniy V. Grigoriev, MD, PhD (Kemerovo, Russian Federation)

Prof. Valeriy M. Ivoylov, MD, PhD (Kemerovo, Russian Federation)

Prof. Evgeniy F. Kira, MD, PhD (Moscow, Russian Federation)

Prof. Moamar Al-Jefout, MD, PhD (Jordan)

Prof. Axel Kramer, MD, PhD (Germany)

Prof. Medard Lech, MD, PhD (Poland)

Prof. Elena A. Kiseleva, MD, PhD (Kemerovo, Russian Federation)

Prof. Elena V. Kos'kina, MD, PhD (Kemerovo, Russian Federation)

Prof. Mikhail A. Medvedev, MD, PhD (Tomsk, Russian Federation)

Prof. Lyubov' V. Natcheva, MD, PhD (Kemerovo, Russian Federation)

Prof. Elena L. Poteryaeva, MD, PhD (Novosibirsk, Russian Federation)

Prof. Viktor E. Radzinskiy, MD, PhD (Moscow, Russian Federation)

Prof. Nikolay V. Rudakov, MD, PhD (Omsk, Russian Federation)

Prof. Alla B. Salmina, MD, PhD (Krasnoyarsk, Russian Federation)

Prof. Adolf Schindler, MD, PhD (Germany)

Prof. Elena A. Te, MD, PhD (Kemerovo, Russian Federation)

Prof. Olga I. Urazova, MD, PhD (Tomsk, Russian Federation)

Prof. Galina A. Ushakova (Kemerovo, Russian Federation)

Prof. Sergey N. Zan'ko, MD, PhD (Republic of Belarus)

Prof. Vladimir I. Zlobin, MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Sciences
(Irkutsk, Russian Federation)

Prof. Wolfgang Zubke, MD, PhD (Germany)

Уважаемые коллеги!

Перед вами первый номер нового междисциплинарного научно-практического журнала «Фундаментальная и клиническая медицина»

Современный уровень развития медицинской науки требует интеграции имеющегося в мире интеллектуального потенциала. Журнал призван консолидировать усилия ученых и врачей-практиков в решении этой важнейшей проблемы.

Наша цель – создание отвечающего современным стандартам доказательной медицины периодического научного издания, в котором будут представлены результаты исследований отечественных и зарубежных ученых в области фундаментальной медицинской науки и клинической практики, новых медицинских технологий и образования.

Традиционно мы сохранили структуру основных рубрик медицинского журнала, которая позволит подчеркнуть его научно-практическую направленность. В ее рамках будут публиковаться оригинальные статьи, интересные случаи из практики, а также обзоры и лекции. Нам представляется особенно важной публикация дискуссий, позволяющих коллективам ученых и отдельным специалистам отстаивать независимое компетентное мнение по обсуждаемым вопросам.

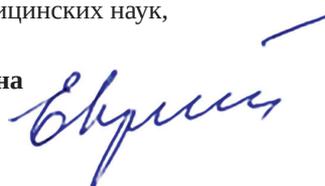
Мы надеемся, что широкий обмен результатами исследований, открытое и всестороннее обсуждение актуальных проблем современной медицины на страницах нашего журнала будут способствовать развитию медицинской науки.●



Главный редактор

доктор медицинских наук,
профессор

Е.Б. Брусина



СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Раскина Т.А., Мальшенко О.С., Пирогова О.А., Фанасков В.Б., Летаева М.В.** Влияние противовоспалительной терапии на минеральную плотность кости у больных анкилозирующим спондилитом: результаты проспективного наблюдения (Кемерово) **6 стр.**
-
- Ильинских Н.Н., Ильинских Е.Н.** Мониторинг цитогенетических последствий у больных весенне-летним клещевым энцефалитом (Томск) **16 стр.**
-
- Шакирова Е.А., Артымук Н.В.** Факторы риска неэффективности лечения и рецидивирующего течения гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста с ожирением (Кемерово) **20 стр.**
-
- Воронкина А.В., Раскина Т.А., Малюта Е.Б., Летаева М.В., Хрячкова О.Н., Коков А.Н., Барбараш О.Л.** Биохимические маркеры костного метаболизма у мужчин с ишемической болезнью сердца (Кемерово) **26 стр.**
-
- Пьянзова Т.В., Каган Е.С., Аброськина А.А.** Построение интегрального показателя комплексной оценки факторов риска неэффективного исхода противотуберкулезной терапии (Кемерово) **33 стр.**
-
- Потапов И.В., Сухих А.С.** Окислительно-восстановительные свойства комплексных соединений фторхинолонов с ионами меди (II) (Кемерово) **39 стр.**
-
- Леванова Л.А., Захарова Ю.В.** Значение биологических свойств клебсиелл в формировании нарушений микробиоценоза кишечника (Кемерово) **46 стр.**
-
- Ширлина Н.Г., Стасенко В.Л., Ширинский В.А., Долгих Т.И.** Эпидемиологическая характеристика рака молочной железы у женского населения Омской области (Омск) **51 стр.**
-
- Коськина Е.В., Глебова Л.А., Бачина А.В., Чухров Ю.С., Власова О.П., Пеганова Ю.А.** Гигиеническая оценка формирования нарушения здоровья детского населения при комплексном воздействии факторов окружающей среды в углехимических центрах Кузбасса (Кемерово) **57 стр.**
-
- Червов В.О., Артымук Н.В.** Информированность и онкологическая настороженность к раку органов репродуктивной системы у женщин Кемеровской области (Кемерово) **64 стр.**
-
- Шапкин А.А., Ефименко И.В.** Хилоторакс в хирургической практике: диагностика и лечение (Кемерово) **69 стр.**
-
- ОБЗОРЫ**
- Барбараш Н.А., Кувшинов Д.Ю.** Актуальные проблемы предгипертонии (Кемерово) **73 стр.**
-
- Кутихин А.Г.** Минерало-органические наночастицы: природа, биологический смысл, механизмы патогенности (Кемерово) **78 стр.**
-
- Кульпин П.В., Федорова Ю.С.** Современные перспективы в химико-фармакологическом исследовании биологически активных веществ растения *Garcinia mangostana L.* (Кемерово, Томск) **85 стр.**
-
- КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ**
- Ивойлова О.В., Бондаренко Т.Е., Ковальков К.А., Лихтенвальд А.С., Тарабрин В.И., Селиверстов А.В., Якименко Н.А.** Дермальный синус, осложнившийся вторичным гнойным менингитом (Кемерово) **93 стр.**
-
- ЛЕКЦИИ**
- Павлова В.Ю.** Возможности исследования показателей общего анализа крови на современных гематологических анализаторах (Кемерово) **98 стр.**

TABLE OF CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

Tatiana A. Raskina, Olga S. Malyshenko, Oksana A. Pirogova, Viatcheslav B. Fanaskov, Marina V. Letaeva. Effects of anti-inflammatory therapy on bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis: results of prospective study (Kemerovo) **p. 6**

Nikolay N. Ilyinskikh, Ekaterina N. Ilyinskikh. Cytogenetic profiling of patients with spring-summer tick-borne encephalitis (Tomsk) **p. 16**

Elena A. Shakirova, Natalia V. Artymuk. Risk factors of treatment failure and recurrent endometrial hyperplasia in women of reproductive age with obesity (Kemerovo) **p. 20**

Anna V. Voronkina, Tatiana A. Raskina, Elena B. Malyuta, Marina V. Letaeva, Oksana N. Hryachkova, Alexandr N. Kokov, Olga L. Barbarash. Bone turnover markers in male patients with coronary artery disease (Kemerovo) **p. 26**

Tatiana V. Pianzova, Elena S. Kagan, Anastasia A. Abros'kina. An integrated system for prediction of adverse outcome during anti-tuberculosis treatment (Kemerovo) **p. 33**

Ilya V. Potapov, Andrey S. Sukhikh. The redox properties of fluoroquinolone-Cu²⁺ complex compounds (Kemerovo) **p. 39**

Lyudmila A. Levanova, Yuliya V. Zakharova. *Klebsiella* features are associated with severity of intestinal dysbiosis (Kemerovo) **p. 46**

Natalia G. Shirлина, Vladimir L. Stasenکو, Vladimir A. Shirinsky, Tatiana I. Dolgikh. Epidemiology of breast cancer in female population of Omsk region (Omsk) **p. 51**

Elena V. Kos'kina, Lyudmila A. Glebova, Anna V. Bachina, Yuriy S. Chukhrov, Oksana P. Vlasova, Yuliya A. Peganova. Hygienic assessment of children's health in coal chemistry centers of Kuzbass (Kemerovo) **p. 57**

Vitaliy O. Chervov, Natalia V. Artymuk. Gynecological cancer awareness in Kemerovo region (Kemerovo) **p. 64**

Alexandr A. Shapkin, Ivan V. Efimenko. Chylothorax in surgical practice: diagnosis and treatment (Kemerovo) **p. 69**

REVIEW ARTICLES

Nina A. Barbarash, Dmitriy Y. Kuvshinov. Prehypertension: synopsis and prospects (Kemerovo) **p. 73**

Anton G. Kutikhin. Mineralo-organic nanoparticles: nature, function, pathogenic effects (Kemerovo) **p. 78**

Pavel V. Kul'pin, Yuliya S. Fedorova. Contemporary perspectives in studying the bioactive compounds of *Garcinia Mangostana L.* (Kemerovo, Tomsk) **p. 85**

CASE REPORTS

Olga V. Ivoylova, Tatiana E. Bondarenko, Konstantin A. Koval'kov, Anna S. Lichtenwald, Vladimir I. Tarabrin, Alexandr V. Seliverstov, Natalia A. Yakimenko. Dermal sinus complicated by bacterial meningitis (Kemerovo) **p. 93**

LECTURES

Vera Y. Pavlova. How to interpret complete blood count: using the possibilities of modern hematology analyzers (Kemerovo) **p. 98**

ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТИ У БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ

РАСКИНА Т.А.¹, МАЛЫШЕНКО О.С.¹, ПИРОГОВА О.А.², ФАНАСКОВ В.Б.², ЛЕТАЕВА М.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия

²ГАУЗ Кемеровской области «Областной клинический госпиталь для ветеранов войн», г. Кемерово, Россия

ORIGINAL ARTICLE

EFFECTS OF ANTI-INFLAMMATORY THERAPY ON BONE MINERAL DENSITY IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS: RESULTS OF PROSPECTIVE STUDY

TATIANA A. RASKINA¹, OLGA S. MALYSHENKO¹, OKSANA A. PIROGOVA², VIATCHESLAV B. FANASKOV², MARINA V. LETAEVA¹

¹Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Kemerovo, Russian Federation

²Regional Clinical Hospital for War Veterans (10, Street 50 years Oktyabrya, Kemerovo, 650000), Kemerovo, Russian Federation

Резюме

Цель. Оценить минеральную плотность кости (МПК) в динамике у больных анкилозирующим спондилитом (АС) в зависимости от варианта проводимой терапии по результатам 3-летнего проспективного исследования.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 72 мужчины с достоверным диагнозом АС. Все больные были распределены в две группы в зависимости от варианта базисной терапии: группа 1 (n=29) – получавшие комбинированную терапию инфликсимабом и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП); группа 2 (n=43) – получавшие НПВП. МПК определяли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с помощью стационарного двухэнергетического рентгеновского костного денситометра Excell XR-46 (Norland, США) 1 раз в 12 месяцев (на протяжении 36 месяцев).

Результаты. Полученные данные о степени снижения МПК и развитии ОП у больных АС

в различных локализациях скелета противоречивы. Так, в шейке бедра через 12 месяцев терапии статистически значимых различий уровня МПК и Z-критерия относительно исходных данных не выявлено как у больных с комбинированной терапией инфликсимабом, так и в группе пациентов с монотерапией НПВП. Через 24 месяца лечения у больных, получавших терапию инфликсимабом, определялась тенденция к стабилизации показателей МПК, в то время как у пациентов с терапией НПВП МПК шейки бедра снижалась, но изменения носили недостоверный характер. Через 36 месяцев на фоне терапии инфликсимабом отмечено достоверное повышение денситометрических показателей в сравнении с исходными данными в шейке бедра у 86,6% больных в отличие от пациентов с монотерапией НПВП, у которых достоверных изменений изучаемых параметров относительно исходных данных не выявлено.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии негативного влияния

терапии инфликсимабом на МПК и достоверном повышении показателей МПК как в шейке бедра, так и в поясничном отделе позвоночника к 36-му месяцу терапии.

Область применения: ревматология, терапия.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, мужчины, минеральная плотность кости, инфликсимаб.

Abstract

Aim: To evaluate bone mineral density (BMD) in patients with ankylosing spondylitis (AS) and distinct therapeutic regimens within 3 years of follow-up.

Materials and Methods: We recruited 72 male patients with AS and divided them into two groups depending on the therapeutic regimen: 29 patients received infliximab and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) while 43 patients received NSAIDs only. BMD was measured annually using dual energy X-ray absorptiometry.

Results: Both therapeutic regimens led to an

increase in BMD at the lumbar spine (LI-LIV) compared to baseline after 3 years of follow-up; however, only the combination of infliximab with NSAIDs led to an increase in BMD at the femoral neck compared to baseline. Patients who received infliximab and NSAIDs had significantly higher BMD at the femoral neck compared to those who received only NSAIDs after 3 years of follow-up.

Conclusions: In patients with AS, the combination of infliximab and NSAIDs has a therapeutic advantage over NSAIDs only.

Keywords: ankylosing spondylitis, bone mineral density, infliximab, NSAIDs

◀ English

Введение

Остеопороз (ОП) рассматривается не только как самостоятельное заболевание скелета, но и как одно из наиболее тяжелых и часто встречающихся осложнений течения большинства хронических ревматических заболеваний (РЗ), а также противоревматической терапии. Интерес к проблеме вторичного ОП и многочисленные научные работы, в том числе крупные проспективные когортные исследования, большое количество метаанализов, систематических обзоров, выполненных в последние годы с целью оценки влияния различных заболеваний на развитие ОП и риск возникновения остеопоротических переломов, позволили обозначить круг заболеваний, ассоциированных с ОП [1].

Большой интерес вызывает изучение ОП при анкилозирующем спондилите (АС), т.к. уникальной особенностью его патогенеза является развитие двух противоположных процессов: оссификации паравертебральных тканей с образованием костных «мостиков» между телами позвонков и анкилозом межпозвонковых суставов и костной потери, приводящей к развитию ОП как в позвоночнике, так и в периферическом скелете [2].

Насонов Е.Л. и др. полагают, что нарушение метаболизма костной ткани вследствие воспалительного процесса, который лежит в основе патогенеза большинства РЗ и АС в том числе, увеличивает риск развития ОП и может рассматриваться как своеобразный показатель «тяже-

сти» заболевания и активности воспаления [3].

Среди факторов, способствующих развитию ОП, особое значение придают снижению минеральной плотности кости (МПК) и нарушению структуры кости [4]. Снижение МПК зависит от общих факторов риска: возраста, пола, генетической предрасположенности, низкой массы тела, первичного или вторичного гипогонадизма и др., а также факторов, ассоциированных с самим заболеванием: длительности АС, активности воспалительного процесса, тяжести функциональных нарушений [4], поражения периферических суставов [3] и особенностей проводимой терапии [3]. Абсолютный и относительный вклад каждого из этих факторов в развитие ОП при АС точно не установлен.

Фармакотерапия РЗ предполагает использование противовоспалительных средств, которые могут оказывать как негативное, так и позитивное воздействие на метаболизм костной ткани.

В настоящее время большинство лекарственных средств, применяемых в ревматологии у больных АС, малоэффективны [5]. До начала 2000-х годов лечение АС ограничивалось применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), физических, бальнеологических методов терапии [5].

Основную роль в лечении АС играют НПВП, которые являются препаратами первой линии для лечения АС [5]. НПВП улучшают клинические и функциональные показатели активности, снижают СОЭ и уровень СРБ [5].

Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что НПВП обладают определенным антирезорбтивным потенциалом [6]. Так, большое исследование по влиянию неселективных НПВП и ацетилсалициловой кислоты на МПК у 7768 женщин европеоидной расы в возрасте старше 65 лет показало, что регулярное ежедневное применение производных пропионовой кислоты, таких как ибупрофен, напроксен, кетопрофен, может предотвращать потерю костной массы; причем сочетанное их применение с эстрогеном усиливает данный эффект [6]. Установлено, что МПК выше у лиц, принимавших производные пропионовой кислоты, по сравнению с лицами, не принимавшими НПВП, в области поясничного отдела позвоночника на 9%, в шейке бедра – на 3% [6].

Carbone L.D. et al. [6] сравнивали уровни МПК у 2850 лиц пожилого возраста, принимавших селективные ингибиторы ЦОГ-2 в сочетании с ацетилсалициловой кислотой и не принимавших НПВП. Выявлена более высокая МПК у лиц, принимавших селективные НПВП и ацетилсалициловую кислоту, в бедре – на 5%, в губчатой кости – на 34%, в кортикальном слое позвоночника – на 13%.

Данных о влиянии НПВП на динамику МПК у больных АС в отечественной литературе, к сожалению, не найдено. Имеются работы, в которых доказана способность НПВП замедлять рентгенологическое прогрессирование АС. Опубликованные Wanders A. et al. [7] результаты рандомизированного клинического исследования влияния НПВП на рентгенологическое прогрессирование АС свидетельствуют о том, что НПВП могут замедлить или приостановить рентгенологические изменения при АС.

Безусловно, вышеуказанные результаты исследований представляют интерес с клинической точки зрения, однако в настоящее время отсутствуют данные о проведении больших проспективных рандомизированных исследований, которые оценивали бы воздействие НПВП-терапии на костный метаболизм у больных АС.

Для лечения артрита периферических суставов и энтезитов при АС в схеме лечения используются сульфасалазин и глюкокортикоиды (ГК) локально [5]. По данным Кокрейновского метаанализа, сульфасалазин у больных АС превосходит эффект плацебо в отношении периферического артрита, снижения СОЭ и длительности утренней скованности, но не обладает четким эффектом в отношении болей в позво-

ночнике и показателей функции позвоночника [5]. К настоящему времени исследования по влиянию сульфасалазина на МПК в литературе малочисленны. Так, Nemes D. et al. [8] выявили более низкую МПК в шейке бедра у лиц, принимавших сульфасалазин и НПВП, в сравнении с лицами, принимавшими только НПВП.

Попытки применения у больных АС базисных средств (метотрексат, соли золота, лефлуномид и др.), а также небольших доз ГК для приема внутрь, эффективных в лечении РА, оказались в основном безуспешными [9].

Таким образом, перечень лекарственных средств, достоверно эффективных в терапии АС, оставался до последнего времени весьма небольшим, и у значительной части больных указанные методы лечения не позволяли добиться адекватного положительного эффекта. Список эффективных в лечении АС лекарственных средств пополнился после создания в конце 1990-х годов ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), одного из наиболее активных провоспалительных цитокинов [4]. Наибольший клинический опыт накоплен в отношении инфликсимаба, который зарегистрирован в России в 2005 г. первым из ингибиторов ФНО- α [5].

Инфликсимаб является биологическим генно-инженерным препаратом и представляет собой химерные антитела (состоящие из вариабельной (Fv) области высокоаффинных нейтрализующих мышечных моноклональных антител к ФНО- α , соединенных с фрагментом молекулы человека), которые, обладая высоким сродством и специфичностью к ФНО- α , связываются со всеми его формами (растворимой, трансмембранной и связанной с рецептором) и нейтрализуют его биологическую активность [10].

Значимая эффективность препарата по сравнению с плацебо была впервые описана Braun J. et al. [11] в рандомизированном двойном слепом исследовании 69 пациентов с активным АС, получавших инфликсимаб в дозе 5 мг/кг массы тела пациента. Данное исследование – одно из самых длительных наблюдений за эффективностью и переносимостью инфликсимаба у больных АС, начавшееся в 2000 г. в Германии. Через 8 лет терапия инфликсимабом продолжалась у 37 (54%) из 69 больных, исходно включенных в исследование. К этому сроку отмечалось стабильное сохранение эффекта у большинства больных: более чем у 3/4 всех пациентов (77%) достигнуты значения индекса BASDAI < 4,0, у большинства

больных сохранялось состояние ремиссии или минимальные проявления болезни, а также улучшились показатели индексов BASMI и BASFI. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости препарата [11]. Снижение активности болезни при продолжении лечения устойчиво на протяжении всего срока терапии [11]. Кроме того, было установлено, что инфликсимаб уменьшает выраженность внесуставных проявлений АС, указывающих на худшие исходы заболевания [11].

Первые рекомендации по использованию ингибиторов ФНО- α у больных АС были разработаны ASAS/EULAR в 2003 г. и обновлены в 2009 г. Согласно рекомендациям группы ASAS, анти-ФНО терапию рекомендуется проводить больным АС с рефрактерностью как минимум к двум НПВП и пациентам с периферической формой заболевания [11].

В 2005 г. НИИР РАМН было проведено первое в России клиническое исследование эффективности и безопасности инфликсимаба у 30 пациентов с АС в течение 1 года [5]. Результаты наблюдения свидетельствуют о стойкой эффективности инфликсимаба при длительной терапии у преобладающего большинства больных активным АС. У большинства пациентов высокий лечебный эффект сохранялся на протяжении всего периода наблюдения: у 57% больных была достигнута и сохранялась частичная ремиссия, у 24% пациентов – 40%-ное улучшение по критериям ASAS, т. е. у 81% пациентов в течение длительной терапии сохранялся стойкий положительный эффект инфликсимаба [5].

До настоящего времени не проводилось отечественных исследований по изучению влияния ингибиторов ФНО- α и НПВП на динамику МПК при АС. Опубликовано небольшое количество работ о влиянии инфликсимаба на МПК [12-14]. Так, в исследовании ASSERT, результаты которого опубликованы в 2009 г., в 24-недельной фазе было продемонстрировано достоверное повышение средней плотности костной ткани позвоночника у получавших инфликсимаб пациентов с АС по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо ($p < 0,001$) [15].

Аналогичные результаты получены в исследовании Kang KY. et al., в котором авторы изучали влияние терапии ФНО- α на показатели МПК у 63 больных АС. Все больные были разделены на две группы. В 1-й группе больные в течение двух лет получали стандартную тера-

пию НПВП, во 2-й – помимо НПВП пациентам была назначена терапия ингибиторами ФНО- α . Через два года отмечено достоверное повышение МПК в шейке бедра у больных, получавших терапию ингибиторами ФНО- α [2].

Muntean L. et al. [16] при обследовании 44 пациентов АС мужского пола выявили достоверное увеличение МПК как в шейке бедра, так и в поясничном отделе позвоночника на фоне терапии ингибиторами ФНО- α и бисфосфонатами.

Таким образом, анализ литературных данных показал, что проблема вторичного ОП при АС представляет собой весьма актуальную и социально значимую проблему. Вопрос о влиянии проводимой терапии на МПК при АС в настоящее время практически не изучен и требует дальнейших исследований.

Цель исследования

– оценить МПК в динамике у больных АС в зависимости от варианта проводимой терапии по результатам 3-летнего проспективного исследования.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 72 больных мужского пола с диагнозом АС, соответствующим модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984 г.) [17]. Средняя длительность наблюдения составила 2,65 года. Для изучения влияния противовоспалительной терапии на показатели МПК и Z-критерия больные были разделены на 2 группы.

В 1-ю группу было включено 29 пациентов с АС с неэффективностью систематического длительного приема НПВП и наличием показаний для назначения ингибиторов ФНО- α (инфликсимаб) [5]. Согласно рекомендациям ASAS/EULAR 2009 г., больным назначался инфликсимаб по стандартной схеме из расчета 5 мг/кг массы тела пациента: в 1-й день, затем через 2 недели и 6 недель после первого введения и далее каждые 8 недель. Во время лечения инфликсимабом больные принимали НПВП по требованию: диклофенак – 150 мг/сут ($n=18$), нимесулид – 200 мг/сут ($n=7$), мелоксикам – 15 мг/сут ($n=4$).

Во 2-ю группу было включено 43 пациента с АС, которым были назначены следующие препараты: диклофенак – 150 мг/сут ($n=22$), нимесулид – 200 мг/сут ($n=19$), мелоксикам – 15 мг/сут ($n=2$). При неудовлетворительной переносимости исходно выбранного препарата производилась за-

мена на другой НПВП в эквивалентной дозе.

Всем больным разрешалось применение наружных противовоспалительных средств, физио-

терапевтических методов лечения, ЛФК.

Клиническая характеристика больных АС представлена в **таблице 1**.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных АС

Table 1. Clinical features of patients with ankylosing spondylitis

ПОКАЗАТЕЛЬ		ГРУППА 1		ГРУППА 2		P
		АБС.	%	АБС.	%	
Давность заболевания, годы	<1	0		0		
	1-4	5	17,2	1	2,32	>0,05
	5-9	14	48,3	26	60,5	>0,05
	≥10	10	34,5	16	37,2	>0,05
Форма заболевания	Аксиальная	14	48,3	30	69,8	>0,05
	Периферическая	15	51,7	13	30,2	>0,05
Внепозвоночные проявления	Поражение тазобедренных клинически	23	79,3	21	48,8	>0,05
	Периферический артрит (кроме коксита)	15	51,7	13	30,2	>0,05
	Энтезиты	18	62,0	30	69,7	>0,05
Внескелетные проявления	Увеит	5	17,2	4	9,3	>0,05
	Иридоциклит	1	3,4	1	2,3	>0,05
	Кардит	3	10,3	4	9,3	>0,05
	Нефропатия	2	6,9	0		>0,05
	ВЗК	0		1	2,3	>0,05
Иммунологическая характеристика	Псориаз	2	6,9	2	4,6	>0,05
	HLA-B27-негативные	2	6,9	4	9,3	>0,05
Активность болезни по индексу BASDAI	HLA-B27-позитивные	20	68,9	25	58,1	>0,05
	BASDAI < 4,0	5	17,2	11	25,5	>0,05
Рентгенологическая стадия сакроилеита	BASDAI ≥ 4,0	24	82,7	32	74,4	>0,05
	II	4	13,8	10	23,2	>0,05
	III	10	34,5	12	27,9	>0,05
Функциональные нарушения по индексу BASFI	IV	15	51,7	21	48,8	>0,05
	BASFI < 4,0	9	31,0	14	32,5	>0,05
	BASFI ≥ 4,0	20	68,9	29	67,4	>0,05

Группы были сопоставимы по возрасту и длительности заболевания. Средний возраст больных в группе 1 – 40,4±2,2 года, в группе 2 – 43,0±1,5 года ($p>0,05$), длительность заболевания АС – 10,1±1,2 и 10,9±1,0 года соответственно ($p>0,05$).

Пациенты были включены в исследование в разные сроки от дебюта АС, преобладали пациенты с длительностью АС <10 лет: в группе 1 – 19 (65,5%), в группе 2 – 27 (62,8%).

В группе 2 преобладали больные с аксиальной формой заболевания (69,8%), в то время как в группе 1 – с поражением периферических суставов (51,7%).

Более чем у половины пациентов (65%) отмечались клинические признаки поражения тазобедренных суставов (боль и/или ограничение функции). В группе 1 поражение тазобедренных суставов отмечено у 23 (79,3%) пациентов, в группе 2 – у 21 (48,8%).

При включении пациентов в исследование наиболее часто регистрировалась III и IV рентгенологическая стадия сакроилеита. Так, в группе 1 III рентгенологическая стадия определялась у 10 (34,5%), IV стадия – у 15 (51,7%) пациентов. В группе 2 наиболее часто регистрировалась IV рентгенологическая стадия – у 21 (48,8%), II – у 10 (23,2 %) и III – у 12 (27,9 %) пациентов.

Проспективное исследование проводилось каждые 12 месяцев. Для оценки состояния кости использовался стационарный рентгеновский двухэнергетический костный денситометр «Excel» XR-46 («Norland», USA). Оценивалась минеральная плотность кости (МПК) поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости.

Результаты исследования представлены в заключении в виде абсолютных величин: минерального содержания кости (ВМС) и МПК

(BMD), для сравнительной оценки – в виде стандартных отклонений от нормативных показателей, рассчитанных на основании популяционных выборок: T-критерия и Z-критерия.

Костный минеральный компонент (ВМС) – масса костной ткани – показывает количество минерализованной ткани при сканировании костей. ВМС определяется длиной сканирующего пути (г/см). МПК (BMD) – количество минерализованной ткани в сканируемой площади, демонстрирующее степень изменения МПК, оценивающееся по количеству гидроксиапатита на единицу площади поперечного сечения в г/см² – более приемлемый показатель для клинической практики. Z-критерий показывает настоящее состояние костной системы у данного больного в сравнении с параметрами мужчин и женщин соответствующего возраста и представляет собой количество стандартных отклонений (SD) выше или ниже среднего показателя для лиц аналогичного возраста. Показатель учитывает вариабельность показателей костной массы и плотности костной ткани среди здорового населения и их снижения с возрастом. Средний Z-критерий для больных, BMD которых достоверно ниже среднего показателя для других лиц такого же возраста, составляет -1 [4].

При проведении денситометрии у мужчин в возрасте 50 лет и старше при диагностике ОП рекомендуется использовать критерии ВОЗ и устанавливать диагноз на основании T-критерия (-2,5 SD и ниже), в возрасте моложе 50 лет необходимо использовать Z-критерий, при этом заключение о снижении МПК по сравнению с возрастной нормой следует определять на основании его значения ниже -2,0 SD [4].

Z-критерий выражали в величинах стандартных отклонений (SD) от нормативных показателей пиковой костной массы здоровых людей. Результат денситометрии учитывался по наименьшему значению Z-критерия в определенных точках. Показатель МПК оценивали в шейке бедренной кости и поясничном отделе позвоночника. Для оценки динамики МПК денситометрия проводилась каждые 12 месяцев в течение трех лет.

Эффективность терапии к 12-му месяцу лечения оценена у всех больных в обеих группах. В период с 12-го по 24-й месяцы наблюдения из исследования выбыло 5 человек: 1 больной из группы пациентов, получавших инфликсимаб,

из-за развития нежелательного явления (туберкулез легких) и 4 пациента из группы больных, получавших НПВП (сохранялась высокая активность заболевания, несмотря на прием двух НПВП в стандартных суточных дозах, пациенты начали лечение ингибиторами ФНО- α). Полностью завершили трехлетнее наблюдение без нарушений протокола 67 пациентов: 28 (96,5%) из группы больных, получавших инфликсимаб, и 39 (93,0%) из группы больных, получавших НПВП.

Исследование соответствовало этическим стандартам биоэтического комитета, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. №266. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica 6.1 (StatSoft, США). По каждому признаку в сравниваемых группах определяли среднюю арифметическую величину (M) и ошибку средней (m). Проверку гипотезы о равенстве генеральных средних в сравниваемых группах осуществляли с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни для двух независимых выборок. Для всех видов анализа различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Денситометрия была проведена всем 29 пациентам 1-й группы исходно и через 12 месяцев, в период с 24-го по 36-й месяцы терапии – 28 пациентам. Динамика денситометрических показателей МПК представлена в **таблице 2**.

Пациентам 2-ой группы денситометрия также была проведена исходно и через 12 месяцев 43 пациентам, через 24 и 36 месяцев терапии – 39 пациентам.

Динамика денситометрических показателей на фоне терапии НПВП представлена в **таблице 3**.

Установлено, что при включении пациентов в исследование в обеих группах больных отмечалось снижение показателей МПК и Z-критерия в шейке бедра. В группе больных, получавших терапию инфликсимабом, МПК составила $0,862 \pm 0,14$ г/см², Z-критерий – $-1,51 \pm 0,11$ SD, в группе пациентов, получавших НПВП

Таблица 2. Динамика показателей МПК и Z-критерия на фоне терапии инфликсимабом

Table 2. Bone mineral density in patients who received infliximab and NSAIDs

ДЕНСИТОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ	ДИНАМИКА МПК И Z-КРИТЕРИЯ			
	ИСХОДНО	ЧЕРЕЗ 12 МЕСЯЦЕВ	ЧЕРЕЗ 24 МЕСЯЦА	ЧЕРЕЗ 36 МЕСЯЦЕВ
Шейка бедра				
МПК (г/см ²)	0,862±0,14	0,885±0,19	0,921±0,12	0,936±0,1*
Z-критерий (SD)	-1,51±0,11	-1,48±0,01	-1,46±0,04	-1,30±0,04*
Поясничный отдел позвоночника				
МПК (г/см ²)	0,820±0,1	0,890±0,19	0,950±0,12*	1,003±0,1*
Z-критерий (SD)	-1,41±0,11	-1,38±0,01	-1,36±0,04	-0,98±0,04*

Примечание (здесь и далее):

* $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями

* $p < 0.05$ compared to baseline

Таблица 3. Динамика денситометрических показателей на фоне терапии НПВП

Table 3. Bone mineral density in patients who received NSAIDs only

ДЕНСИТОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ	ДИНАМИКА МПК И Z-КРИТЕРИЯ			
	ИСХОДНО	ЧЕРЕЗ 12 МЕСЯЦЕВ	ЧЕРЕЗ 24 МЕСЯЦА	ЧЕРЕЗ 36 МЕСЯЦЕВ
Шейка бедра				
МПК (г/см ²)	0,852±0,16	0,844±0,16	0,822±0,17	0,836±0,16
Z-критерий (SD)	-1,61±0,12	-1,68±0,04	-1,71±0,06	-1,68±0,08
Поясничный отдел позвоночника				
МПК (г/см ²)	0,869±0,16	0,898±0,14	0,920±0,12*	1,103±0,1*
Z-критерий (SD)	-1,51±0,12	-1,40±0,01	-1,39±0,03*	-1,11±0,05*

- 0,852±0,16 г/см² и -1,61±0,12 SD ($p > 0,05$ и $p > 0,05$ соответственно).

Через год терапии статистически значимых различий уровня МПК и Z-критерия в шейке бедра относительно исходных данных не выявлено как в группе больных, получавших терапию инфликсимабом, так и в группе пациентов, получавших НПВП (МПК пациентов группы 1 – 0,885±0,19 г/см², Z-критерий -1,48±0,09 SD, МПК больных группы 2 – 0,844±0,16 г/см², Z-критерий -1,68±0,04 SD, $p > 0,05$ и $p > 0,05$ соответственно). Уровень МПК и значения Z-критерия в исследуемых группах больных статистически значимо не различались.

Через два года терапии статистически значимых различий уровня МПК и значения Z-критерия в шейке бедра относительно исходных данных не выявлено. В группе больных, получавших терапию инфликсимабом, определялась тенденция к стабилизации показателей МПК, в то время как в группе пациентов с терапией НПВП МПК шейки бедра снижалась, однако изменения носили недостоверный характер.

Аналогичные изменения сохранялись и через 36 месяцев лечения. Так, в группе боль-

ных, получавших инфликсимаб, МПК шейки бедра составила 0,936±0,12 г/см², Z-критерий -1,30±0,04 SD, в группе пациентов с терапией НПВП МПК - 0,836±0,17 г/см², Z-критерий -1,68±0,06 SD.

При сравнительном анализе денситометрических показателей в шейке бедра двух групп больных АС через три года терапии установлено, что в группе больных, получавших инфликсимаб, МПК и Z-критерий оказались статистически значимо выше соответствующих показателей группы пациентов с терапией НПВП (МПК группы 1 – 0,936±0,12 г/см² и Z-критерий -1,30±0,04 SD, МПК группы 2 – 0,836±0,17 г/см², Z-критерий -1,68±0,06 SD, $p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно) (**рисунок 1**).

При измерении МПК в поясничном отделе позвоночника отмечается стабилизация показателей МПК и Z-критерия как в группе больных, получавших терапию инфликсимабом, так и в группе пациентов с монотерапией НПВП (**рисунок 2**).

В группе 1 показатели МПК до начала лечения составили 0,820±0,14 г/см², через 36 месяцев - 1,003±0,10 г/см² ($p < 0,05$), Z-критерий -1,41±0,11

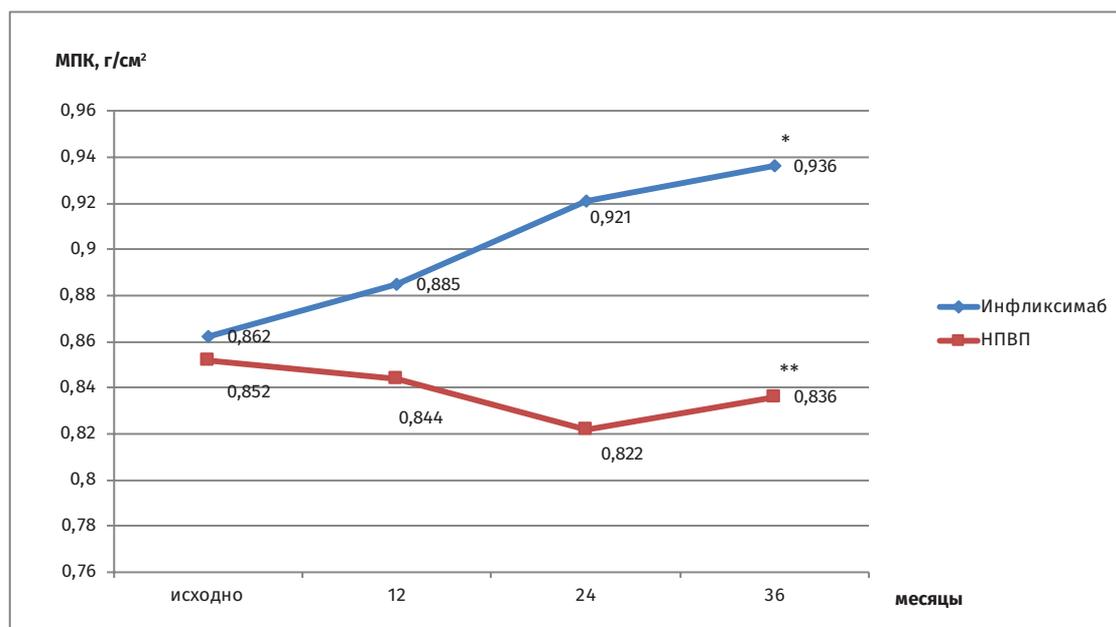


Рисунок 1. Динамика МПК шейки бедра на фоне терапии инфликсимабом и НПВП

Figure 1. Bone mineral density at the femoral neck depending on the therapeutic regimen

Примечание:

* $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями,

** $p < 0,05$ по сравнению с группой ИНФ+НПВП

* $p < 0.05$ compared to baseline

** $p < 0.05$ compared to the patients who received infliximab + NSAIDs

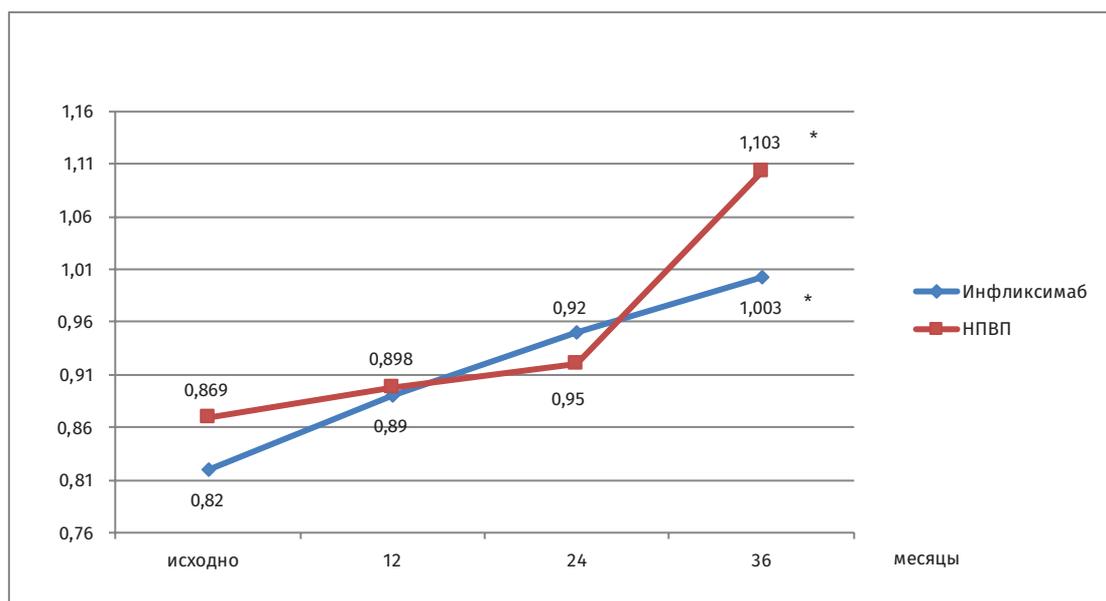


Рисунок 2. Динамика МПК в поясничном отделе позвоночника на фоне терапии инфликсимабом и НПВП

Figure 2. Bone mineral density at the lumbar spine depending on the therapeutic regimen

Примечание:

* $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями

* $p < 0.05$ compared to baseline

SD и $-0,98 \pm 0,04$ SD соответственно ($p < 0,05$). В группе 2 показатели МПК до начала лечения составили $0,869 \pm 0,16$ г/см², через 36 месяцев – $1,103 \pm 0,10$ г/см² ($p < 0,05$), Z-критерий $-1,51 \pm 0,12$ SD и $-1,01 \pm 0,04$ SD соответственно ($p < 0,05$).

Обсуждение

Полученные в данном исследовании данные о степени снижения МПК и развитии ОП у больных АС в различных локализациях скеле-

та противоречивы. Так, в шейке бедра через 12 месяцев терапии статистически значимых различий уровня МПК и Z-критерия относительно исходных данных не выявлено как у больных с комбинированной терапией инфликсимабом, так и в группе пациентов с монотерапией НПВП. Через 24 месяца лечения у больных, получавших терапию инфликсимабом, определялась тенденция к стабилизации показателей МПК, в то время как у пациентов с терапией

НПВП МПК шейки бедра снижалась, без статистической достоверности. Через 36 месяцев на фоне терапии инфликсимабом отмечено достоверное повышение денситометрических показателей в сравнении с исходными данными в шейке бедра у 86,6% больных, в отличие от пациентов с монотерапией НПВП, у которых достоверных изменений изучаемых параметров относительно исходных данных не выявлено. Аналогичные результаты получены в проспективном исследовании Kang KY. et al., в котором отмечено достоверное повышение МПК в шейке бедра у больных через два года терапии ингибиторами ФНО- α [2]. В 24-недельной фазе исследования ASSERT также было продемонстрировано достоверное повышение МПК в шейке бедра и позвоночнике у пациентов на фоне терапии инфликсимабом по сравнению с пациентами из группы плацебо ($p < 0,001$) [15].

Большой интерес представляет изучение динамики МПК в поясничном отделе позвоночника, т.к. уникальной особенностью патогенеза АС является развитие двух противоположных процессов: оссификации паравертебральных тканей с образованием костных «мостиков» между телами позвонков и анкилозом межпозвонковых суставов и костной потери, приводящей к развитию ОП как в позвоночнике, так и в периферическом скелете [2].

При оценке МПК в поясничном отделе позвоночника отмечается стабилизация показателей МПК и Z-критерия как в груп-

пе больных, получавших терапию инфликсимабом (показатели МПК до начала лечения составили $0,820 \pm 0,14$ г/см², через 36 месяцев - $1,003 \pm 0,10$ г/см² ($p < 0,05$), Z-критерий $-1,41 \pm 0,11$ SD и $-0,98 \pm 0,04$ SD соответственно ($p < 0,05$), так и в группе пациентов с монотерапией НПВП (показатели МПК до начала лечения составили $0,869 \pm 0,16$ г/см², через 36 месяцев - $1,103 \pm 0,10$ г/см² ($p < 0,05$), Z-критерий $-1,51 \pm 0,12$ SD и $-1,01 \pm 0,04$ SD соответственно ($p < 0,05$).

Подобные результаты получены в исследовании Allali F. et al. [13], в котором установлено снижение МПК в шейке бедра и парадоксальное повышение костной плотности в поясничном отделе позвоночника у пациентов с монотерапией НПВП, что авторы объяснили кальцификацией паравертебральных тканей с образованием множественных синдесмофитов. Muntean L. et al. [16] при обследовании 44 пациентов АС мужского пола также выявили достоверное увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника на фоне терапии ингибиторами ФНО- α .

Заключение

Полученные в настоящей работе данные свидетельствуют об отсутствии негативного влияния терапии инфликсимабом на МПК и достоверном повышении показателей МПК как в шейке бедра, так и в поясничном отделе позвоночника. ●

Литература / References:

1. Dydykina IS, Alekseeva LI. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: diagnosis, risk factors, fractures, treatment. *Rheumatology science-practice*. 2011; (5): 13-17. Russian (Дыдыкина И.С., Алексеева Л.И. Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение // Научно-практическая ревматология. 2011. №5. С.13–17).
2. Kang KY, Ju JH, Park SH, Kim HY. The paradoxical effects of TNF inhibitors on bone mineral density and radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology*. 2013; 52(4):718–726.
3. Nasonov EL, Skripnicova IA, Nasonova VA. Osteoporosis: a rheumatology perspective. *Therapeutic archive*. 1997; (5): 5-9. Russian (Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Остеопороз: ревматологические перспективы // Терапевтический архив. 1997. №5. С. 5–9).
4. Benevalenskaya LI, Lesnyak OM. Osteoporosis. Diagnosis, prevention and treatment. *Clinical guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media, 2011. 14 p. Russian (Беневоленская Л.И., Лесняк О.М. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С.14).
5. Rumyantseva OA, Bochkova AG, Kuzikyanc KH et al. The experience of long-term therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology science-practice*. 2010;(6):16–22. Russian (Румянцева О.А., Бочкова А.Г., Кузикианц К.Х. и др. Опыт длительной терапии инфликсимабом у больных анкилозирующим спондилитом. // Научно-практическая ревматология. 2010. №6. С. 16–22).
6. Badokin VV. Drug therapy of ankylosing spondylitis. *Russian medical journal*. 2004; 12(20):1128–1136. Russian (Бадюкин В.В. Медикаментозная терапия анкилозирующего спондилоартрита. // Русский медицинский журнал. 2004. Т. 12. № 20. С.1128–1136).
7. Wanders A, D. van Heijde, Landewe R, Béhier JM, Calin A, Olivieri I et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: A randomized clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2005; 52(6):1756–1765.
8. Nemes D, Vermesan H, Vermesan D. The quality of life in patients with secondary osteoporosis due to seronegative spondyloarthropathies. *Osteoporosis Int*. 2011; 22(1):184–185.
9. Borcan M, Matei D, Popescu R. Management of osteoporosis in ankylosing spondylitis. *Osteoporosis Int*. 2011; 22(1):309–310.
10. Instructions for use of infliximab company. Centocor Inc. or 17 may 2006 y. Available at: <http://www.fda.gov> (accessed

05.03.2013). Russian (Инструкция по применению инфликсимаба компании. Centocor Inc. от 17 мая 2006 г. Доступ: <http://www.fda.gov> (дата обращения 05.03.2013).

11. Braun J, Van den Berg R, Baraliakos X., Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E et al. Update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70(6): 896–904.

12. Arends S, Spoorenberg A, Brouwer E et al. Clinical studies on bone-related outcome and the effect of TNF- α blocking therapy in ankylosing spondylitis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2014; 26(3): 259–268.

13. Sriganthan J, Ghanim N, Inman RD et al. Effect of TNF-alpha inhibitor treatment on bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Semin. Arthritis. Rheum.* 2014; 44(2): 155–161.

14. Osta B, Benedetti G, Miossec P. Classical and Paradoxical Effects of TNF- α on Bone Homeostasis. *Front. Immunol.* 2014; (5): 48.

15. Borcan M, Matei D, Popescu R. Management of osteoporosis in ankylosing spondylitis. *Osteoporosis Int.* 2011; 22(1): 309–310.

16. Van der Linden S, Valkenburg H, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthr. Rheum.* 1984; 27(4): 361–368.

17. Muntean L, Rojas-Vargas M, Font P. et al. Relative value of the lumbar spine and hip bone mineral density and bone turnover markers in men with ankylosing spondylitis. *Clin. Rheumatol.* 2011; 30(5): 691–695.

Authors

Prof. Tatiana A. Raskina, MD, PhD, Head of the Department of Propedeutics of internal medicine, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: wrote the manuscript.

Dr. Olga S. Malysenko, MD, PhD, Associate Professor, Department of Propedeutics of Internal Medicine, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: recruited the patients and wrote the manuscript.

Dr. Oksana A. Pirogova, MD, Regional Clinical Hospital for War Veterans, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: recruited the patients.

Dr. Viatcheslav B. Fanaskov, MD, Head of the Department of Radiology, Regional Clinical Hospital for War Veterans, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: performed the densitometry measurements.

Dr. Marina V. Letaeva, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Propedeutics of Internal Medicine, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: wrote the manuscript.

Корреспонденцию адресовать:

Мальшенко Ольга Степановна,
12а, пер. Февральский, Кемерово, 650010,
Тел.: раб. +7 (384)258 68 41; моб.: +7 913 283 29 31,
E-mail: malysenko.mos@yandex.ru

Corresponding author:

Dr. Olga S. Malysenko,
12a, Per. Fevral'skiy, Kemerovo, 650010, Russian
Federation
E-mail: malysenko.mos@yandex.ru

Acknowledgements: There was no funding for this project.

МОНИТОРИНГ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОСЛЕДСТВИЙ У БОЛЬНЫХ ВЕСЕННЕ-ЛЕТНИМ КЛЕЩЕВЫМ ЭНЦЕФАЛИТОМ

ИЛЬИНСКИХ Н.Н.^{1,2}, ИЛЬИНСКИХ Е.Н.²

¹ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» Министерства образования и науки РФ, г. Томск, Россия

²ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия

ORIGINAL ARTICLE

CYTOGENETIC PROFILING OF PATIENTS WITH SPRING-SUMMER TICK-BORNE ENCEPHALITIS

NIKOLAY N. ILYINSKIKH^{1,2}, EKATERINA N. ILYINSKIKH²

¹National Research Tomsk State University (38, Lenina Street, Tomsk, 634050), Tomsk, Russian Federation

²Siberian State Medical University (2, Moskovskiy Trakt, Tomsk, 634050), Tomsk, Russian Federation

Резюме

Цель. Настоящая работа посвящена мониторингу цитогенетических последствий у переболевших весенне-летним клещевым энцефалитом.

Материалы и методы. Использован стандартный метод цитогенетического анализа хромосом больных клещевым энцефалитом. Анализ хромосом проведен при госпитализации и через 30, 60 и 180 дней после выписки из больницы. Контролем послужила кровь здоровых доноров.

Результаты. Показано, что у больных клещевым энцефалитом происходит значимое увеличение числа клеток с хромосомными нарушениями в начале болезни. Полная нормализация наблюдалась только через 6 месяцев после клинического выздоровления. Большая часть анеуплоидных клеток были гипоплоидными. Анализ хромосом показал, что за образование гипоплоидных клеток ответственны определенные хромосомы генома. Наиболее часто

отсутствовали хромосомы групп D и G. Преобладающим типом структурных нарушений хромосом были хроматидные разрывы. Наибольшее число нарушений наблюдалось в хромосоме 2.

Заключение. Весенне-летний клещевой энцефалит сопровождается высоким уровнем цитогенетических нарушений на протяжении трех месяцев после клинического выздоровления. Полная нормализация кариотипа больных наблюдалась через 6 месяцев после болезни.

Область применения: Полученные результаты следует учитывать в работе медико-биологических консультаций, поскольку повышенный уровень цитогенетических нарушений, наблюдаемый у переболевших клещевым энцефалитом, может быть причиной рождения генетически дефектных детей.

Ключевые слова: весенне-летний клещевой энцефалит, хромосомные aberrации, мониторинг

English ►

Abstract

Aim: To perform a cytogenetic profiling of patients with spring-summer tick-borne encephalitis.

Materials and Methods: Cytogenetic profil-

ing of 22 patients with spring-summer tick-borne encephalitis was carried out using a conventional technique immediately after a hospital admission and 30, 60, and 180 days after a hospital discharge.

Control group included healthy blood donors.

Results: Frequency of cells with chromosomal abnormalities was significantly higher in patients with spring-summer tick-borne encephalitis compared to the controls, particularly at the early stage. Cytogenetic profile became normal only 6 months after hospital discharge. The majority of the aneuploid cells were hypoploid; the most frequently lacking chromosomes were of D and G groups. Chromatid breaks were the most frequent type of the structural chromosomal aberrations. The high-

est frequency of the structural chromosomal aberrations was observed in the chromosome 2.

Conclusions: Spring-summer tick-borne encephalitis is associated with a high frequency of cytogenetic abnormalities within 3 months after hospital discharge. Cytogenetic profile becomes normal only 6 months after hospital discharge.

Keywords: tick-borne encephalitis, chromosomal aberrations, cytogenetic profiling

Введение

В последние десятилетия клещевой энцефалит становится одним из наиболее опасных инфекционных заболеваний практически во всех регионах Российской Федерации. Особенно серьезны последствия этой инфекции для Сибири. В ранее проведенных нами исследованиях [1] впервые в нашей стране было установлено, что вирулентный штамм вируса клещевого энцефалита способен в условиях *in vitro* индуцировать существенное увеличение числа анеуплоидных клеток и клеток с хромосомными aberrациями. Если радиация и химические мутагены исследованы достаточно хорошо, то мутагенные последствия инфекций изучаются лишь спорадически. По этой причине отсутствуют четкие представления о механизмах и последствиях их мутагенного воздействия. Кроме того, неизвестна продолжительность периода жизни с состоянием цитогенетической нестабильности у человека, перенесшего инфекционное заболевание, что затрудняет давать какой-либо научно-обоснованный медико-генетический прогноз. Имеющиеся на сегодняшний день сведения о цитогенетических последствиях клещевых инфекций не позволяют ответить на основной вопрос, который возникает в процессе лечения и реабилитации больного: как быстро и в какие сроки происходит восстановление цитогенетического гомеостаза организма у переболевшего человека.

Настоящая работа посвящена мониторингу цитогенетических последствий у переболевших весенне-летним клещевым энцефалитом.

Материалы и методы

Всего обследовано 22 больных весенне-летним клещевым энцефалитом. Возраст больных был 24-38 лет. Забор крови проводили из локтевой вены сразу же после госпитализации. Кроме того, через 30, 60 и 180 суток после выписки из больницы проводили повторное взятие крови

у тех же лиц. Больные до госпитализации не получали лекарственной терапии и не подвергались рентгенологическим методам обследования. Диагноз устанавливали на основании положительных результатов серологических тестов (иммуноферментный анализ), характерной клинической картины и эпидемиологических данных. У всех обследованных больных с помощью полимеразной цепной реакцией (ПЦР) подтверждено наличие РНК вируса клещевого энцефалита в плазме крови. Предварительно у каждого обследованного было взято информированное согласие на проведение цитогенетического исследования, одобренное этическим комитетом ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Исследование соответствовало требованиям Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Культивирование лейкоцитов крови, приготовление препаратов для анализа проводили стандартно общепринятым методом. Анализ метафазных пластинок осуществляли при помощи микроскопа PrimoStar (Zeiss, Германия) при увеличении 15×90. У каждого больного изучали не менее 100 клеток. Все препараты предварительно зашифровывали. Для контроля использовали кровь здоровых доноров той же возрастной группы, что и больные.

Статистическую обработку осуществляли с использованием пакета статистических программ Statistica v. 6.0. Частоты наблюдаемых кариопатологий рассчитывали в программе “The EH Software Program, Rockefeller University, NY” (США). Все количественные показатели исследования обрабатывали с применением t-критерия Стьюдента для независимых выборок, поскольку тестирование закона

распределения при помощи критерия Колмогорова-Смирнова не выявило отличий от нормального. Различия сравниваемых результатов ($M \pm m$, где M – выборочное среднее арифметическое, m – ошибка среднего арифметического) считались достоверными при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Основные результаты исследований приведены в **Таблице 1**. Установлено, что у больных клещевым энцефалитом (в начале болезни) число клеток с цитогенетическими нарушениями было в 3,9 раза выше, чем в контроле (соответственно $8,46 \pm 1,82$ и $2,18 \pm 0,49\%$, при $p < 0,01$). Показано возрастание числа анеуплоидных и полиплоидных клеток, а также клеток со структурными нарушениями хромосом. Число анеуплоидных клеток у больных в начале болезни равнялось $1,33 \pm 0,28$ (при $0,42 \pm 0,09\%$ – в контроле, $p < 0,01$). Среди анеуплоидных клеток преобладали гипоплоидные. Закономерно чаще отсутствовали хромосомы из группы D и G. Полиплоидные клетки были в основном тетраплоидными, в контроле они встречались очень редко ($0,21 \pm 0,10\%$), а у больных гораздо чаще ($0,69 \pm 0,14\%$, при $p < 0,01$). Клетки со структурными нарушениями хромосом у больных встречались с частотой $6,87 \pm 1,59$ при $1,99 \pm 0,39\%$ в контроле ($p < 0,01$). Всего обнаруже-

но 97 aberrаций. Более половины из них относятся к хроматидным разрывам. Хромосомные разрывы наблюдались только у некоторых больных. Наиболее часто поражалась хромосома 2, где было локализовано 54 нарушения при ожидаемой частоте 27,0 ($p < 0,01$). В обоих плечах хромосомы 2 избыток нарушений отмечен в теломерных и околоцентромерных районах. Дефицит числа нарушений наблюдали в хромосомах групп C, D и E, при этом в хромосомах групп F и G вообще не было отмечено структурных нарушений хромосом. Повышенное число разрывов обнаружено в теломерных районах длинных плеч хромосом групп A, B, C, D. Во всех перечисленных случаях различия между ожидаемой частотой нарушений и наблюдаемой достоверно отличаются ($p < 0,01$). В коротких плечах большинства хромосом нарушений не обнаружено. Повторное обследование переболевших клещевым энцефалитом, проведенное через 1 месяц после выписки из больницы, не выявило значимого снижения числа клеток с цитогенетическими нарушениями. Через 3 месяца наблюдается процесс нормализации кариотипа переболевших. Однако число клеток с хроматидными обменами и анеуплоидией остается значимо повышенным. Через 6 месяцев частота клеток с цитогенетическими нарушениями нормализуется до уровня контроля.

Таблица 1. Число лимфоцитов периферической крови с хромосомными нарушениями ($M \pm m$) у больных с клещевым энцефалитом в острую стадию болезни и в период реконвалесценции в сравнении с контролем (в %)

ТИПЫ РЕГИСТРИРУЕМЫХ МЕТАФАЗ С НАРУШЕНИЯМИ	ЗДОРОВЫЕ ДОНОРЫ (КОНТРОЛЬ)	ПЕРИОД БОЛЕЗНИ И РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦИИ			
		1-2 ДЕНЬ ПОСЛЕ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ	ВРЕМЯ, ПРОШЕДШЕЕ ПОСЛЕ ВЫПИСКИ ИЗ БОЛЬНИЦЫ		
			1 МЕС.	3 МЕС.	6 МЕС.
Всего с aberrациями хромосом	1,99±0,44	6,87±1,59*	6,44±0,73*	2,68±0,54	1,95±0,60
с одиночными фрагментами	1,39±0,39	4,54±0,78*	5,00±0,56*	1,36±0,39	1,41±0,44
с хроматидными обменами	0,26±0,08	0,91±0,13**	0,80±0,08*	0,74±0,06**	0,21±0,11
с двойными фрагментами	0,27±0,12	0,77±0,16**	0,55±0,12**	0,41±0,20	0,32±0,12
с хромосомными обменами	0,11±0,05	0,69±0,18**	0,64±0,10*	0,19±0,08	0,23±0,09
с анеуплоидным набором хромосом	0,42±0,09	1,33±0,28*	1,49±0,19*	0,94±0,08**	0,41±0,12
с полиплоидным набором хромосом	0,21±0,10	0,69±0,14**	0,80±0,11*	0,29±0,12	0,22±0,14
Всего с цитогенетическими нарушениями	2,18±0,49	8,46±1,82*	7,94±1,11*	3,61±0,50	2,36±0,68

Примечание: Значимые отличия от группы контроля отмечены: ** $p < 0,05$ и * $p < 0,01$. ** $p < 0,05$, * $p < 0,01$ when compared to the healthy blood donors.

Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о том, что при клещевом энцефалите, так же как и при некоторых других инфекционных заболеваниях, возрастает число клеток с хромосомными нарушениями. Известно, что вирусы способны индуцировать образование анеуплоидных и полиплоидных клеток [2]. В контроле, как и у больных клещевым энцефалитом, в гипоплоидных клетках отсутствовали хромосомы группы D и G. Известно, что это ядрышкообразующие хромосомы и агенты, тормозящие распад ядрышка при делении клетки могут повлиять на процессы расхождения этих хромосом в митозе [2, 3]. В лейкоцитах больных разрывы локализованы в основном в теломерных и околоцентромерных районах, которые, как известно, сформированы гетерохроматином. Полученные сведения соответствуют общепринятому представлению, что гетерохроматиновые районы наиболее чувствительны к действию большинства мутагенных факторов [4]. Такая однотипность наблюдаемых поражений хромосом, индуцированных различными инфекционными агентами, позволяет предположить наличие каких-то общих механизмов в их возникновении. В этом отношении наиболее апробирована гипотеза, связанная с деятельностью иммунной системы, одной из функций которой является устранение из

организма генетически измененных клеток [2, 5], в связи с чем нормализации числа цитогенетически измененных клеток в организме переболевшего человека следует ожидать при восстановлении способности иммунной системы поддерживать цитогенетический гомеостаз организма.

Заключение

Весенне-летний клещевой энцефалит сопровождается значимо повышенным уровнем цитогенетических нарушений на протяжении первых трех месяцев после клинического выздоровления. Полная нормализация кариотипа больных наблюдалась через 6 месяцев после клинического выздоровления. Показано, что особенно высокий уровень цитогенетических нарушений наблюдался в начальный период болезни. Большая часть анеуплоидных клеток были гипоплоидными. Анализ хромосом показал, что за образование гипоплоидных клеток ответственны определенные хромосомы генома. Наиболее часто отсутствовали хромосомы групп D и G. Преобладающим типом структурных нарушений хромосом были хроматидные разрывы. Наибольшее число аберраций наблюдалось в хромосоме 2.

БЛАГОДАРНОСТИ: работа выполнена при финансовой поддержке грантов РГНФ 15-06-10190 и РФФИ 16-44-700149

Литература / References:

1. Ilyinskikh NN, Ilyinskikh IN. Effects of virus of tick-borne encephalitis on the chromosome apparatus of human cells. *Cytology and Genetics*. 1976; 10(4): 331-333. Russian (Ильинских Н.Н., Ильинских И.Н. Влияние вируса клещевого энцефалита на хромосомный аппарат клеток человека // Цитология и генетика. 1976. Т. 10, №4. С. 331-333).
2. Ilyinskikh NN, Ilyinskikh IN, Ilyinskikh EN. Infectious mutagenesis (Cytogenetic effects in human and animal cells as well as immunoreactivity induced by viruses, bacteria and helminthes). Saarbrücken (Germany): LAP LAMBERT Academic Publishing, 2012. 218 p.
3. Tsuda YL, Mori Y, Abe T. Nucleolar protein B23 interacts with Japanese encephalitis virus core protein and participates in viral replication. *Microbiol. Immunol.* 2006; 50(3): 225-234.
4. Ilyinskikh NN, Ksents AS, Ilyinskikh EN. Micronucleus analysis in assessment of cytogenetic instability. Tomsk: Tomsk State Pedagogical University Publishing, 2011. 312 p. Russian. (Ильинских Н.Н., Ксенц А.С., Ильинских Е.Н. Микроядерный анализ в оценке цитогенетической нестабильности. Томск: Изд-во Томского педагогического университета, 2011. 312 с.)
5. Sullivan KE, Stiehm ER. Stiehm's immune deficiencies. Amsterdam: Academic Press (an imprint of Elsevier), 2014. 456 p.

Authors:

Prof. Nikolay N. Ilyinskikh, PhD, Head of the Department of Biology and Genetics, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation; Professor of Department of Environmental Management, National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation

Contribution: conceived and designed the study; performed a cytogenetic analysis.

Prof. Ekaterina N. Ilyinskikh, MD, PhD, Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Contribution: collected the biological specimens and performed a cytogenetic analysis.

Корреспонденцию адресовать:

Ильинских Николай Николаевич,
а/я 808, г.Томск, 634050,
Тел.: +79095408617; +7(3822) 413679
E-mail: nauka-tomsk@yandex.ru

Corresponding author:

Prof. Nikolay N. Ilyinskikh,
PO box 808, Tomsk-50, 634050, Russian Federation
E-mail: nauka-tomsk@yandex.ru

Acknowledgements: This study was financially supported by grants RHSF 15-06-10190 and RFFR 16-44-700149

ФАКТОРЫ РИСКА НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ТЕЧЕНИЯ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ОЖИРЕНИЕМ

ШАКИРОВА Е.А., АРТЫМУК Н.В.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Кемерово, Россия

ORIGINAL ARTICLE

RISK FACTORS OF TREATMENT FAILURE AND RECURRENT ENDOMETRIAL HYPERPLASIA IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH OBESITY

ELENA A. SHAKIROVA, NATALIA V. ARTYMUК

*Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650029),
Kemerovo, Russian Federation*

Резюме

Цель. Выявление факторов риска неэффективности лечения и рецидивирующего течения гиперпластических процессов эндометрия у пациенток репродуктивного возраста с ожирением.

Материалы и методы.

Дизайн исследования: ретроспективное, случай-контроль. В исследование включено 92 женщины репродуктивного возраста с ожирением и простой без атипии гиперплазией эндометрия (ГПЭ). Все пациентки получали терапию норэтистероном в дозе 10 мг в сутки с 16 по 25 день цикла в течение 6 месяцев с последующей биопсией эндометрия и его гистологическим исследованием. I группу составили 36 пациенток с рецидивирующим течением ГПЭ, во II группу вошли 56 пациенток, у которых рецидивы заболевания отсутствовали. Методом пошагового дискриминантного анализа из 162 параметров было отобрано 11 наиболее значимых факторов, оказывающих влияние на формирование рецидивирующего течения ГПЭ у женщин репродуктивного возраста с ожирением. Статистическая

обработка проводилась с использованием пакетов прикладных программ «Statistica 6.1».

Результаты. Анализ предикторов неэффективности лечения и/или рецидивирующего течения ГПЭ у женщин репродуктивного возраста с ожирением показал, что наиболее значимыми факторами являются степень тяжести ожирения, характер распределения жировой ткани, длительность ожирения и бесплодия, наличие метаболических (гипергликемия, гипертриглицеридемия, снижение уровня ХС-ЛПВП), а также гормональных нарушений (гиперэстрадиолемия, гипертестостеронемия, гиперлептинемия).

Заключение. Учет особенностей метаболического профиля у пациенток с ожирением при назначении гормональной терапии будет способствовать более дифференцированному подходу и повышению эффективности лечения гиперплазии эндометрия, предупреждению потери фертильности и развития рака эндометрия.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, ожирение, женщины репродуктивного возраста, факторы риска рецидива.

English ►

Abstract

Aim: To identify the risk factors for treatment failure and recurrent endometrial hyperplasia in

women of reproductive age with obesity.

Materials and Methods: We performed a retrospective, case-control study. The

study included 92 women of reproductive age with obesity and simple endometrial hyperplasia without atypia. All patients received norethisterone therapy at a dose of 10 mg per day, 16-25 day cycle for 6 months, followed by endometrial biopsy and histological examination. Group I consisted of 36 patients with relapsing endometrial hyperplasia while group II included 56 patients without relapse.

Results: Stepwise discriminant analysis of 162 parameters revealed 11 significant factors associated with endometrial hyperplasia in women of reproductive age with obesity. Severe obesity, android fat distribution, duration of

obesity and infertility, metabolic (hyperglycemia, hypertriglyceridemia, reduced high density lipoprotein cholesterol) and hormonal disorders (hyperestradiolemia, hypertestosteronemia, hyperleptinemia) were the most significant predictors of treatment failure and/or recurrent endometrial hyperplasia in women of reproductive age with obesity.

Conclusions: Features of the metabolic and hormonal profile in women of reproductive age with obesity should be taken into account in treatment of endometrial hyperplasia.

Keywords: endometrial hyperplasia, women of reproductive age, risk factors, obesity

Введение

Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) до настоящего времени остаются важной медико-социальной и экономической проблемой общества, актуальность которой определяется, в первую очередь, ростом данной патологии, склонностью к рецидивирующему течению, а также высоким риском их малигнизации [1, 2].

Согласно современным представлениям, ГПЭ рассматривают как фоновый процесс для развития рака эндометрия (РЭ), а рецидивирующий ГПЭ определяют как «клинический» предрак [3, 4]. Несмотря на достаточно большой клинический опыт терапии ГПЭ, эффект от лечения часто оказывается неполным или временным, наблюдается тенденция к рецидивирующему течению ГПЭ, заболевание прогрессирует с развитием предраковых форм патологии [5, 6]. Частота возникновения рецидива гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста после гормональной терапии, по данным различных авторов, регистрируется у 15,0% - 30,0% [7, 8], в течение 5 лет достигает в среднем от 20,0% до 60,0% [9]. Известно, что ожирение и ассоциированные с ним метаболические расстройства являются одним из существенных факторов риска прогрессирования ГПЭ в рак эндометрия [10, 11, 12].

У пациенток репродуктивного возраста с ожирением частота рецидивирующего течения ГПЭ после гормональной терапии достигает 45,4 – 64,3% [13,14].

Особая роль ГПЭ в развитии онкологических заболеваний эндометрия определяет необходимость изучения факторов, повышающих риск неэффективности лечения и рецидивирующего течения пролиферативных заболеваний эндометрия.

Цель исследования

Выявление факторов риска неэффективности лечения и рецидивирующего течения гиперпластических процессов эндометрия у пациенток репродуктивного возраста с ожирением.

Материалы и методы

Исследование одобрено Комитетом по этике ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России. Дизайн исследования: ретроспективное, случай-контроль. В исследование включено 92 женщины репродуктивного возраста с ожирением и простой без атипии гиперплазией эндометрия. Критериями включения в исследование являлись репродуктивный возраст женщин, морфологически верифицированный диагноз ГПЭ (простая гиперплазия эндометрия без атипии), наличие ожирения (индекс массы тела (ИМТ) более 25,0 и менее 40,0 кг/м²), желание пациентки участвовать в исследовании и соблюдать протокол. Критерии исключения: возраст менее 18 и более 45 лет, атипическая гиперплазия и рак эндометрия, морбидное ожирение (ИМТ 40,0 и более кг/м²), злокачественные новообразования другой локализации, алкогольная и наркотическая зависимость, гиперпролактинемия, беременность, лактация, тяжелая артериальная гипертензия, сахарный диабет, острый тромбофлебит или тромбоэмболия, желтуха, острые заболевания печени, почечная недостаточность, предшествующая терапия гормональными препаратами в течение 6 месяцев до включения в настоящее исследование, участие в других клинических испытаниях. Все пациентки получали терапию норэтистероном в дозе 10 мг в сутки с 16 по 25 день цикла в течение 6 месяцев с последующей биопсией эндометрия и его гисто-

логическим исследованием. I (основную) группу составили 36 пациенток с рецидивирующим течением ГПЭ, во II группу (сравнения) вошли 56 пациенток, у которых рецидивы заболевания отсутствовали. Пациентки, включенные в исследование, не имели статистически значимых различий по основным показателям: возрасту, антропометрическим показателям, наследственности, сопутствующим гинекологическим и экстрагенитальным заболеваниям.

Средний возраст пациенток I группы составил $36,75 \pm 6,84$ лет, II группы – $35,36 \pm 7,06$ лет ($p=0,353$).

Обследование пациенток включало: тщательный сбор анамнеза, антропометрию, общее и специальное гинекологическое обследование, ультразвукографию органов малого таза аппаратом «Aloka SSD 3500» (Япония), гистероскопию (с помощью эндоскопической техники фирмы «SchÖlly» (Германия) с использованием жесткого 5 мм гистероскопа) с отдельным лечебно-диагностическим выскабливанием полости матки и последующим гистологическим исследованием полученного материала.

Определение уровня фолликулостимулирующего гормона, лютеонизирующего гормона, пролактина, эстрадиола, тестостерона, кортизола, дегидроэпиандростерона-сульфата (ДЭА-с), лептина, инсулина, половых стероидов связывающего глобулина (ПССГ) у женщин с сохраненным менструальным циклом проводилось на 5-6 день менструального цикла, уровня прогестерона – на 21-22 день цикла иммуноферментным методом.

При диагностике нарушений углеводного обмена руководствовались рекомендациями Экспертного Комитета по диагностике и классификации

сахарного диабета. Оральный глюкозотолерантный тест проводился с 75 г сухой глюкозы. Содержание холестерина (ХС) определяли по методике Иса; триглицериды (ТГ) – по методике Neri; холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) определялся в сыворотке, обработанной гепарином, в присутствии ионов магния; холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) – расчетным методом W. Friedwald.

Верификация пролиферативной патологии эндометрия основывалась на морфологическом принципе согласно гистологической классификации гиперпластических процессов эндометрия ВОЗ (2003) [15].

Для выявления основных показателей, которые определяют риск неэффективности лечения и рецидивирующего течения ГПЭ у пациенток репродуктивного возраста с ожирением, применялся метод пошагового дискриминантного анализа. Из 162 параметров было отобрано 11 наиболее значимых факторов, оказывающих влияние на формирование рецидивирующего течения ГПЭ у женщин репродуктивного возраста с ожирением. Критическим уровнем значимости статистического анализа считали значения $p < 0,05$. Статистическая обработка проводилась с использованием пакетов прикладных программ StatSoft Statistica 6.1 (лицензионное соглашение BXXR006D092218FAN11).

Результаты и обсуждение

Факторы риска, имеющие значение в развитии рецидивирования ГПЭ у женщин репродуктивного возраста с ожирением, представлены в **таблице 1**.

Таблица 1. Итоговая таблица пошагового дискриминантного анализа прогноза рецидивирования ГПЭ у пациенток репродуктивного возраста с ожирением

Table 1. Stepwise discriminant analysis of the risk factors for relapsing endometrial hyperplasia in women of reproductive age with obesity

ПП	ФАКТОР	F-СТАТИСТИКА ИСКЛЮЧЕНИЯ	P
1	Значение ОТ/ОБ > 0,92	30,707	0,001
2	Гипергликемия > 5,7 ммоль/л	21,369	0,001
3	Длительность бесплодия > 10 лет	12,502	0,005
4	Гиперлептинемия > 50 нг/мл	4,690	0,048
5	Уровень тестостерона > 2,5 нмоль/л	4,456	0,058
6	Длительность ожирения > 10 лет	2,841	0,120
7	Уровень ХС-ЛПВП < 1,2 ммоль/л	1,835	0,203
8	Отсутствие родов	1,827	0,204
9	Уровень эстрадиола > 77 пг/мл	1,795	0,207
10	Уровень ТГ > 1,7 ммоль/л	1,086	0,319
11	Значение КА > 4,0	0,004	0,954

Согласно результатам проведенного исследования, факторами риска рецидивирования ГПЭ у пациенток репродуктивного возраста с ожирением являются метаболические нарушения: гипергликемия $> 5,7$ ммоль/л ($p=0,001$), содержание ХС-ЛПВП $< 1,2$ ммоль/л и ТГ $> 1,7$ ммоль/л.

Фактором риска рецидивирования ГПЭ у женщин репродуктивного возраста с ожирением является длительность ожирения более 10 лет ($p=0,005$). Существенную роль играет степень тяжести ожирения ($ИМТ > 35,0$ кг/м²) и ан-

дройдный тип распределения жировой ткани (отношение ОТ/ОБ $> 0,92$; $p=0,001$).

Увеличение риска рецидивирования ГПЭ наблюдается у пациенток с длительностью бесплодия более 10 лет ($p=0,005$). Существенное значение в рецидивировании ГПЭ имеет содержание гормонов в сыворотке крови: эстрадиола $> 77,0$ пг/мл, тестостерона $> 2,5$ нмоль/л, лептина $> 50,0$ нг/мл.

Для выявления возможных причин рецидивирования ГПЭ у пациенток репродуктивного возраста с ожирением проведен корреляцион-

ПОКАЗАТЕЛИ		ЖЕНЩИНЫ С ОЖИРЕНИЕМ И ГПЭ			
		РЕЦИДИВ ГПЭ		ОТСУТСТВИЕ РЕЦИДИВА ГПЭ	
		r	P	r	P
Длительность ожирения	Уровень эстрадиола	0,73	<0,001	0,28	0,044
Длительность ожирения	Уровень ХС-ЛПНП	0,69	<0,001	0,36	0,007
Длительность ожирения	Длительность АГ	0,66	0,022	0,44	0,015
Длительность ожирения	Значение КА	0,59	0,007	0,43	0,012
Длительность ожирения	Уровень гликемии	0,58	0,002	0,38	0,002
Длительность ожирения	Уровень лептина	0,54	0,017	0,43	0,004
Длительность ожирения	Уровень ХС	0,51	0,003	0,35	0,030
Длительность ожирения	Уровень инсулина	0,46	0,044	0,31	0,045
Длительность ожирения	Длительность бесплодия	0,42	<0,001	0,37	0,014
Длительность ожирения	Уровень прогестерона	- 0,52	0,017	- 0,33	0,020
Уровень эстрадиола	Уровень ХС	0,76	0,002	0,48	0,004
Уровень эстрадиола	Уровень ХС-ЛПНП	0,75	0,002	0,42	0,019
Уровень эстрадиола	Уровень лептина	0,72	<0,001	0,46	0,004
Уровень лептина	Значение ОТ	0,67	0,049	0,54	0,001
Уровень лептина	Значение ОТ/ОБ	0,65	0,040	0,50	0,044
Уровень инсулина	Уровень эстрадиола	0,62	0,006	0,45	0,037
Уровень эстрадиола	Уровень кортизола	0,61	0,005	0,49	0,032
Уровень гликемии	Значение ОТ/ОБ	0,60	<0,001	0,54	0,001
Уровень инсулина	Уровень гликемии	0,59	0,016	0,33	0,048
Уровень инсулина	Уровень ДЭАс	0,58	0,018	0,42	0,008
Уровень инсулина	Значение ОТ	0,51	0,028	0,43	0,039
Уровень эстрадиола	Значение ТГ	0,51	0,032	0,39	0,019
Уровень лептина	Уровень тестостерона	0,50	0,039	0,39	0,016
Уровень гликемии	Уровень эстрадиола	0,47	0,032	0,34	0,017
Уровень гликемии	Значение ОТ	0,42	0,032	0,44	<0,001
Уровень инсулина	Значение ОТ/ОБ	0,32	0,038	0,31	0,043
Уровень эстрадиола	Уровень прогестерона	- 0,84	<0,001	- 0,36	0,011
Уровень ДЭА-с	Уровень ПССГ	- 0,71	0,005	- 0,47	0,004
Уровень ХС	Уровень прогестерона	- 0,67	0,003	- 0,38	0,011
Уровень лептина	Уровень прогестерона	- 0,65	0,030	- 0,38	0,019
Уровень ДЭАс	Уровень ХС-ЛПВП	- 0,58	0,027	- 0,38	0,027
Уровень кортизола	Уровень прогестерона	- 0,58	<0,001	- 0,64	0,001

Таблица 2. Статистически значимые корреляции у женщин репродуктивного возраста с ожирением и рецидивирующим течением ГПЭ

Table 2. Statistically significant risk factors of relapsing endometrial hyperplasia in women of reproductive age with obesity

но-регрессионный анализ между основными параклиническими и лабораторными показателями у пациенток основной группы и группы сравнения.

Сравнительная характеристика корреляционных зависимостей у женщин с ожирением и ГПЭ представлена в **таблице 2**.

Установлено, что у больных с ожирением и рецидивирующим течением ГПЭ наблюдается более сильная корреляционная связь между длительностью ожирения и длительностью АГ ($r=0,66$; $p=0,022$), длительностью бесплодия ($r=0,42$; $p<0,001$), а также длительностью ожирения и уровнем гликемии ($r=0,58$; $p=0,002$), эстрадиола ($r=0,73$; $p<0,001$), лептина ($r=0,54$; $p=0,017$), инсулина ($r=0,46$; $p=0,044$), ХС ($r=0,51$; $p=0,003$), ХС-ЛПНП ($r=0,69$; $p<0,001$), по сравнению с женщинами без рецидива патологии эндометрия.

Пациентки с ожирением без рецидива ГЭ имели схожие взаимосвязи между клиническими и лабораторными параметрами, однако корреляционная связь между показателями была слабее.

В результате проведенного исследования установлено 11 наиболее значимых факторов риска неэффективности терапии и рецидивирующего течения ГПЭ у женщин репродуктивного возраста с ожирением.

Выявленные более сильные корреляционные зависимости у женщин с рецидивирующей гиперплазией эндометрия и ожирением между длительностью заболевания и уровнем гликемии, содержанием эстрадиола, лептина, инсулина, ХС, ХС-ЛПНП по сравнению с женщинами без рецидива гиперплазии эндометрия подтверждают влияние метаболических нарушений на риск рецидива заболевания.

Учет особенностей метаболического профиля у пациенток с ожирением при назначении гормональной терапии будет способствовать более дифференцированному подходу и повышению эффективности лечения ГПЭ, предупреждению потери фертильности и развития рака эндометрия.

Таким образом, при анализе предикторов неэффективности лечения и/или рецидивирующего течения ГПЭ у женщин репродуктивного возраста с ожирением наиболее значимыми факторами являются степень тяжести ожирения и характера распределения жировой ткани, длительность ожирения и бесплодия, наличие метаболических (гипергликемия, гипертриглицеридемия, снижение уровня ХС-ЛПВП), а также гормональных нарушений (гиперэстрадиолемия, гипертестостеронемия, гиперлептинемия).●

Литература / References:

1. Sidorova IS, Hunanian AP, Kiselev VI Prediction and prevention of endometrial cancer in the reproductive age. In: Materials of the XII All-Russian Scientific Forum «Mother and Child». Moscow, 2011. p. 416. Russian (Сидорова И.С., Унанян А.П., Киселев В.И. Прогнозирование и профилактика рака эндометрия в репродуктивном возрасте // Материалы XII Всероссийского научного форума «Мать и дитя». Москва, 2011. С. 416).
2. Sheshukova NA. Endometrial hyperplasia: clinical and morphological aspects, prognostic criteria of differentiated approach to treatment. Dr. med. sci. abstracts diss. Moscow, 2012. 48 p. Russian (Шешукова Н.А. Гиперпластические процессы эндометрия: клинико-морфологические аспекты, прогностические критерии развития, дифференцированный подход к лечению: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2012. 48 с.).
3. Vlasov RS. Clinical significance of methylation of tumor suppressor genes in pathological processes of the endometrium in women of reproductive age. Cand. med. sci. abstracts diss. Moscow, 2011. 20 p. Russian (Власов Р.С. Клиническое значение метилирования генов супрессоров опухолевого роста при патологических процессах эндометрия у женщин репродуктивного возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2011. 20 с.).
4. Medvedeva YA. Clinical and morphological characteristics of recurrent endometrial hyperplasia at the present stage. Cand. med. sci. abstracts diss. Chelyabinsk, 2011. 21 p. Russian (Медведева Ю.А. Клинико-морфологическая характеристика рецидивирующей гиперплазии эндометрия на современном этапе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 2010. 21 с.).
5. Klinyshkova TV, Frolov NB, Mozgovoy SI. The results of complex assessment of the state of the endometrium with endometrial hyperplastic processes. Mother and Child in the Kuzbass. 2011; (1): 241–245. Russian (Клинышкова Т.В., Фролова Н.Б., Мозговой С.И. Результаты комплексной оценки состояния эндометрия при гиперпластических процессах эндометрия // Мать и дитя в Кузбассе. 2011. № 1. С. 241–245).
6. Chernuha GE, Dumanovskaya MR Modern conceptions of endometrial hyperplasia. Obstet. and Gynecol. 2013; (3): 26–32. Russian (Чернуха Г.Е., Думановская М.Р. Современные представления о гиперплазии эндометрия // Акушерство и гинекология. 2013. № 3. С. 26–32).
7. Skupova IN, Rogozhina IE. Comparative characteristics conservative methods of treatment of endometrial hyperplasia in women of reproductive age. In: Materials of the XII All-Russian Scientific Forum «Mother and Child». Moscow, 2011. p. 417–418. Russian (Скупова И.Н., Рогожина И.Е. Сравнительная характеристика консервативных методов лечения гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста // Материалы XII Всероссийского научного форума «Мать и дитя». Москва, 2011. С. 417–418).
8. Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and Reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 Adenocarcinoma: A systematic review. Gynecol. Oncol. 2012; 125(2): 477–482.

9. Kauhova EN, Kablukova YS Endometrial hyperplastic processes in the reproductive period. Modern diagnostic and treatment. In: Materials of the XII All-Russian Scientific Forum «Mother and Child». Moscow, 2011. p. 317–318. Russian (Каухова Е.Н., Каблуклова Ю.С. Гиперпластические процессы эндометрия в репродуктивном периоде. Современные возможности диагностики и лечения // Материалы XII Всероссийского научного форума «Мать и дитя». Москва, 2011. С. 317–318).
10. Heller DS, Mosquera C, Goldsmith LT, Cracchiolo B. Body mass index of patients with endometrial hyperplasia: comparison to patients with proliferative endometrium and abnormal bleeding. J. Reprod. Med. 2011; 56(3–4): 110–112.
11. Linkov F, Edwards R, Balk J, Yurkovetsky Z, Stadterman B, Lokshin A et al. Endometrial hyperplasia, endometrial cancer and prevention: gaps in existing research of modifiable risk factors. Eur. J. Cancer. 2008; 44(12): 1632–1644.
12. Artymuk NV, Shakirova EA. Efficacy of the treatment of the simple endometrial hyperplasia without atypia with gonadotropinreleasing hormone agonists in women of reproductive age with obesity. J. of Obstet. and Women's Diseases. 2013; LXII(1): 16–21. Russian (Артымук Н.В., Шакирова Е.А. Эффективность лечения простой гиперплазии эндометрия агонистами гонадотропин-рилизинг-гормонов у женщин репродуктивного возраста с ожирением // Журнал акушерства и женских болезней. 2013. Т. LXII, № 1. С. 16–21).
13. Shakirova EA, Artymuk NV Comparison estimation of gestogens, combined estrogenestrogen drugs and gonadotropinreleasing hormone agonist's effectiveness in women of reproductive age with endometrial hyperplasia and hypothalamic syndrome. Mother and Child in the Kuzbass. 2010; (2/41): 22–26. Russian (Шакирова Е.А., Артymук Н.В. Сравнительная оценка эффективности гестагенов, комбинированных эстроген-гестагенных препаратов и агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона у женщин репродуктивного возраста с гиперпластическими процессами эндометрия и гипоталамическим синдромом // Мать и дитя в Кузбассе. 2010. № 2 (41). С. 22–26).
14. Kondrikov NI, Silakova AV. Hyperplastic changes and precancerous endometrial: issues of terminology and classification. Arch. Patol. 2010; 72(1): 60–62. Russian (Кондриков Н.И., Силакова А.В. Гиперпластические изменения и предраковые состояния эндометрия: вопросы терминологии и классификации // Архив патологии 2010. Т. 72, № 1. С. 60–62).

Authors:

Dr. Elena A. Shakirova, MD, PhD, Assistant Professor, Department of the Obstetrics and Gynecology № 2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Prof. Natalia V. Artymuk, MD, PhD, Head of the Department of the Obstetrics and Gynecology № 2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Acknowledgements: There was no funding for this project.

Корреспонденцию адресовать:

Артymук Наталья Владимировна
22а, ул. Ворошилова, г. Кемерово, 650056,
Тел.: раб. +7(384)2528522; моб. +79236106640,
+79609233355
E-mail: artymuk@gmail.com

Шакирова Елена Александровна,
22а, ул. Ворошилова, г. Кемерово, 650056,
Тел. моб. +79050695259
E-mail: shakirova_elena@mail.ru

Corresponding author:

Prof. Natalia V. Artymuk,
22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation
E-mail: artymuk@gmail.com

Dr. Elena A. Shakirova,
22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation
E-mail: shakirova_elena@mail.ru

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У МУЖЧИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

ВОРОНКИНА А.В.^{1,2}, РАСКИНА Т.А.², МАЛЮТА Е.Б.¹, ЛЕТАЕВА М.В.², ХРЯЧКОВА О.Н.³,
КОКОВ А.Н.³, БАРБАРАШ О.Л.³

¹МБУЗ «Городская клиническая больница № 3 им. М.А. Подгорбунского»,
г. Кемерово, Россия

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Кемерово, Россия

³ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,
г. Кемерово, Россия

ORIGINAL ARTICLE

BONE TURNOVER MARKERS IN MALE PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

ANNA V. VORONKINA¹, TATIANA A. RASKINA², ELENA B. MALYUTA¹, MARINA V. LETAEVA², OKSANA N. HRYACHKOVA³,
ALEXANDR N. KOKOV³, OLGA L. BARBARASH³

¹City Clinical Hospital № 3 (22, N. Ostrovskogo Street, Kemerovo, 650099, Kemerovo,
Russian Federation)

²Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056,
Kemerovo, Russian Federation)

³Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy
Boulevard, Kemerovo, 650002, Kemerovo, Russian Federation)

Резюме

Цель. Изучить показатели биохимических маркеров костного метаболизма у мужчин с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материалы и методы. Обследованы 102 мужчины с верифицированной стабильной ИБС в возрасте 60,8±6,9 лет. Всем включенным в исследование больным проводилось следующее обследование: полипроекционная коронароангиография, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и определение уровня биохимических маркеров костного метаболизма в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа. Исследовались концентрации следующих аналитов: остеокальцина (ОКЦ), костной щелочной фосфатазы (КЩФ) и катепсина К. На основании данных МСКТ по методу Agatston рассчитывали кальциевый индекс сосудов, по значению которого оценивали степень кальциноза коронарных артерий. Выделяли группу пациентов высокого риска развития фатальных коронарных событий на основании рекомендаций АНА (2006 г.).

Результаты. Установлено достоверное увеличение КЩФ и катепсина К у мужчин с ИБС по сравнению с контрольной группой без ИБС, что, вероятно, свидетельствует о высокой скорости костного обмена. У пациентов с выраженным кальцинозом коронарных артерий уровни КЩФ и ОКЦ были достоверно выше, чем у больных без кальциноза. Можно полагать, что повышение исследуемых показателей в большей степени связано с кальцификацией уже имеющихся сосудистых поражений. Обнаружено, что у пациентов с высоким риском развития тяжелых коронарных осложнений уровень катепсина К был достоверно ниже, чем у мужчин без высокого риска. Снижение концентрации данного показателя, вероятно, можно считать результатом повышенного потребления изучаемого маркера в процессе кальцификации сосудов.

Заключение. Увеличение показателей маркеров костного метаболизма у мужчин с ИБС свидетельствует о высоких темпах потери костной

массы, что, вероятно, подтверждает общность патофизиологических механизмов резорбции костной ткани и сосудистого кальциноза.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, остеопороз, кальциноз, катепсин К, костная щелочная фосфатаза, остеокальцин.

Abstract

Aim: To study the bone turnover markers (BTMs) in male patients with coronary artery disease (CAD).

Materials and Methods: We recruited 102 male patients with CAD (mean age 60.8±6.9 years) and performed coronary angiography along with a multislice computed tomography following the measurement of BTMs (osteocalcin, bone alkaline phosphatase (BAP), and cathepsin K). Coronary artery calcification was evaluated by Agatston score.

Results: We found a significant increase in serum levels of BAP and cathepsin K in patients with CAD compared to the healthy controls, indicating a high

rate of bone metabolism. Serum levels of BAP and osteocalcin were significantly higher in patients with severe coronary artery calcification in comparison with those without calcification. Serum level of cathepsin K was significantly lower in patients with a high risk of fatal coronary events compared to those with a low risk.

Conclusions: Increase in BTMs in male patients with CAD indicates a high rate of bone loss that may confirm the common mechanisms of bone resorption and vascular calcification.

Keywords: coronary heart disease, osteoporosis, calcification, cathepsin K, bone alkaline phosphatase, osteocalcin

◀ English

Введение

Бессимптомное течение на ранних стадиях и развитие в дальнейшем осложнений с высокой степенью риска преждевременной смерти [1] определяет актуальность изучения общих закономерностей развития атеросклероза и остеопороза (ОП).

Данные гистохимических исследований показывают, что некоторые ключевые белки костного обмена могут принимать участие в патогенезе атеросклероза. Такие белки костной ткани, как остеокальцин (ОКЦ), костные морфогенные белки, сиалопротеин, остеоонектин, остеопонтин, матриксный Gla-белок, коллаген I типа и другие, могут выявляться в компонентах сосудистого матрикса, а при развитии атеросклеротических бляшек концентрация некоторых из них может существенно возрастать. В самих тканях атеросклеротических бляшек и кальцинированных клапанов сердца при гистологическом исследовании могут выявляться признаки оксификации или развития хрящевой ткани. Таким образом, продемонстрировано, что костная и сосудистая ткани характеризуются рядом общих морфологических и молекулярных свойств [2].

Метаболизм кости характеризуется двумя разнонаправленными процессами: остеокластической резорбцией и остеобластическим формированием. Эти процессы тесно связаны между собой по времени и локализации, что определяет понятие единицы ремоделирования кости. Уровень формирования и резорбции

костного матрикса может быть оценен измерением ферментной активности остеокластов и/или остеобластов, а также определением компонентов клеточного матрикса, которые высвобождаются в циркуляцию в процессе ремоделирования костной ткани. Вещества, выделяемые костными клетками, или компоненты матрикса, определяются в сыворотке крови и рассматриваются в качестве биохимических маркеров костного метаболизма [3].

В настоящее время наиболее информативными маркерами костеобразования считаются костная щелочная фосфатаза (КЩФ) и ОКЦ [4].

КЩФ – тетрамерный гликопротеин клеточной поверхности остеобластов, являющийся чувствительным маркером ускоренного метаболизма кости. Предполагают, что КЩФ участвует в формировании и минерализации остеоида костного матрикса и что ее действие осуществляется при участии кальцитриола. Специфичность и особенности метаболизма приближают КЩФ к идеальным маркерам активности остеобластов [3].

ОКЦ – неколлагеновый белок, синтезируемый остеобластами и включающийся во внеклеточный матрикс костной ткани. ОКЦ рассматривается в качестве адекватного маркера скорости ремоделирования кости и маркера костеобразования [3].

Основным протеолитическим ферментом остеокластов и наиболее специфичным маркером резорбтивной активности является катепсин К.

Катепсин К относится к цистеиновым протеазам, играет крайне важную роль в функционировании остеокластов и в деградации белковых компонентов костного матрикса. Катепсин К вырабатывается макрофагами, резорбирующими костную ткань, и синовиальными фибробластами [5].

Предполагают, что кальцификацию сосудов потенцирует ряд биохимических факторов – маркеров формирования и резорбции кости, дисбаланс которых сопровождает развитие остеопенического синдрома и минерализацию артериальной стенки и аортального клапана [6]. Однако тонкие механизмы реципрокной регуляции атеросклероза, кальцификации артерий и костного остеогенеза по-прежнему остаются неизвестными [7, 8].

Исследования биохимических маркеров костного метаболизма при ишемической болезни сердца (ИБС) немногочисленны и проводились преимущественно в женской популяции с постменопаузальным синдромом. Результаты накопленных к настоящему времени работ, посвященных изучению взаимосвязи показателей костного обмена и атеросклероза, носят противоречивый характер, что и послужило основанием для выполнения данного исследования.

Цель исследования

– изучить показатели биохимических маркеров костного метаболизма у мужчин с ИБС.

Материалы и методы

Результаты работы основаны на данных обследования 102 мужчин с верифицированной стабильной ИБС в возрасте 51-75 лет (средний возраст составил $60,8 \pm 6,9$ лет), находившихся на лечении в клинике ФГБУ НИИ КПССЗ СО РАМН на этапе подготовки к коронарному шунтированию в период с 2010 по 2014 гг. Исследование проводилось одномоментно методом сплошной выборки. Все обследуемые подписали информированное согласие установленной формы, одобренное Этическим комитетом Кемеровской государственной медицинской академии. Исследование соответствовало требованиям Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации об этических принципах проведения научных медицинских исследований с участием человека (с поправками 2008 и 2013 гг.) и правилам клинической практики в Российской Федерации (2003 г.). Критериями исключения были тяжелые сопутствующие заболевания, влияющие на метаболизм кости (злокачественные но-

вообразования, ревматические болезни суставов и системные заболевания соединительной ткани, сахарный диабет (СД) 1 типа, заболевания паращитовидных и щитовидной желез, гипогонадизм, гиперкортицизм, хроническая почечная недостаточность, синдром мальабсорбции, частичная или полная гастрэктомия, болезни системы крови, хроническая обструктивная болезнь легких, алкоголизм, синдром длительной неподвижности), прием глюкокортикоидов более 3 месяцев, IV функциональный класс (ФК) стенокардии (согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов, Samraeu L, 1976), IV ФК хронической сердечной недостаточности (ХСН) по классификации NYHA, ранее перенесенная коронарная реваскуляризация, отказ больных от участия в исследовании.

Диагноз ИБС устанавливали по общепринятым критериям на основании анамнеза, клинической картины и результатов дополнительных методов исследования. Согласно рекомендациям Российского кардиологического общества (2012 г.) все обследуемые пациенты отнесены к категории очень высокого риска [9]. У всех больных уровень тестостерона был в пределах нормальных значений. Все включенные в исследование пациенты не принимали антиостеопоротических препаратов и получали терапию статинами. Клиническая характеристика больных представлена в **таблице 1**.

Всем включенным в исследование больным проводились следующие обследования: полипроекционная коронароангиография (КАГ, ангиографическая установка Innova, General Electric, США), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ, 64-срезовый компьютерный томограф Somatom Sensation 64, Siemens AG Medical Solution, ФРГ), изучение биохимических маркеров костного метаболизма.

МСКТ проводилась с целью количественной оценки кальциноза коронарных артерий (КА) по стандартной методике с использованием программного продукта, установленного на мультимодальной рабочей станции Leonardo (Siemens AG Medical Solution, ФРГ). Кальциевый индекс сосудов рассчитывали по методу Agatston [2]. На основании значения кальциевого индекса оценивали степень кальциноза КА: 0 ед. – отсутствие кальциноза, 1-10 ед. – минимальный, 11-100 ед. – умеренный, 101-400 ед. – повышенный, более 400 ед. – выраженный кальциноз [10].

Помимо степени кальциноза КА оценивали риск развития фатальных коронарных событий.

ПОКАЗАТЕЛЬ	ХАРАКТЕРИСТИКА	n	%
Стенокардия	нет	14	13,7
	1 ФК	5	4,9
	2 ФК	50	49
	3 ФК	33	32,4
ХСН, ФК	1	3	2,9
	2	79	77,5
	3	20	19,6
ХСН, стадия	1	62	60,8
	2	40	39,2
ПИКС		81	79,4
АГ		94	92
Инсульт		5	4,9
СД 2 типа		16	15,7

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Table 1. Clinical features of the patients

Примечание: n – абсолютное число больных, ФК – функциональный класс,

ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз,

АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, n – number of patients, ФК – functional class,

ХСН – chronic heart failure, ПИКС – postinfarction cardiosclerosis, АГ – arterial hypertension, СД – diabetes mellitus

Согласно рекомендациям АНА (2006 г.) к группе высокого риска относили больных с показателями кальциевого индекса в абсолютных единицах выше 75-го перцентиля для соответствующего возраста и пола [2].

Биохимические маркеры костного метаболизма исследовались в сыворотке крови пациентов методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов в соответствии с протоколами производителей. Определяли концентрации следующих анализов: ОКЦ (N-MIDTM Osteocalcin ELISA, IDS, США), КЩФ (METRA BAP, Quidel, США), катепсина К (BIOMEDICA, США). Регистрацию результатов проводили на планшетном ридере «УНИПЛАН» (НПФ «ПИКОН», Россия) с применением фильтров, рекомендованных производителем соответствующего аналитического набора. При изучении биохимических показателей костного метаболизма контрольную группу составили 20 практически здоровых мужчин, сопоставимых по возрасту (средний возраст – 55,9±1,1 лет) без клинических и ангиографических признаков ИБС.

Статистический анализ проводили с помощью программного пакета «Statistica» версии 6.1 (StatSoft, США) для Windows (лицензионное соглашение 74017-640-0000106-57177). Для количественных признаков результаты представлены средней арифметической величиной (M) и стандартным отклонением (SD) в виде M±SD. Для по-

казателей, характеризующих качественные признаки, указывалось абсолютное число (n) и/или относительная величина в процентах (%). Количественные и порядковые переменные сравнивали с помощью критерия Манна–Уитни; качественные признаки – с помощью критерия χ^2 или точного теста Фишера. В случаях множественного сравнения при расчете статистической значимости использовалась поправка Бонферрони. Поскольку большая часть изучаемых показателей не имела нормального распределения, для установления взаимосвязи признаков использовали корреляционный анализ Спирмена. Для всех видов анализа различия считали значимыми при $p \leq 0,05$ (p – достигнутый уровень значимости).

Результаты

Результаты исследования биохимических маркеров костного метаболизма у мужчин с ИБС и лиц контрольной группы без ИБС представлены в **таблице 2**.

Средние значения концентрации КЩФ и катепсина К у пациентов с ИБС оказались достоверно выше, чем у мужчин без ИБС ($p < 0,01$). Отмечено более высокое среднее значение концентрации ОК у пациентов с ИБС по сравнению с контрольной группой, однако данное различие не достигало степени статистической достоверности ($p = 0,12$).

Проанализированы уровни показателей костного метаболизма в зависимости от степени кальциноза КА (**таблица 3**).

Таблица 2. Биохимические маркеры костного метаболизма у мужчин с ИБС и здоровых лиц контрольной группы

ПОКАЗАТЕЛЬ	ГРУППЫ	КОНЦЕНТРАЦИЯ	P 1 VS 2
КЩФ, Ед/л	1	23,0±12,7	<0,01
	2	5,7±2,2	
ОКЦ, нг/мл	1	22,1±14,2	0,12
	2	17,0±6,2	
Катепсин К, пмоль/л	1	18,3±23,2	<0,01
	2	2,9±4,6	

Table 2. Bone turnover markers of bone metabolism in male patients with coronary artery disease and healthy controls

Примечание: M±SD – средняя арифметическая величина и стандартное отклонение, n – абсолютное число больных, p – достигнутый уровень значимости, КЩФ – костная щелочная фосфатаза, ОКЦ – остеокальцин, vs (versus) – против.
M ± SD - mean ± standard deviation, n – number of patients, КЩФ – bone alkaline phosphatase, ОКЦ – osteocalcin

Таблица 3. Биохимические показатели костного метаболизма у мужчин с ИБС в зависимости от степени кальциноза коронарных артерий

СТЕПЕНЬ КАЛЬЦИНОЗА	ПОКАЗАТЕЛЬ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА, n=102		
	КЩФ, ЕД/Л	ОКЦ, НГ/МЛ	КАТЕПСИН К, ПМОЛЬ/Л
1 – отсутствие, n=8	15,2±9,4	14,7±7,6	28,7±31,6
2 – минимальный, n=2*	16,5±3,1	16,0±0,4	25,9±29,5
3 – умеренный, n=7	26,0±8,3	30,0±21,6	35,6±49,4
4 – повышенный, n=26	22,2±14,0	21,0±12,6	19,0±26,3
5 – выраженный, n=59	24,2±13,0	23,0±14,6	14,3±13,3
p 1 vs 3	0,08	0,17	0,6
p 1 vs 4	0,14	0,21	0,61
p 1 vs 5	0,05	0,05	0,49
p 3 vs 4	0,25	0,86	0,26
p 3 vs 5	0,72	0,86	0,16
p 4 vs 5	0,33	0,46	0,94

* показатели оказались несопоставимы с остальными из-за малого количества больных

Table 3. Bone turnover markers in male patients with coronary artery disease depending on the severity of coronary artery calcification

Примечание: M±SD – средняя арифметическая величина и стандартное отклонение, n – абсолютное число больных, p – достигнутый уровень значимости, КЩФ – костная щелочная фосфатаза, ОКЦ – остеокальцин.
M ± SD - mean ± standard deviation, n – number of patients, КЩФ – bone alkaline phosphatase, ОКЦ – osteocalcin

У пациентов с выраженным кальцинозом КА выявлено значимое повышение уровня КЩФ и ОКЦ (p=0,05). Отмечена некоторая тенденция к снижению среднего значения концентрации катепсина К по мере нарастания выраженности кальциноза КА, однако различия не достигали степени статистической достоверности (p>0,05).

Проведенный анализ показал достоверно более низкий уровень катепсина К у пациентов с высоким риском развития фатальных коронарных событий (p=0,01), в то время как концентрации маркеров формирования кости не различались (p>0,05) в группах пациентов с высоким риском развития тяжелых коронарных осложнений и его отсутствием (таблица 4).

Обсуждение

Развитие остеопенического синдрома сопровождается биохимическими признаками нару-

шения процессов формирования и резорбции кости. Дисбаланс показателей костного метаболизма при ИБС нашел отражение в проведенной нами работе.

Определенное сходство патогенеза ОП и атеросклероза связано с вовлечением моноцитарных клеток, которые в одном случае дифференцируются в сосудистой стенке в макрофагоподобные «пенистые клетки», в другом – в остеокласты. Более того, в атеросклеротических бляшках найдены предшественники остеобластов, которые обладают способностью синтезировать костные минеральные компоненты. Известно, что окисленные липопротеины низкой плотности, принимающие участие в развитии атеросклеротического поражения сосудов, стимулируют минерализацию, опосредованную как костными остеобластами, так и остеобластоподобными клетками, изолированными

Показатель костного метаболизма, n=102	Высокий риск фатальных событий		
	Есть (P1), n=65	Нет (P0), n=37	p P1 vs P0
КЩФ, Ед/л	24,2±14,5	20,8±8,6	0,19
ОКЦ, нг/мл	21,1±13,4	23,9±15,7	0,34
Катепсин К, пмоль/л	13,7±12,1	26,4±33,7	0,01

Таблица 4. Биохимические показатели костного метаболизма у мужчин с ИБС в зависимости от наличия высокого риска развития фатальных коронарных событий

Table 4. Bone turnover markers of bone metabolism in male patients with coronary artery disease depending on the risk of fatal coronary events

Примечание: M±SD – средняя арифметическая величина и стандартное отклонение, n – абсолютное число больных, p – достигнутый уровень значимости, КЩФ – костная щелочная фосфатаза, ОКЦ – остеокальцин, vs (versus) – против. M ± SD - mean ± standard deviation, n – number of patients, КЩФ – bone alkaline phosphatase, ОКЦ – osteocalcin

из сосудистой стенки [5]. Таким образом, развитие атеросклероза тесно связано с кальцификацией интимы сосудов и особенно фиброзных бляшек, являясь комплексным и многофакторным процессом, в котором играют важную роль маркеры формирования и резорбции костной ткани [8].

В последнее время изучению роли цистеино-вых протеаз в патогенезе атеросклероза уделяется все большее внимание. Относящийся к семейству цистеиновых протеаз катепсин К, являясь наиболее специфичным маркером резорбтивной активности остеокластов, участвует в процессах ремоделирования архитектуры экстрацеллюлярного матрикса артериальной стенки [11]. В процессе атерогенеза выделяемые макрофагами протеиназы, такие как катепсины и металлопротеиназы (ММР2 и ММР9), стимулируют выход пептидов, которые могут запускать остеогенную дифференцировку миофибробластов или гладкомышечных клеток [8]. Известно, что «пенистые клетки» повреждают атеросклеротическую бляшку при участии катепсина К. Таким образом, макрофаги реализуют важный механизм, ведущий к ремоделированию стенки сосуда и повреждению атеросклеротической бляшки именно через актив-

ность этого протеолитического фермента [12].

В настоящем исследовании установлено достоверное увеличение КЩФ и катепсина К у мужчин с ИБС, что, вероятно, свидетельствует о высокой скорости костного обмена. Кроме того, выявлено, что у пациентов с выраженным кальцинозом КА уровни КЩФ и ОКЦ были достоверно выше, чем у больных без кальциноза. С определенной долей вероятности можно полагать, что повышение исследуемых показателей в большей степени связано с кальцификацией уже имеющихся сосудистых поражений.

Обнаружено, что у пациентов с высоким риском развития тяжелых коронарных осложнений уровень катепсина К был достоверно ниже, чем у мужчин без высокого риска. Снижение концентрации данного показателя у категории больных высокого риска, вероятно, можно считать результатом повышенного потребления изучаемого маркера в процессе кальцификации сосудов.

Таким образом, увеличение показателей маркеров костного метаболизма у мужчин с ИБС свидетельствует о высоких темпах потери костной массы, что, вероятно, подтверждает общность патофизиологических механизмов резорбции костной ткани и сосудистого кальциноза.●

Литература / References:

1. Ershova OB, Belova KY, Novikova IV, Baranov AA et al. The role of cytokines in the development of cardiovascular disease and osteoporosis. *Osteoporosis and osteopathy*. 2011; (3): 33-35. Russian (Ершова О.Б., Белова К.Ю., Новикова И.В., Баранов А.А. и др. Роль цитокинов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза // Остеопороз и остеопатии. 2011. № 3. С. 33-35).
2. Malyuta EB, Raskina TA, Barbarash OL, Kokov AN et al. Relationship between the osteopenic syndrome and coronary artery disease in male patients with ischemic heart disease. *Modern Rheumatology Journal*. 2014; (1): 18-22. Russian (Малюта Е.Б., Раскина Т.А., Барбараш О.Л., Коков А.Н. и др. Взаимосвязь остеопенического синдрома и поражения коронарных артерий у мужчин с ишемической болезнью сердца // Современная ревматология. 2014. № 1. С. 18-22).
3. Raskina TA, Letaeva MV. Results of an investigation of the biochemical markers of bone metabolism in males with rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2013; (4): 18-22. Russian (Раскина Т.А., Летаева М.В. Результаты исследования биохимических маркеров костного метаболизма у мужчин с ревматоидным артритом // Современная ревматология. 2013. № 4. С. 18-22).
4. Lumachi F. Bone Alkaline Phosphatase and osteocalcin as markers of osteoporosis in postmenopausal women with breast cancer and bone metastases. *Osteoporos. Int*. 2012; 23 Suppl 2: 141.

5. Vertkin AL, Naumov AV. Osteoporosis. Guidance for practitioners. Moscow: Eksmo Publ., 2015; 30, 51. Russian (Верткин А.Л., Наумов А.В. Остеопороз. Руководство для практикующих врачей. М.: Эксмо, 2015. С. 30, 51).
6. Hjortnaes J, Butcher J, Figueiredo JL, Riccio M et al. Arterial and aortic valve calcification inversely correlates with osteoporotic bone remodelling: a role for inflammation. Eur. Heart J. 2010; 31: 1975-1984.
7. Sophie EP, Aikawa E. Molecular Imaging insights into EeInflammatory tasges of arterial and aortic valve calcification. Circ. Res. 2011; 108: 1381-1391.
8. Barbarash OL, Lebedeva NB, Kokov AN, Novitskaya AA et al. The relationship of biochemical markers of bone metabolism, osteopenic syndrome and coronary atherosclerosis in men with stable coronary heart disease. Atherosclerosis. 2015; 11 (2): 5-13. Russian (Барбараш О.Л., Лебедева Н.Б., Коков А.Н., Новицкая А.А. и др. Связь биохимических маркеров метаболизма костной ткани, остеопенического синдрома и коронарного атеросклероза у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца // Атеросклероз. 2015. № 11(2). С. 5-13).
9. Diagnostics and correction of disorders of lipid metabolism in the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations. V review. Moscow, 2012. Available at: http://noatero.ru/sites/default/files/pocket_guidelines.pdf (accessed 10.05.2016) Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации РКО. V пересмотр. М.: 2012. Доступ: http://noatero.ru/sites/default/files/pocket_guidelines.pdf (дата обращения 10.05.2016).
10. National guidelines on cardiovascular prevention. Cardiovascular therapy and prevention. 2011; 10 (6); Appendix 2: 49. Russian (Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. № 10 (6). Приложение 2. С. 49).
11. Golovkin AS, Grigoriev EV, Matveeva VG, Velikanova EA et al. Serum level of cathepsins in perioperative period of coronary bypass grafting. Cardiology and Cardiovascular Surgery. 2011; (3): 4-6. Russian (Головкин А.С., Григорьев Е.В., Матвеева В.Г., Великанова Е.А. и др. Уровень катепсинов сыворотки крови в периоперационном периоде коронарного шунтирования // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2011. № 3. С 4-6).
12. Barascuk N, Skjøt-Arkil H, Register TC. Hesuamarch artnicl macrophage foam cells degrade atherosclerotic plaques through cathepsin K mediated processes. Cardiovascular. Disorders. 2010; 10: 19-24.

Authors:

Dr. Anna V. Voronkina, MD, Cardiologist-Rheumatologist, City Clinical Hospital № 3; PhD Student, Department of Propedeutics of Internal Medicine, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation
Contribution: collected and processed the data.

Prof. Tatiana A. Raskina, MD, PhD, Head of the Department of Propedeutics of Internal Medicine, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: conceived and wrote the manuscript.

Dr. Elena B. Malyuta, MD, PhD, Head of Cardiology Unit, City Clinical Hospital № 3, Kemerovo, Russian Federation
Contribution: collected and processed the data.

Dr. Marina V. Letaeva, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Propedeutics of Internal Medicine, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation
Contribution: data collection and processing.

Oksana N. Hryachkova, MSc, Junior Researcher, Laboratory for Cell Technologies, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation
Contribution: collected and processed the data.

Dr. Alexandr N. Kokov, MD, PhD, Head of Laboratory for X-ray and Computed Tomography Diagnostics, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation
Contribution: collected and processed the data.

Prof. Olga L. Barbarash, MD, PhD, Director of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation
Contribution: collected and processed the data.

Acknowledgements: There was no funding for this project.

Корреспонденцию адресовать:

Воронкина Анна Владимировна,
22, ул. Н. Островского, г. Кемерово, 650000,
Тел.: раб. +7(384-2) 46-51-69;
моб. +7-923-489-56-48,
E-mail: dr-voronkina@yandex.ru

Corresponding author:

Dr. Anna V. Voronkina,
22, N. Ostrovskogo Street, Kemerovo, 650099,
Russian Federation
E-mail: dr-voronkina@yandex.ru

ПОСТРОЕНИЕ ИНТЕГРАЛЬНОГО ПОКАЗАТЕЛЯ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ ФАКТОРОВ РИСКА НЕЭФФЕКТИВНОГО ИСХОДА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ТЕРАПИИ

ПЬЯНЗОВА Т.В. ¹, КАГАН Е.С. ², АБРОСЬКИНА А.А. ²

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», г. Кемерово, Россия

ORIGINAL ARTICLE

AN INTEGRATED SYSTEM FOR PREDICTION OF ADVERSE OUTCOME DURING ANTI-TUBERCULOSIS TREATMENT

TATIANA V. PIANZOVA¹, ELENA S. KAGAN², ANASTASIA A. ABROS'KINA²

¹Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Kemerovo, Russian Federation

²Kemerovo State University (6, Krasnaya Street, Kemerovo, 650000), Kemerovo, Russian Federation

Резюме

Цель. Разработка методики комплексной оценки риска неблагоприятного исхода туберкулеза на основании медицинских и социальных факторов.

Материалы и методы. На основании оценки результатов курса химиотерапии 10398 больных туберкулезом разработана методика прогнозирования неблагоприятного исхода лечения, включающая 14 независимых социальных и медицинских факторов. Все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа состояла из 7249 пациентов, пролеченных эффективно; 2-я группа состояла из 3149 пациентов с неэффективным исходом химиотерапии.

Результаты. Факторы представлены в виде таблиц с градацией и значениями интегрированной оценки риска неэффективного исхода заболевания, рассчитаны прогностические коэффициенты. Предложено разбиение диапазона изменения интегрального показателя риска на поддиапазоны, позволяющие классифицировать пациентов по разной степени риска.

Заключение. Данная методика предлагается к использованию для оценки риска неблагоприятного исхода лечения туберкулеза уже при его выявлении.

Ключевые слова: туберкулез, эффективность лечения, факторы риска.

Abstract

Aim: To develop a comprehensive method for evaluating the risk of an adverse outcome during anti-tuberculosis (anti-TB) treatment.

Materials and Methods: We recruited 10,398 adult patients with either primary pulmonary TB or TB relapse. All patients were divided into 2 groups: 7,249 patients with a favorable outcome and 3,149 patients with an adverse outcome. We

then assessed a number of social and medical factors which could be significant predictors of an adverse outcome. For the statistical analysis, we used the likelihood ratio (LR) method.

Results: All variables were stratified into levels or classes. We then calculated LR for each level or class and further calculated diagnostic ratios for the integrated evaluation of each factor in predicting the adverse outcome.

◀ English

Conclusions: Our original integrated system may assist in calculating the risk of an adverse outcome during anti-TB treatment.

Keywords: tuberculosis, treatment efficacy, risk factors

Введение

Социальные и медицинские характеристики больных туберкулезом выделяются среди наиболее значимых при неблагоприятном исходе заболевания [1]. Известны различные варианты использования оценки риска во фтизиатрии: от прогнозирования эпидемической ситуации [2] до оценки исхода заболевания [3,4], инвалидизации [5]. В терапии больных туберкулезом решающее значение отводится основному курсу лечения, проводимому при выявлении заболевания или его рецидива, эффективность которого остается недостаточной [6,7], что диктует необходимость разработки методики комплексной оценки риска неэффективного лечения. Такая оценка позволит прогнозировать вероятность возникновения неблагоприятных исходов лечения, и на ее основе может быть разработана программа медико-социального сопровождения пациента.

Цель исследования

Разработка методики комплексной оценки риска неблагоприятного исхода туберкулеза на основании медицинских и социальных факторов.

Материалы и методы

Объектом исследования явились 10398 пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких и рецидивом заболевания. Все пациенты разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 7249 человек, у которых курс лечения признан эффективным, 2-ю группу – 3149 пациентов с неэффективным исходом химиотерапии. Использовалась компьютерная база данных «Мониторинг лечения туберкулеза», разработанная Кемеровским информационно-аналитическим центром. Изучены данные, содержащиеся в извещении о впервые выявленном случае или рецидиве активного туберкулеза (расширенная учетная форма 089/у) и медицинской карте лечения ТБ-01/у. Для определения комплексной оценки риска применялся метод нормированных интенсивных показателей [8]. Статистические расчеты проведены с использованием прикладной программы SPSS 17, электронных таблиц Microsoft Excel 2007. Социальные и медицинские характеристики изучаемых групп оценивались как экстенсивные показатели. На их основе строились комплексная оценка риска, включа-

ющая 14 независимых признаков с учетом вклада каждого из них. Для оценки прогностической значимости интегрального показателя, характеризующего комплексную оценку риска неэффективного исхода химиотерапии, применялся регрессионный анализ в виде бинарной логистической регрессии.

Результаты и обсуждение

Для осуществления комплексной оценки риска неблагоприятного исхода химиотерапии отобрана группа факторов риска, участвующих в прогнозе. На момент начала химиотерапии производилась оценка характеристик пациента, каждая из которых представлялась в виде уровней или классов. Так, например, фактор «возраст» при оценке риска неблагоприятного исхода туберкулеза может быть представлен в виде двух уровней: 1) 18-40 лет; 2) старше 40 лет. Фактор «социальный статус» может быть представлен классами: 1) неработающие, 2) инвалиды по общему заболеванию, 3) пенсионеры, 4) состоит на бирже труда, 5) работающие, 6) учащиеся. Для каждого j -ого уровня (класса) i -ого фактора риска рассчитана относительная частота ω_{ij} , характеризующая риск развития неблагоприятного исхода лечения для данного уровня фактора. Так, например, одним из медицинских факторов является клиническая форма туберкулеза. Один из классов этого фактора – казеозная пневмония. В рассматриваемой группе больных 574 пациента имели данную форму туберкулеза, для 465 лечение было неэффективным. Тогда риск неблагоприятного исхода лечения для пациентов, имеющих данную форму туберкулеза, будет равен $\omega_{ij}=465/574$ 0,81. Помимо этих показателей вводится величина ω_0 , характеризующая относительную частоту неблагоприятного исхода лечения для всей рассматриваемой группы больных, которая названа нормирующим показателем. Так, в группе из 10398 пациентов неэффективный исход основного курса химиотерапии наблюдался у 3149 человек, поэтому $\omega_0=3149/10398$ 0,30028. Вычислив ω_{ij} для всех уровней факторов риска, рассчитывается величина N_{ij} , называемая нормированным интенсивным показателем (НИП) $N_{ij} = \frac{\omega_{ij}}{\omega_0}$ [10].

Различные факторы риска оказывают неодинаковое влияние на исход лечения. Поэтому для учета информативности факторов риска необходимо рассчитать их весовые коэффициенты, в качестве которых предлагается использовать относительный риск [9], определяемый по следующему алгоритму: для каждого i -ого фактора из рассматриваемой группы определяют N_i^{\max} и N_i^{\min} соответственно максимальный и минимальный НИП. Тогда относительный риск данного фактора определяется как

$$R_i = \frac{N_i^{\max}}{N_i^{\min}}.$$

Так, например, для медицинского фактора риска «наличие хронических заболеваний» наименьший НИП имеют больные с психическими заболеваниями $N^{\min}=0,76$, а наибольший ВИЧ-инфицированные пациенты $N^{\max}=1,46$. Поэтому для данного фактора относительный риск будет равен

$$R = \frac{1,46}{0,76} \approx 1,79.$$

Чем большей дифференцирующей способностью обладает фактор риска, тем больший весовой коэффициент соответствует ему в комплексной оценке. В случае, если значения N_i^{\max} и N_i^{\min} некоторого фактора одинаковы, фактор не обладает дифференцирующей способностью и соответствующий $R_i=1$. Зная весовые коэффициенты факторов риска и его оценки НИП для каждого k -ого пациента, можно вычислить интегральный показатель, характеризующий комплексную оценку риска возможности наступления неэффективного исхода лечения, по формуле

$$Risk^k = \sum_{i=1}^n R_i \cdot N_i^k = \sum_{i=1}^n M_i^k$$

, где N_i^k - значение НИП по i -ому фактору для k -ого пациента; M_i^k - прогностическая составляющая i -ого фактора риска для k -ого пациента.

Полученное значение делится на сумму показателей относительного риска C , давая в результате величину \overline{Risk} . Для определения возможного диапазона изменения интегрального риска для каждого фактора фиксируются уровни (классы) с минимальной M_i^{\min} прогностической и максимальной прогностической M_i^{\max} составляющими неэффективно-

сти лечения. Далее рассчитываются величины, характеризующие соответственно нижнюю

$$A = \sum_{i=1}^n M_i^{\min}$$

и верхнюю

$$B = \sum_{i=1}^n M_i^{\max}$$

границы интегрального риска.

Используя информацию, представленную в прогностической таблице, получаем, что $A=21,283$, $B=88,665$. Таким образом, диапазоном изменения интегрального риска k -ого пациента ($Risk$) является диапазон $[21,283; 88,665]$.

Рассчитывается величина, равная сумме показателей относительного риска.

$$C = \sum_{i=1}^n R_i$$

Для нашего случая эта величина равна $C=46,07$. На следующем этапе с учетом величины C рассчитывается новый диапазон изменения интегрального риска (\overline{Risk}). В этом случае величина $\frac{A}{C}$ будет характеризовать минимальное значение риска, а величина $\frac{B}{C}$ - максимальное значение риска. Для нашей группы факторов риск неблагоприятного исхода лечения заключается в диапазоне

$$\left[\frac{21,283}{46,07}; \frac{88,665}{46,07} \right] = [0,46; 1,92]$$

Таким образом, чем больше величина интегрального показателя риска у пациента, тем вероятнее, что для данного пациента исход лечения будет неэффективным.

Исходные данные для проведения комплексной оценки риска неэффективности курса химиотерапии по группе социальных и медицинских факторов риска оформлены в виде **таблиц 1 и 2**. Кроме того, можно предложить следующее разбиение диапазона изменения интегрального показателя риска на поддиапазоны, позволяющие классифицировать больных по разной степени риска. Предлагается выделить 3 диапазона: от 0,46 до 0,79 – малый риск (благоприятный прогноз), от 0,8 до 1,19 – средний риск (возможен неблагоприятный прогноз); от 1,2 до 1,92 – высокий риск (неблагоприятный прогноз). Таким образом, в зависимости от величины \overline{Risk} устанавливался характер про-

Таблица 1. Оценка медицинских факторов риска низкой эффективности противотуберкулезной терапии

Table 1. Medical risk factors predicting an adverse outcome of anti-tuberculosis treatment

ФАКТОР РИСКА	ГРАДАЦИЯ ФАКТОРА РИСКА	O_{ij}	ЗНАЧЕНИЕ НИП	ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ РИСК (R)	ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ КОЭФФИЦИЕНТ (X)
Наличие контакта	Нет	0,302	0,996	2,565	2,555
	Бытовой	0,347	1,145		2,937
	Производственный	0,308	1,016		2,607
	Профессиональный	0,135	0,446		1,145
Клиническая форма ТБ	Очаговая	0,053	0,175	15,593	2,723
	Инфильтративная	0,256	0,845		13,168
	Диссеминированная	0,514	1,6965		26,445
	Туберкулема	0,097	0,3195		4,978
	Кавернозная	0,296	0,979		15,253
	ФКТЛ	0,825	2,723		42,45
	Циротическая	0,5	1,651		25,74
	КП	0,81	2,675		41,703
	Милиарная	0,48	1,594		24,854
Наличие распада	Есть	0,485	1,602	3,903	6,255
	Нет	0,12	0,410		1,602
Метод выявления МБТ	Не выявлено	0,09	0,3	5,57	1,671
	Микроскопия	0,5	1,671		9,309
	Только посев	0,27	0,902		5,023
Обстоятельства выявления	Обращение	0,43	1,441	2,175	3,134
	Профосмотр	0,2	0,6621		1,441
Давность ФЛО	Менее года	0,29	0,956	2,246	
	От 1 года до 2 лет	0,22	0,751		1,686
	От 2 до 5 лет	0,316	1,043		2,341
	Более 5 лет	0,483	1,595		3,582
	Не проводилось	0,51	1,686		3,786
Классификация случая	Новый	0,28	0,940	1,82	1,712
	Рецидив	0,52	1,712		3,119
Сопутствующие хронические заболевания	Нет	0,29	0,966	1,791	1,730
	Сахарный диабет	0,41	0,352		2,421
	ХОБЛ	0,315	0,043		1,867
	ВИЧ	0,44	0,458		2,61
	Заболевания ЖКТ	0,28	0,923		1,653
	Психические заболевания	0,229	0,755		1,352
	Сердечно-сосудистые заболевания	0,28	0,952		1,705
	Прочие	0,31	1,04		1,861

гноза: благоприятный прогноз, менее благоприятный прогноз, неблагоприятный прогноз.

Пример 1. Пациент Н. мужчина (X=1,255), 28 лет (X=1,06), городской житель (X=1,029), работает (X=3,198), в местах лишения свободы (МЛС) не был (X=2,15), контакт с больным туберкулезом не установлен (X=2,56), туберкулез впервые выявлен (X=1,712) при профилактическом обследовании (X=1,441), давность предыдущей флюорографии составила 1,8 года (в диапазоне менее 2-х лет соответствует коэффициент X=1,686). Диагноз на момент выявления: инфильтративный туберкулез (13,168) без распада легочной ткани (X=1,602). Бактериовыделение методом прямой бактериоскопии не выявлено (X=1,67). Сопутствующая патология отсутствует (X=1,730). Риск неэффективного исхода курса химиотерапии составляет

$$\text{Risk} = \frac{34,261}{46,07} \approx 0,74.$$

Прогноз для данного пациента является благоприятным.

Пример 2. Пациент К. мужчина (X=1,255), 48 лет (X=1,194), городской житель (X=1,029), не работает (X=3,198), ранее пребывал в МЛС, освобожден более 3 лет назад (X=2,15), контакт с больным туберкулезом в настоящее время не установлен (X=2,56), болел туберкулезом ранее 7 лет назад, излечен, снят с диспансерного учета, данный случай классифицируется как рецидив (X=3,12), который выявлен (X=1,712) при обращении к врачу с жалобами (X=3,134), подозрительными на туберкулез. Давность предыдущей флюорографии соста-

ФАКТОР РИСКА	ГРАДАЦИЯ ФАКТОРА РИСКА	ω_{ij}	НИП	ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ РИСК (R)	ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ КОЭФФИЦИЕНТ (X)
возраст	18-40 лет	0,285	0,941	1,127	1,06
	41 и более	0,321	1,06		1,194
пол	М	0,32	1,057	1,187	1,255
	Ж	0,27	0,89		1,057
ПМЖ	Город	0,312	1,03	1,2	1,235
	Село	0,26	0,857		1,029
Социальный статус	Неработающие	0,388	0,28	2,498	3,198
	Инвалиды	0,327	1,021		2,7
	Пенсионеры	0,325	1,072		2,677
	Состоящие на бирже труда	0,22	0,734		1,833
	Работающие	0,171	0,563		1,408
	Учащиеся	0,55	0,512		1,28
Принадлежность к социальной группе риска	Нет	0,235	0,775	2,763	2,141
	Прибывшие из МЛС	0,296	0,976		2,698
	Лица БОМЖ	0,649	2,141		5,917
	Из учреждений социальной защиты	0,279	0,92		2,543
	Хронический алкоголизм	0,437	1,44		3,986
	Зависимость от опиатов	0,462	1,52		4,211
	Крайне низкий уровень жизни	0,318	1,05		2,903
Пребывание в местах лишения свободы	В МЛС не был	0,293	0,967	1,631	1,577
	Освободился менее года	0,257	0,849		1,385
	Освободился 1-3 года назад	0,42	0,385		2,26
	Освободился более 3 лет назад	0,399	1,318		2,15

Таблица 2. Оценка социальных факторов риска низкой эффективности противотуберкулезной терапии

Table 2. Social risk factors predicting an adverse outcome of anti-tuberculosis treatment

вила 3 года (в диапазоне от 2 до 5 лет соответствует коэффициент $X=2,341$). Диагноз на момент выявления: диссеминированный туберкулез (26,445) с распадом легочной ткани ($X=6,255$). Бактериовыделение определено методом простой бактериоскопии ($X=9,31$). Сопутствующая патология: хроническая обструктивная болезнь легких ($X=1,867$). Риск неэффективного исхода курса химиотерапии составляет

$$\overline{Risk} = \frac{65,57}{46,07} \approx 1,42$$

Прогноз для данного пациента является неблагоприятным.

Для оценки прогностической способности интегрального показателя, характеризующего комплексную оценку факторов риска, была построена однофакторная бинарная логистическая модель. В качестве зависимой переменной была выбрана переменная, характеризующая исход лечения (эффективное/неэффективное), в качестве фактора, влияющего на данный исход, – интегральный показатель факторов риска. Выбор нового порога отсечения с помощью ROC-анализа позво-

лил значительно улучшить качество классификации построенной модели. Площадь под ROC-кривой равна 0,815, что говорит о высокой прогностической способности построенной модели.

Однако предложенный способ построения комплексной оценки факторов риска обладает рядом недостатков. Во-первых, границы диапазона изменения значений интегрального показателя являются фиксированными только для рассматриваемой группы факторов. Во-вторых, нет достаточно аргументированного обоснования деления диапазона изменения показателя на интервалы классификации. Поэтому необходима модификация данного алгоритма, позволяющая получать комплексную оценку факторов риска с фиксированным диапазоном, например, $[0;1]$, где 0 означает – лечение будет эффективным; 1 – лечение будет неэффективным. В этом случае разбиение данного диапазона на классификационные интервалы может быть осуществлено, например, по шкале желательности Харрингтона.

Таким образом, методика комплексной оценки медицинских и социальных факторов риска неэффективного исхода лечения больных ту-

беркулезом может быть использована для прогнозирования исхода основного курса лечения туберкулеза. Алгоритм разделения диапазона коэффициентов на интервалы позволяет выделить группу больных с высоким риском неблагоприятного исхода лечения.

Заключение

Предлагается методика оценки риска неблагоприятного исхода туберкулеза на основании медицинских и социальных характеристик пациента, содержащихся в извещении о впервые выявленном случае или рецидиве активного ту-

беркулеза (расширенная 089/у учетная форма), а также в медицинской карте лечения ТБ-01/у. Факторы представлены в виде таблиц с градицией и значениями интегрированной оценки риска неэффективного исхода заболевания, рассчитаны прогностические коэффициенты. Предложено разделение диапазона изменения интегрального показателя риска на поддиапазоны, позволяющие классифицировать больных по разной степени риска, выделено 3 диапазона: малый риск (благоприятный прогноз), средний риск (возможен неблагоприятный прогноз); высокий риск (неблагоприятный прогноз).●

Литература / References:

1. Felker IG, Filinyuk OV, Yanova GV, Schegertsov DY. Predictors of treatment failure for the program DOTS-PLUS in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Bulletin of the Siberian medicine*. 2012; (4): 171-173. Russian (Фелькер И.Г., Филинюк О.В., Янова Г.В., Щегерцов Д.Ю. Предикторы неудачи в лечении по программе DOTS-PLUS у пациентов, страдающих множественно лекарственно-устойчивым туберкулезом // Бюллетень сибирской медицины. 2012. № 4. С. 171-173).
2. Moiseeva OV, Soklakova AV. Mathematical techniques in forecasting epidemiological indicators in children. *Tuberculosis and Pulmonology*. 2015. (2/10): 225-233. Russian (Моисеева О.В., Сохлакова А.В. Математические технологии в прогнозировании эпидемиологических показателей у детей // Фтизиатрия и пульмонология. 2015. №2 (10). С. 225-233).
3. Mordyk AV, Puzyreva LV, Batishcheva TL. Factors determining the outcome of the first diagnosed infiltrative tuberculosis in social intact patients. *Zemsky doctor*. 2015; (2/26): 31-35. Russian (Мордык А.В., Пузырева Л.В., Батищева Т.Л. Факторы, определяющие исход впервые выявленного инфильтративного туберкулеза у социально сохраненных пациентов // Земский врач. 2015. № 2 (26). С. 31-35).
4. Alavi Naini R., Moghtaderi A., Metanat M., Mohammadi M., Zabetian M. Factors associated with mortality in tuberculosis patients. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2013; (18): 52-55.
5. Zorina SP, Lineva ZE. Modelling of primary disability due to pulmonary. *Bulletin RAMS*. 2011; (2): 202-205. Russian (Зорина С.П., Линева З.Е. Моделирование первичной инвалидности вследствие туберкулеза легких // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2011. №2. С. 202-205).
6. Krasnov VA, Chernyshev VM, Strelchenko OV et al. Obstacles to improve the TB situation in the regions of the Siberian Federal District. *Tuberculosis and Lung Disease*. 2012; 10: 8-14. Russian (Краснов В.А., Чернышев В.М., Стрельченко О.В. и др. Факторы, препятствующие улучшению ситуации по туберкулезу в субъектах Сибирского Федерального округа // Туберкулез и болезни легких. 2012. №10. С. 8-14).
7. Shilova MV. *Tuberculosis in Russia*. M.: Promobyuro, 2014. 244 p. Russian (Шилова М.В. Туберкулез в России. М.: Промобюро, 2014. 244 с.).
8. Sheegan EN. *The application of modern mathematical approaches and computational tools in healthcare*. M.: Publisher Samus, 1973. p. 41. Russian (Шиган Е.Н. Применение современных математических подходов и вычислительных средств в здравоохранении. М.: Издательство САМУС, 1973. С.41).
9. Kagan ES, Pyanzova TV. Application of the likelihood ratio for a comprehensive assessment of social risk factors of low efficiency of anti-tuberculosis therapy. *Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova Medicine*. 2012; (4/36): 45-48. Russian (Каган Е.С., Пьянзова Т.В. Применение метода отношения правдоподобия для комплексной оценки социальных факторов риска низкой эффективности противотуберкулезной терапии // Бюллетень Академии наук Молдовы. Медицина. 2012. №4 (36). С. 45-48).

Authors:

Dr. Tatiana V. Pianzova, MD, PhD, Head of the Department of Phthisiology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: conceived and designed the study; collected the data and wrote the manuscript.

Dr. Elena S. Kagan, PhD, Associate Professor, Department of Applied Mathematics, Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: developed the computational algorithm and wrote the manuscript.

Anastasia A. Abros'kina, BSc, Faculty of Mathematics, Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation. Contribution: performed the computational analysis.

Корреспонденцию адресовать:

Пьянзова Татьяна Владимировна
22а, ул. Ворошилова, г. Кемерово, 650056,
Тел.: +79039414634
E-mail: tatyana_vezhnina@mail.ru

Corresponding author:

Dr. Tatiana V. Pianzova,
22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian
Federation
E-mail: tatyana_vezhnina@mail.ru

Acknowledgements: This research was financially supported by a Grant of President of Russian Federation for State Support of Young Russian Scientists MK-2857.2013.7.

ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ФТОРХИНОЛОНОВ С ИОНАМИ МЕДИ (II)

ПОТАПОВ И.В.¹, СУХИХ А.С.²

¹ЗАО «Эдельвейс», г. Кемерово, Россия.

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия

ORIGINAL ARTICLE

THE REDOX PROPERTIES OF FLUOROQUINOLONE-Cu²⁺ COMPLEX COMPOUNDS

ILYA V. POTAPOV¹, ANDREY S. SUKHICH²

¹Closed Joint-Stock Company “Edelweis” (6, Prospekt Lenina, Kemerovo, 650025), Kemerovo, Russian Federation

²Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Kemerovo, Russian Federation

Резюме

Цель. Изучение структуры и окислительно-восстановительных свойств комплексных соединений с ионами меди (II) офлоксацина и левофлоксацина.

Материалы и методы. Синтез координационных соединений. Физико-химический анализ (ИК-спектроскопия, обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография ОФ ВЭЖХ с амперометрическим детектированием) комплексных соединений офлоксацина (ОФЦ) и левофлоксацина (ЛФЦ) с ионами меди (II). Антиоксидантная и прооксидантная активность по показателю образования малонового диальдегида.

Основные результаты. Получены и охарактеризованы по спектральным характеристикам в ИК-области координационных соединений офлоксацина и левофлоксацина с ионами меди (II). Обращенно-фазовый вариант ВЭЖХ с амперометрическим детектированием позволил выявить отличительные характеристики рассматриваемых комплексов. По данным ВЭЖХ с амперометрическим детектированием, в процессе образования комплекса параллельно происходят реакции, сопровождающиеся окислительным изменением молекулы и добавлением в ее структуру гидрок-

сильного радикала. Комплексное соединение левофлоксацина несёт в 2 раза больше гидроксипроизводных, чем офлоксацин. Использование модели перекисного окисления определило отличающуюся антиоксидантную активность. Хроматографически подтверждено, что в процессе комплексообразования происходят структурные изменения молекулы фторхинолонов, обусловленные присоединением гидроксильной группы к ароматическому фрагменту.

Заключение. Процесс образования комплексных соединений между молекулами ОФЦ и его стереоизомера ЛФЦ с ионами меди (II) характеризуется окислительными изменениями молекулы через образование производных, несущих гидроксильную группу. Данные соединения проявляют свойства ингибиторов перекисного окисления липидов и их структурных элементов – жирных кислот. Это свойство необходимо учитывать при определении биологических свойств и токсичности производных офлоксацина или левофлоксацина. Применение обращенно-фазовой ВЭЖХ с амперометрическим детектором позволило оценить степень окислительного изменения фторхинолонов и рассчитать количественное содержание комплексных соединений фторхинолонов с ионами Cu (II).

Способность к комплексообразованию препаратов ОФЦ и ЛФЦ с ионами Cu (II) может быть использована в качестве дезактивации антибактериальных свойств, тем самым способствуя снижению отрицательного влияния на биосферу.

Область применения. Фармацевтическая химия, защита окружающей среды, зелёная химия, общая токсикология.

Ключевые слова: фторхинолоны, ВЭЖХ с амперометрическим детектированием, перекисное окисление липидов, реакция Фентон.

English ►

Abstract

Aim: To investigate the structure and redox properties of ofloxacin- and levofloxacin-Cu²⁺ complex compounds.

Materials and Methods: We synthesized coordination compounds and further performed Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) and high performance liquid chromatography (HPLC) of ofloxacin- and levofloxacin-Cu²⁺ complex compounds. We then carried out a lipid peroxidation assay and evaluated antioxidant and pro-oxidant activity of the mentioned compounds by measuring malondialdehyde.

Results: We obtained the specific FTIR spectra for ofloxacin- and levofloxacin-Cu²⁺ complex compounds. HPLC confirmed that complexation

causes structural changes in fluoroquinolone molecules due to the addition of hydroxyl groups to the aromatic fragment. Lipid peroxidation assay identified distinct antioxidant activity.

Conclusions: Formation of ofloxacin- and levofloxacin-Cu²⁺ complex compounds is characterized by the oxidative changes in fluoroquinolone molecules via formation of the derivatives with a hydroxyl group. These compounds inhibit lipid peroxidation. This property should be considered when determining the toxicity or any other biological properties of ofloxacin or levofloxacin.

Keywords: fluoroquinolones, high performance liquid chromatography, lipid peroxidation, Fenton reaction

Введение

Антибиотики обнаружены в различных слоях гидросферы по всему миру [1,2]. Это свидетельствует о неэффективности в настоящее время наиболее часто применяемых традиционных процессов биологической очистки для адекватного удаления таких соединений, в том числе из сточных вод [3]. Наблюдения за изменением структуры антибиотиков в окружающей среде крайне важны для понимания судьбы и прогнозирования поведения этих соединений. Наличие антибиотиков и продуктов их трансформации в низких концентрациях обуславливают хроническую токсичность и распространение устойчивых к антибиотикам бактериальных видов [4]. Особого внимания заслуживают продукты, которые в суб-ингибирующих концентрациях способны воздействовать на несколько поколений микроорганизмов водной среды, способствуя формированию бактериальной устойчивости [5,6]. Присутствуя в водных растворах, вещества, проявляющие антибактериальную активность, способны образовывать комплексные соединения с ионами металлов.

Офлоксацин (ОФЦ) (9-Фтор-2,3-дигидро-3-метил-10-(4-метил-1-пиперази-

нил)-7-оксо-7Н-пиридо/1,2,3-de/1,4-бензоксазинкарбоновая кислота) является фторированным аналогом налидиксовой кислоты с широким спектром антибактериальной активности. Являясь представителем антибиотиков группы фторхинолонов, проявляет специфичность при ингибировании бактериальной ДНК-гиразы. ОФЦ представляет собой рацемическую смесь лево- и правовращающих изомеров. Левофлоксацин (ЛФЦ) является (-)-(S)-энантиомером. ЛФЦ обладает в 12 раз более высоким сродством к комплексу ДНК-ДНК-гираза, а также несколько большей активностью, по сравнению с ОФЦ, в отношении грамположительных бактерий [7].

Исследования комплексов ОФЦ с ионами металлов определены двумя тенденциями – изучением координационных соединений (КС) с катионами некоторых лекарственных препаратов и образованием КС с микроэлементами биосферы. У полученных КС изучают биологические эффекты. Синтез и свойства КС ОФЦ с катионами щелочноземельных элементов, используемых в качестве антацидов, рассмотрены в работе [8]. С другой стороны, изучается образование комплекса ОФЦ – Cu(II) с ДНК [9, 10].

Практически неизученными оказались свойства комплексных соединений ЛФЦ. Полифункциональность структуры фторхинолонов приводит к изменению окислительно-восстановительных свойств в процессе комплексообразования, что является значимым при прогнозировании влияния комплексных соединений фторхинолонов на свойства биосистем.

Цель исследования

– анализ структуры и окислительно-восстановительных свойств комплексных соединений ОФЦ и ЛФЦ.

Методы исследования

В работе использовали реактивы: сульфата меди (II) пентагидрата, н-бутанол, 2-тиобарбитуровая, линолевая и 10-метилундециленовая кислоты (Aldrich-Sigma, Германия). Калия бромид для ИК-спектроскопии (Fluka, Германия). Ацетонитрил сорт 0 для ВЭЖХ (ЗАО «Криохром», Россия), Лецитин раствор (Фармстандарт – Биолек, Россия). Изопропиловый спирт (ЗАО «Химмед», Россия). Подвижная фаза и растворы реактивов изготавливались на бидистиллированной воде, полученной накануне анализа.

Синтез комплекса. Комплексные соединения ОФЦ и ЛФЦ получены при взаимодействии анализируемых фторхинолонов с ионами Cu(II) в водной среде при pH=6,3. Методология сводилась к следующему: 0,32 ммоль меди (II) сульфата пентагидрата растворяли в 5 мл воды и при постоянном перемешивании вносили в водный раствор, содержащий 0,01 ммоль соответствующего фторхинолона. Комплексные соединения выделяли из реакционной смеси добавлением десятикратного объема изопропилового спирта. Образовавшуюся взвесь комплексного соединения отделяли центрифугированием при 5 тыс. об./мин. Полученный осадок был высушен в вакуум-сушильном шкафу при 60°C. Полученные комплексные соединения фторхинолонов представляли собой мелкий кристаллический порошок изумрудно-зеленого цвета, хорошо растворимый в воде.

Анализ соединений в ИК-области спектра осуществляли на ИК Фурье-спектрометре ФСМ-1202 («Инфраспек», Россия). Параметры записи спектров: диапазон длин волн 4000-400 см⁻¹, разрешение 4 см⁻¹, циклическая запись с количеством сканов 25. Данные образца сравнения (воздух) получали непосредственно пе-

ред записью каждого спектра. Управление прибором и обработку спектров осуществляли с использованием программы Fspec (версия 4.0.0.2). Образец комплексного соединения (массой 0,02 г) перетирали в агатовой ступке с навеской калия бромида (0,2 г) и изготавливали диск методом прессования с усилением 21091,5мПа.

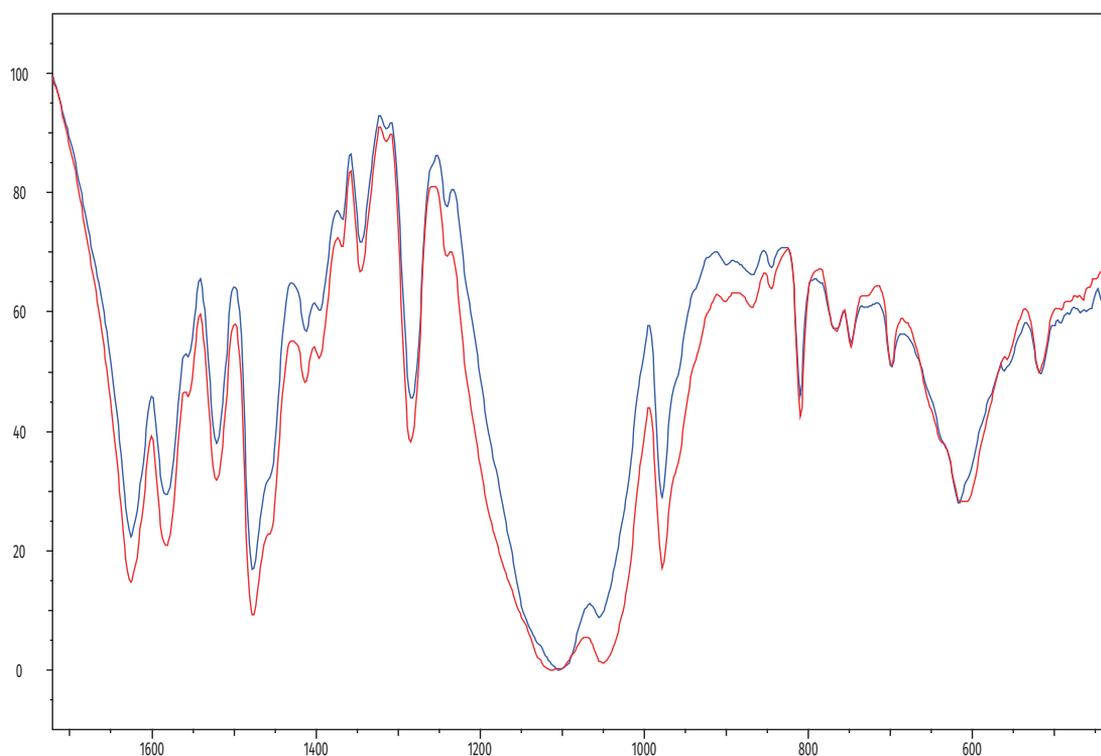
ВЭЖХ анализ выполнен на приборе ВЭЖХ хроматограф Цвет Яуза-04 с амперометрическим детектором. Управление прибором и обработка полученных результатов осуществлялась с использованием программного обеспечения МультиХром, версия 3.1.1550 (ЗАО Амперсэнд, Россия). В работе использована хроматографическая колонка Gemini 5 мкм C18, 110А, 250x4,6 мм (Phenomenex, США). Предколонка Security Guard – с картриджем Gemini C18 4x3 мм. Объем петли 20 мкл. Скорость потока 1мл/мин., давление 45,5±0,1 bar. Компоненты подвижной фазы, состоящей из ацетонитрила и бидистиллированной воды, смешивались в объёмном соотношении (70:30), после этого проводилась дегазация. Точная навеска комплекса растворялась в подвижной фазе.

Исследование антибактериальной активности проведено на штаммах *S. aureus* и *E. coli* согласно методике, предложенной авторами [11].

Влияние на перекисное окисление липидов и жирных кислот проводили по следующей методике. Навеска 10 мг (точная навеска) комплексов ОФЦ или ЛФЦ с медью растворяли в 500 мкл свежеприготовленной бидистиллированной воды. Полученный раствор в объеме 50 мкл распределили по трём пробиркам. В качестве окисляемых субстратов использованы раствор лецитина (1•10⁻³ г/см³), линолевая и 10-метилундециленовая кислоты внесённые в реакционную смесь по 50 мкл. Перекисное окисление инициировали добавлением 2•10⁻¹ см³ раствора аскорбиновой кислоты 8•10⁻³ моль/л и 2•10⁻¹ см³ раствора железа (II) сульфата 36•10⁻³ моль/л с последующим инкубированием при 37°C в течение 30 мин. Количество образованных продуктов перекисного окисления в пересчете на малоновый диальдегид определяли по образованию окрашенного триметинового комплекса с 2-тиобарбитуровой кислоты в условиях анализа, приведённых в работе [12]. Оценивали оптическую плотность окрашенного продукта реакции после предварительной экстракции н-бутанолом с детекцией при 532 нм.

Рисунок 1. ИК-спектр в диапазоне 1700-400 см^{-1} образцов комплексных соединений офлоксацина и левофлоксацина с медью (II)

Figure 1. FTIR-spectrum of ofloxacin and levofloxacin- Cu^{2+} complex compounds



Результаты и обсуждение

Образованные в результате реакции взаимодействия комплексы ОФЦ и ЛФЦ с ионами Cu (II) характеризуются наличием нескольких общих полос поглощения (**рисунок 1**).

Полоса валентных колебаний карбонильной группы – 1626 см^{-1} . Широкие полосы с высокой и средней интенсивностью, с максимум поглощения 1107 и $608(7) \text{ см}^{-1}$ следует рассматривать как результат валентных колебаний $\text{Me}^{2+}\text{-O}$. Некоторое смещение максимума поглощения в область низких частот обнаружено у комплекса ОФЦ 600 см^{-1} , тогда как для ЛФЦ характерной является полоса 615 см^{-1} . В свою очередь, ИК-спектр меди (II) сульфата пентагидрата характеризуется наличием подобных полос поглощения, в том числе полосой 615 см^{-1} . Некоторые смещения данной полосы, видимо, объясняются степенью ассоциации полученного комплекса посредством образованных дипольных связей. Интересно отметить, что в результате образования рассматриваемого комплексного соединения в структуре ИК-спектра исчезает широкая полоса поглощения с максимумом 1712 см^{-1} , характерная для нативных молекул фторхинолонов. Наличие полосы поглощения 1713 см^{-1} соответствует валентным колебаниям карбонильной группы димеризованных молекул. Однако полоса 1584 см^{-1} обусловлена обра-

зованием карбоксилат аниона. В свою очередь, полосу поглощения 1344 см^{-1} , обнаруживаемую только на ИК-спектрах комплексных соединений, следует рассматривать как плоскостные деформационные колебания O-H. Особого внимания заслуживает диапазон низких частот $900\text{-}675 \text{ см}^{-1}$, информативный для ароматических структур. Так, в полученных комплексах, в отличие от спектра исходных фторхинолонов, обнаруживается появление полос слабой интенсивности 698 см^{-1} .

Установлено отсутствие антибактериальной активности рассматриваемых комплексных соединений к используемым штаммам микроорганизмов.

При окислении молекулы офлоксацина в условиях реакции Фентон возможно образование производных, содержащих фенольный гидроксил в положении 8 или 9 [13]. С другой стороны, амперометрическое детектирование позволяет селективно визуализировать наличие соединений, проявляющие восстановительные свойства, в том числе содержащих фенольный гидроксил [14,15]. Таким образом, в рассматриваемых нами условиях, образование комплексных соединений между молекулами ОФЦ или ЛФЦ с ионами меди (II) проходит одновременно с окислительным изменением молекулы с образованием ароматических гидроксипроизводных. В качестве внешнего стандарта нами был использован 8-гидроксихинолин.

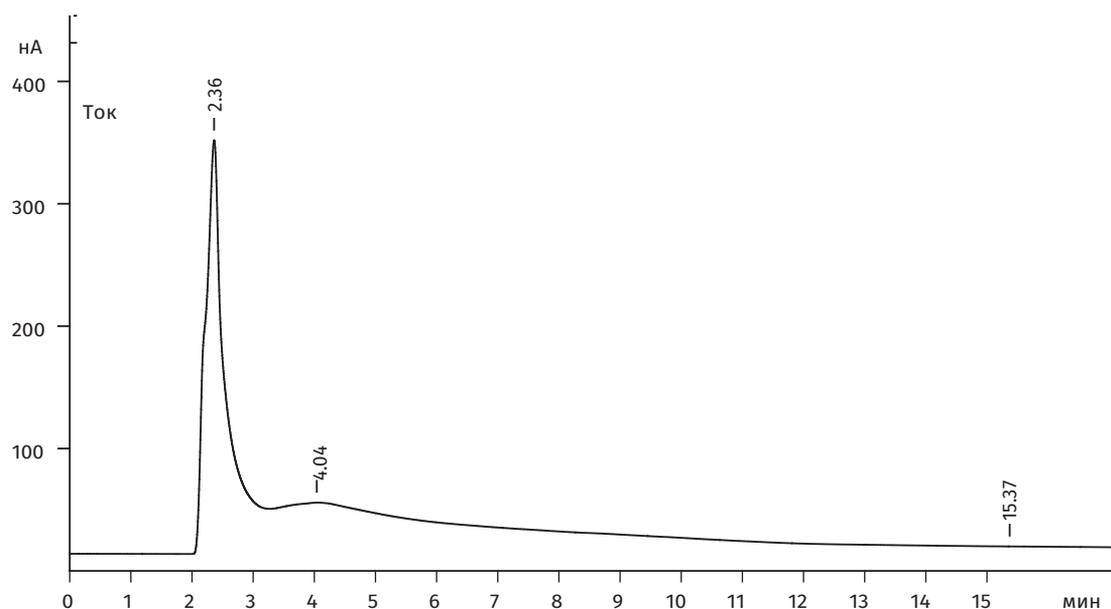


Рисунок 2. Хроматограмма ВЭЖХ комплекса офлоксацина с медью (II)

Figure 2. HPLC of ofloxacin-Cu²⁺ complex compound

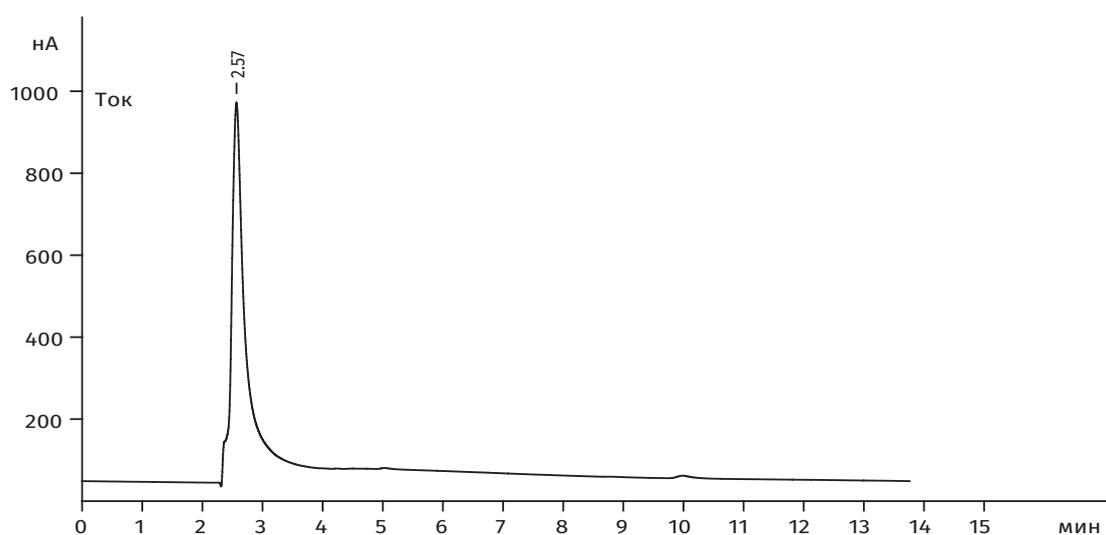


Рисунок 3. Хроматограмма ВЭЖХ комплекса левофлоксацина с медью (II)

Figure 3. HPLC of levofloxacin-Cu²⁺ complex compounds.

В условиях ВЭЖХ анализируемый комплекс ОФЦ элюировался на 2,362 мин, содержание фенольного гидроксила в пересчете на стандарт составило $2,0 \cdot 10^{-5}$ г/мл. Для данного образца также характерно наличие наездника с максимумом выхода на 4 минуте (**рисунок 2**).

В свою очередь, комплекс ЛФЦ с ионами меди (II) характеризуется несколько отсроченным временем элюирования – 2,56 мин. и более высокой восстановительной активностью, проявляющейся в отклике детектора в пересчете на стандарт соответствующего $3,9 \cdot 10^{-5}$ г/мл феноксильных групп (**рисунок 3**).

Таким образом, по данным ВЭЖХ, образец комплекса ЛФЦ с ионами меди (II) характеризуется более высокой однородностью компонентного состава и относительно большей

(около 2 раз) восстановительной способностью. Указанные хроматографические особенности комплекса ЛФЦ, по нашему мнению, связаны со стерическими особенностями исходной молекулы.

Наличие фенольного гидроксила у полученных комплексных соединений хорошо согласуется с влиянием на показатели перекисного окисления липидов. Известно, что антиоксидантная активность фенольных соединений связана с их способностью обрывать цепной процесс окисления [16]. В качестве показателя влияния на перекисное окисление липидов нами использован вариант определения малонового диальдегида как одного из наиболее важных конечных продуктов перекисного окисления липидов. Малоновый диальдегид образу-

Таблица 1. Содержание продуктов перекисного окисления в пересчёте на малоновый диальдегид (ммоль/мл), при совместном присутствии окисляемого субстрата и комплексного соединения фторхинолона

	ОФЦ	ЛФЦ
Ундециленовая	0,0888	0,0034
Линолевая	0,3997	0,1767
Лецитин	0,0069	0,0098

Примечание: ЛФЦ – Левофлоксацин,

ОФЦ - Офлоксацин

Note: LFC – Levofloxacin OFC – Ofloxacin

Table 1. The content of peroxidation products in terms of malonic dialdehyde (mmol/ml), in the joint presence of oxidizable substrate and a complex compound of fluoroquinolone

ется при перекисном окислении свободными радикалами при разрыве молекул ненасыщенных жирных кислот. На модели ингибирования перекисного окисления липидов нами установлено, что все исследуемые комплексы, в сравнении с контролем ингибировали образование малонового диальдегида (**таблица 1**).

Однако при использовании комплекса с ЛФЦ происходило снижение образования малонового диальдегида. При воздействии на окисляемые субстраты эффективность антиоксидантных свойств комплексного соединения ЛФЦ в 2,1 раза выше, чем у ОФЦ.

Эти данные хорошо согласуются с результатами ВЭЖХ, где показано более высокое образование продуктов ароматического гидроксирования комплекса ЛФЦ. Стерические особенности молекул рассматриваемых фтор-

хинолонов играют существенную роль при иницировании и/или ингибировании окислительно-восстановительных процессов, и в частности процессов перекисного окисления липидов или ненасыщенных жирных кислот различных гомологических рядов.

Заключение

Процесс образования комплексного соединения между молекулой ОФЦ и его стереоизомера ЛФЦ с ионами меди (II) характеризуется окислительными изменениями молекулы через образование производных, несущих гидроксильную группу. Данные соединения проявляют свойства ингибиторов перекисного окисления липидов и их структурных элементов – жирных кислот. Данное свойство необходимо учитывать при определении токсичности и иных биологических свойств офлоксацина или левофлоксацина. Применение обращенно-фазовой ВЭЖХ с амперометрическим детектором позволило оценить степень окислительного изменения фторхинолонов и рассчитать количественное содержание комплексных соединений фторхинолонов с ионами Cu (II). Эффект образования КС ОФЦ и ЛФЦ с ионами Cu(II) может использоваться для дезактивации антибактериальных препаратов. ●

Литература / References:

1. Fatta-Kassinos D, Meric S, Nikolaou A. Pharmaceutical residues in environmental waters and wastewater: current state of knowledge and future research. *Anal. Bioanal. Chem.* 2011; 399 (1): 251–275.
2. Jeong J, Song W, Cooper WJ, Jung J, Greaves J. Degradation of tetracycline antibiotics: Mechanisms and kinetic studies for advanced oxidation/reduction processes. *Chemosphere.* 2010; 78 (5): 533–540.
3. Michael I, Rizzo L, McArdell CS, Manaia CM, Merlin C, Schwartz T et al. Urban wastewater treatment plants as hotspots for the release of antibiotics in the environment: A review. *Water Res.* 2013; 47 (3): 957–995.
4. Le-Minh N, Khan SJ, Drewes JE, Stuetz RM. Fate of antibiotics during municipal water recycling treatment processes. *Review. Water Res.* 2010; 44 (15): 4295–4323.
5. Rosal R, Rodríguez A, Perdigón-Melón JA, Petre A, García-Calvo E, Gómez MJ et al. Occurrence of emerging pollutants in urban wastewater and their removal through biological treatment followed by ozonation. *Water Res.* 2010; 44 (1): 578–588.
6. Castiglioni S, Pomati F, Miller K, Burns BP, Zuccato E, Calamari D et al. Novel homologs of the multiple resistance regulator marA in antibiotic-contaminated environments. *Water Res.* 2008; 42 (16): 4271–4280.
7. Davis R, Bryson HM. Levofloxacin. *Drugs.* 1994; 47 (4): 677–700.
8. Macias B, Martinez M, Sanchez A, Dominguez-Gil A. A physico-chemical study of the interaction of ciprofloxacin and ofloxacin with polivalent cations. *Int. J. Pharm.* 1994; 106 (3): 229–232.
9. Zhang N, Zhang X. Voltammetric study of the interaction of the ofloxacin–copper complex with DNA, and its analytical application. *Microchimica Acta.* 2007; 159: 65–70.
10. Chen C-Y, Chen Q-Z, Wang X-F, Liu M-S, Chen Y-F. Synthesis, characterization, DNA binding properties, and biological activities of a mixed ligand copper(II) complex of ofloxacin. *Transition Metal Chem.* 2009; 34: 757–763.
11. Methodical instructions for studying of antimicrobial activity of pharmacological substances. Management on experimental (preclinical) studying of new pharmacological substances. M.: Medicine, 2005. Page 513–532. Russian (Методические указания по изучению противомикробной активности фармакологических веществ // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Медицина, 2005. С. 513–532).
12. Guzmán-Chozas M, Vicario-Romero IM, Guillén-Sans R. 2-thiobarbituric acid test for lipid oxidation in food: Synthesis and spectroscopic study of 2-thiobarbituric acid-malonaldehyde adduct. *J. Americ. Oil Chem. Soc.* 1998; 75: 1711–1715.
13. Michael I, Hapeshi E, Aceña J, Perez S, Petrović M, Zapata A et al. Light-induced catalytic transformation of ofloxacin by solar Fenton in various water matrices at a pilot plant: Mineralization and characterization of major intermediate products. *Sci. Total Environ.*

2013; 461–462: P.39–48.

14. Nishio K, Horie M, Akazawa Y, Shichiri M, Iwahashi H, Hagihara Y. Attenuation of lipopolysaccharide (LPS)-induced cytotoxicity by tocopherols and tocotrienols. *Redox Biology*. 2013; 1: 97-103.

15. Vanbeneden N, Delvaux F, Delvaux FR. Determination of hydroxycinnamic acids and volatile phenols in wort and beer by isocratic high-performance liquid chromatography using electrochemical detection. *J. Chromatography A*. 2006; 1136: 237-242.

16. Emmanuel NM, Karpukhina GV. Classification of synergetic mixtures of antioxidants and mechanisms of sinerizm. *Dokl. Academy of Sciences USSR*. 1984; 276 (5): 1163-1167. Russian (Эммануэль Н.М., Карпучина Г.В. Классификация синергических смесей антиоксидантов и механизмов синергизма. // Докл. АН СССР. 1984. Т. 276. №5. С.1163-1167).

Authors:

Dr. Ilya V. Potapov, MD, Pharmacist, Closed Joint-Stock Company "Edelveis", Kemerovo, Russian Federation

Contribution: collected the antimicrobials, performed Fourier transform infrared spectroscopy and experiments on antibacterial and antioxidant activity.

Dr. Andrey S. Sukhikh, MD, PhD, Postdoctoral Researcher, Central Research Laboratory, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: conceived and designed the study, performed high performance liquid chromatography analysis, wrote the manuscript.

Корреспонденцию адресовать:

Сухих Андрей Сергеевич,
22а, ул. Ворошилова, г. Кемерово, 650056,
Тел.: +7(384)252-10-18
E-mail: Suhih_as@list.ru

Corresponding author:

Dr. Andrey S. Sukhikh,
22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650029, Russian
Federation
E-mail: Suhih_as@list.ru

Acknowledgements: There was no funding for this project.

ЗНАЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КЛЕБСИЕЛЛ В ФОРМИРОВАНИИ НАРУШЕНИЙ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА

ЛЕВАНОВА Л.А., ЗАХАРОВА Ю.В.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Кемерово, Россия

ORIGINAL ARTICLE

KLEBSIELLA FEATURES ARE ASSOCIATED WITH SEVERITY OF INTESTINAL DYSBIOSIS

LYUDMILA A. LEVANOVA, YULIYA V. ZAKHAROVA

*Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056),
Kemerovo, Russian Federation*

Резюме

Цель. Изучение факторов персистенции и чувствительности к антибиотикам клебсиелл, выделенных из кишечного содержимого детей при микрoэкологических нарушениях различной степени.

Материалы и методы. В работе исследованы 120 штаммов клебсиелл, изолированных из кишечника. Выделение и идентификацию микроорганизмов проводили общепринятыми методами. Были изучены антилизоцимная и антиинтерфероновая активность, чувствительность к антибиотикам.

Результаты. Установлено, что клебсиеллы высоко экспрессировали факторы вирулентности и обладали высокой устойчивостью к антибиотикам при III степени дисбактериоза.

Заключение. Полученные данные раскрывают патогенетическую основу развития эндогенных инфекций при микрoэкологических нарушениях кишечной микрофлоры.

Область применения. Медицинская микробиология.

Ключевые слова: клебсиеллы, персистенция, антибиотики, микробиоценоз, дисбактериоз.

English ►

Abstract

Aim: To study antimicrobial resistance of Klebsiella strains isolated from feces of children with intestinal dysbiosis.

Materials and Methods: We isolated 120 strains of Klebsiella. Isolation and identification of microorganisms were performed by conventional techniques. We then compared antilysozyme and anti-interferon activity along with antimicrobial resistance in strains isolated from children with

intestinal dysbiosis of different severity.

Results: High expression of virulence factors and high antimicrobial resistance of Klebsiella strains were associated with the III degree of intestinal dysbiosis.

Conclusions: High virulence and antimicrobial resistance of Klebsiella strains are associated with severe intestinal dysbiosis.

Keywords: Klebsiella, persistence, antibiotics, microbiota, dysbiosis

Введение

Многие патогенные и условно-патогенные микроорганизмы в процессе эволюции приобретают свойства, направленные не столько на пора-

жение хозяина, сколько на взаимную адаптацию, позволяющую возбудителю длительно персистировать в условиях организма-хозяина. Способность к персистенции связана с бактериальными

субстанциями, выделяемыми преимущественно экзкоклеточно. К таким бактериальным экзкокомпонентам относится, в частности фактор инактивирующий лизоцим хозяина. К секретируемым началам, обеспечивающим персистенцию микробной клетки, относится и антиинтерфероновый белок, обуславливающий способность бактерий инактивировать бактерицидный компонент лейкоцитарного интерферона человека. В результате возникают хронические инфекции и бактерионосительство [1, 2]. Для лечения инфекций довольно широко используют антибиотики, основное влияние которых, как известно, направлено на сдерживание роста микрофлоры и её уничтожение. Однако антибиотики своим воздействием нарушают «бактериально-грибковое» равновесие в организме, что приводит к размножению условно-патогенных микромицетов, способных вызывать оппортунистические инфекции. Назначение противогрибковых препаратов лишь на время оказывает положительный эффект, однако в дальнейшем, при длительном применении антимикотиков, снижается иммунологическая реактивность макроорганизма, что способствует развитию бактериально-грибковых эндогенных инфекций [3, 4].

Цель исследования

– изучение факторов персистенции и чувствительности к антибиотикам клебсиелл, выделенных из кишечного содержимого детей при микробиологических нарушениях различной степени.

Материалы и методы

Объектом исследования были 120 штаммов клебсиелл, изолированных от детей 1-го года жизни с дисбактериозами кишечника. Идентификацию бактерий осуществляли с использованием коммерческих тест-систем СИБ для энтеробактерий, набор № 2 (НПО «Микроген», Нижний-Новгород). Определение антилизоцимного признака и антиинтерфероновой активности микроорганизмов проводили с помощью метода отсроченного антагонизма в агаре по Р.М. Murgiana, Т.Р. Klaehammer [5], в модификации О.В. Бухарина [6]. Чувствительность бактерий к антибиотикам определяли диско-диффузионным методом с использованием среды Мюллер-Хинтон агар (НИЦФ, Санкт-Петербург) и коммерческих стандартных дисков с аминопенициллинами (ампициллин), аминогликозидами (гентамицин, сизомицин), цефалоспоридами (цефазолин, цефотак-

сим, цефуроксим), левомецетином, полимиксином.

Для статистического анализа использовали пакет прикладных программ Statistica (версия 6.1 лицензионное соглашение ВХХР 006ВО92218 FAN 11). Видовой состав клебсиелл, структура микроорганизмов по антилизоцимной (АЛА) и «антиинтерфероновой» (АИА) активности, антибиотикорезистентность представлены в виде относительных величин. Характер распределения переменных величин в рассматриваемой совокупности определяли с помощью построения гистограмм. В связи с тем, что характер распределения данных не соответствовал нормальному, для статистической обработки применяли непараметрические критерии оценки статистической значимости. Сравнение изучаемых частот проводили с помощью критерия χ^2 . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Показано, что частота колонизации клебсиеллами слизистой кишечника у обследованных детей достигает 60%. При этом на долю *Klebsiella oxytoca* приходится 57%, *Klebsiella pneumoniae* – до 43%.

Среди выделенных штаммов клебсиелл установлена широкая распространенность антилизоцимной и «антиинтерфероновой» активности. Все штаммы клебсиелл обладали АЛА. При этом 61,0% штаммов обладали средним уровнем АЛА (5 - 7 мкг/мл), 26,0% штаммов – высоким (8 - 10 мкг/мл) и у 13,0% штаммов антилизоцимная активность была низкой – менее 5 мкг/мл.

Среди 57 культур *K. oxytoca* максимальная доля штаммов (89,5%) имела средние и высокие значения АЛА. Из них 57,9% составляли штаммы со средними значениями АЛА в диапазоне от 5 до 7 мкг/мл и только 31,6% имели высокие значения признака от 8 до 10 мкг/мл.

Из 43 штаммов *K. pneumoniae* средние и высокие значения АЛА определялись у 83,7%. Большинство штаммов (65,1%) *K. pneumoniae* проявляло признак в пределах 5 - 7 мкг/мл и у 18,6% штаммов АЛА находились в диапазоне от 8 до 10 мкг/мл. Распределение клебсиелл с низким уровнем признака выглядело

так: на долю *K. oxytoca* приходилось 10,5% и *K. pneumoniae* – 16,3% штаммов.

Не менее важным признаком в характеристике биологических свойств клебсиелл является их способность инактивировать бактерицидный компонент интерферона. Проведенные исследования позволили обнаружить у 72% выделенных штаммов клебсиелл «антиинтерфероновую» активность, АИА отсутствовала только у 28% штаммов. Среди *K. oxytoca* АИА выявили у 71,9% штаммов, а среди *K. pneumoniae* – у 72,1%. Более чем в половине случаев (68,1%) уровень АИА, обнаруженный у клебсиелл, оказался низким (менее 2 ед.), средние (2 - 3 ед.) и высокие (4 - 6 ед.) значения АИА установлены у 26,4 и 5,5% штаммов клебсиелл соответственно. При этом штаммы *K. oxytoca* со средними и высокими значениями составили 29,3%, *K. pneumoniae* – 34,5%.

При распределении всех штаммов клебсиелл, обладающих высокими АЛА и АИА соответственно степени дисбактериоза, установлено, что при I степени в большинстве случаев выделяются клебсиеллы с низкими значениями АЛА (69,2%) и АИА (71,4%). При II степени дисбактериоза основная часть штаммов обладала средними значениями АЛА и АИА, составляющими, соответ-

ственно, 41% и 47,4%. При III степени дисбактериоза увеличивается число штаммов клебсиелл с высокими значениями признаков, составивших для АЛА и АИА 53,8% и 50% соответственно. Различия в структуре факторов персистенции у клебсиелл при различной степени микробиологических нарушений были статистически значимы ($\chi^2=12,8$, $df=6$, $p=0,04$).

Широкая распространенность факторов персистенции у клебсиелл свидетельствует об их высокой возможности к колонизации и, кроме того, определяет тяжесть и длительность дисбиотических нарушений.

Одним из факторов, характеризующих устойчивость возбудителя к неблагоприятным факторам, является его отношение к антимикробным препаратам. При изучении чувствительности условно-патогенных бактерий, выделенных у детей при дисбиотических нарушениях кишечной микрофлоры установлено, что при I и II степени дисбактериоза доля чувствительных штаммов была практически идентична ($\chi^2=11,3$, $df=11$, $p=0,62$). Однако при III степени удельный вес чувствительных штаммов статистически значимо снижался соответственно глубине дисбиотических нарушений ($\chi^2=21,7$, $df=11$, $p=0,04$) (таблица 1).

Таблица 1. Структура чувствительности/ устойчивости к антибиотикам штаммов клебсиелл, выделенных из кишечника при разных степенях дисбактериоза (P±m, %)

Table 1. Antimicrobial resistance of *Klebsiella* strains isolated from feces of children with intestinal dysbiosis of different severity (P±m, %)

АНТИБИОТИК		СТЕПЕНЬ ДИСБИОЗА		
		I	II	III
Цефазолин	S	66,7±8,6	60,0±8,9	36,7±8,8
	I	33,3±8,6	36,6±8,8	20,0±7,3
	R	0	3,4±3,3	43,3±9,0
Цефотаксим	S	40,0±8,9	40,0±8,9	6,7±4,5
	I	50,0±9,1	40,0±8,9	43,3±9,0
	R	10,0±5,4	20,0±7,3	50,0±9,1
Цефутоксим	S	55,6±2,8	50,0±9,1	25,0±7,9
	I	26,6±8,0	25,0±7,9	0
	R	17,8±6,9	25,0±7,9	75,0±7,9
Ампициллин	S	0	0	0
	I	0	0	0
	R	100	100	100
Гентамицин	S	56,6±9,0	53,3±9,1	30,0±8,3
	I	30,0±8,3	26,6±8,0	20,0±7,3
	R	13,4±6,2	20,1±7,3	50,0±9,0
Сизомицин	S	80,0±7,3	80,0±7,3	46,7±9,1
	I	10,0±5,4	0	16,6±6,7
	R	10,0±5,4	20,0±7,3	36,7±8,7
Хлорамфеникол	S	53,3±9,1	50,0±9,1	16,6±6,7
	I	10,0±5,4	13,3±6,2	16,6±6,7
	R	36,7±8,7	36,7±8,7	66,8±8,6
Полимиксин М	S	63,3±8,7	53,3±9,1	16,7±6,7
	I	26,6±8,0	33,3±8,6	16,7±6,7
	R	10,1±5,4	13,4±6,2	66,7±8,6

Примечание: S – чувствительные; I – промежуточные; R – резистентные.

S is for sensitive; I is for intermediate; R is for resistant.

Так, среди цефалоспоринов, использованных в работе, цефазолин подавлял рост 66,7% штаммов клебсиелл при I стадии дисбиоза и 60% – при II; чувствительность к цефуроскиму при I степени составила 55,6%, а при II – не превышала 50%, тогда как цефотаксим и при I, и при II степени дисбактериоза угнетал рост только 40% выделенных штаммов клебсиелл. Из аминогликозидов сизомицин подавлял рост и размножение 80% штаммов клебсиелл при I и II стадиях, а гентамицин – только 56,6% и 53,3% соответственно. Клебсиеллы, выделенные при I степени дисбиотических нарушений, были чувствительны к полимиксину М в 63,3% случаев, а при II – в 53,3%. Хлорамфеникол ингибировал рост 53,3% штаммов при I степени и 50% – при II степени дисбактериоза. При анализе результатов антибиотикограмм у штаммов клебсиелл, выделенных при III степени дисбиотических нарушений, было отмечено увеличение доли устойчивых и снижение удельного веса чувствительных штаммов к цефалоспорином, аминогликозидам, левомицетину, полимиксину М. Так, чувствительными к цефазолину при III степени дисбактериоза оказались только 36,7% штаммов клебсиелл, к цефуроскиму – 25%. Цефотаксим же ингибировал рост и размножение 6,7% штаммов клебсиелл. Чувствительность к гентамицину и сизомицину при III степени дисбиоза была выявлена у 30% и 46,7% штаммов клебсиелл. Полимиксин М и хлорамфеникол угнетали рост только 16,7% штаммов, тогда как количество резистентных штаммов, выделенных при III степени дисбактериоза, достигало 66,7%. К ампициллину, при всех степенях дисбактериоза, выделенные штаммы клебсиелл проявляли 100% устойчивость.

Полученные результаты позволяют сделать заключение, что чувствительность клебсиелл к антимикробным препаратам снижается соответственно усугублению степени дисбиотических нарушений. Дисбиотические нарушения, вызванные клебсиеллами с высокой ак-

тивностью факторов персистенции, как правило, плохо поддаются коррекции и требуют длительного лечения антимикробными препаратами. Однако частое применение таких препаратов приводит у грамотрицательных бактерий (клебсиелл) к появлению штаммов, устойчивых к антибиотикам. Кроме того, длительное применение антимикробных препаратов приводит к селекции клонов с более выраженными патогенными свойствами, что ведет к потере способности выполнять в полном объеме присущие нормальной микрофлоре физиологические функции. Это, в свою очередь, обуславливает нарушение процессов пищеварения и всасывания. Длительное персистирование клебсиелл с антилизоцимной активностью приводит к снижению количества лизоцима, что способствует накоплению гистамина в органах и тканях и сенсибилизации организма. Доказательством этому является большая распространенность аллергических заболеваний среди детей. Антиинтерфероновая активность клебсиелл не только способствует персистированию микробной клетки, но и придает способность бактериям инактивировать лейкоцитарный интерферон. В результате разрушения интерферона снижается неспецифическая резистентность организма и иммунный статус в целом, что проявляется повышенной инфекционной заболеваемостью у детей.

Заключение

Таким образом, степень и длительность дисбиотических нарушений определяется биологическими свойствами условно-патогенных бактерий, выступающих в роли этиологического фактора и способствующих развитию эндогенных инфекций на фоне сниженной иммунологической реактивности макроорганизма. Выявление факторов персистенции условно-патогенных бактерий является важным диагностическим признаком, позволяющим использовать более эффективные методы коррекции дисбиотических нарушений кишечного микробиоценоза. ●

Литература / References:

1. Grishenko VA, Ivanov UB. The role of the microorganisms' persistence properties in pathogenesis of endogenous infections. *Microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2009; (4): 66-71. Russian (Гриценко В. А., Иванов Ю. Б. Роль персистентных свойств микроорганизмов в патогенезе эндогенных инфекций // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2009. №4. С. 66-71).
2. Leung V, Leversque CM. A stress-inducible quorum-sensing peptide mediates the formation of persister cells with noninherited multidrug tolerance. *J Bacteriol*. 2012; (194): 2265-2274.

3. Aleshkin VA, Aleshkin AV, Afanasev SS, Karaylov AV, Voropaeva EA, Afanasev MS et al. Microbiocenosis of intestine. *Voprosy dietologii*. 2015; 5(4): 15-52. Russian (Алешкин В.А., Алешкин А.В., Афанасьев С.С., Караулов А.В., Воробаева Е.А., Афанасьев М.С. и др. Микробиоценоз кишечника // Вопросы диетологии. 2015. Т.5, № 4. С. 15-52).
4. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat. Rev. Genet.* 2012, 13 (4): 18933-18938.
5. Muriana PM, Klaenhammer TR Conjugal transfer of plasmid-encoded determinants for bacteriocin production and immunity of *Lactobacillus acidophilus* 88. *Appl. Environ Microbiol.* 1987; (53): 553-560.
6. Bukharin OV, Valyshev AV, Elagina NN. Photometric determination of antilizotsimny activity of microorganisms. *Microbiology, epidemiology and immunobiology*. 1997; (4): 117-120. Russian (Бухарин О.В., Вальшев А.В., Елагина Н.Н. Фотометрическое определение антилизоцимной активности микроорганизмов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1997. №4. С.117-120).

Authors:

Prof. Lyudmila A. Levanova, MD, PhD, Head of the Department of Microbiology, Immunology and Virology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Dr. Yuliya V. Zakharova, MD, PhD, Associate Professor of Microbiology, Immunology and Virology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Acknowledgements: There was no funding for this project.

Корреспонденцию адресовать:

Леванова Людмила Александровна
22а, ул. Ворошилова, Кемерово, 650056,
Тел. раб. +7 (3842) 73-28-71
E-mail: micro@kemsma.ru

Corresponding author:

Prof. Lyudmila A. Levanova,
Voroshilova Street 22a, Kemerovo, 650029, Russian
Federation
E-mail: micro@kemsma.ru

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ОМСКОЙ ОБЛАСТИ

ШИРЛИНА Н.Г., СТАСЕНКО В.Л., ШИРИНСКИЙ В.А., ДОЛГИХ Т.И.

ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Омск, Россия

ORIGINAL ARTICLE

EPIDEMIOLOGY OF BREAST CANCER IN FEMALE POPULATION OF OMSK REGION

NATALIA G. SHIRLINA, VLADIMIR L. STASENKO, VLADIMIR A. SHIRINSKY, TATIANA I. DOLGIKH

Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644099), Omsk, Russian Federation

Резюме

Цель. Изучение эпидемиологических особенностей рака молочной железы (РМЖ) на территории Омской области

Методы. Наблюдательные эпидемиологические исследования (описательно-оценочные, аналитические - типа «случай-контроль», поперечные), социологические, молекулярно-генетические, статистические.

Результаты.

В динамике за период 2003 - 2012 гг. заболеваемость жительниц Омской области злокачественными новообразованиями (ЗНО) молочной железы имела умеренно выраженную тенденцию к росту (Тпр. = +3,1 %; $p < 0,001$) с максимальными показателями в возрастных группах 60 - 79 лет в г. Омске, 55-74 года – в сельских районах. Стандартизованный средний хронологический показатель заболеваемости РМЖ в регионе за 10-летний период составил $52,4 \text{ ‰} [95\% \text{ ДИ } 48,7 \div 56,1]$ с более высоким значением в областном центре в сравнении с сельскими районами – соответственно, $62,9 \text{ ‰} [95\% \text{ ДИ } 57,4 \div 68,4]$ и $39,6 \text{ ‰} [95\% \text{ ДИ } 34,5 \div 42,0]$ ($p < 0,001$).

В 16 из 33 административных образований области заболеваемость женского населения раком молочной железы находилась на среднем для региона уровне. Наибольшие темпы прироста заболеваемости РМЖ наблюдались среди горожанок в возрасте 20-29 лет, а в сельских районах – в возрастных группах старше 60 лет. Установлено, что среди жительниц Омской области распространенность полиморфизмов генов BRCA1, BRCA2 и гена Chek2, ассоциированных с РМЖ, составила 7,3%. Риск развития рака молочной железы определяли факторы акушерско-гинекологического статуса, образа жизни и питания, а также наследственная предрасположенность.

Заключение. Установлена умеренно выраженная тенденция к росту заболеваемости РМЖ за 10-летний период с более интенсивными темпами прироста в сельской местности, распространенность полиморфизмов генов BRCA1, BRCA2 и гена Chek2, ассоциированных с РМЖ, составила 7,3%.

Область применения. Медицинские организации онкологического профиля.

Ключевые слова: рак молочной железы, эпидемиология, факторы риска, Омская область.

Abstract

Aim: To investigate breast cancer epidemiology in females of Omsk region.

Materials and Methods: We used a specially

designed questionnaire and polymerase chain reaction to find the prevalence of the general and genomic risk factors, respectively. We then applied the conventional statistical methods for analyzing the results.

◀ English

Results: In 2003-2012, there was a trend to increase in breast cancer incidence, with a 3.1% increment per year. We further compared incidence patterns in urban and rural areas. In Omsk and rural areas, breast cancer incidence was the highest in females of 60-79 years and 55-74 years, respectively. We identified age > 55 years, permanent residence in urban areas, past medical history of breast trauma and benign tumors, menopause after 55 years of age, > 2 abortions, overweight or obesity, excessive

consumption of black tea, early consumption of alcohol, and family history of breast cancer as the risk factors. The total prevalence of high risk polymorphisms within the BRCA1, BRCA2, and Chek2 genes was 7.3%.

Conclusions: Risk factors of breast cancer in Omsk region can be classified as gynecological, lifestyle, dietary, and hereditary.

Keywords: breast cancer, epidemiology, risk factors, Omsk region.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) в структуре заболеваемости и смертности женского населения устойчиво занимает лидирующие позиции. Более 630 тыс. новых случаев данного типа рака ежегодно регистрируется в развивающихся странах и еще более 500 тыс. – в развитых странах, ежегодно во всем мире умирают 410 тыс. человек. Пятилетняя выживаемость достигает 85 % в развитых странах и 50-60 % в развивающихся странах [1, 2].

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) женского населения России в 2012 году РМЖ занимал первое место (20,7%) [3]. В 2012 году на учете в онкологических учреждениях состояло на учете 544896 больных с диагнозом рак молочной железы, впервые выявлено и морфологически подтверждено 59068 случаев данной патологии. Прирост абсолютного числа заболевших раком молочной железы с 2004-го по 2012 год составил 35,19 %. С 2003-го по 2012 год распространенность рака молочной железы возросла с 276,8 до 381,2 на 100000 населения. Стандартизованный показатель заболеваемости РМЖ вырос с 38,84 до 46,17 со среднегодовым темпом прироста 1,80% [4]. К 2012 году среди больных, наблюдавшихся 5 лет и более, больший удельный вес составляют пациенты с опухолями молочной железы (20,6%).

В структуре смертности женского населения в России в 2012 году наибольший удельный вес имели злокачественные новообразования молочной железы (17,1%). В 2012 году от РМЖ умерло 22936 женщин. Число вызванных РМЖ смертей в 2012 году на 5,64% больше в сравнении с 2001 годом. С 2002-го по 2012 год стандартизованные показатели смертности при раке молочной железы у женщин уменьшились с 17,20 до 15,94 ‰ со среднегодовой убылью - 0,65 % [3].

На сегодняшний день известно, что рак молочной железы – это болезнь мультифакторного происхождения, имеющая региональные особенности [1, 5, 6].

Цель исследования – изучение эпидемиологических особенностей рака молочной железы на территории Омской области.

Материалы и методы

Объектом исследования было женское население Омской области. Предметом исследования являлась заболеваемость женского населения Омской области злокачественными новообразованиями молочной железы. В исследовании использовались данные статистической отчетной формы №7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями» за период 2003-2012 гг. Рассчитывались интенсивные показатели на 100 тысяч соответствующего населения и экстенсивные показатели (в %), общие и специальные (стандартизованные, мировой стандарт) показатели заболеваемости РМЖ.

Выполнены наблюдательные эпидемиологические исследования (описательно-оценочные, аналитические – типа «случай-контроль», поперечные).

Исследование проводилось на случайной стратифицированной по административным образованиям и возрасту представительной выборке, в которое были включены жительницы Омской области, соответствовавшие критериям включения/исключения и давшие согласие на участие (информированное согласие).

Была сформирована репрезентативная группа из женщин (1002 человека) в возрасте от 30 до 79 лет включительно, (782 человека из сельских районов, 220 – из г. Омска). Общее количество участниц состояло из двух групп: пациентки с РМЖ (205 человек) – группа А и без РМЖ (797 человек) – группа Б.

Критерии включения в первую группу (А): женский пол, постоянное проживание на исследуемой территории 10 и более лет, возраст от 30 до 79 лет (средний возраст 56,8 лет, 95% ДИ 49,6 ÷ 63,6), наличие диагноза РМЖ, получение согласия на включение в исследование и на обработку персональных данных. Критерии исключения: беременность и кормление грудью.

Критерии включения во вторую группу (Б): женский пол, постоянное проживание на исследуемой территории 10 и более лет, возраст от 30 до 79 лет (средний возраст 48,0, 95% ДИ 44,5 ÷ 51,5), отсутствие диагноза РМЖ, получение согласия на включение в исследование и на обработку персональных данных. Критерии исключения: беременность и кормление грудью.

Изучение распространенности факторов риска развития рака молочной железы проводилось методом анкетирования (384 участницы) с использованием лабораторных методов (метод полимеразной цепной реакции ПЦР). Опрос участников выборки проводился посредством прямого анкетирования. Анкета содержала четыре раздела: общая информация (56 вопросов), по качеству жизни (11 вопросов на основе опросника MOS SF-36), пищевой статус (26 вопросов), акушерско-гинекологический статус обследованных (15 вопросов).

Выбор статистических методов определялся характером распределения изучаемых параметров, типом данных и дизайном исследования. Проверка статистических гипотез проводилась с заданным критическим уровнем значимости равным 0,05.

При анализе исследуемой группы и группы сравнения для определения силы влияния фактора риска на вероятность развития заболевания вычислялись показатели отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ) для них.

Для оценки различий качественных показателей в работе применялись критерий хи-квадрат, в том числе с учетом поправки Йейтса, точный критерий Фишера.

Корреляционный анализ по Спирмену был применен для изучения статистической связи между двумя переменными, измеряемыми в ранговой шкале при отсутствии нормального распределения данных. Оценка статистической достоверности корреляционной связи проводилась по F-критерию Фишера.

Для оценки распределения показателей в интервальном ряду применялся метод перцентилей. При графическом представлении полученных данных для наглядности объединены группы показателей с высоким и очень высоким, а также с низким и очень низким риском развития РМЖ.

Нормальность распределения оценивалось в повозрастной структуре участниц исследования групп А и Б (критерии w Шапиро-Уилка, Колмогорова - Смирнова, Лиллиефорса).

Результаты исследования

За период наблюдения (2003 – 2012 гг.) в женской популяции, проживающей в Омской области, было зарегистрировано 30470 случаев злокачественных новообразований, в том числе РМЖ – у 7091 человека (23,3%; федеральный показатель – 20,0 %).

Инцидентность рака молочной железы в регионе за изученный период составила 65,5 $\frac{\text{‰}}{\text{0000}}$ [95% ДИ 64,0 ÷ 67,0], в г. Омске – 79,3 $\frac{\text{‰}}{\text{0000}}$ [95% ДИ 77,1 ÷ 81,5], в сельских районах – 46,9 $\frac{\text{‰}}{\text{0000}}$ [95% ДИ 44,9 ÷ 48,9; $p < 0,001$].

Стандартизованный средний хронологический показатель заболеваемости РМЖ в регионе за 10-летний период составил 52,4 $\frac{\text{‰}}{\text{0000}}$ [95% ДИ 48,7 ÷ 56,1] с более высоким значением в областном центре в сравнении с сельскими районами – соответственно, 62,9 $\frac{\text{‰}}{\text{0000}}$ [95% ДИ 57,4 ÷ 68,4] и 39,6 $\frac{\text{‰}}{\text{0000}}$ [95% ДИ 34,5 ÷ 42,0] ($p < 0,001$).

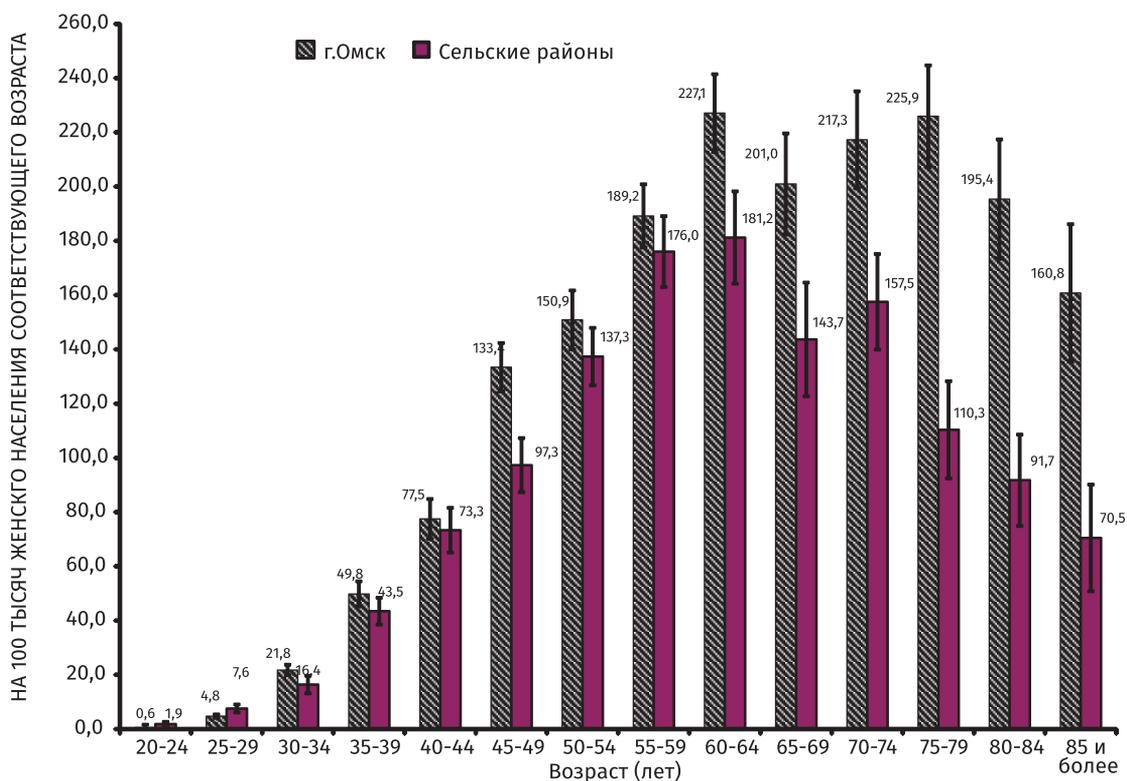
В динамике заболеваемость жительниц Омской области ЗНО молочной железы имела умеренно выраженную тенденцию к росту (Тпр. = +3,1 %; $p < 0,001$). В сельской местности этот показатель был в 1,5 раза выше в сравнении с городскими поселениями (соответственно, 4,0% и 2,6%; $p < 0,001$). В целом по Омской области темпы прироста заболеваемости опережали таковые по Российской Федерации в 2,4 раза.

В Омской области наблюдалась выраженная неоднородность распределения случаев РМЖ среди жительниц различных административных образований. На большей территории области (16 районов) заболеваемость раком молочной железы женского населения находилась на среднем для региона уровне (39,40 – 48,87 $\frac{\text{‰}}{\text{0000}}$). Территориями высокого риска были областная центр и восемь сельских районов.

Заболеваемость женского населения РМЖ в Омской области значительно варьировала по возрастным группам, увеличиваясь от 20 до 60

Рисунок 1. Повозрастная заболеваемость женского населения РМЖ в Омской области (на 100 тыс. соответствующего контингента)

Figure 1. Age-related incidence of breast cancer in females of Omsk region, per 100,000.



лет в 57 раз, с максимальными значениями в возрасте 60 - 79 лет.

В областном центре инцидентность РМЖ увеличивалась с возрастом (от 20 до 60 лет) с 0,6 до 228,0 (Тпр. = +31,6%; $p < 0,05$), достигая максимальных значений в возрастной группе 60 - 75 лет, с последующим снижением в группе женщин старше 80 лет ($p < 0,05$; рисунок 1).

В сельских административных образованиях показатели заболеваемости с возрастом также имели выраженную тенденцию к росту (Т пр. = +31,0%; $p < 0,05$), с наибольшими значениями в возрастной группе 55-64 года и снижением показателя у женщин старше 74 лет ($p < 0,05$) (рисунок 1).

Факторы риска развития РМЖ были выявлены у 100% женщин групп наблюдения. Из изученных факторов риска развития РМЖ наиболее распространены в группе А были: низкая физическая активность (87,8 %, корригируемый), малое количество в недельном рационе куриных яиц (80,9%, корригируемый), избыточная масса тела (77,0%, корригируемый), возраст 55 и более лет (69,3%, некорригируемый), употребление более трех чашек черного чая в день (68,3%, корригируемый) и наличие двух и более аборт в анамнезе (58,0%, корригируемый).

Среди участниц без РМЖ (группа Б) чаще встречались такие факторы как: малое количество в недельном рационе куриных яиц (87,8%, корригируемый), низкая физическая активность (86,6%, корригируемый), использование дезодорантов (73,9%, корригируемый) и избыточная масса тела (70,0%, корригируемый).

Ведущие факторы риска развития РМЖ у женского населения Омской области представлены в таблице 1.

Из 303 обследованных участниц исследования у 25 женщин были обнаружены полиморфизмы генов *BRCA1*, *BRCA2*, *Chk2*, ассоциированные с риском развития РМЖ [7].

Следует отметить, что носительство мутантных генов сочеталось у всех женщин с другими факторами риска развития ЗНО молочной железы. С возрастом количество сочетанных факторов риска увеличивалось с 2-5 факторов в возрастной группе 20-39 лет до 7-10 - в возрасте 55 лет и старше ($p = 0,786$; $p = 0,0208$).

Обсуждение

Полученные данные по Омской области согласуются с европейскими и российскими данными, свидетельствующими о росте заболеваемости РМЖ и наибольших показателях у

РАНГОВОЕ МЕСТО	ОМСКАЯ ОБЛАСТЬ	Г. ОМСК	СЕЛЬСКИЕ РАЙОНЫ
1	Наличие травм груди (ОШ 9,077)	Наличие травм груди (ОШ 13,500)	Возраст старше 55 лет (ОШ 13,109)
2	Возраст старше 55 лет (ОШ 6,383)	Употребление молочных продуктов менее трех раз в месяц (ОШ 9,205)	Начало употребления алкоголя ранее 18 лет (ОШ 10,096)
3	Употребление более трех чашек черного чая в день (ОШ 5,182)	Семейное положение – не замужем (ОШ 8,664)	Травмы груди (ОШ 8,255)
4	Начало употребления алкоголя ранее 18 лет (ОШ 4,832)	Возраст старше 55 лет (ОШ 5,080)	Позднее наступления менопаузы (ОШ 7,163)
5	Наличие фиброаденомы молочной железы (в т.ч. в анамнезе) (ОШ 3,390)	Наличие двух и более аборт в анамнезе (ОШ 4,936)	Употребление более трех чашек черного чая в день (ОШ 5,728)
6	Наличие мастопатии (в т.ч. в анамнезе) (ОШ 3,140)	Употребление более трех чашек черного чая в день (ОШ 3,765)	Наличие мастопатии (в т.ч. в анамнезе) (ОШ 4,255)
7	Наступление менопаузы в 55 и более лет (ОШ 3,001)	Наличие фиброаденомы молочной железы (в т.ч. в анамнезе) (ОШ 3,561)	Сон менее шести часов в сутки (ОШ 4,005)
8	Проживание в областном центре (ОШ 2,754)	Избыточная масса тела (ИМТ > 25) (ОШ 2,352)	Наличие фиброаденомы молочной железы (в т.ч. в анамнезе) (ОШ 3,599)
9	Семейное положение – не замужем (ОШ 2,254)	Наличие мастопатии (в т.ч. в анамнезе) (ОШ 1,632)	Употребление алкоголя чаще одного раза в месяц (ОШ 3,252)
10	Наличие двух и более аборт в анамнезе (ОШ 1,714)	Наличие мастита (в т.ч. в анамнезе) (ОШ 0,895)	Семейное положение – не замужем (ОШ 1,691)
11	Отягощенная наследственность по РМЖ (ОШ 1,666)	Применение для приготовления пищи жиров с высоким содержанием холестерина (ОШ 3,273; p>0,05)	Наличие кисты молочной железы (в т.ч. в анамнезе) (ОШ 4,028; p>0,05)
12	Избыточная масса тела (ИМТ > 25) (ОШ 1,440)	Возраст начала употребления алкоголя – до 18 лет (ОШ 1,588; p>0,05)	Наличие мастита (в т.ч. в анамнезе) (ОШ 2,335; p>0,05)

Таблица 1. Ведущие факторы риска развития РМЖ у женского населения Омской области

Table 1. The main risk factors of breast cancer in females of Omsk region

женщин в возрасте 60-69 лет. Вместе с тем, в г. Омске пик заболеваемости РМЖ пришелся на возрастной диапазон 60-79 года, тогда как в сельских районах – на 55-74 года. Результаты исследования соответствуют общероссийской тенденции «омоложения» РМЖ: в Омской области наблюдался прирост заболеваемости в возрастной группе 20-29 лет как в городе, так и в сельских поселениях.

Для жительниц Омской области, участниц исследования, подтвердили свою значимость 12 известных факторов риска развития ЗНО молочной железы: травмы груди, возраст старше 55 лет, употребление более трех чашек черного чая в день, начало употребления алкоголя до 18 лет, наличие фиброаденомы и мастопатии, позднее наступление менопаузы, проживание в областном центре, женское одиночество, аборт в анамнезе, наследственная предрасположенность, избыточная масса тела.

Проведенные исследования показали, что ведущими факторами, определяющими риск развития РМЖ у жительниц Омской области,

являются факторы акушерско-гинекологического статуса, образа жизни и питания, а также наследственная предрасположенность.

Заключение

1. В структуре онкологической заболеваемости женского населения Омской области РМЖ занимал наибольший удельный вес – 23,3% (федеральный показатель – 20,0 %). В многолетней динамике за 10-летний период в регионе заболеваемость женского населения РМЖ выросла в 1,9 раза в общих (с 42,1 до 81,4 $\frac{0}{0000}$) и в 1,8 раза в стандартизованных показателях (с 28,3 до 49,8 $\frac{0}{0000}$) при умеренно выраженной тенденции к росту показателей, с более высокими темпами прироста (в 1,5 раза) в сельской местности в сравнении с областным центром (соответственно, 4,0% и 2,6%; p<0,001).

2. В 16 административных образованиях области заболеваемость женского населения раком молочной железы находилась на среднем для региона уровне (39,40 - 48,87 $\frac{0}{0000}$). В г. Омске заболеваемость раком молочной железы была существенно выше, чем в сельских райо-

нах (соответственно, 79,3 и 46,9 ‰₀₀₀₀; $p < 0,001$).

3. В г. Омске заболеваемость РМЖ достигала максимальных значений в возрасте 60 - 79 лет, а в сельских районах – в возрастной группе 55-74 года. Наибольшие темпы прироста заболеваемости РМЖ наблюдались среди городских жительниц в возрасте 20-29 лет (Тпр. = +4,4%; $p < 0,001$), а в сельских районах – в возрастных группах старше 60 лет (Тпр. = +5,2 - 5,8%; $p < 0,001$).

4. Ведущими факторами риска развития РМЖ у жительниц Омской области являются факторы акушерско-гинекологического статуса – травмы груди (ОШ 9,077), возраст старше 55 лет (ОШ 6,383), фиброаденома молочной железы (ОШ 3,390), мастопатия (ОШ

3,140), наступление менопаузы в 55 и более лет (ОШ 3,001), два и более аборта в анамнезе (ОШ 1,714); образа жизни и питания – употребление более трех чашек черного чая в день (ОШ 5,182), возраст начала употребления алкоголя – до 18 лет (ОШ 4,832), проживание в областном центре (ОШ 2,754), семейное положение – не замужем (ОШ 2,254), избыточная масса тела (ОШ 1,440), а также наследственная предрасположенность (ОШ 1,666).

5. Среди жительниц Омской области распространенность полиморфизмов генов *BRCA1*, *BRCA2* и гена *Chek2*, ассоциированных с РМЖ, составила 7,3%.●

Литература / References:

1. Brusina EB, Magarill Y, Kutikhin AG. Cancer Epidemiology. KemSMA, 2011. p. 76-80. Russian (Брусина Е.Б., Магарилл Ю.А., Кутихин А.Г. Эпидемиология рака. Кемерово: КемГМА, 2011. С. 76-80).
2. Gadalla SM. Breast cancer risk in elderly women with systemic autoimmune rheumatic diseases: a population-based case-control study. Br. J. Cancer. 2009; 100 (5): 817-821.
3. Condition of cancer care in Russia in 2012. Chissov VI, Starinskiy VV, Petrova GV, editors. Moscow, 2013. p. 19. Russian. (Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность) / ред. В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. Москва, 2014. С. 19).
4. Malignancies in Russia in 2011 (morbidity and mortality). Chissov VI, Starinskiy VV, Petrov GV, editors. Moscow, 2013. p. 4-289. Russian (Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / ред. В. И. Чиссов, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. Москва, 2013. С. 4-289).
5. Zaridze DG. Prevention of Cancer: A Guide for Physicians. Moscow, 2009. p. 70-77. Russian (Заридзе Д. Г. Профилактика рака : рук. для врачей. Москва, 2009. С. 70-77).
6. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base. Available at: <http://globocan.iarc.fr>. (accessed 20.12.2013).
7. Shirlina NG, Stasenko VL. Risk factors of breast cancer in women with hereditary predisposition residents of Omsk. Medicine in Kuzbass. 2013; (2): 87-92. Russian. (Ширлина Н.Г., Стасенко В.Л. Факторы риска развития рака молочной железы у женщин с наследственной предрасположенностью жительниц г. Омска // Медицина в Кузбассе. 2013. №2. С. 87-92).

Authors:

Natalia G. Shirlina, MD, Assistant Professor, Department of Epidemiology, Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation
Prof. Vladimir L. Stasenko, MD, PhD, Head of the Department of Epidemiology, Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation
Prof. Vladimir A. Shirinsky, MD, PhD, Professor, Department of Hygiene and Human Nutrition, Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation
Dr. Tatiana I. Dolgikh, MD, PhD, Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, Center for Clinical Diagnostics, Omsk, Russian Federation;
 Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

Корреспонденцию адресовать:

Ширлина Наталья Геннадьевна,
 9, пр. Мира, г. Омск, 644050,
 Тел. раб.: +7(381)265-06-54, моб.: +7-983-661-18-01
 E-mail: Shirlina.n@yandex.ru.

Corresponding author:

Natalia G. Shirlina,
 9, Prospekt Mira, Omsk, 644050, Russian Federation
 E-mail: shirlina.n@yandex.ru

Acknowledgements: There was no funding for this project.

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ФОРМИРОВАНИЯ НАРУШЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ В УГЛЕХИМИЧЕСКИХ ЦЕНТРАХ КУЗБАССА

КОСЬКИНА Е.В.¹, ГЛЕБОВА Л.А.², БАЧИНА А.В.², ЧУХРОВ Ю.С.², ВЛАСОВА О.П.¹, ПЕГАНОВА Ю.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия

²ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Кемеровской области», г. Кемерово, Россия

ORIGINAL ARTICLE

HYGIENIC ASSESSMENT OF CHILDREN'S HEALTH IN COAL CHEMISTRY CENTERS OF KUZBASS

ELENA V. KOS'KINA¹, LYUDMILA A. GLEBOVA², ANNA V. BACHINA², YURIY S. CHUKHROV², OKSANA P. VLASOVA¹, YULIYA A. PEGANOVA¹

¹Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Kemerovo, Russian Federation

²Kemerovo Region Center for Hygiene and Epidemiology (8, Nogradskaya Street, Kemerovo, 650000), Kemerovo, Russian Federation

Резюме

Цель. Научное обоснование профилактических направлений управленческих решений по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия на основе гигиенической оценки формирования здоровья детского населения при комплексном воздействии факторов окружающей среды в углехимических центрах Кузбасса.

Методы. Методологической основой исследования являлся системный, комплексный подход к гигиенической оценке формирования нарушения здоровья детского населения, ассоциированного воздействием факторов окружающей среды на территориях городов с разной направленностью развития отраслей промышленности. Использованы современные санитарно-гигиенические, эпидемиологические и статистические методы исследования, метод оценки риска, моделирование причинно-следственных связей, элементы системного анализа.

Результаты. Формирование техногенного загрязнения окружающей среды в углехимических центрах Кузбасса определяется разной направленностью развития отраслей промышленности – химической, металлургической, угольной и обуславливает негативное влияние на здоровье населения; химическое загрязнение окружающей среды городов Кемерово, Прокопьевск и Новокузнецк формирует неприемлемый уровень риска для здоровья детского населения, обусловленного ингаляционным воздействием токсических веществ, контаминацией продуктов питания и общие закономерности формирования заболеваемости; система профилактики заболеваемости детского населения углехимических центров Кузбасса должна базироваться на определении, оценке, анализе и управлении рисками, ассоциированными воздействием факторов среды обитания для принятия управленческих решений.

Заключение. По результатам проведенного исследования установлено, что приоритетной проблемой санитарно-эпидемиологиче-

ской ситуации в углехимических центрах Кузбасса является высокий уровень загрязнения атмосферного воздуха, обусловленного выбросами широкого спектра токсических соединений в зависимости от доминирующей отрасли промышленности. Неприемлемый уровень неканцерогенного риска обусловлен ингаляционным воздействием токсических веществ, канцерогенного риска – ингаляционным и перораль-

ным воздействием. Установлены зависимости заболеваемости детского населения от уровня загрязнения атмосферного воздуха, расходов на здравоохранение, благоустройства квартир, прожиточного минимума.

Ключевые слова: заболеваемость детского населения; канцерогенный риск; неканцерогенный риск; загрязнение атмосферного воздуха.

English ►

Abstract

Aim: To provide the hygiene-based scientific rationale for prevention of pediatric diseases in coal chemistry centers of Kuzbass (Kemerovo Region).

Materials and Methods: State of the art hygienic, epidemiological, and statistical methods, risk assessment, modeling of causal relationships, system analysis.

Results: The combination of coal mines, chemical plants, and metallurgy causes a major negative impact on human health; Kemerovo,

Prokopyevsk and Novokuznetsk have an unacceptable level of toxic substances and food contamination. Therefore, prevention of pediatric diseases in coal chemistry centers of Kuzbass should be based on environmental risk management.

Conclusions: In coal chemistry centers of Kuzbass, high level of air pollution is caused by industrial emissions. Children's health depends on air pollution, healthcare costs, and socioeconomic status.

Keywords: children's health, coal chemistry, risk assessment, air pollution

Введение

Сохранение и укрепление здоровья детей в условиях техногенного загрязнения окружающей среды в течение последних десятилетий остается актуальной гигиенической и медико-демографической проблемой [1].

Особое значение, с позиций Концепции развития системы здравоохранения в Российской Федерации до 2020 года [2], приобретает снижение рисков для здоровья населения на основе предупреждения и устранения вредного воздействия факторов среды обитания человека [3, 4, 5, 6].

Для Кемеровской области с разной направленностью развития отраслей промышленности актуальной проблемой остается комплексная оценка закономерности формирования загрязнения окружающей среды, экспозиционных доз вредных веществ для детского организма при многосредовом комплексном хроническом воздействии, канцерогенных и неканцерогенных рисков заболеваемости, ассоциированных воздействием факторов среды обитания, повышения результативности принятия управленческих решений в системе социально-гигиенического мониторинга.

Цель исследования

Научное обоснование профилактических направлений управленческих решений по обеспе-

чению санитарно-эпидемиологического благополучия на основе гигиенической оценки формирования здоровья детского населения при комплексном воздействии факторов окружающей среды в углехимических центрах Кузбасса

Материалы и методы

Исследования проведены в трех крупных промышленных городах Кузбасса, имеющих отличия по видам развития экономической деятельности, которые обуславливали значительный вклад в формирование уровня антропо-техногенной нагрузки Кемеровской области – от 59,3 % до 72,8 %: г. Кемерово – центр химического производства, г. Новокузнецк – крупный центр металлургической и теплоэнергетической промышленности, г. Прокопьевск – основной центр добычи коксующегося угля в Кузбассе. Совокупная численность населения в городах 1292963, что составляло 47% от численности населения Кемеровской области.

Изучение заболеваемости проведено по данным официальной медицинской статистики департамента здравоохранения Кемеровской области, формы № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения» за период 2003-2012 гг.

Изучение уровня загрязнения окружающей среды: питьевой воды, почвы населенных мест, продовольственного сырья и пищевых продуктов по данным исследований, проводимых на базе ИЛЦ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Кемеровской области»; атмосферного воздуха по данным наблюдений на стационарных постах Кемеровского гидрометцентра за период 2003-2012 гг.

Объемы и перечень выбрасываемых загрязняющих веществ в атмосферу городов оценивались по форме статистического наблюдения № 2-ТП – (воздух) «Сведения об охране атмосферного воздуха» департамента природных ресурсов и экологии Кемеровской области за 2003-2012 гг.

Комплексная эколого-гигиеническая оценка проводилась на основании методических рекомендаций «Унифицированные методы сбора, анализа и оценки заболеваемости населения с учетом комплексного действия факторов окружающей среды» (утв. Госкомсанэпиднадзором РФ 26 февраля 1996 г. № 01-19/12-17).

Оценка риска проводилась в соответствии с «Руководством по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду» (Р 2.1.10.1920-04). Дополнительно применялись методические указания «Определение экспозиции и оценка риска воздействия химических контаминантов пищевых продуктов на население» (МУ 2.3.7.2519-09). Для оценки экспозиции использованы рекомендуемые среднесуточные нормы питания в дошкольных организациях (СанПиН 2.4.1.2660-10).

Проверка статистических гипотез осуществлялась с применением непараметрических методов: U-критерий Манн-Уитни, критерий Краскела-Уоллиса, визуализация результатов – объемно-точечная диаграмма; критический уровень статистической значимости – 0,05. Применялся метод автокорреляции – отклонения от тренда, для выявления взаимосвязей – корреляция рангов Спирмена, моделирования зависимостей – регрессионный анализ (программа Statistica 6,0, лицензия № ВХХR006B092218FAN11).

Результаты и обсуждение

В последние годы многие крупные промышленные предприятия изменили технологию производства, методы очистки выбросов, что привело к изменению объемов и качества за-

грязняющих веществ, поступающих в атмосферный воздух.

За период 2003 – 2012 гг. уровень выбросов загрязняющих веществ в Новокузнецке снизился на 30%, в Прокопьевске – на 27,0 %, в Кемерово – только на 9%. При этом, в Новокузнецке и Прокопьевске отмечалась относительная стабилизация факторов, оказывающих влияние на их формирование, коэффициент автокорреляции 0,52 и 0,43 соответственно.

Антропогенная нагрузка на одного жителя города Новокузнецка составляла 685 кг/год, Кемерово 100,0 кг, Прокопьевска 279 кг/год.

Выбросы в атмосферный воздух по составу содержали более 30 вредных веществ. По результатам ранжирования установлено, что наряду с распространенными неспецифическими загрязняющими веществами: оксидами углерода, серы, азота, в воздушный бассейн поступают токсичные соединения, имеющие специфическую направленность, для соответствующей отрасли промышленности: в Кемерово – дихлорэтан, диметиламин, циклогексан, аммиак, в Новокузнецке – фтористые соединения, марганец и его соединения, бенз(а)пирен; в Прокопьевске – метан, бенз(а)пирен, сажа.

В городах установлено превышение предельно-допустимого содержания в атмосферном воздухе ряда химических веществ: Кемерово – диоксида азота в 1,42; аммиака – в 1,77; бенз(а)пирена – в 3,19; формальдегида – в 2,06 раза; Новокузнецк – диоксида азота в 1,76; бенз(а)пирена – в 4,6; взвешенных веществ – в 1,6; формальдегида – в 3,7; фтористого водорода – в 1,29 раза; Прокопьевск – диоксида азота в 2,26; бенз(а)пирена – в 2,96; взвешенных веществ – в 1,98 раза.

Удельный вес проб водопроводной воды, не соответствующих гигиеническим нормативам по санитарно-химическим показателям, составил в Прокопьевске - 5,77 %, Кемерово - 4,06 %, Новокузнецке - 4,12 %. В питьевой воде идентифицированы химические вещества, превышающие гигиенические нормативы по аммонии – до 1 %, железу – до 2,2 %, свинцу – до 3,0 %, хлору общему – до 30 %, фенолу – до 0,5 %, хлороформу – до 5,2 %, дихлорэтану – до 3,7 %, тетрахлорметану – до 4,0 %, бромдихлорметану – до 4,2 %, формальдегиду – до 0,3 %, никелю – до 2,5 %, хромю – до 0,8 %.

Содержание химических веществ в почве превышало гигиенические нормативы и составило в г. Кемерово по формальдегиду – 1,28

ПДК, сероводороду – 2,3 ПДК, в г. Новокузнецке по бенз(а)пирену – 6,2 ПДК, нитратам – 1,4 ПДК, в г. Прокопьевске по бенз(а)пирену – 1,33 ПДК. Суммарное загрязнение почвы комплексом химическим веществ составило в Кемерово – 5,48, Новокузнецке – 9,66, Прокопьевске – 2,47 и оценено как «допустимое».

Установлено превышение гигиенических нормативов по содержанию химических контаминантов в пищевых продуктах: в г. Кемерово – 0,5 %, г. Новокузнецке – 1,75 %, г. Прокопьевске – 0,04 % нестандартных проб, которое обусловлено содержанием кадмия, свинца, мышьяка, нитритов в мясе и мясопродуктах (г. Кемерово – 0,26 %; г. Новокузнецк – 0,37 % нестандартных проб), мышьяка и бенз(а)пирена в рыбе и рыбных продуктах (г. Кемерово – 1,07 %; г. Новокузнецк – 1,12 %; г. Прокопьевск – 0,17 % нестандартных проб).

Эколого-гигиеническая ситуация по показателю комплексной антропогенной нагрузки на окружающую среду оценена в Новокузнецке как «кризисная» при КН 13,6; в Кемерово – как «критическая» при КН 8,9; в Прокопьевске – как «неудовлетворительная» при 5,7. Основной вклад в формирование техногенной нагрузки внесло химическое загрязнение атмосферного воздуха: в г. Кемерово – 79,8 %, г. Новокузнецке – 80,7 %, г. Прокопьевске – 76,8 %.

Неканцерогенный риск при многосредовой экспозиции веществ по суммарному индексу опасности (ТНІ) для населения г. Кемерово составил 18,8; г. Новокузнецка 19,6; г. Прокопьевска 13,2. Суммарный индекс опасности обусловлен ингаляционным воздействием, доля вклада составила в Новокузнецке – 76,5 %, Кемерово – 76,7 %, Прокопьевске – 82,4 %.

При комплексном воздействии химических веществ по ТНІ установлен риск развития неблагоприятных эффектов: со стороны органов дыхания в Кемерово – 9,1, Новокузнецке – 8,8, Прокопьевске – 7,8; иммунной системы – 7,1; 9,2; 3,2 соответственно; системы крови – 6,4; 4,7; 4,6 соответственно. Риск увеличения смертности по ТНІ составил в Новокузнецке – 3,3, Прокопьевске – 4,4. Риски токсического ингаляционного воздействия обусловлены содержанием в атмосферном воздухе Кемерово – азота диоксида, анилина, бенз(а)пирена, гидрохлорида, углерода черного, формальдегида; Новокузнецке – азота диоксида, бенз(а)пирена, взвешенных веществ, формальдегида; Прокопьевске – азота диоксида, бенз(а)пирена, взвешенных веществ.

С учетом направленности действия химических веществ, по ТНІ установлен риск развития неблагоприятных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы в Кемерово – 3,9; Новокузнецке – 3,6; Прокопьевске – 1,7; центральной нервной системы – 3,1; 2,3; 1,3 соответственно; эндокринной системы в Кемерово – 2,0, Новокузнецке – 1,2; желудочно-кишечного тракта в Кемерово – 1,2; почек в г. Новокузнецке – 1,2. Неприемлемый риск токсических эффектов со стороны критических органов и систем в большей степени обусловлен контаминацией овощей и фруктов нитратами, рыбы и морепродуктов мышьяком.

Уровень суммарного канцерогенного риска при комплексном поступлении веществ ингаляционным путем и пероральным путем характеризовался как неприемлемый для населения и составил в Кемерово $1,2 \times 10^{-3}$, Новокузнецке $6,1 \times 10^{-4}$ и Прокопьевске $2,9 \times 10^{-4}$. Высокий индивидуальный канцерогенный риск связан с контаминацией пищевых продуктов и загрязнением атмосферного воздуха. Неприемлемый канцерогенный риск обусловлен содержанием в продуктах питания (рыбе и рыбопродуктах) мышьяка и составил в Кемерово $3,3 \times 10^{-4}$, Новокузнецке – $2,63 \times 10^{-4}$, Прокопьевске – $1,04 \times 10^{-4}$. Контаминация мышьяком продуктов питания определяла до 90 % вклада в суммарный канцерогенный риск при пероральном воздействии.

Неприемлемый уровень суммарного канцерогенного риска CR при ингаляционном воздействии обусловлен для населения г. Кемерово и г. Прокопьевска содержанием в атмосферном воздухе углерода черного – $2,5 \times 10^{-4}$ и CR – $1,3 \times 10^{-4}$ соответственно (доля вклада – 71,7 % и 97,9 %), г. Новокузнецка – углерода черного CR – $8,9 \times 10^{-5}$ и формальдегида – $9,1 \times 10^{-5}$ (доля вклада – 48,0 % и 48,7 % соответственно).

Первичная заболеваемость детского населения по сумме всех классов болезней в среднем за исследуемый период в г. Кемерово составила 2177,3 случая на 1000 детей, в г. Новокузнецке – 2070,8 случая на 1000 детей и статистически значимо в 1,2 раза выше соответствующего показателя в целом по Российской Федерации ($U=0,0$, $p=0,0002$ и $U=18,0$, $p=0,002$ соответственно) и Кемеровской области ($U=2,0$, $p=0,0003$ и $U=20,0$, $p=0,023$ соответственно) (рисунок 1). В Прокопьевске показатели заболеваемости статистически значимо

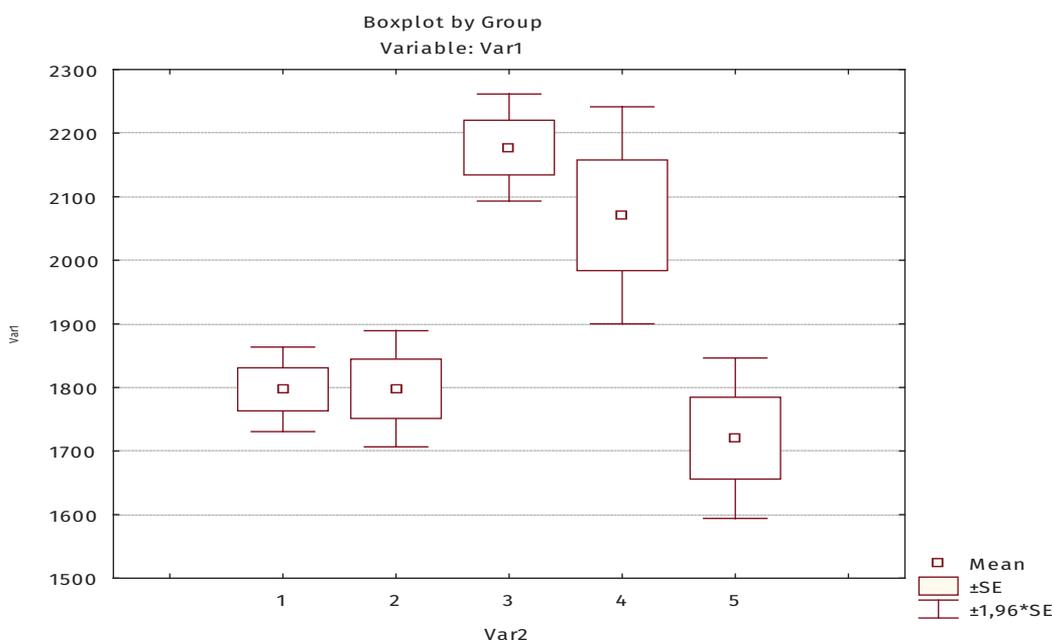


Рисунок 1. Распределение уровня первичной заболеваемости детского населения (все классы болезней)

Figure 1. Sickness rate in children population, with all diseases considered

1 – Российская Федерация; 2 – Кемеровская область, 3 – Кемерово; 4 – Новокузнецк, 5 – Прокопьевск.
 1 – Russian Federation; 2 – Kemerovo Region, 3 – Kemerovo; 4 – Novokuznetsk, 5 – Prokopyevsk.

не отличались от уровня заболеваемости в целом по Российской Федерацией и Кемеровской области.

Превышение заболеваемости было обусловлено в г. Кемерово следующими классами болезней: болезни эндокринной системы – в 1,3 - 1,6 раза; болезни нервной системы – в 1,4 - 1,8 раза; болезни системы кровообращения – в 1,6 раза; болезни кожи и подкожной клетчатки – в 1,5 раза; врожденные пороки и аномалии развития – в 1,8 раза.

В г. Новокузнецке установлено превышение заболеваемости по классам: новообразования – в 1,7 - 1,9 раза; болезни эндокринной системы – в 1,2 - 1,5 раза; болезни нервной системы – в 1,6 - 2,1 раза; болезни органов пищеварения – в 1,4 раза; болезни мочеполовой система – в 2,0 - 2,2 раза; врожденные пороки и аномалии развития в 2,2 - 3,3 раза.

В г. Прокопьевске зарегистрировано превышение заболеваемости по классу болезней органов пищеварения в 1,2 - 1,4 раза.

Во всех городах установлены сильные прямые корреляционные зависимости между заболеваемостью детей и удельным весом проб воды с превышением гигиенических нормативов по химическим показателям; суммарной массой выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух, и среднегодовыми концентрациями азота диоксида, углерода оксида в зависимости от доминирующей отрасли про-

мышленности. Выявлены сильные прямые связи между массой выбросов и среднегодовыми концентрациями в атмосферном воздухе Кемерово – дихлорэтана, ксилола; Новокузнецка – гидроцианида, бенза(а)пирена, Прокопьевска – взвешенных веществ, углерода черного (**таблица 1**).

Установлены корреляционные связи между заболеваемостью детей и социально-экономическими факторами, такими как процент квартир, не имеющих водопровода (г. Кемерово $r=0,90$, г. Новокузнецк $r=0,78$, г. Прокопьевск $r=0,87$), уровень прожиточного минимума (г. Кемерово $r=-0,93$), количество жилой площади на 1 человека (г. Кемерово $r=-0,87$), процент квартир, не имеющих канализации (г. Прокопьевск $r=0,89$).

На основе регрессионного анализа проведено моделирование зависимостей между показателями качества среды обитания и случаев нарушения здоровья детей. Показано, что на уровень первичной заболеваемости влияет масса выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух. Так, при увеличении выбросов на 1 тысячу тонн уровень заболеваемости детского населения увеличивался в Кемерово – на 0,02 %, Новокузнецке – на 0,594 %, Прокопьевске – на 14,47 %, коэффициент детерминации 0,51 – 0,82 %.

Установлено, что во всех городах влияние на заболеваемость детей болезнями органов ды-

Таблица 1. Результаты корреляционного анализа между санитарно-гигиеническими факторами и заболеваемостью детского населения

Table 1. Correlation of epidemiological factors and incidence of children population

W	КЕМЕРОВО		НОВОКУЗНЕЦК		ПРОКОПЬЕВСК	
	R	p	R	p	R	p
Масса выбросов в атмосферу, т/год	0,66	0,004	0,7	0,02	0,68	0,03
Выбросы дихлорэтана, т/год	0,78	0,012	-	-	-	-
Выбросы ксилола, т/год	0,7	0,036	-	-	-	-
Выбросы углерода черного, т/год	0,63	0,067	0,62	0,57	0,77	0,002
Выбросы углеводородов, т/год	0,06	0,8	0,67	0,05	0,7	0,04
Среднегодовая концентрация азота диоксида, мг/м ³	0,7	0,25	0,66	0,36	0,68	0,04
Среднегодовая концентрация углерода оксида, мг/м ³	0,75	0,013	0,75	0,01	-	-
Среднегодовая концентрация взвешенных веществ, мг/м ³	0,018	0,2	0,8	0,005	0,76	0,01
Среднегодовая концентрация бенз(а)пирена мг/м ³	0,11	0,3	0,7	0,029	0,73	0,02
Среднегодовая концентрация гидроцианида, мг/м ³	-	-	0,75	0,01	-	-
% проб питьевой воды с превышением ГН по химическим показателям	0,72	0,02	0,74	0,022	0,76	0,012

хания оказывала контаминация атмосферного воздуха азота диоксидом, серы диоксидом, углерода диоксидом (коэффициент детерминации от 43 % до 74 %). На распространенность болезней крови и кроветворных органов влияли выбросы жидких и газообразных веществ (коэффициент детерминации 51,8 %). Болезни эндокринной системы ассоциированы загрязнением питьевой воды алюминием, аммиаком, кадмием, свинцом (коэффициент детерминации 50,0 - 63,47 %); системы кровообращения – нефтепродуктами и цинком (коэффициент детерминации 62,4 - 63,3 %); болезни нервной системы – марганцем и его соединениями (коэффициент детерминации 51,4 %).

Выявлена зависимость уровня заболеваемости детского населения от расходов на здравоохранение. Так, при их увеличении возможно снижение заболеваемости детей в Кемерово – на 0,06 %, Новокузнецке – на 0,07 %, Прокопьевске – на 0,13 % (стандартизованный коэффициент детерминации 20,0 - 40,0 %). Такие предикторы, как среднедушевой доход населения, процент квартир, не имеющих водопровода, количество жилой площади на 1 человека, обуславливают 60,0 - 80,0 % варибельности уровня заболеваемости детей.

Заключение

В ходе исследования установлено, что приоритетной проблемой санитарно-эпидемиологической ситуации в углехимических центрах Кузбасса является высокий уровень загрязнения атмосферного воздуха, обусловленного выбросами широкого спектра токсических соединений в зависимости от доминирующей отрасли промышленности.

При хроническом многосредовом комплексном воздействии химических загрязнителей окружающей среды в городах Кемерово, Новокузнецк и Прокопьевск неприемлемый уровень неканцерогенного риска обусловлен ингаляционным воздействием токсических веществ, канцерогенного риска – ингаляционным и пероральным воздействием.

Определены приоритетные патологии детского населения в анализируемых городах, статистически значимо превышающие среднероссийский и среднеобластной уровни.

Установлены корреляционные связи между уровнем заболеваемости детского населения и степенью загрязнения атмосферного воздуха в зависимости от отрасли развития промышленности, показателями социально-экономического развития территорий (процент квартир, не имеющих водопровода, уровнем прожиточного минимума, количеством жилой площади на 1 человека, процентом квартир, не имеющих канализации).

На основании регрессионного анализа определен прогноз уровня заболеваемости детского населения в зависимости от действия предикторов, характерных для городов – объемов выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух, расходов на здравоохранение.

Таким образом, система профилактических мероприятий, направленная на сохранение и укрепление здоровья детского населения углехимических центров Кузбасса с разной направленностью

развития отраслей промышленности, должна основываться на риск-ориентированных технологиях госсанэпиднадзора, предусматривать комплексную оценку факторов окружающей среды с учетом социально-экономического развития территории, прогнозирование, моделирование, установление причинно-следственных связей, оценку и анализ риска, ассоциированного воздействием загрязнения окружающей среды, для принятия целенаправленных управленческих решений. ●

Литература / References:

1. Kuchma VR. The health of children and adolescents in the national strategy of actions in interests of children for 2012-2017. Hygiene and sanitation. 2013. (6): 26-30. Russian (Кучма В.Р. Охрана здоровья детей и подростков в национальной стратегии действий в интересах детей на 2012-2017 гг. // Гигиена и санитария. 2013. № 6. С. 26-30).
2. The concept of development of the health system in the Russian Federation up to 2020y. Ministry of health and social development. M., 2008. 80 p. Russian (Концепция развития системы здравоохранения в Российской Федерации до 2020 г. Министерство здравоохранения и социального развития. М., 2008. 80 с.).
3. Avaliani SL, Revich BA, Mishina AL. The role of assessment equity contribution of emissions from plants outside the study area of the city, the various types of risk to public health. Public health and environment. 2010. (11): 41-43. Russian (Авалиани С.Л., Ревич Б.А., Мишина А.Л. Роль оценки долевого вклада выбросов предприятий, находящихся за пределами исследуемой территории города, в различные виды рисков здоровью населения // Здоровье населения и среда обитания. 2010. №11. С. 41-43).
4. Onishchenko GG. Topical issues of ensuring sanitary and epidemiology welfare of the population of the Russian Federation. Hygiene and sanitation. 2008. (2): 6-15. Russian (Онищенко Г.Г. Актуальные вопросы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации // Гигиена и санитария. 2008. №2. С. 6-15).
5. Glebova LA, Koskina EV. Methodological approaches to the organization of monitoring of atmospheric air pollution in the industrial cities of the Kuznetsk basin. In: Actual problems of security and risk assessment to human health when exposed to environmental factors habitat: materials of vseros. scientific.-practical. Conf. with the Intern. participation: in 2 t – Perm: Book format, 2014. T. I. p. 110-114. Russian (Глебова Л.А., Коськина Е.В. Методические подходы к организации мониторинга загрязнения атмосферного воздуха в промышленных городах Кузбасса // Актуальные проблемы безопасности и оценки риска здоровью населения при воздействии факторов среды обитания: материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием: в 2 т. Пермь: Книжный формат, 2014. Т.1. С.110-114).
6. Glebova LA, Bachin VA, Koskina EV. Priority directions of socio-hygienic monitoring in the Kemerovo region. In: Main problems of environmental protection and provision of sanitary-epidemiological welfare of the population in the Siberian Federal district, the prospects for their solution: materials of the interregional scientific-practical conference under the editorship of the Chief state sanitary doctor of Russia, academician of RAMS, Professor, Dr. med. science Gennady Onishchenko. Gorno-Altai, 2013. p. 124-127. Russian (Глебова, Л.А., Бачина А.В., Коськина Е.В. Приоритетные направления социально-гигиенического мониторинга в Кемеровской области // Основные проблемы охраны окружающей среды и обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Сибирском федеральном округе, перспективы их решения: материалы межрегиональной научно-практической конференции под ред. Главного государственного санитарного врача РФ, академика РАМН, профессора, д-ра мед. наук Г.Г. Онищенко. Горно-Алтайск, 2013. С.124-127).

Authors:

Prof. Elena V. Kos'kina, MD, PhD, Head of the Department of Hygiene, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation
Contribution: conceived and designed the study; performed the risk assessment.

Dr. Lyudmila A. Glebova, MD, PhD, Head of the Department of Social and Hygienic Monitoring, Kemerovo Region Center for Hygiene and Epidemiology, Kemerovo, Russian Federation
Contribution: collected and processed the data.

Dr. Anna V. Bachina, MD, PhD, Deputy Chief Physician, Kemerovo Region Center for Hygiene and Epidemiology, Kemerovo, Russian Federation
Contribution: collected and processed the data.

Dr. Yuriy S. Chukhrov, MD, PhD, Chief Physician, Kemerovo Region Center for Hygiene and Epidemiology, Kemerovo, Russian Federation
Contribution: collected and processed the data.

Dr. Oksana P. Vlasova, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Hygiene, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation
Contribution: collected and processed the data, copyediting and proofreading.

Dr. Yuliya A. Peganova, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology, Medical and Clinical Biochemistry, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation
Contribution: collected and processed the data.

Acknowledgements: There was no funding for this project.

Корреспонденцию адресовать:

Коськина Елена Владимировна,
22а, ул. Ворошилова, г. Кемерово, 650056,
тел./факс +7(3842)734856
E-mail: elena.koskina@bk.ru

Corresponding author:

Prof. Elena V. Kos'kina,
Voroshilova Street 22a, Kemerovo, 650056, Russian
Federation
E-mail: elena.koskina@bk.ru

ИНФОРМИРОВАННОСТЬ И ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ НАСТОРОЖЕННОСТЬ К РАКУ ОРГАНОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

ЧЕРВОВ В.О., АРТЫМУК Н.В.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Кемерово, Россия

ORIGINAL ARTICLE

GYNECOLOGICAL CANCER AWARENESS IN KEMEROVO REGION

VITALIY O. CHERVOV, NATALIA V. ARTYMUК

*Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650029),
Kemerovo, Russian Federation*

Резюме

По данным ВОЗ, ежегодно злокачественные новообразования органов женской репродуктивной системы уносят жизни более 1 миллиона женщин. В настоящее время одним из путей снижения смертности от злокачественных новообразований женской репродуктивной системы, является скрининг и выявление бессимптомного рака путем массовых профилактических осмотров женского населения.

Цель. Оценить уровень информированности, онкологической настороженности к онкологическим заболеваниям органов репродуктивной системы и озабоченности состоянием собственного здоровья у женского населения Кемеровской области.

Материалы и методы. Проведено анкетирование 100 женщин, жительниц Кемеровской области.

Результаты. Информированность женщин об онкоцитологическом скрининге составила

62%, о маммографическом – 79%. Регулярно проходят онкоцитологический скрининг – 22%, а маммологический – 32% анкетированных женщин. 51% опрошенных женщин игнорируют прохождения профилактических осмотров и обращаются за медицинской помощью только в случае появления выраженных клинических симптомов заболевания, что говорит о низком уровне озабоченности собственным здоровьем.

Заключение. Информированность, озабоченность состоянием собственного здоровья и онкологическая настороженность жительниц Кемеровской области находятся на низком уровне, что является одной из основных причин низкой комплаентности к скринингу онкологических заболеваний органов репродуктивной системы.

Ключевые слова: онкологическая настороженность, онкобдительность, рак молочной железы, рак шейки матки, скрининг

English ►

Abstract

Aim: To assess the level of gynecological cancer awareness in Kemerovo region.

Materials and Methods: We used a specially designed questionnaire and conducted a survey among 100 women.

Results: Cervical cytology and mammographic screening is regularly performed only in 22% and 32% of women, respectively. Moreover, 51% of women ask for medical help only when signs and symptoms of gynecological diseases do occur.

Conclusions: Gynecological cancer awareness

in Kemerovo region is at a low level that results in a low screening compliance.

Keywords: cancer awareness, breast cancer, cervical cancer, screening

Введение

Злокачественные новообразования женской репродуктивной системы по-прежнему являются актуальной проблемой общественного здравоохранения. По данным ВОЗ, в 2012 году в мире зарегистрировано 1670 тысяч новых случаев заболевания рака молочной железы, 528 тысяч случаев рака шейки матки, 320 тысяч случаев тела матки, 239 тысяч случаев рака яичников. Ежегодно злокачественные новообразования органов женской репродуктивной системы уносят жизни более 1 миллиона женщин [7].

В структуре онкологической заболеваемости женского населения России злокачественные новообразования органов репродуктивной системы имеют наибольший удельный вес – 39,4%. Ведущее место занимает рак молочной железы – 21,2%, второе место – рак тела матки (7,7%), третье – рак шейки матки (5,2%), четвертое – рак яичников (4,4%) [1].

Прирост показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями органов женской репродуктивной системы с 2004-го по 2014 год в России составил: рак молочной железы – 19,79%; рак тела матки – 24,93%; рак шейки матки – 23,93%; рак яичников – 3,84% [1].

Одним из путей снижения смертности от злокачественных новообразований женской репродуктивной системы является скрининг и выявление бессимптомного рака путем массовых профилактических осмотров женского населения.

Ранняя диагностика злокачественных новообразований молочной железы, шейки матки и эндометрия не требует сложных методов обследования, исключение составляет ранняя диагностика опухолей яичников [2].

Согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» регламентировано проведение маммографии (в 35-36 лет – первое посещение, после в 35-50 лет 1 раз в 2 года, старше 50 лет – 1 раз в год) и целесообразность проведения ежегодного профилактиче-

ского осмотра женского населения с использованием цитологического исследования мазков.

В настоящее время в России очень невысока степень охвата населения профилактическими осмотрами (29,8%), что может быть связано не только с особенностями организации здравоохранения, но и с низкой комплаентностью женского населения [3].

Цель исследования

– оценить уровень информированности, онкологической настроенности к онкологическим заболеваниям органов репродуктивной системы и озабоченности состоянием собственного здоровья у женского населения Кемеровской области.

Материалы и методы

Проведено анкетирование 100 женщин, жительниц Кемеровской области. Средний возраст опрошенных составил 39,9±13,7 лет. 25% респондентов являлись медицинскими работниками. Высшее образование среди опрошенных имели 55 женщин. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с применением пакета прикладных программ «SPSS Statistics version 17», с определением средней арифметической величин (M), ошибки средней величины (m) и относительных (%) величин.

Исследование проводилось в рамках всероссийского проекта «От онкофобии до онконебрежности» под кураторством Российской ассоциации генитальных инфекций и неоплазий (РА-ГИН).

Результаты и обсуждение

Распределение уровня озабоченности состоянием собственного здоровья у обследованных женщин представлено на **рисунке 1**.

Результаты проведенного исследования показали, что более половины опрошенных женщин игнорируют профилактические осмотры и обращаются за медицинской помощью только в случае появления выраженных клинических симптомов заболевания, что, в свою очередь, говорит о достаточно низком уровне озабоченности собственным здоровьем. Только 7% жен-

Рисунок 1. Уровень озабоченности состоянием собственного здоровья обследованных женщин

Figure 1. The level of healthcare awareness among women in Kemerovo Region



цин очень сильно прислушиваются к своему здоровью, а 2% совершенно не наблюдают за состоянием своего организма.

По данным анкетирования, прислушиваются к советам врача и стараются им следовать 80% опрошенных женщин. 66% респондентов отметили, что доктора, к которым они обращались, внимательно реагировали на их жалобы и назначали необходимое лечение. При этом только 15% женщин предпочитают лечиться самостоятельно. Полученные сведения в целом могут свидетельствовать об удовлетворительном уровне отношения пациента к врачу.

15% опрошенных женщин ответили, что любой поход к врачу вызывает чувство тревоги из-за боязни услышать «страшный» диагноз, но 59% респондентов считают, что лучше раньше узнать даже о «страшном» диагнозе, когда еще есть время что-то предпринять. Так же, 85% женщин отметили, что для них важно, чтобы, сообщая о тяжелом диагнозе, врач поддерживал и вселял веру в успешное лечение. Следовательно, онкофобия не является значимым фак-

тором снижения приверженности пациенток к прохождению профилактических осмотров.

Информированность о необходимости ежегодного обследования на онкоцитологию и частота реального проведения этого скрининга у женщин Кемеровской области представлены на **рисунке 2**.

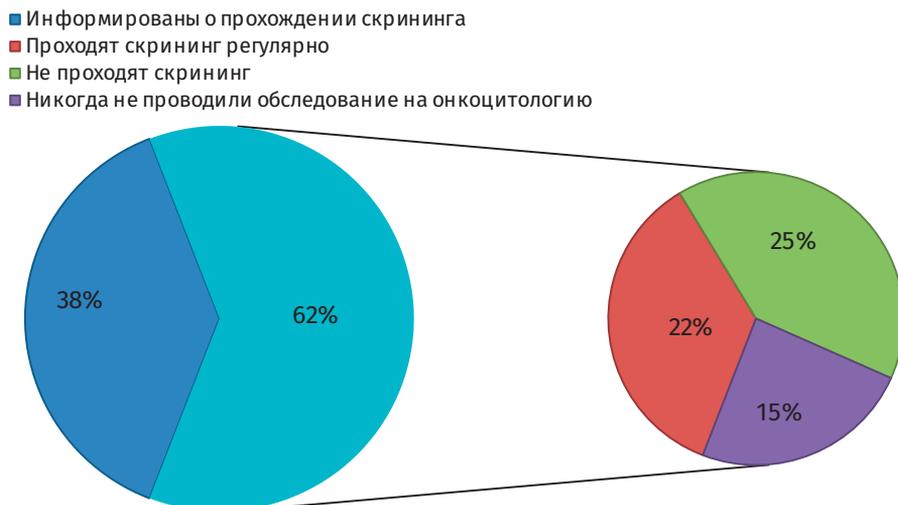
Результаты проведенного исследования показали, что 62% женщин Кемеровской области информированы о необходимости ежегодного онкоцитологического скрининга, при этом только 22% из них проходят скрининг регулярно, 25% женщин делают это нерегулярно и 15% никогда не проходили скрининг.

Информированность о необходимости проведения маммографии и реальная частота его проведения у женщин Кемеровской области представлены на **рисунке 3**.

79% анкетированных женщин информированы о необходимости проведения маммографии, из них только 1/3 проходят скрининг регулярно, 25% проходят обследование нерегулярно и 22% – никогда не проходили это обследование. Следует от-

Рисунок 2. Осведомленность и частота скрининга гинекологического рака среди женщин Кемеровской области

Figure 2. Awareness and frequency of gynecological cancer screening among women in Kemerovo region



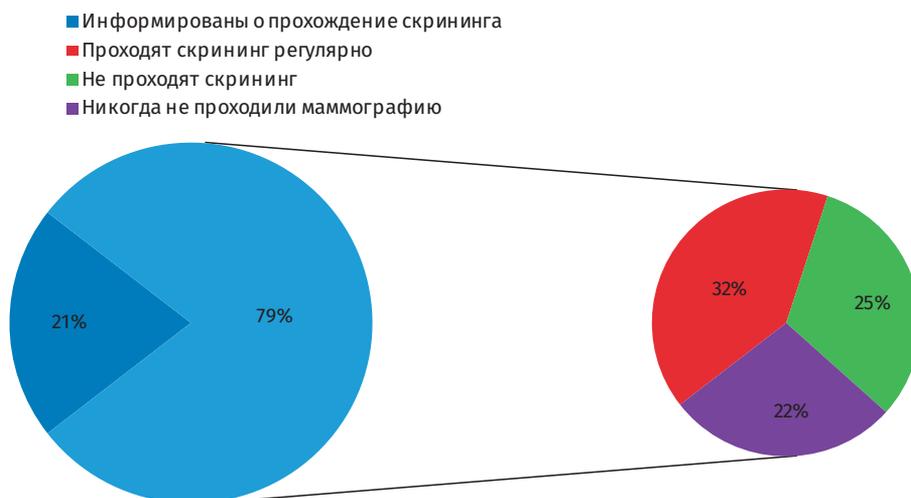


Рисунок 3. Информированность о необходимости маммографии и реальная частота его проведения

Figure 3. Awareness and frequency of mammographic screening

метить, что половина из этих женщин не подлежит маммографическому скринингу по возрасту.

Таким образом, информированность женщин об онкоцитологическом скрининге несколько ниже (62%), чем о маммографическом (79%). При этом реально регулярно проходят онкоцитологический скрининг только четвертая часть, а маммологический – треть анкетированных женщин. Т.е. при невысоком уровне информированности женщин о прохождении скрининговых обследований с целью профилактики онкологических заболеваний органов репродуктивной системы, комплаентность остается на крайне низком уровне. Поэтому в РФ как маммографический, так и цитологический скрининг можно назвать оппортунистическим, поскольку женщины чаще всего для взятия цервикального мазка приходят по собственному желанию или обращаются случайно к гинекологу по другому поводу. Между тем цитологический скрининг в нашей стране доступен бесплатно по месту жительства женщины [4].

Зарубежные авторы выделяют 5 основных причин снижения комплаентности к скринингу злокачественных новообразований органов репродуктивной системы: неправильное представление о процедуре; незнание; тревога и онкофобия; семейные трудности или личные обстоятельства [8]. С целью повышения приверженности к прохождению скрининга в Великобритании, Италии, Швеции и других странах женщин приглашают на прием посредством письменного уведомления (приглашения) с назначением или без назначения определенной даты приема. Письмо содержит информационную брошюру, которая подчеркивает возможные риски при несоблюдении рекомендаций по

скринингу [9,10]. Кроме того, ВОЗ рекомендует производить информирование более обширной аудитории — подростков, родителей, педагогов, руководителей и людей, работающих на всех уровнях системы здравоохранения. По мнению специалистов, скрининг эффективно снижает заболеваемость раком шейки матки и молочной железы только в том случае, если он организован, охватывает большинство уязвимых представителей населения и включает в себя активное обследование пациенток [4, 11, 12].

Единственным методом скрининга и ранней диагностики рака молочной железы в настоящее время является маммография. Во многих западных странах маммографический скрининг проводится уже очень длительное время. Анализ 7 крупных рандомизированных исследований показал, что благодаря такому скринингу смертность от рака молочной железы снижается на 24% [5, 6]. Однако в течение последних нескольких лет продолжают дискуссии о реальной эффективности и успехах маммографического скрининга, о его негативных сторонах и последствиях. В первую очередь это проблема гипердиагностики, лечение безобидных образований, которые без скрининга не были бы обнаружены [13]. Так, по данным проведенного нами анкетирования женщин установлено, что 55% респондентов не доверяют диагнозу, поставленному одним врачом. Показатель ложноположительных заключений после 10 раундов скрининга составляет 50% в США и 20% в Норвегии [13]. По данным некоторых авторов, постановка ложноположительных диагнозов может причинить значительный и устойчивый психологический стресс, последствия которого могут сохраняться даже после снятия диагноза он-

кологического заболевания. Многие женщины испытывают беспокойство, подавленность, проблемы со сном, негативное воздействие на сексуальное поведение, изменения затрагивают различные социальные и бытовые аспекты их жизни. Все вышеперечисленное может снижать доверие пациента к врачу и непосредственно влиять на приверженность к прохождению скрининга повторно [13].

Заключение

Информированность, озабоченность состоянием собственного здоровья и онкологическая настороженность жительниц Кемеровской области находится на низком уровне, что можно охарактеризовать как «онконебрежность» и что является одной из основных причин низкой

комплаентности к скринингу онкологических заболеваний органов репродуктивной системы. Одним из методов повышения приверженности населения к профилактическим осмотрам с целью снижения показателей смертности от злокачественных новообразований у женщин является повышение качества санитарно-просветительской работы, информированности населения о необходимости своевременного проведения скрининга. Необходимо создание государственной программы скрининга, охватывающей большую часть населения, и использование активных методов приглашения пациенток для скрининга, а также повышение онкологической настороженности населения и медицинских работников общей лечебной сети. ●

Литература / References:

1. Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV. Malignancies neoplasms in Russia 2014 (morbidity and mortality). Moscow: Moscow Research Institute of Oncology PA Herzen Russian Ministry of Health, 2016. 250 p. Russian. (Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 2016. 250 с.).
2. Aksel EM. Morbidity and mortality from malignant neoplasms of the female reproductive system in Russia. *Oncogynecology*. 2015; (1): 6-14. Russian (Аксель Е.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы в России // Онкогинекология. 2015. №1. С. 6-14).
3. Marochko KV, Artymuk NV, Fetisov TI. Problems of detection of cervical cancer in the Kemerovo region. *Mother and Child in the Kuzbass*. 2015; (4): 31-35. Russian (Марочко К.В., Артымук Н.В., Фетисова Т.И. Проблемы диагностики рака шейки матки в Кемеровской области // Мать и дитя в Кузбассе. 2015. № 4. С. 31-35).
4. Rogovskaya SI. Practical colposcopy. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 256 p. Russian (Роговская С.И. Практическая кольпоскопия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 256 с.).
5. Komarov LE. Mammography screening (state of the problem and prospects). *Russian Journal of Oncology*. 2015; 20 (4): 9-15. Russian (Комарова Л.Е. Маммографический скрининг (состояние вопроса и перспективы). // Российский онкологический журнал. 2015. Т.20, №4. С. 9-15).
6. Abuzarova GR, Alekseev BJ, Antipov VA et al. *Oncology: clinical guidelines*. Chissov VI, Daryalova SL, editors. Moscow: GEOTAR Media 2009. 960 p. Russian (Абузарова Г.Р., Алексеев Б.Я., Антипов В.А. и др. Онкология: клинические рекомендации / под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 960 с.).
7. Globocan 2012. *Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base № 11*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2013.
8. Acera A, Manresa JM, Rodriguez D, Rodriguez A, Bonet JM, Sanchez N, et al. Analysis of three strategies to increase screening coverage for cervical cancer in the general population of women aged 60 to 70 years: the CRICERVA study. *BMC Womens Health* 2014; 14: 86.
9. Everett T, Bryant A, Griffin MF, Martin-Hirsch PP, Forbes CA, Jepson RG. Interventions targeted at women to encourage the uptake of cervical screening. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (5): CD002834
10. Hansen BT, Hukkelberg SS, Haldorsen T, Eriksen T, Skare GB, Nygård M. Factors associated with non-attendance, opportunistic attendance and reminded attendance to cervical screening in an organized screening program: a cross-sectional study of 12,058 Norwegian women. *BMC Public Health*. 2011; 11: 264.
11. *Comprehensive cervical cancer control. A guide to essential practice – Second Edition*. WHO 2014; ISBN 978 92 4 154895 3.
12. Bonfill X, Marzo M, Pladevall M, Martí J, Empananza JI. Strategies for increasing the participation of women in community breast cancer screening. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (1): CD002943.
13. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 6: CD001877.

Authors:

Dr. Vitaliy O. Chervov, MD, Intern, Department of the Obstetrics and Gynecology № 2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Prof. Natalia V. Artymuk, MD, PhD, Head of the Department of the Obstetrics and Gynecology № 2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Acknowledgements: There was no funding for this project.

Корреспонденцию адресовать:

Артымук Наталья Владимировна,
22а, ул. Ворошилова, г. Кемерово, 650056,
тел./факс +7(3842)734856. E-mail: elena.koskina@bk.ru

Corresponding author:

Prof. Natalia V. Artymuk,
22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian
Federation. E-mail: artymuk@gmail.com

ХИЛОТОРАКС В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

ШАПКИН А.А.^{1,2}, ЕФИМЕНКО И.В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Кемерово, Россия

² ГАУЗ «Кемеровская областная клиническая больница», г. Кемерово, Россия.

ORIGINAL ARTICLE

CHYLOTHORAX IN SURGICAL PRACTICE: DIAGNOSIS AND TREATMENT

ALEXANDR A. SHAPKIN^{1,2}, IVAN V. EFIMENKO¹

¹ Kemerovo State Medical University, (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056),
Kemerovo, Russian Federation

² Kemerovo Regional Clinical Hospital (22, Oktyabr'skiy Prospekt, Kemerovo, 650066),
Kemerovo, Russian Federation.

Резюме

Хилоторакс – наличие хилезной жидкости в плевральной полости, который может быть посттравматическим и спонтанным. Характер хилоторакса определяет диагностическую и лечебную тактику. Хирургическая тактика варьирует от консервативной терапии до оперативного поиска и перевязки грудного лимфатического протока, либо проведение плевродеза.

Цель. Определение возможности хирургической коррекции при хилотораксе.

Материалы и методы. Объектом исследования стали 11 пациентов с хилотораксом, у 7 из которых имелось травматическое повреждение грудного лимфатического протока, у 4 – спонтанный хилоторакс.

Результаты. В результате исследования установлено, что при травматическом повреждении грудного лимфатического протока отмечается значительное лимфоистечение с развитием хилоторакса, потерь жидкости и белка, водно-электролитными нарушениями. Проведение операции (перевязка лимфатического протока) позволяет добиться положительного результата: прекращения

лимфоистечения, купирования хилоторакса, предупреждения инфекционных осложнений. Операции по клипированию (перевязке) протока предпочтительнее выполнять в первые 4 суток после его повреждения, до срока развития грубых инфилтративных изменений в этой зоне.

При спонтанном хилотораксе целесообразно выполнять торакоскопию с биопсией патологических объектов для определения причины хилоторакса и проведением химического плевродеза инсуффляцией 4,0 грамм стерильного талька (силиката магния).

Заключение. Вмешательства целесообразнее выполнять торакоскопически, что обусловлено малоинвазивностью, максимальной визуализацией патологического очага, преимуществами ведения послеоперационного периода. Осложнений хирургического лечения не отмечено. На протяжении отдаленного послеоперационного периода от 2,5 до 14 лет у наблюдаемых пациентов не отмечено проявлений рецидива гидроторакса (хилоторакса) с оперированной стороны.

Ключевые слова: хилоторакс, торакоскопия, плевродез, осложнения.

Abstract

Aim: To define the surgical tactics in patients with chylothorax.

Materials and Methods: We recruited 11

patients with chylothorax (7 with injured thoracic duct and 4 with spontaneous chylothorax).

Results: Patients with injured thoracic duct had a significant lymph outflow with the further

◀ English

development of chylothorax, loss of fluid and protein, and electrolyte disturbances. Lymphatic duct ligation stops lymph outflow, resolves chylothorax, and prevents infectious complications. To prevent the infiltration, a ligation should be performed during the first 4 days after the injury. In patients with spontaneous chylothorax, it is advisable to perform thoracoscopy with the further biopsy to determine the cause of chylothorax and conduct chemical pleurodesis by insufflation with

4 grams of sterile talc (magnesium silicate). We did not observe any surgical complications in all 11 patients; moreover, no relapse was detected after 2.5-14 years of follow-up.

Conclusions: Thoracoscopy is the technique of choice due to low invasiveness, maximum visualization, and the benefits in postoperative period.

Keywords: chylothorax, thoracoscopy, pleurodesis, complications

Введение

Хилоторакс – наличие хилезной жидкости в плевральной полости. Причины развития хилоторакса: травматическое и интраоперационное повреждение грудного лимфатического протока на грудном и шейном уровне, лимфопролиферативные заболевания с поражением лимфатических узлов и протоков в грудной полости и средостении, специфические инфекционные заболевания, онкологическая патология и более редкие заболевания [2,4,5,6]. При этом посттравматический хилоторакс – сложное, но практически во всех случаях своевременно диагностируемое и адекватно управляемое состояние. Иная ситуация отмечается при спонтанном хилотораксе, который до настоящего времени остается недостаточно изученной патологией, не всегда поддающейся своевременной диагностике, а следовательно и лечению.

Диагностика хилоторакса включает комплекс клинических, лабораторных и инструментальных исследований [6]. Выявление посттравматического хилоторакса всегда связано с наличием травмы шеи либо грудной клетки, реже брюшной полости, наличием обильного поступления хилезной жидкости по дренажам либо в рану. Спонтанный хилоторакс развивается без предшествующего травматического или операционного воздействия, на фоне какой-либо другой соматической патологии (специфические инфекционные заболевания, лимфопролиферативные заболевания, врожденная патология и дисплазии), что вызывает затруднения в диагностике, и, тем более, в выборе вида хирургической коррекции [2,4].

При лечении хилоторакса необходимо учитывать его причину, объем потерь жидкости, белка и ионов, сопутствующие патологические состояния, возможность и необходимость хирургического вмешательства. Хирургическая

тактика при наличии лимфоистечения неоднородна: от сугубо консервативной терапии с возмещением потерь (переливание белковых препаратов, инфузионная терапия), что в настоящее время считается малоэффективным, экономически затратным и кроме того, чревато передачей гематогенно переносимых инфекций (ВИЧ, гепатиты и т.д.), до активной хирургической тактики – поиска и перевязки грудного лимфатического протока. Вмешательства на лимфатической системе в большинстве случаев относятся к компетенции ангиохирургов. Но повреждение грудного лимфатического протока (ГЛП) при проведении операций на органах грудной клетки, средостения, позвоночнике, либо при травмах шеи и грудной клетки – ситуация неординарная, и, как правило, находится в компетенции общего, реже торакального хирурга. Повреждение ГЛП в большинстве случаев сопровождается лимфоистечением в рану либо плевральную полость с формированием хилоторакса. Патологические последствия лимфоистечения – потеря значительного количества жидкости и белка, истощение пациента, риск развития инфицирования, особенно плевральной полости, формирование свищей, остаточных полостей [2,4,5,6].

Материалы и методы

За 17 лет в клинике хирургии Кемеровской областной клинической больницы наблюдалось 11 пациентов с хилотораксом. Причины хилоторакса: в 7 случаях имелось травматическое повреждение грудного лимфатического протока (ГЛП), в 4 случаях – развитие спонтанного хилоторакса. Травматические повреждения ГЛП: операции на пищеводе (пластика пищевода толстокишечным трансплантатом) – 2 случая; в одном случае – резекция грудного отдела аорты при коарктации; в одном – операция по поводу травматического перелома IV-VI грудных по-

звонков (спондилодез правосторонним трансторакальным доступом); проникающие ранения шеи, грудной клетки слева с повреждением левого венозного угла – у 3 пациентов. Во всех случаях пациентам обоего пола (1 женщина, 6 мужчин) в возрасте от 15 до 48 лет первичная операция была выполнена «открытым» торакотомным доступом. В 1 случае повреждение ГЛП отмечено на уровне V-VI грудных позвонков, в 6 случаях – на уровне VII шейного – III грудного позвонков. Во всех представленных случаях у больных после перенесенной операции (торакотомным доступом) развитие лимфоистечения проявлялось на 1-2 сутки увеличением объема отделяемого по дренажам и развитием гидроторакса. Объем отделяемого составлял от 800 до 3500 мл/сутки.

Спонтанный хилоторакс наблюдался у пациентов обоего пола в возрасте от 17 до 52 лет (2 мужчин, 2 женщины), длительность наблюдения с хилотораксом от 3 недель до 4 месяцев от момента обращения в лечебную сеть до проведения вмешательства при следующей патологии: кавернозная лимфангиома плевры слева с дисплазией субплевральных париетальных лимфатических протоков (1 случай), мезотелиома плевры справа у пациента с ХПН 3б стадии (1 пациент), недиагностированная казеозная пневмония справа у 1 больной, двусторонний хилоторакс у пациента с множественными врожденными пороками развития, в том числе и сосудистой системы, на фоне застойной пневмонии и сердечной декомпенсации - в 1 наблюдении. Объем отделяемого из плевральной полости составлял от 450 мл до 5000 мл в сутки. Объем эвакуации жидкости из плевральных полостей достигал 2500-2700 мл при проведении первичной пункции.

Обследование пациентов включало клинико-лабораторные исследования с обязательным клиническим, биохимическим и микробиологическим исследованием плеврального выпота, лучевые методы диагностики (УЗИ, полипозиционную рентгенографию, МСКТ).

Результаты и обсуждение

При травматическом хилотораксе в связи с имеющимися потерями выполнены оперативные вмешательства – одна реторакотомия с перевязкой грудного протока (выполнена на 4-е сутки) и торакоскопические вмешательства – 6 операций [1,5,6]. Средний срок выполнения повторной операции от 38 до 168 (2-7 сутки) часов. При выполнении «открытой» реторакото-

мии выполнена перевязка и прошивание ГЛП, при этом операция выполнялась на 4 сутки после перенесенной первичной операции. Отмечен положительный эффект от проведенной операции. Учитывая преимущества прямой визуализации, в остальных случаях выполнены 6 торакоскопических операций, при этом в 1 случае (на 7 сутки после эзофагоколопластики) – ГЛП не был определен из-за выраженной инфильтрации тканей, в остальных ГЛП был выделен, клипирован на протяжении – выше и ниже повреждения. Повреждение ГЛП определялось в зоне дефекта плевры и поступления лимфы при осмотре. В случае повреждения ГЛП на уровне V-VI грудных позвонков (проток расположен правее от средней линии) торакоскопия выполнена слева (контрлатерально), с медиастиноскопией и клипированием ГЛП в средостении ниже зоны повреждения – на уровне VII-VIII грудных позвонков. После выполнения операции в одном случае после реторакотомии и 5 случаях после торакоскопии отмечен явный положительный эффект – прогрессивное уменьшение отделяемого по дренажам, клипирование проявлений хилоторакса к 3-7 суткам. В случае неудачной попытки – отмечено длительное лимфоистечение (более 20 суток), требовавшее пролонгированной инфузионной, заместительной и антибактериальной терапии.

Иная тактика была применена при спонтанном хилотораксе, что было обусловлено отсутствием данных об уровне поражения лимфатической системы. Оперативное вмешательство было проведено 3 пациентам из 4. У пациента мужского пола 17 лет с множественной врожденной патологией, в том числе и сосудистой от оперативного лечения решено было отказаться, выбрана консервативная тактика лечения. Консервативная терапия длительностью 34 дня включала заместительную инфузионную терапию, профилактику инфекционных осложнений, дренирование плевральной полости. В этой ситуации дренирование плевральной полости продолжалось 28 суток.

В 3 случаях выполнялась торакоскопия, включавшая биопсию париетальной и висцеральной плевры и патологических участков (выявлены: кавернозная лимфангиома плевры, эпителиоидная мезотелиома, казеозная пневмония). Локального поражения лимфатических протоков не было выявлено. Учитывая рецидивный характер хилоторакса, всем 3 пациентам выполнялся химический плевродез инсуф-

ляцией 4,0 граммов стерильного талька (силиката магния) с последующим дренированием плевральной полости. В послеоперационном периоде отмечался регресс экссудации с 900 мл/сутки до 0 мл/сутки на протяжении 7-8 суток. В дальнейшем проводился динамический УЗИ-контроль состояния плевральной полости. При наличии остаточных полостей проводилось пункционное удаление жидкости под контролем УЗИ. Потребовалось от 1 до 4 пункций (2 пациентам) в послеоперационном периоде с эвакуацией от 200 до 30 мл жидкости. Пациенты выписаны на амбулаторный этап на 21-23 день после проведенного оперативного лечения с отсутствием признаков хилоторакса. Послеоперационных осложнений не отмечено, явления лимфостаза нижней половины тела не наблюдались.

Заключение

При травматическом или интраоперационном повреждении ГЛП отмечается значительное лимфоистечение с развитием хилоторакса. Проведение операции перевязки ГЛП позволяет добиться положительного результата – пре-

кращения лимфоистечения, купирования хилоторакса, предупреждения развития инфекционных осложнений. Проведение операции по клипированию (перевязке) ГЛП предпочтительнее выполнять в первые 4 суток после его повреждения, до срока развития грубых инфильтративных изменений в этой зоне.

При спонтанном хилотораксе целесообразно выполнять торакоскопию с биопсией патологических объектов для определения причины хилоторакса и проведением химического плевродеза инсуффляцией 4,0 граммов стерильного талька (силиката магния) с последующим дренированием плевральной полости.

Вмешательства целесообразнее выполнять торакоскопически, что обусловлено малоинвазивностью, максимальной визуализацией патологического очага, преимуществами ведения послеоперационного периода. Осложнений хирургического лечения не отмечено. На протяжении отдаленного послеоперационного периода от 2,5 до 14 лет у наблюдаемых пациентов не отмечено проявлений рецидива гидро-торакса (хилоторакса) с оперированной стороны. ●

Литература / References:

1. Allahverdayn AS, Harkin AA, Kuzmichev VA, Mazurin VS, Shabarov VI. Videotorakoskopiya in diagnostics of the pathology of the organs of chest. Endoscopic surgery. 2002; (2): 8-9.
2. Choo JC, Foley PT, Lyon SM. Percutaneous management of high-output chylothorax: case reviews. Cardiovasc Intervent Radiol. 2009; 32 (4): 828-832.
3. Janssen JP, Collier G, Astoul P, Tassi GF, Noppen M, Rodriguez-Panadero F et al. Safety of pleurodesis with talc poudrage in malignant pleural effusion: a prospective cohort study. Lancet. 2007; 369: 1535-1539.
4. Le Nué R, Molinaro F, Gomes-Ferreira C, Scheib-Brolly C, Escande B, Kühn P et al. Surgical management of congenital chylothorax in children. Eur J. Pediatr Surg. 2010; 20 (5): 307-311.
5. Paul S, Altorki NK, Port JL, Stiles BM, Lee PC. Surgical management of chylothorax. Thorac Cardiovasc Surg. 2009; 57 (4): 226-228.
6. Zabeck H, Muley T, Dienemann H, Hoffmann H. Management of chylothorax in adults: when is surgery indicated? Thorac. Cardiovasc Surg. 2011; 59 (4): 243-246.

Authors:

Dr. Alexandr A. Shapkin, MD, PhD, Associate Professor, Department of Surgery and Urology, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russian Federation; Surgeon, Surgical Unit, Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: collected the data and wrote the article.

Dr. Ivan V. Efimenko, MD, PhD Student, Department of Surgery and Urology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: collected the data and wrote the article.

Acknowledgements: *There was no funding for this project.*

Корреспонденцию адресовать:

Шапкин Александр Анатольевич
22, пр-т Октябрьский, г. Кемерово, 640066, Россия,
Телефон: +7(384)2396568, моб. +7-905-965-1673
E-mail: aashapkin1974@yandex.ru

Corresponding author:

Dr. Alexandr A. Shapkin,
Oktjabr'skiy Prospekt 7, Kemerovo, 650066, Russian
Federation
E-mail: aashapkin1974@yandex.ru

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПРЕДГИПЕРТОНИИ

БАРБАРАШ Н. А., КУВШИНОВ Д. Ю.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Кемерово, Россия

REVIEW ARTICLE

PREHYPERTENSION: SYNOPSIS AND PROSPECTS

NINA A. BARBARASH, DMITRIY Y. KUVSHINOV

*Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056),
Kemerovo, Russian Federation*

Резюме

В обзоре представлены современные данные о частоте развития в цивилизованных и развивающихся странах предгипертензии, повышающей риск сердечно-сосудистых заболеваний. Это состояние характеризуется активацией симпатической нервной системы, провоспалительных, проатерогенных механизмов, нарушением функций эндотелия и уплотнением кровенос-

ных сосудов, нарушением гемореологических параметров функций почек. В обзоре отражены поведенческие факторы (неадекватное питание, физическая активность), способствующие развитию предгипертензии, и современные подходы к её лечению.

Ключевые слова: предгипертензия, факторы риска, нарушения функций эндотелия, гемореология

Abstract

Here we present the narrative review of the recent data on prehypertension in developed and developing countries. Prehypertension is characterized by sympathetic activation, inflammation, atherogenesis, and increase in arterial stiffness, endothelial and renal dysfunction.

Malnutrition and excessive physical activity are the risk factors of prehypertension. Despite recent advances in the treatment of prehypertension, further studies on prevention and treatment are of crucial importance.

Keywords: prehypertension, risk factors, endothelial dysfunction, hemorheology.

◀ English

Основной причиной снижения работоспособности и преждевременной смертности в развитых и многих развивающихся странах, а также в Российской Федерации, являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Академик Е.И. Чазов [5] отнёс борьбу с ССЗ в России к вопросам национальной безопасности.

Повышение артериального давления (АД) – сильнейший независимый фактор риска ССЗ, не имеющий порога: чем выше АД, начиная с предгипертензии (ПГ), тем выше риск заболевания, поэтому гипертензию назвали «молчаливой убийцей» [4].

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) составляет в среднем около 40%, в

возрасте более 65 лет – 60%, после 75 лет – 70-75% [3,6].

Российский кардиолог Г.Ф. Ланг [2] связал уровень АД 120-140 мм рт. ст. с предгипертензивным состоянием, которое сейчас является синонимом термина «около болезни» [11].

В Китае в 2015 году проведено обследование 17584 лиц северо-западного региона, из которых у 30,8% выявили АГ и у 36% – ПГ, больше лиц с ПГ было среди мужчин [44]. В сельском районе Никарагуа из 229 взрослых лиц ПГ была у 59,3% мужчин и 27,7% женщин [7].

С увеличением возраста число лиц с ПГ растет. Так, в Корее при обследовании 11754 мужчин и женщин 20-91 года возраст 40-59 лет был

связан с наибольшим риском развития предгипертензии [25]. В США в настоящее время остро поднимается вопрос о развитии ПГ у детей и подростков [28], необходимости оценки состояния крупных и мелких сосудов в ранние стадии неадекватного повышения АД для определения стратегии его профилактики.

Ряд факторов риска развития предгипертензии являются поведенческими. Так, в исследованиях, проведенных в Никарагуа [7], в Индии и Австралии [37] установлена роль курения как фактора риска.

Многие данные свидетельствуют о влиянии неадекватного питания. Одним из его компонентов является избыточное потребление поваренной соли [31]. Так, в работе из Aydın M. с соавт. [7] указано на то, что треть мужчин с ПГ добавляют соль в пищу. В японском исследовании [35] показаны особенности ограничения приема натрия с пищей в выборке 531 мужчины и 518 женщин 40-59 лет. Контроль приема натрия осуществляли путем оценки его экскреции с мочой, при этом анализировали характер принимаемой пищи. Выяснили, что у лиц, принимавших мало натрия, в рационе было много «западной» пищи – хлеба, молока и молочных продуктов, а у принимавших больше натрия – соленой рыбы. Эти исследования были проведены для разработки программы профилактики АГ у жителей Японии.

В Южной Корее [27] показано влияние повышенного уровня в крови свинца и кадмия на развитие ПГ.

Итальянские исследователи [12] отметили значение «функционального питания» для профилактики ПГ и её перехода в АГ, в частности, роль пищевых полифенолов, содержащихся, например, в оливковом масле, которые должны широко использоваться для ограничения ПГ.

С питанием и физической активностью, естественно, связаны количество жировой ткани и её распределение в организме, что может влиять на риск ПГ.

В 2010-2011 гг. на кафедре нормальной физиологии Кемеровской государственной медицинской академии [1] было проведено обследование 52 студенток 2 курса, разделенных на 3 группы по 17-18 человек в соответствии со средним оптимальным уровнем систолического и диастолического АД: 100/70, 115/72 и 117/74 мм рт. ст. Оказалось,

что их индекс массы тела был в среднем соответственно равен 19,8; 20,2 и 21,4 кг/м². Соотношение обхвата талии и бедер, отражающего, как известно, уровень абдоминального ожирения, было у трех групп девушек соответственно 0,69, 0,74 и 0,82. Среди девушек первой группы со средней величиной АД 100/70 мм рт. ст. и более оптимальным распределением жировой ткани оказалось больше, чем в других группах, тех, кто регулярно делает физическую зарядку и посещает занятия спортивных секций.

В работе китайских исследователей [45, 49] показано, что избыток висцерального жира сильно ассоциируется с повышением риска ПГ. В Португалии [30] обследовали 966 подростков 10-16 лет, из них у 18,4% была повышена масса тела, а у 5,4% было ожирение. То и другое ассоциировалось с увеличением выявления у подростков ПГ и АГ.

В Иране [9] выявили ряд факторов риска развития ПГ: мужской пол, ССЗ в анамнезе, диабет, гиподинамию, а в работе из Индии и Австралии [37] указана роль высокого социально-экономического статуса.

Риск развития ПГ может быть связан и с типом телесной конституции, что отражено в статье Hong C.H. с соавт. [22]. В Нигерии провели анализ соотношения систолического и диастолического давления с ростом у 2364 подростков и нашли, что этот параметр – полезный метод выявления ПГ с чувствительностью 87-98% путем дискриминации с помощью оценки площади под кривой (АИС) [26].

Недавно [15] в США проанализировали патофизиологию развития ПГ – повышения систолического АД со 120 до 139 мм рт. ст. и диастолического АД с 80 до 89 мм рт. ст. Авторы пришли к выводу, что это сопровождается вегетативной дисфункцией и ремоделированием артерий. Оценка в течение 8 лет симпатической активности у 13 мужчин с ПГ [20] показала, что увеличение тонуса симпатической нервной системы может приводить к повышению АД в покое и к переходу ПГ в АГ. В Индии обнаружили и связь с развитием ПГ снижения вариабельности ритма сердца, что отражает гиперсимпатикотонию и, естественно, может приводить к большим инотропным реакциям сердца и увеличению массы левого желудочка при ПГ [32, 36].

В недавнем итальянском исследовании [42] оценили гемореологический профиль у 172 лиц ПГ, сравнивая их параметрами с «нормотензивными». При ПГ нашли более высокий уровень вязкости крови, плазмы и гематокрита, и эти параметры мало отличались от таковых у 146 лиц с АГ. Авторы считают, что эти изменения могут быть связаны с повышением сердечно-сосудистого риска.

Гемореологические изменения могут ассоциироваться и с нарушением функций эндотелия. В Бразилии [43] у лиц с ПГ нашли повышение вазоконстрикторного тонуса, снижение эндотелийзависимой вазодилатации и эндотелиальной фибринолитической активности, что может повышать риск атеротромбоза. Дисфункция эндотелия при ПГ отражена и в другой работе [12].

При ПГ развивается гипертрофия артерий [12, 38], у пожилых лиц наблюдается повышение возрастного уплотнения сосудов [19, 24].

Предгипертония оказалась фактором риска увеличения общей смертности – на 27%, а сердечно-сосудистой – на 10% [29].

ПГ ассоциируется и с увеличением в крови маркеров воспаления (С-реактивного белка, интерлейкина-6, сиаловых кислот, фактора некроза опухоли α и других), изменяется и соотношение числа нейтрофилов и лимфоцитов [8,12, 33].

При ПГ нарушаются функции почек, в частности, снижается скорость клубочковой фильтрации, особенно у пожилых [17]. С ПГ ассоциируются микроальбуминурия, гиперурикемия, повышение активности мозгового натрийуретического пептида [47, 50]. Хронические нарушения гистологических параметров почек чаще развиваются при ПГ, чем у лиц с оптимальным АД [16]. В крупном китайском исследовании на 20034 лицах [48] найдено, что относительный риск новой хронической болезни почек при ПГ больше на 69%, чем у лиц с оптимальным АД, т.е. ПГ-независимый фактор риска этой патологии.

Таким образом, выяснено, что ПГ-состояние приводит к АГ со всеми вытекающими патологическими явлениями. В Тайване [15] у 24 мужчин 23-27 лет недавно обнаружили, что снижение температуры воздуха в спальне до 16° приводит к большему повышению «ночного» АД у мужчин с ПГ, чем при нормальном АД. Авторы пришли к выводу, что холод может повышать при ПГ связан-

ные со сном сердечно-сосудистые события.

В Швеции [46] обнаружили опасность развития ПГ у женщин в поздние сроки беременности, это приводит к повышению риска преждевременных родов и мертворождения.

Изложенное выше должно быть основой для разработки профилактических подходов к коррекции АД при ПГ. Один из них был апробирован в Южной Корее [40] у 47 лиц с ПГ. Путем проведения обучающих сессий мотивировали этих людей к занятиям, оптимизации поведения (самомониторингу АД, адекватному питанию, физической активности). В результате в группе воздействий развились стойкие полезные навыки, которые снизили риск инсульта.

Проведен в последние годы и ряд исследований по лечению ПГ. В Китае для этого используют иглокальвание [18]. В недавнем рандомизированном, плацебоконтролируемом испытании в этой стране [41] оценили тауринсодержащую аминокислоту (1,6 г/день) в качестве пищевой добавки. При высоком нормальном АД систолическое АД в среднем снизилось на $7,2 \pm 2,6$ мм рт. ст., а диастолическое – на $4,7 \pm 1,3$ мм рт. ст. Значительно улучшилась эндотелийзависимая и эндотелийнезависимая вазодилатация. В Корее для этой цели [23] использовали черную малину (высушенный порошок экстракт) в течение 8 недель по 2500 мг/день. При этом достоверно снизилось среднесуточное и ночное систолическое АД. В Австралии для снижения АД при ПГ успешно использовали внутривенное введение витамина С в дозах более 30 г, при этом среднее АД снижалось на 8-9 мм рт. ст. [39].

Американский кардиолог E. Vroonwald [10] в своей статье «Прошлое, настоящее и будущее кардиологии» подчеркнул глобальную важность развития до 2022 г. превентивного направления кардиологии. Именно этот аспект кардиологии существенно связан с решением проблемы предгипертонии.

Приведенные в настоящем обзоре научные данные в целом характеризуют современное состояние проблемы предгипертонии как важного фактора, от которого зависит состояние сердечно-сосудистой системы. В ближайшем будущем необходимы более тщательный анализ и апробация способов профилактики предгипертонии и коррекции АД при этой «предпатологии».

Литература / References:

1. Barbarash NA, Kuvshinov DY, Prokashko IY, Kolesnikov AO. The hypertension prophylaxis researches of the Kemerovo medical academia chair of normal physiology. *Fundamental research*. 2012; (2): 187-191. Russian (Барбараш Н.А., Кувшинов Д.Ю., Прокашко И.Ю., Колесников А.О. Исследования кафедры нормальной физиологии Кемеровской медицинской академии по профилактике гипертонии // *Фундаментальные исследования*. 2012. № 2. С. 187-191).
2. Lang GF. Hypertonic disease. Leningrad, 1950; 495 p. Russian (Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. Л.: Медгиз, 1950. 495 с.)
3. Oganov RG, Maslennicova GIa. The epidemics of cardiovascular diseases can be stopped by strengthening their prevention. *Preventive Medicine*. 2009; 6: 3-7. Russian (Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний можно остановить усилением профилактики // *Профилактическая медицина*. 2009. №6. С. 3-7).
4. Oganov RG, Timofeeva TN, Koltunov IE, Konstantinov VV et al. Arterial hypertension epidemiology in Russia; the results of 2003-2010 federal monitoring. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011; (1): 9-13. Russian (Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е., Константинов В.В. и др. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга 2003-2010 гг. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011; (1). С. 9-13).
5. Chazov EY. Realities and hopes of cardiologists. *Bulletin of RAMN*. 2003; (11): 3-6. Russian (Чазов Е.И. Реальность и надежды кардиологов // *Вестн. РАМН*. 2003. №11. С. 3-6).
6. Elgarov AA, Elgarova LV. Arterial hypertension and cardiovascular risk factors in student population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2006; (8): 29-33 p. Russian (Эльгаров А.А., Эльгарова Л.В. Артериальная гипертензия и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в студенческой популяции // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2006. № 5. С. 29-33).
7. Alicea-Planas J, Greiner L, Greiner PA. Hypertension and related lifestyle factors among persons living in rural Nicaragua. *Appl. Nurs. Res.* 2016; 29: 43-46.
8. Aydin M, Yuksel M, Yildiz A, Polat N, Bilik MZ, Akil MA et al. Association between the neutrophil to lymphocyte ratio and prehypertension. *Bratisl Lek Listy*. 2015; 116 (8): 475-479.
9. Badakhsh MH, Malek M, Aghili R, Ebrahim Valojerdi A, Khamseh ME. Prehypertension; patient awareness and associated cardiovascular risk factors in an urban population in Iran. *Med. J. Islam Repub. Iran*. 2015; 29: 290. eCollection 2015.
10. Braunwald E. Cardiology: The past, the present and the future. *J. Amer. Coll. Cardiol*. 2003. (12): 2032-2041.
11. Carrington M. Prehypertension causes a mounting problem of harmful cardiovascular disease risk in young adults. *J. Hypertension*. 2009. (2): 204-215.
12. Davinelli S, Scapagnini G. Polyphenols: a promising nutritional approach to prevent or reduce the progression of prehypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2016 Apr 26. [Epub ahead of print]
13. Egan BM, Lackland DT, Jones DW. Prehypertension: an opportunity for a new public health paradigm. *Cardiol. Clin*. 2010; 28: 561-569.
14. Erdogan D. Impaired coronary blood flow reserve in prehypertension and function. *Cardiol. Rev*. 2008; 25 (1): 15-18.
15. Fernandez C, Sander GE, Giles TD. Prehypertension: defining the transitional phenotype. *Curr Hypertens Rep*. 2016; 18 (1): 2. doi: 10.1007/s11906-015-0611-8.
16. Fu QY, Ma L, Li CC, He FG et al. Clinical characteristics and renal histology in pediatric patients with hypertension and prehypertension secondary to IgA nephropathy. *Nephron*. 2016; 132 (3): 207-214.
17. Garofalo C, Borrelli S, Pacilio M, Minutolo R et al. Hypertension and prehypertension and prediction of development of decreased estimated GFR in the general population: a meta-analysis of cohort studies. *Am. J. Kidney Dis*. 2016; 67 (1): 89-97.
18. Gu WL, Liu CX, Wang ZR, Gong FM, Wang T, Du YZ. Effects of blood activating wind dissipating acupuncture on blood pressure of prehypertension patients. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2015; 35 (11): 1318-1321.
19. Gurunathrao PS, Manjunatha A, Kanti DK. Evaluation of arterial stiffness in elderly with prehypertension. *Indian J. Physiol. Pharmacol*. 2015; 59 (1): 16-22.
20. Hering D, Kara T, Kucharska W, Somers VK, Narkiewicz K. Longitudinal tracking of muscle sympathetic nerve activity and its relationship with blood pressure in subjects with prehypertension. *Blood Press*. 2015; 11: 1-9.
21. Hong CH, Kuo TB, Huang BC, Lin YC et al. Cold exposure can induce an exaggerated early-morning blood pressure surge in young prehypertensives. *PLoS One*. 2016; 11 (2): e0150136. doi: 10.1371/journal.pone.0150136. eCollection 2016.
22. Jang E, Baek Y, Kim Y, Park K, Lee S. Sasang constitution may act as a risk factor for prehypertension. *BMC Complement Altern. Med*. 2015; 15: 231. doi: 10.1186/s12906-015-0754-9.
23. Jeong HS, Hong SJ, Cho JY, Lee TB et al. Effects of *Rubus occidentalis* extract on blood pressure in patients with prehypertension: randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Nutrition*. 2016; 32 (4): 461-467.
24. Kim SH, Cho GY, Baik I, Lim SY et al. Early abnormalities of cardiovascular structure and function in middle-aged Korean adults with prehypertension: the Korean Genome Epidemiology study. *Am. J. Hypertens*. 2011; 24 (2): 218-224.
25. Kim Y, Lee S. Prevalence and risk factors associated with prehypertension by gender and age in a Korean population in the KNHANES 2010-2012. *Iran J. Public. Health*. 2015; 44 (12): 1594-1602.
26. Ladapo TA, Fajolu IB, Adeniyi OF, Ekure EN et al. Blood pressure to height ratio as a screening tool for prehypertension and hypertension in adolescents. *Niger J. Clin. Pract*. 2016; 19 (3): 401-406.
27. Lee BK, Ahn J, Kim NS, Lee CB et al. Association of blood pressure with exposure to lead and cadmium: analysis of data from the 2008-2013 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Biol. Trace Elem. Res*. 2016 Apr 18.
28. Lurbe E, Ingelfinger JR. Blood pressure in children and adolescents: current insights. *J. Hypertens*. 2016; 34 (2): 176-183.
29. Mainous AG, Everett CJ, Liszka H., King DE, Egan BM. Prehypertension and mortality in a nationally representative cohort. *Amer. J. Cardiol*. 2004; 94 (12): 1496-1500.
30. Minghelli B, Oliveira R, Nunes C. Association of obesity with chronic disease and musculoskeletal factors. *Rev. Assoc. Med. Bras*. 2015; 61 (4): 347-354.
31. Moinuddin A, Gupta R, Saxena Y. Assessment of anthropometric indices, salt intake and physical activity in the aetiology of prehypertension. *J. Clin Diagn. Res*. 2016; 10 (2): CC11-14.
32. Mousa TM, Akinseye OA, Berekashvili K, Akinboboye OO. Correlation of prehypertension with left ventricular mass assessed by cardiac magnetic resonance imaging. *Int. J. Hypertens*. 2015; 742658. doi: 10.1155/2015/742658. Epub 2015 Oct 12.
33. Nandeeshha H, Bobby Z, Selvaraj N, Rajappa M. Pre-hypertension: is it an inflammatory state? *Clin. Chim. Acta*. 2015; 451 (Pt B):

338-342.

34. Nesbitt SD, Julius S, Leonard D et al. Is low-risk profile in the TROPHY study? *Am. J. Hypertension*. 2005; 18 (7): 980-985.
35. Okuda N, Okayama A, Miura K, Yoshita K et al. Food sources of dietary sodium in the Japanese adult population: the international study of macro-/micronutrients and blood pressure (INTERMAP). *Eur. J. Nutr.* 2016; Feb 22. [Epub ahead of print]
36. Pal GK, Chandrasekaran A, Pal P, Nivedita N et al. Prehypertension status, cardiometabolic risks, and decreased baroreflex sensitivity are linked to sympathovagal imbalance in salt-preferring individuals. *Clin. Exp. Hypertens.* 2015; 37 (8): 609-615.
37. Parthaje PM, Unnikrishnan B, Thankappan KR, Thapar R et al. Prevalence and correlates of prehypertension among adults in urban South India. *Asia Pac. J. Public. Health.* 2016; 28 (1 Suppl): 93S-101S.
38. Redmond N, Booth JN, Tanner RM, Diaz KM et al. Prevalence of masked hypertension and its association with subclinical cardiovascular disease in african americans: results from the Jackson Heart Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2016; 4 (3): e002284. doi: 10.1161/JAHA.115.002284.
39. Ried K, Travica N, Sali A. The acute effect of high-dose intravenous vitamin C and other nutrients on blood pressure: a cohort study. *Blood Press Monit.* 2016; 21 (3): 160-167.
40. Song HY, Nam KA. Effectiveness of a stroke risk self-management intervention for adults with prehypertension. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci)*. 2015; 9 (4): 328-335.
41. Sun Q, Wang B, Li Y, Sun F et al. Taurine supplementation lowers blood pressure and improves vascular function in prehypertension: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hypertension*. 2016; 67 (3): 541-549.
42. Tripolino C, Gnasso A, Carallo C, Scavelli FB, Irace C. Hemorheological profiles of subjects with prehypertension. *Hypertens. Res.* 2016; Feb 25. doi: 10.1038/hr.2016.20. [Epub ahead of print]
43. Valente FM, Vespasiano P, Barbosa JA, Cesarino CB et al. Endothelial Changes in individuals with prehypertension. *Curr. Hypertens. Rev.* 2015; Aug 12. [Epub ahead of print]
44. Wang R, Lu X, Hu Y, You T. Prevalence of prehypertension and associated risk factors among health check-up population in Guangzhou, China. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8 (9): 16424-16433.
45. Wang Z, Zeng X, Chen Z, Wang X et al. Association of visceral and total body fat with hypertension and prehypertension in a middle-aged Chinese population. *J. Hypertens.* 2015; 33(8): 1555-1562.
46. Wikström AK, Gunnarsdottir J, Nelander M, Simic M et al. Prehypertension in pregnancy and risks of small for gestational age infant and stillbirth. *Hypertension*. 2016; 67 (3): 640-646.
47. Wu IH, Wu JS, Sun ZJ, Lu FH et al. Higher serum uric acid level increases risk of prehypertension in subjects with normal glucose tolerance, but not pre-diabetes and diabetes. *J. Hum. Hypertens.* 2016 Feb 25. doi: 10.1038/jhh.2016.4
48. Xue H, Wang J, Hou J, Li J et al. Prehypertension and Chronic Kidney Disease in Chinese Population: Four-Year Follow-Up Study. *PLoS One*. 2015; 10 (12): e0144438. doi: 10.1371/journal.pone.0144438. eCollection 2015.
49. Yang G, Ma Y, Wang S, Su Y et al. Prevalence and correlates of prehypertension and hypertension among adults in Northeastern China: a Cross-Sectional Study. *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* 2015; 13 (1): 82. doi: 10.3390/ijerph13010082.
50. Yi H, Zhang WZ, Zhang H, Chen YH, Zhou MC. Subclinical target organ damage in normotensive and prehypertensive patients. *Minerva Cardioangiol.* 2016 Feb 18. [Epub ahead of print]

Authors:

Prof. Nina A. Barbarash, MD, PhD, Professor of the Department of Normal Physiology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation
Contribution: conceived and wrote the manuscript.

Prof. Dmitriy Y. Kuvshinov, MD, PhD, Head of the Department of Normal Physiology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation
Contribution: wrote the manuscript.

Acknowledgements: There was no funding for this article.

Корреспонденцию адресовать:

Кувшинов Дмитрий Юрьевич,
650056, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а,
Тел.: 8-3842-73-29-84,
E-mail: physiolog@mail.ru

Corresponding author:

Prof. Dmitriy Y. Kuvshinov,
Voroshilova Street 22a, Kemerovo, 650029, Russian Federation
E-mail: physiolog@mail.ru

МИНЕРАЛО-ОРГАНИЧЕСКИЕ НАНОЧАСТИЦЫ: ПРИРОДА, БИОЛОГИЧЕСКИЙ СМЫСЛ, МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕННОСТИ

КУТИХИН А.Г.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

REVIEW ARTICLE

MINERALO-ORGANIC NANOPARTICLES: NATURE, FUNCTION, PATHOGENIC EFFECTS

ANTON G. KUTIKHIN

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002), Kemerovo, Russian Federation

Резюме

Минерало-органические наночастицы (МОНЧ) образуются в биологических жидкостях при нейтрализации антикальцифицирующими белками избытка кальция и фосфора. В данном обзоре рассмотрена природа МОНЧ, их функция в организме человека и механизмы их патогенного действия. Описано, что МОНЧ состоят из гидроксиапатита, карбонат-гидроксиапатита, кальцита и различных белков (в частности, альбумина и фетуина-А). Показано, что МОНЧ по своей сути являются кальций-фосфатными бионами и нейтрализуют патогенные эффекты гиперкальциемии/

гиперфосфатемии, однако при этом оказывают токсическое действие на эндотелиальные клетки. МОНЧ не обладают способностью к прямой кальцификации тканей сердечно-сосудистой системы, однако открыт вопрос об их способности вызывать непрямую кальцификацию тканей за счет воздействия на гладкомышечные клетки. Также неясно, как реагируют на МОНЧ артерии различного диаметра.

Ключевые слова: минерало-органические наночастицы; кальций-фосфатные бионы; фетуин-А; кальцификация; гиперкальциемия; гиперфосфатемия; эндотелиальные клетки; цитотоксичность.

English ►

Abstract

Mineralo-organic nanoparticles are formed in biological fluids when anti-calcification proteins react with supersaturated calcium phosphate solution. This review encompasses nature, function, and pathogenic effects of mineralo-organic nanoparticles. Mineralo-organic nanoparticles consist of hydroxylapatite, carbonate-hydroxylapatite, calcite, and various proteins, particularly albumin and fetuin A. Mineralo-organic nanoparticles are calcium phosphate bions and neutralize the deleterious

effects of hypercalcemia/hyperphosphatemia but are toxic for endothelial cells. Mineralo-organic nanoparticles do not cause direct calcification of cardiovascular tissues; however, it is unclear whether mineralo-organic nanoparticles cause cell-mediated tissue calcification and how arteries of distinct caliber respond to them.

Keywords: mineralo-organic nanoparticles; calcium phosphate bions; fetuin A; calcification; hypercalcemia; hyperphosphatemia; endothelial cells; cytotoxicity.

История вопроса

Минерало-органические наночастицы (МОНЧ) были эмпирически обнаружены в качестве контаминанта клеточных культур Kajander с соавт. более 25 лет назад, однако их результаты были опубликованы лишь в 1998 г. [19]. В 2003 году Heiss с соавт. показали, что соли кальция и фосфора формируют МОНЧ *in vitro* при реакции с антикальцифицирующим белком фетуином-А [12]. Параллельно аналогичный феномен был выявлен Price с соавт., выделившими высокомолекулярный комплекс солей кальция, фосфора и фетуина-А из сыворотки крыс, которым вводили ингибитор костной минерализации этидронат [30]. В 2013 г. научная группа из Тайваня (Martel, Young, Wu, Wong и соавт.) предположила, что МОНЧ могут являться кальций-фосфатными бионами (КФБ), образовываться при гиперкальциемии/гиперфосфатемии и быть частью физиологического цикла, регулирующего функцию, транспорт и выведение кальция и фосфора [45]. В то же время при избытке преципитирующих ионов кальция и фосфора или нарушении механизмов их выведения из биологических жидкостей МОНЧ способны накапливаться в организме человека [45]. Данное предположение было подтверждено Кутихиным А.Г. с соавт. в 2015 г. [1].

Природа МОНЧ

В соответствии с классическими определениями [6], МОНЧ представляют собой способные к делению по типу кристаллов частицы фосфата кальция ≤ 500 нм в диаметре. МОНЧ могут быть визуализированы посредством электронной или атомно-силовой микроскопии как сферические частицы диаметром ≤ 500 нм, состоящие из углерода, азота, кислорода, кальция и фосфора в соответствии с данными энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии [1, 47]. Форма и структура МОНЧ в некоторой степени зависят от биологической жидкости [47], а также от ее концентрации [27]. Кривая распределения размерности МОНЧ в растворе, определенная методом динамического рассеяния света, имеет выраженный пик в диапазоне от 160 до 300 нм [1, 27], но этот параметр зависит от биологической жидкости и ее концентрации [27]. Известно, что МОНЧ, выделенные из атеросклеротических бляшек [1], фетальной бычьей сыворотки [47], сыворотки здоровых субъектов [47] и искусственно синтезированные МОНЧ [1, 47] обладают сходной

морфологией, элементным и минеральным составом. При помощи рентгеновской дифрактометрии, инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье и микро-Рамановской спектроскопии было показано, что вышеуказанные МОНЧ имеют формулу $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, что соответствует гидроксипатиту [47].

Белковый состав МОНЧ обычно исследуется электрофорезом в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия (ДСН-ПААГ) с последующим специфическим окрашиванием [27, 47], времяпротечной матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией-масс-спектрометрией (МАЛДИ-ВП-МС) [46, 47] или жидкостной хроматографией-тандемной масс-спектрометрией (ЖХ-МС/МС) [27]. Электрофоретический паттерн МОНЧ свидетельствует о наличии в них компонентов из биологической жидкости, которые адсорбируются на их поверхности [47]. Молекулярные массы полипептидов, идентифицируемые на геле, варьируют от 18 до 96 кДа [1, 27, 47]. Данные ДСН-ПААГ со специфическим окрашиванием, МАЛДИ-ВП-МС и ЖХ-МС/МС показывают, что тремя основными белками МОНЧ являются альбумин, фетуин-А и аполипопротеин А1 [1, 27, 47]. Это было подтверждено иммуноблоттингом [47] и иммуноэлектронной микроскопией [42]. Более того, фетуин-А обладает большей авидностью к МОНЧ в сравнении с альбумином [43]. Как и в случае с минеральным составом, МОНЧ, выделенные из атеросклеротических бляшек [1], фетальной бычьей сыворотки [43, 47], сыворотки здоровых субъектов [43, 47] и искусственно синтезированные МОНЧ [1, 43, 47] обладают сходным белковым составом по данным ДСН-ПААГ с последующим специфическим окрашиванием [47], МАЛДИ-ВП-МС [46] и ЖХ-МС/МС [27]. Адсорбция белков к МОНЧ не зависит от их размера и кривизны [27], однако растворение и повторная преципитация изменяют способность МОНЧ связывать белки [44]. В целом белковый состав МОНЧ отражает белковый состав окружающих биологических жидкостей [47]. При помощи иммуноэлектронной микроскопии удалось обнаружить, что МОНЧ могут содержать окисленные липиды [21]. В то же время газовая хроматография-масс-спектрометрия показала отсутствие липидов, специфичных для МОНЧ [1]. Все основные свойства МОНЧ представлены в **таблице 1**.

Таблица 1. Основные свойства МОНЧ

Table 1. Main features of mineralo-organic nanoparticles

СВОЙСТВО	МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ
Имеют размер ≤ 500 нм в диаметре	Электронная и атомно-силовая микроскопия
Способны формировать характерные скопления	Электронная и атомно-силовая микроскопия
Способны к делению по типу кристаллов	Фазово-контрастная микроскопия с покадровой съемкой
Имеют специфичный элементный состав: углерод, азот, кислород, водород, кальций и фосфор	Энергодисперсионная рентгеновская спектроскопия
Имеют специфичный химический состав, соответствующий формуле гидроксиапатита $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	Рентгеновская дифрактометрия, инфракрасная спектроскопия с преобразованием Фурье, микро-Рамановская спектроскопия
Обладают кривой распределения размерности частиц в растворе с пиком в диапазоне 160-300 нм	Динамическое рассеяние света
Адсорбируют белки из биологических жидкостей, в особенности альбумин, фетуин-А и аполипопротеин А1	Электрофорез в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия с последующим специфическим окрашиванием, иммуноблоттинг, времяпролетная матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация-масс-спектрометрия, жидкостная хроматография-танDEMная масс-спектрометрия; в то же время иммуноэлектронная микроскопия является единственной методикой, достоверно подтверждающей адсорбцию специфических белков
Могут содержать липиды, в особенности окисленные	Газовая хроматография-масс-спектрометрия; в то же время иммуноэлектронная микроскопия является единственной методикой, достоверно подтверждающей наличие специфических липидов
Цитотоксичны для различных клеточных линий	Проточная цитометрия, иммуноферментный анализ, иммуноблоттинг, просвечивающая электронная микроскопия

Биологический смысл МОНЧ

Механизмы ингибирования кальцификации в биологических жидкостях

Ингибирование кальцификации в биологических жидкостях в первую очередь осуществляется антикальцифицирующими белками [12]. Три различных механизма связывания кальция представлены фетуином-А, альбумином и остеонектином [12]. Связывание кальция фетуином-А обусловлено отрицательными зарядами β -слоя домена D1, которые занимают места фосфатных группировок в кристаллах гидроксиапатита, что приводит к высокоаффинному связыванию кальция [12]. Альбумин связывает ионизированный кальций посредством множественных отрицательно заряженных аминокислот на своей поверхности, а остеонектин – при помощи EF-руки, специфического белкового домена [12]. Таким образом, фетуин-А связывает фосфат кальция с высокой аффинностью, в то время как альбумин и остеонектин связывают свободный кальций с низкой и высокой аффинностью соответственно [12].

При помощи просвечивающей электронной микроскопии Heiss с соавт. [12] удалось показать, что фетуин-А формирует временно растворимые коллоидные комплексы фосфата

кальция. Посредством малоуглового рентгеновского рассеяния и спектроскопии остановленного потока было доказано, что фетуин-А не влияет на формирование минеральных центров нуклеации, а предотвращает их агрегацию [34]. Следовательно, фетуин-А покрывает уже сформированные минеральные центры нуклеации, стабилизируя МОНЧ [34]. Покрытие фетуином-А фосфата кальция обеспечивает выведение солей кальция в виде МОНЧ, которые могут быть фагоцитированы [12, 29]. Эксперименты на животной модели показали, что МОНЧ поглощаются в основном макрофагами печени и селезенки посредством скавенджер-рецептор (SR-AI/II)-опосредованного эндоцитоза [15]. Поскольку SR-A также участвует в поглощении липопротеиновых частиц, макрофаги атеросклеротических бляшек могут фагоцитировать как МОНЧ, так и липопротеины низкой плотности, вызывая местную сосудистую кальцификацию [15]. В мышцах с врожденным дефицитом фетуина-А и аполипопротеина Е мультифотонная микроскопия атеросклеротической бляшки сонной артерии *ex vivo* позволила выявить, что МОНЧ накапливаются в зоне бляшки с CD68-положительными макрофагами [15]. Видимо, как нарушение системного выведения, так и выраженный фагоцитоз МОНЧ могут уча-

ствовать в кальцификации атеросклеротической бляшки у пациентов с гиперкальциемией/гиперфосфатемией и дислипидемией [15].

Таким образом, ингибирование системной кальцификации осуществляется кислыми белками сыворотки и фетуином-А, которые работают как минеральные шапероны, обеспечивающие стабилизацию, транспорт и выведение кальция и фосфора в виде МОНЧ [29]. При этом основным антикальцифицирующим белком является фетуин-А [13]. В то же время в МОНЧ содержится лишь половина минеральных ионов и 5% фетуина-А [14]. Другая половина минеральных ионов образует субнаноразмерные кластеры, стабилизирующиеся мономерами фетуина-А [14]. Поэтому ингибирование кальцификации в биологических жидкостях обеспечивается как минимум двумя механизмами – МОНЧ и субнаноразмерными кластерами минеральных ионов и антикальцифицирующих белков [14].

Мета-анализ эпидемиологических исследований выявил, что сниженный уровень фетуина-А и альбумина в сыворотке ассоциирован с развитием ишемической болезни сердца и кальцификации клапанов сердца [7, 8].

Природа сердечно-сосудистой кальцификации и роль МОНЧ в ее патогенезе

Атеросклероз представляет собой хроническое прогрессирующее заболевание, вызываемое нарушениями иммунитета, липидного и фосфорнокальциевого обмена [38]. Оно характеризуется образованием бляшек в различных участках артериального дерева в результате неспецифического воспаления интимы, разрушения экстрацеллюлярного матрикса, отложения липидов, некроза, фиброза и кальцификации [22, 38]. После многих лет незаметного развития атеросклероз может манифестировать клинически вследствие существенного сужения просвета или тромбоза коронарных артерий (ишемическая болезнь сердца), церебральных артерий (острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу) или артерий нижних конечностей (заболевания периферических артерий) [4].

Кальцификация клапанов сердца предшествует развитию стеноза клапанов и приобретенных пороков сердца [26], что, в свою очередь, может привести к сердечной недостаточности [35]. Кальцификация клапанов сердца ассоциирована с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска и гистологически

характеризуется деградацией экстрацеллюлярного матрикса, неспецифическим воспалением, неоваскуляризацией, накоплением коллагена, отложением липидов и кальцификацией [22]. Более того, она ассоциирована с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой смерти [11, 20]. Одно из последних исследований показало, что кальцификация клапанов сердца ассоциирована с повышением тяжести коронарного атеросклероза и кальцификации коронарных артерий [28]. В то же время у многих пациентов с кальцификацией клапанов сердца не наблюдается сопутствующей ишемической болезни сердца или заболеваний периферических артерий, равно как и наоборот [22]. Это вызывает вопросы об атеросклеротической или дегенеративной природе развития кальцификации клапанов сердца [22]. В некоторых случаях биопротезы клапанов сердца также подвергаются кальцификации, что может вызвать их дисфункцию и потребовать репротезирования [26].

Важным звеном патогенеза как атеросклероза, так и кальцификации клапанов сердца является накопление коллагена и минерализация тканей в результате нарушения физиологии клеток и их микроокружения [17, 35]. В экспериментальной модели атеросклероза пенистые клетки, возникающие на ранней стадии развития этого заболевания еще до отложения солей кальция, обнаруживались как в эндотелии коронарных артерий, так и в створках клапанов сердца [33]. Это позволило выдвинуть гипотезу об общей этиологии этих заболеваний [33]. Более того, Bertazzo с соавт. удалось обнаружить сферические частицы гидроксипатита, схожие с МОНЧ по морфологии и минеральному составу, в клапанах сердца, аорте и коронарных артериях вне зависимости от наличия атеросклероза или кальцификации клапанов сердца [5]. Аналогичные частицы ранее были выявлены в кальцифицированных биопротезах клапанов сердца [9, 23, 41], аорте [37] и подвздошных артериях больных с уремией [36]. Они также отражают кальцификацию артерий и жесткость аорты у больных с хронической болезнью почек [39].

Из клинических исследований известно, что повышенный уровень кальция и фосфора в сыворотке ассоциирован с атеросклерозом и его клиническими проявлениями [10, 18], а также с кальцификацией клапанов сердца [24]. Возможными механизмами этой связи являются

прямая кальцификация сосудистой стенки, нарушение дифференцировки клеток, нарушенная реактивность сосудов и выделение провоспалительных цитокинов [25, 32]. Некоторые из этих эффектов могут быть опосредованы кальций-чувствительными рецепторами [25, 32]. В одной из последних работ на модели кальцификации свиного и бычьего перикарда *in vitro* было показано, что МОНЧ не вызывают прямую кальцификацию тканей в сравнении с перенасыщенными растворами кальция и фосфора [2]. Таким образом, можно сделать вывод о том, что МОНЧ, формирующиеся в организме при гиперкальциемии/гиперфосфатемии, являются механизмом защиты от вызываемой ими кальцификации. Однако логичным было выдвинутое патофизиологами предположение, что эндогенно синтезируемые частицы наноразмерной фракции, пусть и задуманные природой в качестве защитного механизма, едва ли могут быть абсолютно безвредными для организма. В связи с этим был продолжен поиск патогенных эффектов МОНЧ.

Цитотоксичность МОНЧ

Фибробласты линии 3Т6, инкубированные вместе с МОНЧ в течение 48 часов, интернализировали данные частицы, что вызывало образование больших вакуолей; окраска по Коссу также выявила очаги внутриклеточной кальцификации [19]. Кроме того, МОНЧ ингибировали пролиферацию и вызывали апоптоз этой линии фибробластов [16]. Было показано, что МОНЧ токсичны для амёб, макрофагов линии ТНР-1 и клеток раковой линии HeLa [31]. В одном из исследований МОНЧ вызывали вакуолизацию, набухание митохондрий и растворение ядерной мембраны в клетках эпителия почечных канальцев линии НК-2 [48]. Помимо этого, экспозиция МОНЧ приводила к повышению уровня пероксида водорода и малонового диальдегида, а также снижению активности Na^+/K^+ и $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ АТФаз в клетках данной линии [48]. Известно, что крысиные макрофаги линии RAW264.7 и человеческие макрофаги линии ТНР-1 интернализируют МОНЧ независимо от их размера, причем МОНЧ могут вызывать разрыв фагосом и таким образом попадать в цитоплазму [27]. МОНЧ вызывали апоптоз крысиных макрофагов линии RAW 264.7 через активацию каспазы-3, а также ингибиро-

вали их пролиферацию [40]. Кроме того, в данных клетках МОНЧ индуцировали экспрессию и выделение фактора некроза опухоли- α , интерлейкина- 1β , индуцибельной нитрооксидсинтазы и внутриклеточного 8-изо-простагландина $\text{F}_2\alpha$, которые являются провоспалительными маркерами либо маркерами окислительного стресса [40]. МОНЧ диаметром > 1 мкм вызывали синтез значительного количества активных форм кислорода, активировали каспазу-1 и повышали уровень выделяемого интерлейкина- 1β в человеческих макрофагах линии ТНР-1; в то же время частицы диаметром < 300 нм не вызывали таких эффектов [27]. Наконец, МОНЧ интернализовались и вызывали вакуолизацию, набухание митохондрий, конденсацию хроматина, фрагментацию ядерной мембраны, растворение ядра, аутофагию и цитолиз клеток раковых линий MDA-MB-231 и JAR. Кроме того, экспозиция МОНЧ способствовала апоптозу путем повышения экспрессии белков Вах и Fas [49, 50] и замедляла пролиферацию данных клеток [49]. В работе Кутихина А.Г. с соавт. [3] было показано, что МОНЧ интернализируются и вследствие этого вызывают апоптоз эндотелиальных клеток линии EA.hy 926; кроме того, экспозиция МОНЧ способствовала синтезу ими проатеросклеротических интерлейкинов-6 и -8.

Выводы и перспективы

МОНЧ образуются в организме при гиперкальциемии и гиперфосфатемии и, являясь одним из механизмов ингибирования кальцификации тканей, должны рассматриваться как кальций-фосфатные бионы. Тем не менее, кальций-фосфатные бионы интернализируются эндотелиальными клетками, вызывая их апоптоз и способствуя синтезу проатеросклеротических цитокинов. Остаются открытыми следующие вопросы: 1) способны ли кальций-фосфатные бионы вызывать клеточно-опосредованную кальцификацию тканей; 2) через какие механизмы осуществляется запускаемый ими апоптоз; 3) различаются ли данные механизмы в артериях различного диаметра; 4) каким образом иммунные клетки реагируют на кальций-фосфатные бионы; 5) насколько данные эффекты специфичны именно для кальций-фосфатных бионов в сравнении с остальными бионами. ●

Литература / References:

1. Kutikhin AG, Velikanova EA, Glushkova TV, Efimova OS, Popova AN, Malysheva VYu et al. Mineralo-organic nanoparticles are similar when isolated from human atherosclerotic plaques and artificially synthesized. *Medicine in Kuzbass*. 2015; (4):55-59. Russian (Кутихин А.Г., Великанова Е.А., Глушкова Т.В., Ефимова О.С., Попова А.Н., Малышева В.Ю. и др. Сходство минерало-органических наночастиц, выделенных из атеросклеротических бляшек, и искусственно синтезированных минерало-органических наночастиц. // Медицина в Кузбассе. 2015. № 4. С. 55-59).
2. Kutikhin AG, Velikanova EA, Glushkova TV, Filipiev DE, Golovkin AS, Lomzov AA et al. The role of calcium phosphate bions in pathogenesis of atherosclerosis: no direct tissue calcification and conformational changes in anti-calcification proteins. *Medical anthology*. 2016; 1 (41): 135-139. Russian (Кутихин А.Г., Великанова Е.А., Глушкова Т.В., Филипов Д.Е., Головкин А.С., Ломзов А.А. и др. Роль кальций-фосфатных бионов в патогенезе атеросклероза: отсутствие прямой кальцификации тканей и изменения конформации антикальцифицирующих белков. // Медицинский альманах. 2016; № 1 (41). С. 135-139).
3. Kutikhin AG, Velikanova EA, Filipiev DE, Mukhamadiyarov RA, Matveeva VG, Antonova LV et al. Role of calcium-phosphate bions in pathogenesis of atherosclerosis: toxicity for endothelium. *Perm medical journal*. 2015; 32 (6): 36-44. Russian (Кутихин А.Г., Великанова Е.А., Филипов Д.Е., Мухамадияров Р.А., Матвеева В.Г., Антонова Л.В. и др. Роль кальцийфосфатных бионов в патогенезе атеросклероза: токсичность для эндотелия. // Пермский медицинский журнал. 2015. Т. 32. № 6. С. 36-44.)
4. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res*. 2014;114(12): 1852-1866.
5. Bertazzo S, Gentleman E, Cloyd KL, Chester AH, Yacoub MH, Stevens MM. Nano-analytical electron microscopy reveals fundamental insights into human cardiovascular tissue calcification. *Nat Mater*. 2013;12(6): 576-583.
6. Chabrière E, Gonzalez D, Azza S, Durand P, Shiekh FA, Moal V et al. Fetuin is the key for nanon self-propagation. *Microb. Pathog*. 2014;73: 25-30.
7. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA*. 1998;279(18): 1477-1482.
8. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ*. 2000;321(7255): 199-204.
9. Delogne C, Lawford PV, Habesch SM, Carolan VA. Characterization of the calcification of cardiac valve bioprotheses by environmental scanning electron microscopy and vibrational spectroscopy. *J Microsc*. 2007;228(Pt 1): 62-77.
10. Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS, Wang TJ, D'Agostino RB Sr, Gaziano JM et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med*. 2007;167(9): 879-885.
11. Fox CS, Vasan RS, Parise H, Levy D, O'Donnell CJ, D'Agostino RB et al. Mitral annular calcification predicts cardiovascular morbidity and mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;107(11): 1492-1496.
12. Heiss A, DuChesne A, Denecke B, Grötzing J, Yamamoto K, Renné T et al. Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles. *J Biol Chem*. 2003;278(15): 13333-13341.
13. Heiss A, Eckert T, Aretz A, Richtering W, van Dorp W, Schäfer C et al. Hierarchical role of fetuin-A and acidic serum proteins in the formation and stabilization of calcium phosphate particles. *J Biol Chem*. 2008;283(21): 14815-14825.
14. Heiss A, Pipich V, Jahnen-Dechent W, Schwahn D. Fetuin-A is a mineral carrier protein: small angle neutron scattering provides new insight on Fetuin-A controlled calcification inhibition. *Biophys J*. 2010;99(12): 3986-3995.
15. Herrmann M, Schäfer C, Heiss A, Gräber S, Kinkeldey A, Büscher A et al. Clearance of fetuin-A--containing calciprotein particles is mediated by scavenger receptor-A. *Circ Res*. 2012;111(5): 575-584.
16. Hjelle JT, Miller-Hjelle MA, Poxton IR, Kajander EO, Ciftcioglu N, Jones ML et al. Endotoxin and nanobacteria in polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 2000;57(6): 2360-2374.
17. Hutcheson JD, Goetsch C, Rogers MA, Aikawa E. Revisiting cardiovascular calcification: A multifaceted disease requiring a multidisciplinary approach. *Semin Cell Dev Biol*. 2015;46: 68-77.
18. Jorde R, Sundsfjord J, Fitzgerald P, Børnaa KH. Serum calcium and cardiovascular risk factors and diseases: the Tromsø study. *Hypertension*. 1999;34(3): 484-490.
19. Kajander EO, Ciftcioglu N. Nanobacteria: an alternative mechanism for pathogenic intra- and extracellular calcification and stone formation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(14): 8274-8279.
20. Kälsch H, Lehmann N, Mahabadi AA, Bauer M, Kara K, Hüppe P et al. Beyond Framingham risk factors and coronary calcification: does aortic valve calcification improve risk prediction? The Heinz Nixdorf Recall Study. *Heart*. 2014;100(12): 930-937.
21. Kumon H, Matsuura E, Nagaoka N, Yamamoto T, Uehara S, Araki M et al. Ectopic calcification: importance of common nanoparticle scaffolds containing oxidized acidic lipids. *Nanomedicine*. 2014;10(2): 441-450.
22. Lazaros G, Toutouzas K, Drakopoulou M, Boudoulas H, Stefanadis S, Rajamannan N. Aortic sclerosis and mitral annulus calcification: a window to vascular atherosclerosis? *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013;11(7): 863-877.
23. Lee YS. Morphogenesis of calcification in porcine bioprosthesis: insight from high resolution electron microscopic investigation at molecular and atomic resolution. *J Electron Microsc (Tokyo)*. 1993;42(3): 156-165.
24. Linefsky JP, O'Brien KD, Katz R, de Boer IH, Barasch E, Jenny NS et al. Association of serum phosphate levels with aortic valve sclerosis and annular calcification: the cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(3): 291-297.
25. Lutsey PL, Michos ED. Vitamin D, calcium, and atherosclerotic risk: evidence from serum levels and supplementation studies. *Curr Atheroscler Rep*. 2013;15(1): 293.
26. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22): 2438-2488.
27. Peng HH, Wu CY, Young D, Martel J, Young A, Ojcius DM et al. Physicochemical and biological properties of biomimetic mineralo-protein nanoparticles formed spontaneously in biological fluids. *Small*. 2013;9(13): 2297-2307.
28. Pressman GS, Crudo V, Parameswaran-Chandrika A, Romero-Corral A, Purushottam B, Figueroa VM. Can total cardiac calcium predict the coronary calcium score? *Int J Cardiol*. 2011;146(2): 202-206.
29. Price PA, Lim JE. The inhibition of calcium phosphate precipitation by fetuin is accompanied by the formation of a fetuin-mineral complex. *J Biol Chem*. 2003;278(24): 22144-22152.
30. Price PA, Thomas GR, Pardini AW, Figueira WF, Caputo JM, Williamson MK. Discovery of a high molecular weight complex

of calcium, phosphate, fetuin, and matrix gamma-carboxyglutamic acid protein in the serum of etidronate-treated rats. *J Biol Chem.* 2002;277(6): 3926-3934.

31. Raoult D, Drancourt M, Azza S, Nappez C, Guieu R, Rolain JM et al. Nanobacteria are mineralo fetuin complexes. *PLoS Pathog.* 2008;4(2):e41. doi:10.1371/journal.ppat.0040041.

32. Reid IR, Bolland MJ, Avenell A, Grey A. Cardiovascular effects of calcium supplementation. *Osteoporos Int.* 2011;22(6): 1649-1658.

33. Roberts WC. The senile cardiac calcification syndrome. *Am J Cardiol.* 1986;58(6): 572-574.

34. Rochette CN, Rosenfeldt S, Heiss A, Narayanan T, Ballauff M, Jahnen-Dechent W. A shielding topology stabilizes the early stage protein-mineral complexes of fetuin-A and calcium phosphate: a time-resolved small-angle X-ray study. *Chembiochem.* 2009;10(4): 735-740.

35. Ruiz JL, Hutcheson JD, Aikawa E. Cardiovascular calcification: current controversies and novel concepts. *Cardiovasc Pathol.* 2015;24(4): 207-212.

36. Schlieper G, Aretz A, Verberckmoes SC, Krüger T, Behets GJ, Ghadimi R et al. Ultrastructural analysis of vascular calcifications in uremia. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(4): 689-696.

37. Schlieper G, Grottemeyer D, Aretz A, Schurgers LJ, Krüger T, Rehbein H et al. Analysis of calcifications in patients with coral reef aorta. *Ann Vasc Surg.* 2010;24(3): 408-414.

38. Shah PK, Chyu KY, Dimayuga PC, Nilsson J. Vaccine for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(25): 2779-2791.

39. Smith ER, Ford ML, Tomlinson LA, Rajkumar C, McMahon LP, Holt SG. Phosphorylated fetuin-A-containing calciprotein particles are associated with aortic stiffness and a procalcific milieu in patients with pre-dialysis CKD. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(5): 1957-1966.

40. Smith ER, Hanssen E, McMahon LP, Holt SG. Fetuin-A-containing calciprotein particles reduce mineral stress in the macrophage. *PLoS One.* 2013;8(4):e60904. doi: 10.1371/journal.pone.0060904.

41. Weska RF, Aimoli CG, Nogueira GM, Leirner AA, Maizato MJ, Higa OZ et al. Natural and prosthetic heart valve calcification: morphology and chemical composition characterization. *Artif Organs.* 2010;34(4): 311-318.

42. Wong TY, Wu CY, Martel J, Lin CW, Hsu FY, Ojcius DM et al. Detection and characterization of mineralo-organic nanoparticles in human kidneys. *Sci Rep.* 2015;5: 15272. doi: 10.1038/srep15272.

43. Wu CY, Martel J, Young D, Young JD. Fetuin-A/albumin-mineral complexes resembling serum calcium granules and putative nanobacteria: demonstration of a dual inhibition-seeding concept. *PLoS One.* 2009;4(11): e8058. doi: 10.1371/journal.pone.0008058.

44. Wu CY, Young D, Martel J, Young JD. A story told by a single nanoparticle in the body fluid: demonstration of dissolution-precipitation of nanocrystals in a biological system. *Nanomedicine (Lond).* 2015;10(17): 2659-2676.

45. Wu CY, Young L, Young D, Martel J, Young JD. Bions: a family of biomimetic mineralo-organic complexes derived from biological fluids. *PLoS One.* 2013;8(9): e75501. doi: 10.1371/journal.pone.0075501.

46. Young JD, Martel J, Young D, Young A, Hung CM, Young L et al. Characterization of granulations of calcium and apatite in serum as pleomorphic mineralo-protein complexes and as precursors of putative nanobacteria. *PLoS One.* 2009;4(5): e5421. doi: 10.1371/journal.pone.0005421.

47. Young JD, Martel J, Young L, Wu CY, Young A, Young D. Putative nanobacteria represent physiological remnants and culture by-products of normal calcium homeostasis. *PLoS One.* 2009;4(2): e4417. doi: 10.1371/journal.pone.0004417.

48. Yu CF, Huang XB, Chen L, Xu QQ, Hu WG, Wang XF. Effect of nanobacteria on cell damage and crystal retention in renal tubular epithelial cells. *Beijing Da Xue Xue Bao.* 2010;42(4): 436-442.

49. Zhang MJ, Liu SN, Xu G, Guo YN, Fu JN, Zhang DC. Cytotoxicity and apoptosis induced by nanobacteria in human breast cancer cells. *Int J Nanomedicine.* 2014;9:265-271. doi: 10.2147/IJN.S54906.

50. Zhang M, Yang J, Shu J, Fu C, Liu S, Xu G et al. Cytotoxicity induced by nanobacteria and nanohydroxyapatites in human choriocarcinoma cells. *Nanoscale Res Lett.* 2014;9(1): 616. doi: 10.1186/1556-276X-9-616.

Authors:

Dr. Anton G. Kutikhin, MD, Junior Researcher, Laboratory for Genomic Medicine, Division of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Acknowledgements: There was no funding for this article.

Корреспонденцию адресовать:

Кутихин Антон Геннадьевич,
6, ул. Сосновый бульвар, г. Кемерово, 650002,
Российская Федерация,
Тел.: +7(960)9077067, факс +7(3842)644156,
E-mail: antonkutikhin@gmail.com

Corresponding author:

Dr. Anton G. Kutikhin,
Sosnovy Boulevard 6, Kemerovo, 650002, Russian
Federation
E-mail: antonkutikhin@gmail.com

СОВРЕМЕННЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ В ХИМИКО– ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ РАСТЕНИЯ *GARCINIA MANGOSTANA L.*

КУЛЬПИН П.В.¹, ФЕДОРОВА Ю.С.²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга», г. Томск, Россия

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия

REVIEW ARTICLE

CONTEMPORARY PERSPECTIVES IN STUDYING THE BIOACTIVE COMPOUNDS OF *GARCINIA MANGOSTANA L.*

PAVEL V. KUL'PIN¹, YULIYA S. FEDOROVA²

¹*E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine (3, Prospekt Lenina, Tomsk, 634028), Tomsk, Russian Federation*

²*Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Tomsk, Russian Federation*

Резюме

В данном литературном обзоре рассмотрено современное мировое состояние исследований состава основных групп биологически активных веществ (БАВ) растения *Garcinia mangostana L.* (мангустин, мангостан).

Приведены данные по выделению и идентификации БАВ *Garcinia mangostana L.* (флавоноиды и их аналоги, ксантоны, терпеноиды, органические кислоты, витамины), методами ЯМР, ВЭЖХ, ESI-MS.

Обобщены литературные данные по фармакологическому действию ксантонов *Garcinia mangostana L.*

Показана актуальность изучения состава БАВ и фармакологической активности данных растений, а также необходимость разработки новых технологических способов получения препаратов из перикарпия плодов *Garcinia mangostana L.* и перспективы их применения в медицине и фармации.

Область применения:

Медицина, фармация, фармакология, фармацевтическая технология, фармацевтическая химия.

Ключевые слова: мангустин, *Garcinia mangostana L.*, ксантоны.

Abstract

Here we review the recent research on bioactive compounds of *Garcinia mangostana L.* (mangosteen). We first consider isolation and identification of bioactive compounds (flavonoids, xanthenes, terpenoids, organic acids, vitamins) by nuclear magnetic resonance spectroscopy, high performance liquid chromatography, and

electrospray ionisation mass spectrometry. We then describe pharmacological action of mangosteen xanthenes. We finally discuss the novel techniques of obtaining drugs from *Garcinia mangostana L.* and prospects of their medical use.

Keywords: mangosteen, *Garcinia mangostana L.*, xanthenes

◀ English

Введение

Мангустин (*Garcinia mangostana L.*) – назван по имени Л. Гарсена (1683-1751), французского врача и натуралиста. Это уникальный фрукт, который сочетает в себе биологически активные вещества (БАВ) различной химической природы. Место происхождения мангустинов неизвестно, однако считают, что это острова Индонезии, в то же время, дикорастущие деревья встречаются в лесах Малайзии [14]. Выращивают мангустин в Таиланде, на Филиппинах, в Индонезии, Малайзии, Мьянме, Шри-Ланке, Гондурасе [18].

Главное богатство мангустина – ксантоны, которые являются мощными природными антиоксидантами. Именно содержание большого числа ксантонов предопределяет дальнейшее использование мангустина в медицине и прежде всего, в онкологии и кардиологии.

Можно сказать, что, на сегодняшний день растение *Garcinia mangostana L.* малоизучено, но у ученых всего мира интерес к данному фрукту возрастает.

Морфологическая характеристика растения *Garcinia mangostana L.*

Garcinia mangostana L. (Мангостановое дерево), семейство: *Clusiaceae* (клузиевые), синонимы: гарциния, мангостан, мангустин, мангкут, хенбера, ганбури, мангостин. Очень медленно растущее вечнозеленое растение с пирамидальной кроной. В высоту достигает 6-25 м, кора темно-коричневая или практически черная, чешуйчатая. Во внутренней стороне коры содержится ярко-желтый смолистый латекс (*Gummi-resina*). Листья длиной 9-25 см, имеют эллиптическую форму, тонкие, кожистые, темно-зеленого цвета, слегка блестящие, листорасположение супротивное. Цветки состоят из четырех овальных мясистых лепестка, собраны в группы (по 3-9 штук) и расположены на концах веток. Плод – ягода, весом от 80 г. до 200 г., круглой формы, гладкая, красно-лилового цвета, внутри плода содержится от 4 до 8 долек белой сочной мякоти. Околоплодник (перикарпий) плода *Garcinia mangostana L.* (мангостин) включает экзокарпий, представленный тонкой, твердой кожцей, толстый слой мезокарпия и вязкий, муссоподобный эндокарпий. Около 30% массы плода состоит из съедобной мякоти или присемянника, а остальная часть представляет со-

бой вязкий горький околоплодник. Каждый плод *Garcinia mangostana L.* содержит от 2 до 3 хорошо развитых семян [27].

По данным Morton J. F., изначально мангостановые деревья культивировались с 1800 г. на Цейлоне, а с 1881 г. – в Индии. Затем, с 1855 г. мангустин выращивался в оранжереях Англии. В период с 1850 г. по 1860 г. данные растения были завезены в Тринидад из Королевского ботанического сада в Кью (Англия), первое плодоношение было отмечено в 1875 г. В 1903 г. мангустин получил широкое распространение в зоне Панамского канала и Пуэрто-Рико. Сельское хозяйство Соединенных Штатов Америки приступило к культивированию мангостановых деревьев с 1906 г. Наиболее крупные посадки мангустинов отмечены в Таиланде. С 1970-х годов их культивируют в южном Вьетнаме, Кампучии, Бирме, Сингапуре и Малайе. [28].

Отмечены и неудачные попытки культивирования мангостановых деревьев. Например, на Гавайях данные растения не смогли хорошо акклиматизироваться и в настоящее время встречаются достаточно редко. Крайне неблагоприятными для мангустинов оказались почва и климат Флориды и Калифорнии [27].

Основные типы биологически активных веществ растения *Garcinia mangostana L.*

Плод *Garcinia mangostana L.* содержит до 15% полисахаридов, аскорбиновую кислоту (2,0 мг), тиамин (0,03 мг), микро- и макроэлементы: марганец (0,2 мг), калий (0,23 мг) кальций (8,0 мг), железо (0,8 мг) и фосфор (12,0 мг). Фитин (органическое фосфорное соединение) составляет до 0,68% сухой массы плода мангустина [18].

Перикарпий, в отличие от мякоти плода, содержит антиоксиданты – ксантоны мангостина, их производные *garcinones* и дубильные вещества [2, 9, 41].

Ксантоны, содержащиеся в плодах *Garcinia mangostana L.*, обладают противовоспалительным, противосудорожным, противоопухолевым, противоаллергическим и антитромбоцитарным свойствами [12,15,20,21,24].

В природе ксантоны не имеют широкого распространения. Например, в известном лекарственном растении Алоэ Вера (*Aloe vera L.*) содержится только один тип ксантонов, БАВ зверобоя (*Hypericum L.*) и копеечника альпийского (*Hedysarum alpinum L.*) включают два вида

ксантонов [10]. Золотой ус (*Callisia fragrans*) - 3 ксантона [5], и лишь плод *Garcinia Mangostana* L. – более 50 типов ксантонов (из 210 известных): мангостин, α -мангостин, β -мангостин, γ -мангостин, мангостенон, мангостинон, мангостинон А, мангостинон В, мангостанол, мангостанин, маклуриин, гарцинон А, гарцинон В, гарцинон С, гарцинон D, гарцинон Е, гарцимангосон А, гарцимангосон В, гарцимангосон С, 1-изомангостин, 3-изомангостин, 1-изомангостин гидрат, 3-изомангостин гидрат, гартанин, калабаксантон, диметилкалабаксантон, норатриол, товопхилин, товопхилин А, товопхилин В, трапезифоликсантон, BR-ксантон А, BR-ксантон В и др. [9, 11, 16, 46].

В перикарпии плодов *Garcinia mangostana* L. содержится до 15% катехинов – природных антиоксидантов, обладающих высокой биологической активностью [44].

Методы выделения и идентификации биологически активных веществ из растения *Garcinia mangostana* L.

Для выделения БАВ из растения *Garcinia mangostana* L. в настоящее время используют различные хроматографические методы [1, 2, 4, 9].

Олигомерные проантоцианидины были выделены из этанольного экстракта околоцветника *Garcinia mangostana* L. методом ЖКХ на сорбенте Sephadex LH-20, а затем идентифицированы с помощью 13С-ЯМР [14].

Методом центробежной распределительной хроматографии из перикарпия данного растения выделены ксантоны α -mangostin и γ -mangostin [27].

С помощью высокоскоростной противоточной хроматографии с использованием двухфазной системы растворителей (эфир-этилацетат/метанол-вода (0.8:0.8/1:0.6)) из неочищенного этанольного экстракта плода *Garcinia mangostana* L. выделены α -mangostin и γ -mangostin с чистотой 98,5% [13].

Помимо хроматографических методов, для выделения БАВ из растения мангустин используются различные способы экстракции.

Ксантон α -mangostin из перикарпия мангустина в промышленности извлекают методом ультразвуковой экстракции (этанол 67,8%; ультразвуковое время экстракции 85,9 мин.), выход данного БАВ составляет 5,53% [44].

Ряд ксантонов (α -mangostin, β -mangostin, 8-desoxygartanin, gartanin, 3-mangostin, и 9-hydroxycalabaxanthone) извлечен из перикар-

пия *Garcinia mangostana* L. смесью растворителей ацетон/вода (80:20) [39].

Идентификация БАВ из растения мангустин современными хроматографическими и спектральными методами анализа приведена в **таблице 1**.

Таким образом, по данным отечественной и зарубежной литературы, основной группой БАВ в плодах растения *Garcinia mangostana* L. являются ксантоны и их аналоги.

Применение растения *Garcinia mangostana* L.

Различные части растения *Garcinia mangostana* L. нашли широкое применение в аюрведической медицине, поскольку обладают огромным многообразием БАВ. Например, в Китае и Калькутте сушеный и нарезанный перикарпий мангустина издавна употребляют для лечения дизентерии. Мазь на его основе применяют для лечения экземы. Отвары коры мангустина используют для лечения цистита, уретрита, гонореи и в качестве кровоостанавливающего средства [21].

Известно использование филиппинцами водных настоев перикарпия данного растения для лечения лихорадки, а экстракта из коры, называемого «амибиазин» – в качестве средства от амёбной дизентерии [25]. В настоящее время появилась возможность использования сока плодов мангустина [47].

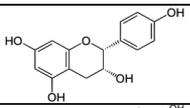
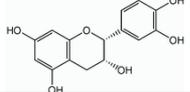
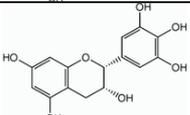
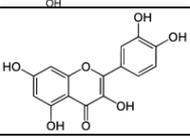
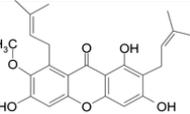
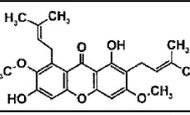
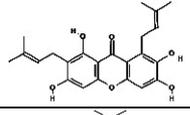
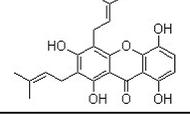
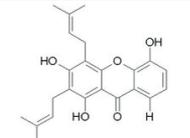
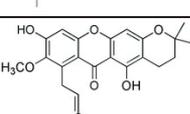
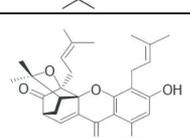
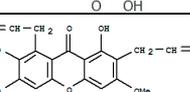
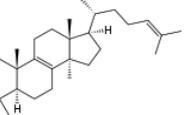
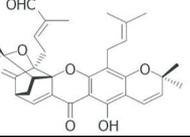
Из незрелых плодов мангустина выделяют ксантоны мангостин-е, β -мангостин, нормангостин, 8-дизоксигартанин, 6-ди-О-глюкозид и гартанин, комплекс которых обладает седативным действием и применяется для терапии расстройств центральной нервной системы [28]. Полигидроксиксантоновые производные, полученные из перикарпия плодов *Garcinia mangostana* L. используются для лечения гипотонии [28].

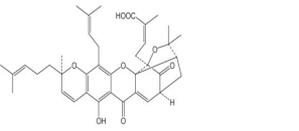
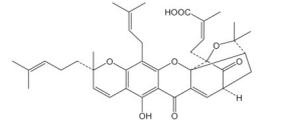
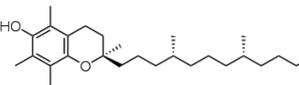
Полисахариды, содержащиеся в перикарпии плодов *Garcinia mangostana* L., являются сильными природными противомикробными и противовирусными средствами, также они обладают противоопухолевым действием, играют важную роль в нормализации уровня холестерина, сохранении эластичности кровеносных сосудов [31].

Исследования Департамента Медицины Королевского Госпиталя (Австралия, 1995 г.) показали, что вещества, содержащиеся в плоде *Garcinia mangostana* L., эффективно помогают при лечении атеросклероза и заболеваний вирусного и инфекционного характера [43].

Таблица 1. Идентификация биологически активных веществ из растения *Garcinia mangostana* L.

Table 1. Identification of *Garcinia mangostana* L. bioactive compounds

БАВ	ХИМИЧЕСКАЯ ФОРМУЛА	МЕТОД	БИБЛИОГРАФИЧЕСКАЯ ССЫЛКА
Флавоноиды и их аналоги			
афзелехин		ЯМР	14
эпикатехин		ЯМР	14
Эпигалокатехин		ЯМР	14
кверцетин		ВЭЖХ	32
Ксантоны			
α-мангостин		ВЭЖХ ЯМР ESI-MS	39,43 13,37 13
β-мангостин		ВЭЖХ ЯМР	39, 37
γ-мангостин		ВЭЖХ ЯМР ESI-MS	13,27 13 13
гартанин		ВЭЖХ	39
8-дезоксигартанин		ВЭЖХ	39
9-гидроксикалабаксантон		ВЭЖХ ЯМР	39 37
форбезион		ВЭЖХ	19
фусксантон		ЯМР	37
Терпеноиды			
ланостерон		ЯМР	18
Органические кислоты			
Изомореликовая кислота		ВЭЖХ	19

R-гамбоджиковая кислота		ВЭЖХ	19,45
S-гамбоджиковая кислота		ВЭЖХ	19,45
Витамины			
α -токоферол		Хиральная ВЭЖХ	26

Фармацевтической Школой медицинского колледжа Каосунг (Тайвань, 2002 г.) установлено противораковое действие плода *Garcinia mangostana L.*, Кафедрой химии Бангкокского университета (Таиланд, 2003 г.) – противотуберкулезное и противосальмонеллезное действие [19].

Исследователи Интернационального Института Биотехнологии (Япония 2003г.) показали возможность применения выделенных ксантонов и танинов из перикарпия *Garcinia mangostana L.* для лечения лейкемии, рака груди, толстого кишечника и печени [18].

Антибактериальная активность отмечена у α - и γ -mangostins в отношении 49 видов устойчивого золотистого стафилококка и 13 видов энтерококков [15].

В официальной медицине некоторых стран, вероятно, в ближайшее время начнут использовать средства, получаемые из перикарпия *Garcinia mangostana L.* Препарат на основе α *Garcinia mangostana L.* сейчас проходит второй этап клинических испытаний, как средство для лечения лейшманиоза в Таиланде. β *Garcinia mangostana L.* проходит клинические испытания в качестве противоаллергического средства на Филиппинах. ϵ -гарцинон проходит первый этап клинических испытаний в качестве химиотерапевтического средства при гепатоцеллюлярной карциноме. In vitro его активность в отношении некоторых опухолевых клеток оказалась в 6 раз выше, чем активность циклофосфана. В 2013 г. была выявлена активность β -гарцинона в отношении *Mycobacterium tuberculosis L.* [23].

γ *Garcinia mangostana L.* обладает седативным действием и является неизбирательным ингибитором циклооксигеназы. Гартанин и 8 дезоксигартанин в частности, а также суммарный экстракт перикарпия, активны в отношении вируса герпеса, *Variacella zoster*, адено-

вируса, цитомегаловируса и вируса иммунодефицита человека [23].

Отмечено психостимулирующее действие водно-спиртового извлечения перикарпия мангустина, а также его влияние на увеличение долговременной памяти опытных животных [3].

На сегодняшний день единственным лекарственным препаратом из перикарпия *Garcinia mangostana L.* является неогаленовый препарат Amibiasine® (查看留), производства Vietnam Rosa Phytopharma Laboratoires, Вьетнам, применяемый при амёбной дизентерии во Вьетнаме и экспортируемый в Таиланд и другие страны Юго-Восточной Азии, суточная доза данного средства соответствует 150 мг/кг [24, 25].

Основные данные о фармакологическом действии веществ и извлечений, полученных из *Garcinia mangostana L.*, представлены в **таблице 2**.

В настоящее время крупнейшие фармацевтические компании (Eli Lilly & Co., Novartis) исследуют *Garcinia mangostana L.* в качестве источника получения новых лекарственных средств, поэтому значительная часть данных о ходе фармакологических исследований, изучении состава и свойств индивидуальных веществ в мировой практике, недоступна, поскольку представляет собой коммерческую тайну или имеет экономическую ценность.

Технология получения галеновых препаратов из растения *Garcinia mangostana L.*

В основе технологического процесса получения галеновых и новогаленовых препаратов, а также биологически активных добавок широко используется процесс экстрагирования суммы веществ из растительного сырья различными органическими растворителями (этиловый спирт, этиловый эфир, хлороформ и др.) [6, 7].

Таблица 2. Фармакологическое действие ксантонов *Garcinia mangostana L.*

Table 2. Pharmacological effects of *Garcinia mangostana L.* xanthones

НАИМЕНОВАНИЕ ВЕЩЕСТВА	ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ	БИБЛИОГРАФИЧЕСКАЯ ССЫЛКА
α- Мангостин	антигиперлипидемическое; антиоксидантное; противовирусное; противопротозойное; антибактериальное в отношении устойчивых форм золотистого стафилококка; противотуберкулезное; противогрибковое в отношении <i>Epidermophyton floccosum</i> , <i>Alternaria solani</i> , <i>Cunninghamella echinulata</i> ; потенцирует действие ванкомицина, ампициллина и миноциклина; противоопухолевое.	20 21 24 29 30 33 35
β-Мангостин, γ- Мангостин	седативное; противоаллергическое (антагонисты гистаминовых рецепторов); антипиретическое; анальгетическое; противовоспалительное (неизбирательно блокирует ЦОГ); ингибирующая активность в отношении ВИЧ-1-протеазы (протеолитического расщепления).	12 38
Гартанин, с-Мангостин, 1-изомангостин, 3-изомангостин	противовирусное; противовоспалительное; сильное ингибирующее действие в отношении микобактерий туберкулеза; антиоксидантное.	12 21 33 35
ε- гартанон	противоопухолевое.	17
α- гартанон, β- гартанон, γ- гартанон, δ- гартанон	противовоспалительное; антиоксидантное; противоопухолевое.	15 36 42
8-диоксигартанин	противовирусное; противовоспалительное	15

Однако многие БАВ настолько термолабильны, что даже применение легколетучих растворителей (диэтиловый эфир, хлористый метилен) и их отгон в вакууме приводят к осмолению экстрактивных веществ. В этом случае применяют в качестве экстрагентов сжиженные газы: бутан, смесь бутана и пропана, углекислый газ, хладоны и др. Основным недостатком их применения для получения извлечений из перикарпия плодов мангустина является неспособность сжиженных газов извлекать водорастворимые вещества (полисахариды, белки, фенольные соединения и др.), поэтому требуется последующая обработка шрота более полярными растворителями (вода, водно-спиртовые смеси) [6, 8].

Известен способ получения экстракта *Garcinia mangostana L.* из перикарпия путем одноэтапной экстракцией водно-спиртовым раствором (50% водный раствор этанола) с последующим высушиванием в вакууме [48]. Недостатком данного способа получения экстракта из лекарственного растительного сырья является значительная потеря извлекаемых веществ.

Существует метод трехкратного экстрагирования плодов мангустина. Сначала перикарпий плодов *Garcinia mangostana L.* заливают водой и настаивают в течение 2 часов, затем на-

бухшее сырье экстрагируют 80 % этанолом в течение 4 часов. После слива этанольного извлечения остаток сырья заливают водой и нагревают до 85°С в течение 2 часов, а затем все полученные вытяжки объединяют и высушивают в вакууме при 75°С [49]. В результате получения данного сухого экстракта из плодов мангустина происходит существенное разрушение термолабильных БАВ.

К сожалению, на данный момент все промышленные методики выделения индивидуальных веществ из частей *Garcinia mangostana L.*, обладают невысокой эффективностью. В частности, при промышленном получении α мангустина из перикарпия, практический выход конечного продукта, по отношению к теоретически возможному, составляет только 40 % [34].

Таким образом, на основании анализа отечественной и зарубежной литературы по современному состоянию исследований растения *Garcinia mangostana L.* показана актуальность изучения состава БАВ и фармакологической активности данных растений, а также необходимость разработки новых технологических способов получения препаратов из перикарпия плодов *Garcinia mangostana L.* и перспективы их применения в медицине и фармации.●

Литература / References:

1. Grinkevich NI. Medicinal plants: a handbook / NI Grinkevich. Moscow: Higher School. 1991. 148 p. Russian (Гринкевич, Н. И. Лекарственные растения: справочное пособие / Н. И. Гринкевич. М. : Высшая школа. 1991. 148 с.).
2. Elovikova TJ, Kuznetsov PV, Fedorova YuS, Baradakova IV, Kulpin PV. The study of the pericarp *Garcinia Mangostana* L. chemically and chromatographic methods. In: Innovation Convention "Kuzbass: education, science and innovation", Kemerovo, 2013, p. 276-281). Russian (Еловицова Т.Ю., Кузнецов П.В., Федорова Ю.С., Барадакова И.В., Кульпин П.В. Исследование состава перикарпия *Garcinia Mangostana* L. химическими и хроматографическими методами // Инновационный конвент «Кузбасс: образование, наука, инновации», Кемерово, 2013. С. 276-281).
3. Kulpin PV. Research psychotropic extract of pericarp *Garcinia mangostana* L. In: Problems of medicine and biology: materials Mezhrregion. scientific-practical: the materials of reports of conf. young scientists and students from the Intern. participation, dedicated. 60th anniversary of the Kemerovo State Medical Academy. Kemerovo: KemGMA, 2015. p. 184. Russian (Кульпин П.В. Исследование психотропного действия извлечения из перикарпия *Garcinia mangostana* L. // Проблемы медицины и биологии: материалы Межрегион. науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов с междунар. участием, посв. 60-летию Кемеровской государственной медицинской академии. Кемерово: КемГМА, 2015. С. 184).
4. Denisova OA, Glyzin VI, Patudin AV et al. Determination of xanthone glycoside mangiferina some genera *Iris*, *Gentiana*, *Hedysarum*. Pharmaceutical Chemistry Journal. 1980; (14): 76-77. Russian (Денисова О.А., Глызин В. И., Патудин А. В. и др. Определение содержания ксантонового гликозида мангиферина у некоторых родов *Iris*, *Gentiana*, *Hedysarum* // Химико-фармацевтический журнал. 1980. № 14. С. 76-77).
5. Kuvaev VB, Glyzin VI, Glyzina GS et al. Prospects mangiferina searches in the domestic flora. Plant. resources. 1972. 11 (3): 367-371. Russian (Куваев В.Б., Глызин В.И., Глызина Г.С. и др. Перспективы поисков мангиферина в отечественной флоре // Растительные ресурсы. 1972. Т.11, Вып. 3. С. 367-371).
6. Chueshov VI. The technology of biologically active substances. Part 2. FPP Industrial production technology and herbal remedies: studies. manual for schools. Kharkiv: Publishing NUPh, 2002. 96 p. Russian (Чуешов В.И. Технология биологически активных веществ. Ч. 2. Промышленная технология производства ГЛС и фитопрепаратов: учеб. пособие для вузов. Харьков : Издательство НФАУ, 2002. 96 с.).
7. Drug Technology: Proc. for the pharmacy, universities and facts. : Per. RBM. Tikhonov IA, editors. Kharkiv: Publishing NUPh, 2002. 704 p. Russian (Технология лекарств : учеб. для фармац. вузов и фак. : пер. с укр. / под ред. И.А. Тихонова. Харьков : Издательство НФАУ, 2002. 704 с.).
8. Tikhonov VN, Kalinkina GI, Salmikova EN. Medicinal plants and herbal raw materials: Textbook. manual. Dmitruk SE, editors. Tomsk, 2004. Part 2. p. 126-127. Russian (Тихонов В.Н., Калинкина Г. И., Сальникова Е. Н. Лекарственные растения, сырье и фитопрепараты: учеб. пособие / под ред. С. Е. Дмитрук. Томск, 2004. Ч. 2. С. 126-127).
9. Fedorova Yu S, Kulpin PV. Research aqueous alcoholic extract of pericarp *Garcinia mangostana* L. by gas-liquid mass spectrometry. Medicine in Kuzbass. 2015; 14 (4): 76-78. Russian (Федорова Ю.С., Кульпин П.В. Исследование водно-спиртового извлечения перикарпия *Garcinia mangostana* L. методом газожидкостной масс-спектрометрии. // Медицина в Кузбассе. 2015. Т.14, №4. С. 76-78).
10. Fedorova YuS. Comparative phytochemical analysis of biologically active substances of some kind of herbal remedies *Hedysarum*. Herald of the Russian Academy of Natural Sciences (SBV). 2010; (12): 183-186. Russian (Федорова Ю.С. Сравнительный фитохимический анализ биологически активных веществ некоторых фитопрепаратов рода *Hedysarum*. // Вестник Российской Академии естественных наук (ЗСО). 2010. Вып. 12. С. 183-186).
11. Adiputro DL, Khotimah H, Widodo MA, Romdoni R, Sargowo D. Cathecins in ethanolic extracts of *Garcinia mangostana* fruit pericarp and anti-inflammatory effect in atherosclerotic rats. J. Exp. Integr. Med. 2013; 3 (2): 137-140.
12. Chin YW, Jung HA, Chai H, Keller WJ, Kinghorn AD. Xanthenes with quinone reductase-inducing activity from the fruits of *Garcinia mangostana* (Mangosteen). Phytochemistry. 2008; 69: 754-758.
13. Fang L, Liu Y, Zhuang H, Liu W, Wang X, Huang L. Combined microwave-assisted extraction and high-speed counter-current chromatography for separation and purification of xanthenes from *Garcinia mangostana*. J. of Chromatography B. 2011; 879: 3023-3027.
14. Fu C, Lou Ye, Chia FP, Juan D. Botanical extracts as anti-aging preparations for the skin: a systematic review. Department of Chemistry, National University of Singapore. 2012; 30 (9): 1229-1234.
15. Gopalakrishnan, G, Banumathi B, Suresh G. Evaluation of the antifungal activity of natural xanthenes from the fruits of *Garcinia mangostana* and their synthetic derivatives. J. Nat. Prod. 1997; 60: 519-524.
16. Gopalakrishnan, G., Balaganesan, B.. Two novel xanthenes from *Garcinia mangostana*. Fitoterapia. 2000; 71: 607-609.
17. Ho CK, Huang YL, Chen CC. Garcinone E a xanthone derivative has potent cytotoxic effect against the hepatocellular carcinoma cell lines. Planta Med. 2002; 68: 975-979.
18. Klaiklay S, Sukpondma Y, Rukachaisirikul V, Phongpaichit S. Friedolanostanes and xanthenes from the twigs of *Garcinia hombroniana*. Phytochemistry. 2013; 85: 161-166.
19. Li SL, Song JZ, Han QB, Qiao CF, Xu HX. Improved high-performance liquid chromatographic method for simultaneous determination of 12 cytotoxic caged xanthenes in gamboges, a potential anticancer resin from *Garcinia hanburyi*. Biomed Chromatogr. 2008; 22 (6): 637-644.
20. Mahabusarakam W, Kuaha K, Wilairat P, Taylor WC. Prenylated xanthenes as potential antiplasmodial substances. Planta Med. 2006; 72: 912-916.
21. Mahabusarakam W, Wiriyachitra P, Phongpaichit S. Antimicrobial activities of chemical constituents from *G. mangostana* Linn. J. Sci. Soc. Thailand. 1986; 12: 239-242.
22. Mahabusarakam W, Proudfoot J, Taylor W, Croft K. Inhibition of lipoprotein oxidation by prenylated xanthenes derived from mangostin. Free Radic. 2000; 33: 643-659.
23. Mahabusarakam W, Wiriyachitra P, Taylor W. Chemical constituents of *Garcinia mangostana*. J. Nat. Prod. 1987; 50: 474-478.
24. Matsumoto K, Akao Y, Yi H, Ohguchi K, Ito T, Tanaka T et al. Preferential target is mitochondria in a-mangostinin-induced apoptosis in human leukemia HL60 cells. Bioorg. Med. Chem. 2004; 12: 5799-5806.
25. Matsumoto K, Akao Y, Ohguchi K, Ito T, Tanaka T, Iinuma M et al. Xanthenes induce cell-cycle arrest and apoptosis in human colon cancer DLD-1 cells. Bioorg. Med. Chem. 2005; 13: 6064-6069.
26. Mazzini F, Betti M, Netscher T, Galli F, Salvadori P. Configuration of the vitamin E analogue garcinoic acid extracted from *Garcinia Kola* seeds. Chirality. 2009; 21 (5): 519-524.
27. Michel T, Destandau E, Fougère L, Elfakir C. New «hyphenated» CPC-HPLC-DAD-MS strategy for simultaneous isolation, analysis and identification of phytochemicals: application to xanthenes from *Garcinia mangostana*. Anal Bioanal Chem. 2012; 404 (10): 2963-2972.

28. Morton JF. Fruits of warm climates. Creative Resource Systems Inc. Miami, USA, 1987. p. 301–304.
29. Nabandith V, Suzui M, Morioka T, Kaneshiro T, Kinjo T, Matsumoto K et al. Inhibitory effects of crude a-mangostin a xanthone derivative on two different categories of colon preneoplastic lesions induced by 1, 2-dimethylhydrazine in the rat. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2004; (5): 433-438.
30. Nakagawa Y, Iinuma M, Naoe T, Nozawa Y, Akao Y. Characterized mechanism of a-mangostin-induced cell death: Caspase-independent apoptosis with release of endonuclease-G from mitochondria and increased miRNA-143 expression in human colorectal cancer DLD-1 cells. *Bioorg. Med. Chem.* 2007; 15: 5620–5628.
31. Obolskiy D, Pischel I, Siriwatanametanon N, Heinrich M. *Garcinia mangostana L.* (mangosteen) A phytochemical and pharmacological review. *Phytotherapy Research.* 2009; 23 (8): 1047-1065.
32. Okoko T, Ere D. Some bioactive potentials of two biflavonols isolated from *Garcinia kola* on cadmium-induced alterations of raw U937 cells and U937-derived macrophages. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine.* 2013; 6 (1): 43-48.
33. Rassameemasuang S, Sirikulsathean A, Amornchat C, Hirunrat K, Rojanapanthu P, Gritsanapan W. Effects of herbal mouthwash containing the pericarp extract of *Garcinia mangostana L.* on halitosis, plaque and papillary bleeding index. *J. Int. Acad. Periodontol.* 2007; (9): 19-25.
34. Song Y. Chemical constituents and biological activities of *Garcinia mangostana* and Piper betle Master's thesis. Universiti Putra Malaysia, 2012. 22 p.
35. Suksamram S, Suwannapoch N, Phakhodee W, Thanuhiranlert J, Ratananukul P, Chimnoi N. et al. Antimycobacterial activity of prenylated xanthenes from the fruits of *Garcinia mangostana*. *Chem. Pharm. Bull.* 2003; 51: 857-859.
36. Suksamram S, Komutiban O, Ratananukul P, Chimnoi N, Lartpommattulee N, Suksamram A. Cytotoxic prenylated xanthenes from the young fruit of *Garcinia mangostana*. *Chem. Pharm. Bull.* 2006; 54: 301-305.
37. Trisuwan K, Ritthiwigrom T. Benzophenone and xanthone derivatives from the inflorescences of *Garcinia cowa*. *Arch. Pharm. Res.* 2012; 35 (10): 1733-1738.
38. Vlietinck A, Bruyne T, Apers S, Pieters L. Plant-derived leading compounds for chemotherapy of human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Planta Med.* 1998; 64: 97-109.
39. Walker B. HPLC analysis of selected xanthenes in mangosteen fruit. Department of Chemistry, Weber State University, Ogden, Utah 84403-2503, USA. *Oncol. J. Soc Integr. Summer.* 2006; 4(3): 130-134.
40. Pulan W, Mahdi J, Berna E. Formulation and Penetration Study of Liposome Gel Xanthone of Extract Mangosteen Pericarp (*Garcinia mangostana L.*). *International J. of Pharmaceutical Sciences Review & Resear.* 2014; 27: 2.
41. Yamakuni T, Aoki K, Nakatani K, Kondo N, Oku H, Ishiguro K, Ohizumi Y. Garcinone B reduces prostaglandin E2 release and NF-kappaB-mediated transcription in C6 rat glioma cells. *Neurosci. Lett.* 2006; 394: 206-210.
42. Yodhnu S, Sirikatitham A, Wattanapiromsakul C. Validation of LC for the determination of alpha-mangostin in mangosteen peel extract: a tool for quality assessment of *Garcinia mangostana L.* *J. Chromatogr. Sci.* 2009; 47 (3): 185-189.
43. Zhao Y, Tang Q, Jin DM, Wang X, Zhang LX. Optimize technique of extracting alpha-mangostin from pericarp of *Garcinia mangostana* by supersonic wave using central composite design-response surface methodology. College of Chinese Medicinal Materials, Jilin Agricultural University, Changchun. 2012; 35 (6): 973-977.
44. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. Content determination of two isomers contained in *Garcinia hanburyi* by HPLC. Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China. 2012; 37 (21), p. 3268-3270.
45. Zhou X, He L, Wu X, Zhong Y, Zhang J, Wang Y et al. Two new xanthenes from the pericarp of *Garcinia mangostana*. *Nat Prod Res.* 2015; 29 (1): 19-23.
46. Patent US № 2336887. Gerriti Aaron R. Gordon A. Morton, Morton, Joseph K. Nutraceutical composition and method of its obtaining. 2008.
47. Patent US 20060088643. Kenneth Fugal, Trent McCausland, Xiaolan Kou, William Keller. Nutraceutical composition containing mangosteen pericarp extract. 2006.
48. Patent US20060292255. Alex Moffett. Pharmaceutical and therapeutic compositions derived from *Garcinia mangostana L* plant. 2006.

Authors:

Dr. Pavel V. Kul'pin, MD, Junior Researcher, E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk, Russian Federation

Contribution: wrote the manuscript.

Dr. Yuliya S. Fedorova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation. Contribution: conceived and wrote the manuscript.

Acknowledgements: There was no funding for this article.

Корреспонденцию адресовать:

Федорова Юлия Сергеевна,
22а, ул. Ворошилова, г. Кемерово, 650056,
Тел.: +7(384-2)35-89-16,
E-mail: fedorova_yuliya_sergeevna@mail.ru

Corresponding author:

Dr. Yuliya S. Fedorova,
Voroshilova Street 22a, Kemerovo, 650056, Russian Federation
E-mail: fedorova_yuliya_sergeevna@mail.ru

ДЕРМАЛЬНЫЙ СИНУС, ОСЛОЖНИВШИЙСЯ ВТОРИЧНЫМ ГНОЙНЫМ МЕНИНГИТОМ

ИВОЙЛОВА О.В.¹, БОНДАРЕНКО Т.Е.², КОВАЛЬКОВ К.А.³, ЛИХТЕНВАЛЬД А.С.², ТАРАБРИН В.И.³,
СЕЛИВЕРСТОВ А.В.³, ЯКИМЕНКО Н.А.²

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Кемерово, Россия

²МБУЗ «Городская инфекционная клиническая больница № 8», г. Кемерово, Россия

³МАУЗ «Детская клиническая больница № 5», г. Кемерово, Россия

CASE REPORT

DERMAL SINUS COMPLICATED BY BACTERIAL MENINGITIS

OLGA V. IVOYLOVA¹, TATIANA E. BONDARENKO², KONSTANTIN A. KOVAL'KOV³, ANNA S. LICHTENWALD²,
VLADIMIR I. TARABRIN³, ALEXANDR V. SELIVERSTOV³, NATALIA A. YAKIMENKO²

¹Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056),
Kemerovo, Russia

²Infectious Diseases Hospital № 8 (43b, Volgogradskaya Street, Kemerovo, 650036),
Kemerovo, Russia

³Children's Multidisciplinary Hospital № 5 (21, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056),
Kemerovo, Russia

Резюме

Врожденная патология спинномозгового канала – редкая патология, которая может не проявлять себя клинически на протяжении довольно длительного времени. Существование таких аномалий строения, как дермальный синус и дермоидная киста пояснично-крестцовой локализации, опасно развитием грозных осложнений – вторичного гнойного менингита, абсцесса и эмпиемы спинного мозга. В работе представлен редкий случай вторичного гнойного менингита, развившегося в результате нагноения дермального синуса и дермоидной кисты спинномозгового канала у ребенка 2 лет 10 месяцев. Описаны этапы оказания медицинской помощи, приведены данные объективного и лабораторного обследования,

результаты оперативного лечения. Особенностью описанного случая были длительное бессимптомное существование порока развития спинномозгового канала, отсутствие кожных маркеров в виде гипертрихоза и изменения цвета кожи. Подчеркнута необходимость формирования настороженности у медицинского персонала и родителей детей, рожденных с признаками патологии формирования спинномозгового канала, в отношении риска инфицирования патологических образований и формирования гнойно-воспалительных осложнений со стороны центральной нервной системы.

Ключевые слова: вторичный гнойный менингит, дермальный синус, дермоидная киста спинномозгового канала.

Abstract

Congenital malformation of the spinal canal is a rare disorder which may not cause a clinical event for a long time. Dermal sinus and dermoid cyst located in the lumbosacral area are dangerous due to the possible complications such as bacterial meningitis, spinal cord abscess and empyema.

Here we present a case report of a 2 year 10 month old child with bacterial meningitis developed due to the suppuration of dermal sinus and spinal dermoid cyst. We provided details of a physical and laboratory examination, medical treatment and surgery. We report this case as unique due to a long asymptomatic malformation of the spinal canal and

◀ English

lack of hypertrichosis or skin color changes. We emphasize the necessity of spreading awareness among medical staff and parents of children born with a congenital malformation of the spinal canal

about the risk of infections and further neurological complications.

Keywords: bacterial meningitis, dermal cyst, spinal dermoid cyst.

Острые нейроинфекции у детей – актуальная проблема здравоохранения. Частота тяжелого течения, скорость развития патологического процесса, риск летального исхода и остаточных явлений после перенесенной инфекции требуют от лечащего врача своевременности принятия решений, четкого выполнения диагностических и лечебных алгоритмов. Чаще у детей развиваются первичные серозные менингиты, причиной которых является вирусная инфекция центральной нервной системы. В структуре первичных гнойных менингитов у детей преобладают менингококковая, гемофильная, стрептококковая инфекции. Вторичные гнойные менингиты – редкая нозологическая форма для детского возраста. Причиной вторичных гнойных менингитов чаще являются бактериальные заболевания ЛОР-органов, стоматологические заболевания, сепсис [1]. Трудность дифференциального диагноза первичных и вторичных гнойных менингитов связана, прежде всего, с общностью клинических проявлений и ликворологических изменений, длительностью бактериологического исследования. Распространенность и заболеваемость бактериальными гнойными менингитами сложно оценить, так как предметному учету подлежат лишь менингококковая и гемофильная инфекции. По данным Роспотребнадзора, уровень заболеваемости бактериальными гнойными менингитами многие годы сохраняется на уровне 5-10 случаев на 100 тысяч населения в зависимости от региона [2].

Врожденные аномалии развития спинномозгового канала – редкая патология, которая регистрируется в 2,6 случаев на 1000 рожденных [3]. Причиной врожденных аномалий центральной нервной системы являются наследственные и экзогенные факторы (токсическое воздействие на развивающийся плод, инфекционные заболевания на фоне беременности и их сочетания).

Дермоидная киста представляет собой полостное образование, содержащее слущенный эпителий, кожный жир, волосы. Дермальный синус – ход, выстланный эпителием, который начинается от кожи и может заканчиваться на

разных уровнях, в том числе в спинномозговом канале. Зачастую вокруг устья дермального синуса может быть повышенное оволосение, изменение цвета кожи. Около 60% дермальных синусов осложняется развитием абсцессов спинного мозга или восходящими вторичными менингитами [4]. Чаще всего дермоидная киста и дермальный синус локализируются в пояснично-крестцовой зоне [5]. Клиническая манифестация дизрафий возможна в любом возрасте. Неврологическая симптоматика разнообразна – от минимальных дефицитов до тяжелого болевого синдрома и нарушения функции тазовых органов. При наличии фистулы возможно распространение воспалительно-инфекционного процесса по ней, как по проводнику. Возможно формирование асептических менингитов и абсцессов спинного мозга в результате химического и физического воздействия содержимого дермоидной кисты. Для верификации диагноза необходимо применение методов визуализации. Лечение оперативное, объем вмешательства устанавливается индивидуально. Проведение люмбальной пункции сопряжено с риском прорыва абсцесса или кисты, однако отсутствие гноя не исключает существование воспалительного очага [6].

В данной статье мы приводим клинический случай редкого и тяжелого осложнения дермального синуса – вторичного гнойного менингита.

Ребенок С., возраст 2 года и 10 месяцев, мальчик. Госпитализирован в городскую инфекционную клиническую больницу №8 г. Кемерово 30.09.2015 г. с предварительным диагнозом «Лакунарная ангина». При поступлении родители предъявляли жалобы на повышение температуры тела до 38,5°C, боль в глотке. За сутки до начала болезни отметили выделение гноя из врожденного эпителиально-копчикового хода, ребенок был осмотрен хирургом, назначено местное лечение – повязки с димексидом.

Анамнез жизни: ребенок от первой беременности, протекавшей без осложнений. Роды в сроке 40 недель путем кесарева сечения, оценка по шкале Апгар 9 баллов. С рождения у ребенка отмечен эпителиально-копчиковый ход.

Изменения кожи вокруг хода не было, дополнительного обследования по поводу данного состояния не проводилось. Находился на диспансерном наблюдении у невролога по поводу последствий перинатального поражения ЦНС, с возраста 1 года отмечена задержка психоречевого развития. Ребенок перенес несколько эпизодов острой респираторной инфекции, острую кишечную инфекцию, вызванную лактозанегативной кишечной палочкой, острую кишечную инфекцию, вызванную энтеробактером, иерсиниоз, ротавирусный гастроэнтерит, внебольничную пневмонию, лямблиоз. Мальчик в течение двух месяцев посещал детское дошкольное образовательное учреждение. Вакцинация – по национальному календарю профилактических прививок. В течение двух недель отмечался дискомфорт и болезненные ощущения в поясничной области.

При поступлении выявлены тонзиллярный синдром и лимфаденопатия. Установлен предварительный диагноз «Лакунарная ангина». При лабораторном обследовании отмечен выраженный лейкоцитоз (до $28,2 \cdot 10^9/\text{л}$), резко увеличено количество сегментоядерных нейтрофилов (89%), ускорение скорости оседания эритроцитов (до 42 мм/ч), признаки анемии (снижение уровня гемоглобина до 101 г/л), высокий уровень С-реактивного белка (115 мг/л). Назначена комбинированная антибактериальная терапия - ампициллин/сульбактам 1,0 трехкратно в сутки, десенсибилизирующая терапия цетиризином - 5 капель дважды в сутки. На вторые сутки госпитализации (3-й день болезни) развился менингеальный синдром – появилась цефалгия, ребенок занял вынужденное положение в постели (менингеальная поза), сохранялась лихорадка до фебрильных цифр. При осмотре выявлена ригидность затылочных мышц на 4 см. Учитывая наличие выраженного лихорадочно-интоксикационного, менингеального, тонзиллярного синдромов, в круг дифференциального диагноза включены гнойный менингит и сепсис. Из эпителиально-копчикового хода сохранялось гнойное отделяемое. Учитывая тяжесть состояния, ребенок переведен в отделение интенсивной терапии. Проведена коррекция антибактериальной терапии – начато введение ванкомицина по 200,0 4 раза в сутки, прекращено введение ампициллина и сульбактама. При обследовании установлена ангиопатия сетчатки обоих глаз по смешанному типу; резидуальное органическое поражение ЦНС с тем-

повой задержкой психоречевого развития. При ультразвуковом исследовании крестцово-копчиковой зоны выявлено образование пониженной эхогенности с ровными нечеткими контурами, размером 10,0x7,5x10,0 мм (предположительно – гной), свищевой ход. На третьи сутки госпитализации температура тела оставалась на уровне фебрильных цифр, сохранялся менингеальный синдром. При проведении спинномозговой пункции получен мутный ликвор с содержанием белка до 0,132 г/л, сахара - 0, хлоридов - 101 ммоль/л, количество сегментоядерных нейтрофилов не поддается счету. В общем анализе крови сохранялась общевоспалительная реакция в виде лейкоцитоза, сдвига лейкоцитарной формулы влево и ускорения скорости оседания эритроцитов, анемии. Противомикробная терапия была усилена меропенемом 800 мг трижды в сутки, флуконазолом 100 мг однократно. Ребенок находился в медикаментозной седации, негативно реагировал на осмотр, в постели находился в вынужденном положении – с запрокинутой головой и приведенными к животу ногами, сохранялось повышение температуры тела до фебрильных цифр, из копчиково-эпителиального хода продолжалось истечение гнойного отделяемого. Применялись антипиретики при повышении температуры тела выше 38,5°C. На пятые сутки пребывания проведена магнитно-резонансная томография с контрастированием, выявлена киста Тарлова, дермоидный синус (в крестцовом канале на уровне тел S1-S3 - арахноидальная киста размерами 33x12x17 мм с четкими контурами и тонкой стенкой, содержимое кисты имеет однородный повышенный на T2, пониженный на T1 и T1 fatsat взвешенных изображений МР-сигнала. После введения парамагнитного контрастного препарата отмечено контрастирование стенок кисты. В нижних отделах крестцового канала определялся ход, выходящий на поверхность. Деструктивных изменений со стороны костей таза и крестца не выявлено). После проведения консилиума пациент переведен в отделение нейрохирургии МБУЗ «Детская клиническая больница № 5», г. Кемерово. Весь период госпитализации в инфекционном стационаре проводилась дезинтоксикационная терапия глюкозо-солевыми растворами, применялись нестероидные противовоспалительные препараты при лихорадке.

На этапе оказания медицинской помощи в условиях многопрофильной больницы выдвиг-

нуто предположение о развитии инфицирования дермального синуса крестцового отдела позвоночника. На 6-е сутки от начала заболевания принято решение о проведении ламинотомии, иссечении дермального синуса, ревизии субдурального пространства. В качестве предоперационной подготовки пациенту вводили препараты крови с целью коррекции гипопротемии и анемии. В ходе операции обнаружено: *Spina bifida* от уровня L4 и ниже, свищевой ход диаметром 0,5 см, уходящий в спинномозговой канал, заканчивающийся кистозной полостью размером 3,5*1,2*1,5 см, содержащей творожистое содержимое с признаками нагноения и включениями в виде волос. Киста расценена как дермоидная. Вокруг кисты распластан рубцово измененный конский хвост. После вскрытия твердой мозговой оболочки дренирована субдуральная эмпиема на уровне L4. Проведена ревизия спинномозгового канала, установлен дренирующий катетер, послеоперационная рана ушита послойно, к апоневрозу подведен выпускник. В качестве антибактериальной терапии назначен цефтазидим 150 мг/кг/сут. Послеоперационный период протекал на фоне лихорадки, болевого синдрома в поясничной области, гипопротемии до 49 г/л. На вторые сутки спинномозговой канал промыт 5 мл физиологического раствора, удален дренаж и резиновый выпускник.

На 8-е сутки заболевания из ликвора и отделяемого ран выделена культура *Esherichia coli*, устойчивая к ампициллину и амоксициллину/клавулонату, чувствительная к имипинему, цефотаксиму, цефтазидиму, гентамицину, амикацину, нетилмицину. Послеоперационный период протекал тяжело – на фоне длительного субфебрилитета, течения вторичного гнойного менингита. Постепенно купированы воспалительные изменения в общем анализе крови, санированы послеоперационная рана и ликвор. На 18-й день болезни (12-е сутки послеоперационного периода) сняты швы, заживление раны первичным натяжением. Менингеальный синдром и воспалительные изменения в ликворе регрессировали на 4-й неделе заболевания.

Ребенок выписан на 36-й день болезни с явлениями задержки психоречевого развития, имевшимися до начала болезни, без очаговой неврологической симптоматики.

Таким образом, данный клинический случай демонстрирует сочетание редкой врожден-

ной патологии в виде дизрафии с формированием дермоидной кисты и дермального синуса, осложнившийся вторичным гнойным менингитом. Трудность диагностики данного случая связана с отсутствием верификации порока развития позвоночного столба и спинного мозга вплоть до формирования гнойных осложнений: кожные знаки (гипертрихоз, изменение цвета кожи) отсутствовали, в течение 2 лет и 10 месяцев не было явных клинических проявлений. Первым признаком воспаления в дермоидной кисте и дермальном синусе был болевой синдром в поясничной области, который отмечали родители ребенка за 2 недели до обращения за медицинской помощью по поводу лихорадочного состояния. Уточнению диагноза способствовало установление причинно-следственной связи между началом отделения гноя из эпителиального хода и формированием лихорадочной реакции. Представленный клинический случай подтверждает диагностическую значимость и целесообразность проведения ультразвукового исследования при наличии у ребенка врожденного эпителиального хода. Для детей раннего возраста данный метод диагностики предпочтителен, т.к. обладает рядом преимуществ – прост в исполнении, не требует седации пациента (как проведение многослойной компьютерной томографии (МСКТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ), дает хорошую визуализацию зоны исследования из-за высокой гидратации тканей в детском возрасте, является относительно дешевым. В случае выявления порока развития позвоночного столба и спинномозгового канала, любые выделения из свища должны расцениваться как потенциальная угроза развития гнойно-септических осложнений и требовать безотлагательного проведения дополнительного исследования (УЗИ, МРТ). Важен мультидисциплинарный командный подход в ведении пациента, преимущество в оказании медицинской помощи. Родители ребенка с врожденной аномалией позвоночного столба и спинного мозга должны быть информированы о вариантах течения данной патологии, осведомлены о возможных осложнениях, способны выявить ранние признаки инфицирования кисты или дермального синуса. ●

Литература / References:

1. Nikolaeva IV, Gutor IA, Gurickaya IV, Skvorcova NN. Etiologic structure and diagnostic mistakes of neuroinfections in children. Practical medicine. 2008; (6/30), 90-91 Russian (Николаева И.В., Гутор И.А., Гурицкая И.В., Скворцова Н.Н. Этиологическая структура и ошибки диагностики нейроинфекций у детей // Практическая медицина. 2008. №6 (30). С.90-91).
2. Vengerov YuYa, Nagibina MV, Chencov VB. Contemporary problems in diagnostics and treatment of bacterial purulent meningitis. Treating doctor. 2008. (9): 31-36. Russian (Венгеров Ю.Я., Нагибина М.В., Ченцов В.Б. Актуальные проблемы диагностики и лечения БГМ // Лечащий врач. 2008. №9. С.31-36).
3. General neurology: workbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. 720 p. Russian (Общая неврология: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 720 с.)
4. Clinical recommendations. Neurology and neurosurgery. EI Guseva, AN Konovalova, editors. 2-nd ed., revised and supplemented with new information. M.: GEOTAR-Media, 2015 424 p. Russian (Клинические рекомендации. Неврология и нейрохирургия / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 424 с.)
5. Khachatryan VA, Orlov YuA, Osipov IB, Elikbaev GM. Spinal dysraphia. Saint-Petersburg: Desyatka, 2009. 304 p. Russian (Хачатрян В.А., Орлов Ю.А., Осипов И.Б., Еликбаев Г.М. Спинальные дизрафии. СПб.: Десятка, 2009. 304 с.)
6. Lebedev VV, Krilov VV. Emergency surgery. M.: Medicine; 2000. 568 p. Russian (Лебедев В.В., Крылов В.В. Неотложная нейрохирургия М.: Медицина, 2000. 568 с.)

Authors:

Dr. Olga V. Ivoylova, Assistant Professor, Department of Infectious Diseases, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation
Contribution: conceived and wrote the article.

Dr. Tatiana E. Bondarenko, Deputy Chief Physician, Infectious Diseases Hospital №8, Kemerovo, Russian Federation
Contribution: conceived the article and provided the medical care.

Dr. Konstantin A. Koval'kov, Deputy Chief Physician, Children's Multidisciplinary Hospital №5, Kemerovo, Russian Federation
Contribution: provided the medical care and performed the surgery.

Dr. Anna S. Lichtenvald, Infectious Diseases Physician, Chief of the Unit, Children's Multidisciplinary Hospital №5, Kemerovo, Russian Federation
Contribution: medical care.

Dr. Vladimir I. Tarabrin, Neurosurgeon, Chief of the Unit, Children's Multidisciplinary Hospital №5, Kemerovo, Russian Federation
Contribution: provided the medical care and performed the surgery.

Dr. Alexandr V. Seliverstov, Neurosurgeon, Children's Multidisciplinary Hospital №5, Kemerovo, Russian Federation
Contribution: performed the surgery.

Dr. Natalia A. Yakimenko, Infectious Diseases Physician, Infectious Diseases Hospital №8, Kemerovo, Russian Federation
Contribution: provided the medical care.

Acknowledgements: There was no funding for this article.

Корреспонденцию адресовать:

Ивойлова Ольга Валерьевна,
71-27, проспект Советский, Кемерово, 650000,
Тел.: +7-3842-54-93-70; +7-903-985-82-26
E-mail: ivojlovaolga@yandex.ru

Corresponding author:

Dr. Olga V. Ivoylova,
Sovietskiy Prospekt 71, Kemerovo, 650000,
Russian Federation
E-mail: ivojlovaolga@yandex.ru

ВОЗМОЖНОСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБЩЕГО АНАЛИЗА КРОВИ НА СОВРЕМЕННЫХ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ АНАЛИЗАТОРАХ

ПАВЛОВА В.Ю.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Кемерово, Россия

LECTURE

HOW TO INTERPRET COMPLETE BLOOD COUNT: USING THE POSSIBILITIES OF MODERN HEMATOLOGY ANALYZERS

VERA Y. PAVLOVA

*Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056),
Kemerovo, Russian Federation*

Резюме

В статье рассматриваются современные возможности исследования показателей общего анализа крови (ОАК) на современных гематологических анализаторах. В настоящее время все медицинские организации (МО) на территории РФ оснащены гематологическими анализаторами, но далеко не всегда адекватно проводится интерпретация полученных показателей.

Данные, полученные на гематологических анализаторах, значительно помогают в диагностическом поиске и выборе тактики лечения. Принципиально важными являются знание специалистов любого профиля, требования к правильности подготовки пациента, проведения методики и интерпретации полученных результатов.

Ключевые слова: гематологический анализатор, анемия, общий анализ крови.

English ►

Abstract

Currently, all the clinics in Russian Federation are equipped with hematology analyzers but the interpretation of complete blood count is still far from ideal. Data obtained using the hematology analyzers considerably assist in diagnosis and

choice of treatment. The requirements for the correct preparation of the patient and the correct interpretation of complete blood count are crucially important for the specialists in any medical field.

Keywords: hematology analyzer, anemia, complete blood count.

Кровь – уникальная система организма, которая реагирует на малейшие изменения тела. У здорового человека клеточный состав крови постоянен. Вариации говорят о возможных заболеваниях, поэтому анализ крови – одна из самых распространенных методик, которая используется в профилактических осмотрах и для того, чтобы поставить диагноз.

По мере развития медицины появляются всё более доступные и достоверные методики получения информации о состоянии организма человека.

Исследование общего анализа крови (ОАК)

входит в первый пункт обследования пациента с любой патологией. Особенности реакции нашего организма на многие патологические состояния складываются таким образом, что изменения в ОАК возникают задолго до того, как появляются какие-либо первые минимальные симптомы. Тем более, исследование ОАК наиболее актуально на этапе периодических профилактических медицинских осмотров при условии правильной интерпретации полученных данных. В связи с тем, что в настоящее время результаты ОАК включают более

20 показателей, не всегда специалисты оценивают в полном объеме полученные данные [4,5].

Обеспечение высокого качества гематологических исследований и сведение до минимума влияния различных факторов достижимы только при условии стандартизации преаналитического и аналитического этапов работы.

Гематологический анализатор, как и любой аналитический прибор, имеет определённую степень погрешности результата. Современные гематологические анализаторы способны идентифицировать отдельно взятую клетку крови, однако, как у любого сложного прибора, точность результатов зависит в первую очередь от технического состояния и исправности агрегатных узлов, ответственных за измерение количественного клеточного состава крови. Для того чтобы исследователь был уверен в объективности получаемых величин гемограммы, необходима регулярная оценка правильности работы анализатора. Для этого применяется стандартный образец, имеющий известные значения всех показателей, прописанных в паспорте к нему, и допуск, в который должны укладываться значения, выдаваемые гематологическим анализатором. В качестве такого стандартного образца применяется гематологический контроль (контрольная кровь или контроль качества) [3,7,8].

В связи с тем, что в настоящее время разные лаборатории оснащены гематологическими анализаторами разных фирм производителей, оценку динамики показателей исследования наиболее целесообразно проводить в одной и той же лаборатории.

Правильная интерпретация гематологических показателей невозможна без оценки состояния гемопоза и знания клинической симптоматики различных заболеваний и патологических процессов, потенциальных причин, приводящих к отклонениям в гемограмме, и умения ориентироваться в гистограммах. При анализе гемограммы следует учитывать возможные причины ложных результатов.

Этапы проведения гематологического анализа

Этапы включают в себя:

I. Преаналитический этап:

- Назначение анализа.
- Подготовка пациента.
- Взятие биологического материала.
- Идентификация проб.
- Транспортировка проб.

II. Аналитический этап:

- Аналитическое исследование на гематологическом анализаторе.

- Оформление бланка с результатами теста (может выполняться на самом анализаторе).
- Оценка результата по интервалам норм.
- Использование результатов в диагностическом процессе [3,6].

Интерпретация показателей ОАК зависит от сочетания ряда факторов, в частности:

- качества используемых реагентов;
- точности дозирования цельной или разведённой крови;
- точности дозирования изотонического раствора при разведении крови;
- точности определения объёма суспензии клеток, пропущенной через апертуру;
- точности самого подсчёта клеток;
- точности определения размеров клеток;
- корректности математических методов обработки первичных результатов измерения [1,3,7].

Преаналитический этап гематологических исследований

Контроль преаналитических факторов в гематологических исследованиях является ключевым для обеспечения качественных результатов тестов. Отклонения от стандартов при взятии пробы, транспортировке и хранении образца, интерферирующие вещества, а также факторы, связанные с пациентом, могут привести к неверным или неточным результатам анализов и, следовательно, к постановке ошибочного диагноза.

До 70% лабораторных ошибок связаны именно с нарушением на преаналитическом этапе исследования крови.

Взятие биообразцов крови

На точность и правильность результатов оказывает влияние техника взятия крови, используемые при этом инструменты (иглы, скарификаторы и др.), а также пробирки, в которые берётся и в последующем хранится и транспортируется кровь:

- кровь для клинического анализа берут у пациента из пальца, вены или из мочки уха, у новорожденных – из пятки. Принципиально важным является, чтобы на дистальную фалангу пальца не осуществлялось сильного давления (нажатия), так как при сильном сдавливании происходит разрушение клеточных элементов в области забора, что может привести к изменению соотношения количества клеточного состава и плазмы;
- кровь следует брать натощак (после примерно 8-12 часов, но не более 14 часов голодания, воздержания от алкоголя и курения), между 7 и 9 часами утра, при минимальной физической актив-

ности непосредственно перед взятием (в течение 20 - 30 мин.), в положении пациента лежа или сидя.

Данные условия обусловлены следующими факторами.

1) Забор крови проводится натощак, но необходимо помнить, что накануне исследования пациент должен принять лёгкий ужин, избегая жирной и жареной пищи, а утром ограничиться чашкой чая с кусочком хлеба. Брать анализ крови на голодный желудок, как было принято раньше, нецелесообразно (конечно же, речь не идёт о взятии крови для определения глюкозы). При длительном голодании активируется симпатический отдел вегетативной нервной системы, как при любой стрессовой ситуации, которая может привести к незначительному повышению уровня лейкоцитов, что, в свою очередь, потребует от врача любой специальности проводить диагностический поиск для выявления какого-либо патологического процесса.

2) Одним из условий является минимизация физической нагрузки накануне забора крови, так как при занятиях спортом, выполнении большой нагрузки, особенно при нерегулярных нагрузках (например, в таких распространенных ситуациях, как работа на даче, ремонт квартиры и т.д.), возможно развитие кратковременного нейтрофильного лейкоцитоза без существенного омоложения состава лейкоцитарной формулы.

3) Нельзя проводить общий анализ крови пациентам после рентгеновских, ультразвуковых исследований, барокамер, физиопроцедур. Аналогичная ситуация – развитие лейкоцитоза. Все перечисленное потребует от специалиста и пациента нецелесообразных затрат на повторные исследования и диагностический поиск причин лейкоцитоза.

4) Нецелесообразно проводить исследование ОАК на фоне инфузионной терапии. В таком случае будут получены неверные данные, вследствие изменения соотношения клеточного состава и жидкой части крови. Также следует обращать внимание на воздействие лекарственных препаратов на кроветворную систему [4,5].

Венозная кровь

Венозная кровь считается лучшим материалом для клинического исследования крови. При известной стандартизации процессов взятия, хранения, транспортировки венозной крови удается добиться минимальной травматизации и активации клеток, примеси тканевой жидкости.

В настоящее время практически все лаборатории оснащены высокоточными автоматическими анализаторами крови (гематологические ана-

лизаторы). Результаты исследования анализатор распечатывает на бланке анализа на английском языке. Для расшифровки данного исследования приведу основные параметры, которые определяют гематологические анализаторы [3,5,7].

Современные гематологические анализаторы предоставляют представленный в **таблице 1** основной спектр показателей.

При оценке изменений лейкоцитарной формулы именно абсолютные показатели лейкоцитарной формулы имеют большее значение при верификации гемобластозов.

При наличии патологических отклонений на бланке показателя ОАК проводится автоматическая интерпретация полученных данных с нормальными значениями.

Необходимо помнить, что при выявлении каких-либо патологических отклонений следует провести повторное исследование ОАК через 5-7 дней и при сохранении ранее выявленных отклонений решать вопрос о наличии патологических отклонений, особенно при условии, что у пациента имеют место только отклонения в лабораторных показателях и отсутствие каких-либо других клинических проявлений.

Эритроцитарные параметры

RBC – количество эритроцитов крови.

Увеличение (эритроцитоз) количества эритроцитов развивается при:

- новообразованиях;
- поликистозе почек;
- водянке почечных лоханок;
- влиянии кортикостероидов;
- болезни и синдроме Кушинга;
- лечении стероидами.

Небольшое относительное увеличение количества эритроцитов может быть связано со сгущением крови вследствие ожога, диареи, приема диуретиков. При выявлении у пациента только изолированного повышения уровня эритроцитов и гемоглобина в первую очередь в диагностический поиск должны быть включены злокачественные опухоли любой локализации, так как многие опухоли вырабатывают вещества, очень схожие по структуре с эритропоэтином.

Уменьшение содержания эритроцитов в крови наблюдается при:

- кровопотере;
- анемии;
- беременности;
- снижении интенсивности образования эритроцитов в костном мозге;

НАЗВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЯ	НАЗВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЯ (АНГЛИЙСКИЙ)	АББРЕВИАТУРА	ЕДИНИЦЫ ИЗМЕРЕНИЯ
Эритроциты	red blood cells	RBC	*10 ¹² /л
Гемоглобин	hemoglobin	HGB	г/л
Гематокрит	hematocrit	HCT	%
Ширина распределения эритроцитов по объёму	red cell distribution width	RDW	%
Средний объем эритроцита	mean cell volume	MCV	fl (фемтолитры)
Средний объем гемоглобина в 1-м эритроците	mean cell hemoglobin	MCH	pg (пикограммы)
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците	mean cell hemoglobin concentration	MCHC	г/л
Тромбоциты	platelets	PLT	*10 ⁹ /л
Средний объем тромбоцитов	mean platelet volume	MPV	fl (фемтолитры)
Ширина распределения тромбоцитов по объёму	platelet distribution width	PDW	%
Общее количество лейкоцитов	white blood cell	WBC	*10 ⁹ /л
Абсолютное количество лимфоцитов	lymphocytes	LYM#	*10 ⁹ /л
Абсолютное количества нейтрофилов	neutrophils	NEUT#	*10 ⁹ /л
Абсолютное количество моноцитов	monocytes	MON#	*10 ⁹ /л
Абсолютное количество эозинофилов	eosinophils	EO#	*10 ⁹ /л
Абсолютное количество базофилов	basophils	BA#	*10 ⁹ /л
Относительное содержание лимфоцитов	lymphocytes	LYM%	%
Относительное содержание нейтрофилов	neutrophils	NEUT%	%
Относительное содержание моноцитов	monocytes	MON%	%
Относительное содержание эозинофилов	eosinophils	EO%	%
Относительное содержание базофилов	basophils	BA%	%

Таблица 1. Основные показатели общего анализа крови

Table 1. Components of complete blood count

- ускоренном разрушении эритроцитов;
- гипергидратации.

Агглютинация эритроцитов, гемолиз образцов крови могут привести к ложному занижению RBC и увеличению MCV. Это можно проверить по повышенным значениям MCH и MCHC [5,7].

При онкогематологических заболеваниях, различных анемиях, тяжелых септических состояниях и интоксикациях в периферической крови могут появляться нормобласты, имею-

щие размер лимфоцита. Это может быть причиной повышения WBC и лимфоцитов, однако анализатор автоматически производит коррекцию показателя истинного количества лейкоцитов. В случаях отсутствия этой функции анализатора необходим строгий визуальный контроль окрашенных препаратов и соответствующие поправки [4,7].

HGB – концентрация гемоглобина (в г/л).

Повышение гемоглобина отмечается при:

- первичной и вторичной эритремии;

- обезвоживании (ложный эффект за счёт гемоконцентрации);
- чрезмерном курении (образование функционально неактивного НЬСО).

Снижение гемоглобина выявляется при:

- анемии;
- гипергидратации (ложный эффект за счёт гемодилуции – «разбавления» крови, увеличения объёма плазмы относительно объёма совокупности форменных элементов) [3,7].

НСТ – гематокрит.

Показатель отражает сумму прямо измеренных объемов эритроцитов в единице объема крови, выражается в % или л/л. Его повышение дает представление о наличии гемоконцентрационных сдвигов, а снижение наблюдается при гемодилуции. Возможные ошибки измерения в случае ложного понижения НСТ могут быть связаны с агглютинацией эритроцитов и выраженным микроцитозом эритроцитов (<36 фл). Ложное завышение показателя отмечается при наличии тромбоцитов с объемом более 30 фл, высоком лейкоцитозе (более $50 \times 10^9/\text{л}$), криоглобулинемии, гипергликемии (>33 ммоль/л) и диабетическом кетоацидозе. В двух последних случаях отмечается гиперосмолярность плазмы крови, а при разведении крови *in vitro* изотоническим раствором происходит набухание эритроцитов, что и вызывает повышение НСТ. В таких ситуациях определение гематокрита на гематокритной центрифуге является более предпочтительным.

Повышение гематокрита отмечается при реактивных и опухолевых эритроцитозах, уменьшении объема циркулирующей плазмы (ожоговая болезнь, дегидратация).

Снижение гематокритной величины имеет место при анемиях, беременности, гипергидратации. Показатели гематокрита и гемоглобина являются важными параметрами состояния здоровья. Их повышение, например, у спортсменов может свидетельствовать о приеме препаратов, стимулирующих эритропоэз [4,7].

Большое значение в диагностическом поиске анемического синдрома имеют эритроцитарные индексы (MCV, MCH, MCHC).

MCV – средний объем эритроцита.

MCV является важным показателем в дифференциальной диагностике анемии. На основании MCV анемии разделяют на:

- нормоцитарные (MCV 80-100 фл);
- микроцитарные (MCV < 80 фл);
- макроцитарные (MCV > 100 фл) [3,7].

MCH – среднее содержание гемоглобина в 1-м эритроците.

MCH более объективный параметр, чем устаревший цветовой показатель. Возможные ошибки измерения могут быть связаны с погрешностями определения количества эритроцитов и гемоглобина.

Изменения MCH лежат в основе разделения анемий на:

- нормохромные (MCH 27-31 пг);
- гипохромные (MCH < 27 пг);
- гиперхромные (MCH > 31 пг) [3,7].

MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците .

MCHC в отличие от MCH отражает соотношение содержания гемоглобина к объему клетки, т.е. насыщение эритроцита гемоглобином и в норме составляет 300-370 г/л. MCHC является чувствительным показателем нарушения процессов гемоглобинообразования. Так как параметр MCHC является расчетным, то ложно завышенные и заниженные результаты получаются вследствие неправильного определения концентрации гемоглобина, гематокрита, MCV. Таким образом, данный параметр может быть использован и как индикатор ошибок, допущенных на преаналитическом и аналитическом этапах исследования [3,7].

RDW – показатель гетерогенности эритроцитов по объему, характеризует степень их анизоцитоза. Гематологический анализатор делает это значительно точнее, чем врач при визуальном просмотре мазка крови. Оценка степени анизоцитоза под микроскопом сопровождается целым рядом ошибок. Более информативным в характеристике изменений периферического звена эритронов следует признать сочетанное использование двух параметров – RDW и MCV [1,2,5].

Использование эритроцитарных показателей (индексов) в дифференциальной диагностике анемии

Анемия – состояние, характеризующееся уменьшением количества эритроцитов и/или концентрации гемоглобина в единице объема крови.

Критерии ВОЗ для диагностики анемии:

- у мужчин число эритроцитов < $4,0 \times 10^{12}/\text{л}$, Hb < 130 г/л, Ht < 0,39 л/л;
- у женщин число эритроцитов < $3,8 \times 10^{12}/\text{л}$, Hb < 120 г/л, Ht < 0,36 л/л [5,6].

В большинстве случаев анемия – это клинико-гематологический синдром, а не самостоятельная нозологическая единица. Поэтому врач, обнаружив анемию, **обязан осуществлять по-**

иск того заболевания, в структуру которого входит этот синдром у данного пациента [1,2].

На основании эритроцитарных индексов (MCV, MCH) анемии подразделяются на 3 группы:

- микроцитарные гипохромные;
- нормоцитарные нормохромные;
- макроцитарные нормо- или гиперхромные [2,3,7].

Несмотря на недостатки и известную условность данной классификации, она может быть полезной в клинической практике, особенно для проведения дифференциальной диагностики.

Нормоцитарные нормохромные анемии

Критерии:

- снижение уровня гемоглобина,
- снижение уровня эритроцитов,
- MCV – в пределах нормы,
- MCH – в пределах нормы [2,3,6].

Механизмы развития анемий данного морфологического варианта разнообразны и могут быть связаны:

- с низкой продукцией или резистентностью эритроидных клеток к эритропоэтину (хроническая почечная недостаточность, эндокринные заболевания);
- с поражением костного мозга (метастазы злокачественных опухолей, гемобластозы, апластическая анемия);
- с перераспределительным дефицитом железа (анемия хронических заболеваний – АХЗ);
- с острой кровопотерей;
- с преобладанием разрушения эритроцитов над их образованием (гемолитические анемии) [1,2,3].

Характерной особенностью апластической анемии является, кроме анемии, лейкопения с абсолютной нейтропенией и относительным лимфоцитозом; тромбоцитопения и снижение регенераторного потенциала эритрона (уменьшение относительного и абсолютного количества ретикулоцитов) [1,3,6].

В верификации диагноза АА решающее значение имеет динамическое исследование трепанобиоптата подвздошной кости.

Микроцитарная гипохромная анемия

Критерии:

- снижение уровня гемоглобина,
- снижение уровня эритроцитов,
- MCV – ниже нормы,
- MCH – ниже нормы [2,3,6].

Патогенез микроцитарных анемий обусловлен нарушением синтеза гемоглобина в эритрокариоцитах. Причины развития микроцитарных гипохромных анемий:

- на первом месте – дефицит железа в организме (железодефицитная анемия – ЖДА);
- нарушение синтеза порфиринов (sideroblastная анемия);
- нарушение образования глобиновых цепей (талассемии);
- перераспределительный или функциональный дефицит железа, сопровождающий инфекционные, ревматические, опухолевые и другие заболевания (АХЗ) [2,3,6].

Макроцитарные гиперхромные анемии

Критерии:

- снижение уровня гемоглобина,
- снижение уровня эритроцитов,
- MCV – выше нормы,
- MCH – выше нормы [2,3,6].

Макроцитарные анемии могут быть разделены на две группы – мегалобластные, связанные с дефицитом витамина В₁₂ и/или фолатов, и немегалобластные (аутоиммунные гемолитические анемии, анемия хронических заболеваний печени и др.).

На основании данных эритроцитарных индексов на первоначальном этапе диагностики, возможно, наиболее правильно определить патогенетический вариант анемии и объем диагностического поиска (таблица 2).

Тромбоцитарные параметры

1. **PLT** – количество тромбоцитов. Содержание тромбоцитов в крови взрослых в норме – $180-320 \times 10^9/\text{л}$.

В настоящее время **критерием тромбоцитопении** является снижение данного показателя: менее $100 \times 10^9/\text{л}$.

При выявлении изолированной тромбоцитопении в первую очередь необходимо исключить ложное снижение числа тромбоцитов. Данная ситуация может развиваться вследствие повышенной их агрегации с используемым стандартным антикоагулянтом К₂ЭДТА для стабилизации образцов крови. Для исключения ошибочного результата проводят повторное исследование с цитратом натрия, подсчетом тромбоцитов вручную.

2. **MPV** – средний объем тромбоцитов. «Молодые» кровяные пластинки имеют больший объем, поэтому при усилении тромбоцитопоэза средний объем тромбоцитов возрастает. Данный показатель имеет тенденцию к увеличению с возрастом.

Увеличение MPV наблюдается при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре, гипертиреозе, атеросклерозе, сахарном диабете, миелопролиферативных заболеваниях, а также у курьезиков и лиц, страдающих алкоголизмом.

Таблица 2. Дифференциальная диагностика анемий по данным эритроцитарных индексов

	МСV	МСН	МСНС
ЖДА	снижен	снижен	снижен
V ₁₂ -дефицитная анемия	повышен	повышен	повышен
ХПН, гемобластоз	норма	норма	норма

Table 2. Differential diagnosis of anemia according to erythrocyte indices

3. **PDW** – отражает гетерогенность популяции этих клеток по размерам (степень анизоцитоза тромбоцитов).

Наличие в крови преимущественно молодых форм приводит к сдвигу гистограммы вправо, старые клетки располагаются в гистограмме слева) [3,5].

Клиническая оценка тромбоцитарных нарушений

Патологические изменения в системе тромбоцитов можно разделить на три большие группы: возрастание количества тромбоцитов, которое может иметь воспалительную (тромбоцитоз) или опухолевую (тромбоцитемия) природу; уменьшение содержания тромбоцитов в периферической крови (тромбоцитопения); нарушение функций тромбоцитов (тромбоцитопатия).

Повышение уровня (тромбоцитоз):

I) Первичные тромбоцитозы (в результате пролиферации мегакариоцитов)

- Эссенциальная тромбоцитемия
- Эритремия
- Миелопролиферативные расстройства (миелолейкозы)

II) Вторичные тромбоцитозы (возникающие на фоне какого-либо заболевания)

- Воспалительные процессы (системные воспалительные заболевания, остеомиелит, язвенный колит, туберкулез)

- Цирроз печени
- Острая кровопотеря или гемолиз
- Состояние после спленэктомии (в течение 2 месяцев и более)

- Онкологические заболевания (рак, лимфома)

- Состояния после хирургического вмешательства (в течение 2 недель)

Понижение уровня (тромбоцитопения):

I) Врожденные тромбоцитопении.

II) Приобретенные тромбоцитопении (наиболее частый вариант):

- Идиопатическая аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура
- Лекарственная тромбоцитопения

- Системная красная волчанка
- Тромбоцитопения, ассоциированная с инфекцией (вирусные и бактериальные инфекции, риккетсиоз, малярия, токсоплазмоз)
 - Спленомегалия
- Апластическая анемия и миелофтиз (замещение костного мозга опухолевыми клетками или фиброзной тканью)
 - Метастазы опухолей в костный мозг
 - Мегалобластные анемии
 - Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафавы-Микели)
 - ДВС-синдром (диссеминированного внутрисосудистого свертывания)
 - Массивные гемотрансфузии, экстракорпоральное кровообращение
 - В период новорожденности (недоношенность, гемолитическая болезнь новорожденных, неонатальная аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура)
 - Застойная сердечная недостаточность [3,5].

Лейкоцитарные параметры

WBC– количество лейкоцитов крови.

Гематологический анализатор позволяет с высокой точностью выявлять изменения в лейкоцитарной формуле, но не способен проводить полную дифференцировку лейкоцитов. В зону «средних» клеток могут попадать эозинофильные и базофильные лейкоциты, а их избыточное количество или наличие в крови микроформ бластных клеток, которые будут отнесены к популяции мелких клеток (лимфоцитов), может явиться причиной ошибочного подсчета соответствующих популяций лейкоцитов.

Поэтому анализаторы такого типа можно с успехом использовать только для динамического наблюдения за состоянием крови пациентов.

При появлении «сигналов тревоги» необходимо проводить микроскопию окрашенного мазка крови, что позволит оценить морфологические особенности клеток (ядерно-цитоплазматическое отношение, структура и характер распределения хроматина, наличие или отсутствие зернистости, форма и окраска ядра, деге-

неративные изменения лейкоцитов и др.) [1, 3].

Необходимо помнить, что относительные величины популяций лейкоцитов при подсчете лейкоцитарной формулы (%) не всегда параллельны с изменениями абсолютного количества клеток (#).

Таким образом, оптимальным является сочетание исследования лейкограммы на гематологическом анализаторе и микроскопического исследования крови.

Клиническое значение лейкоцитарных параметров крови

(в данном разделе перечислены наиболее частые и возможные причины)

Повышение значений (лейкоцитоз):

Физиологический лейкоцитоз: боль, действие холода, физическая нагрузка, эмоциональное напряжение, менструация, во время родов, воздействие солнечного света.

Патологический лейкоцитоз:

1. Воспалительные процессы.
2. Острые бактериальные и вирусные инфекции.
3. Интоксикации, в том числе эндогенные (диабетический ацидоз, уремия, подагра).

4. Ожоги и травмы, шок.

5. Острые кровотечения.

6. Злокачественные опухоли.

Снижение значений (лейкопения):

1. Вирусные инфекции (выборочно), некоторые хронические инфекции.
2. Системная красная волчанка, ревматоидный артрит и другие коллагенозы.

3. Воздействие ионизирующего излучения.

4. Некоторые виды лейкозов.

5. Спленомегалия.

6. Анафилактический шок.

7. Истощение и кахексия.

8. Болезнь Гоше.

Нейтрофилы – наиболее многочисленная разновидность белых кровяных телец, они составляют 50-75% всех лейкоцитов.

В зависимости от степени зрелости и формы ядра в периферической крови выделяют сегментоядерные (зрелые) нейтрофилы и относительно небольшое количество палочкоядерных (более молодые) нейтрофилов. Более молодые клетки нейтрофильного ряда – метамиелоциты, миелоциты, промиелоциты – появляются в периферической крови в случае патологии и являются свидетельством стимуляции образования клеток этого вида.

Основная функция нейтрофилов состоит в

защите организма от инфекций, которая осуществляется главным образом с помощью фагоцитоза (поглощения и переваривания чужеродных микроорганизмов).

Повышение уровня нейтрофилов (нейтрофилия, нейтрофилия):

1. Острые бактериальные инфекции (локализованные (абсцессы, остеомиелит, острый аппендицит, острый отит, пневмония, острый пиелонефрит, сальпингит, менингиты, ангины, острый холецистит и др.);

2. Генерализованные (сепсис, перитонит, эмпиема плевры, скарлатина, холера и пр.);

3. Воспалительные процессы и некроз тканей (инфаркт миокарда, обширные ожоги, ревматизм, ревматоидный артрит, панкреатит, дерматит, перитонит);

4. Состояние после оперативного вмешательства;

5. Эндогенные интоксикации (сахарный диабет, уремия, эклампсия, некроз гепатоцитов);

6. Экзогенные интоксикации (свинец, змеиный яд, вакцины);

7. Онкологические заболевания (опухоли различных органов);

8. Прием некоторых лекарственных препаратов, например, кортикостероидов, препаратов наперстянки, гепарина;

9. Физическое напряжение и эмоциональная нагрузка и стрессовые ситуации: воздействие жары, холода, боли, при ожогах и родах, при беременности, при страхе, гневе, радости.

Понижение уровня нейтрофилов (нейтропения):

1. Некоторые инфекции, вызванные бактериями (брюшной тиф и паратифы, бруцеллез), вирусами (грипп, корь, ветряная оспа, вирусный гепатит, краснуха), простейшими (малярия), риккетсиями (сыпной тиф), затяжные инфекции у пожилых и ослабленных людей;

2. Болезни системы крови (гипо- и апластические, мегалобластные и железodefицитные анемии, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, острый лейкоз);

3. Врожденные нейтропении (наследственный агранулоцитоз);

4. Анафилактический шок;

5. Спленомегалия различного происхождения;

6. Тиреотоксикоз;

7. Ионизирующая радиация;

8. Воздействие цитостатиков, противоопухолевых препаратов;

9. Лекарственные нейтропении, связанные с повышенной чувствительностью отдельных лиц к действию некоторых лекарственных средств (нестероидных противовоспалительных средств, антиконвульсантов, антигистаминных препаратов, антибиотиков, противовирусных средств, психотропных средств, препаратов, воздействующих на сердечно-сосудистую систему, мочегонных, антидиабетических препаратов) [1,2,7];

Агранулоцитоз – резкое уменьшение числа гранулоцитов в периферической крови вплоть до полного их исчезновения, ведущее к снижению сопротивляемости организма к инфекции и развитию бактериальных осложнений. В зависимости от механизма возникновения различают миелотоксический (возникающий в результате действия цитостатических факторов) и иммунный агранулоцитоз.

Лимфоциты являются главными клеточными элементами иммунной системы. Главная функция лимфоцитов состоит в узнавании чужеродного антигена и участии в адекватном иммунологическом ответе организма. Разные субпопуляции лимфоцитов выполняют различные функции – обеспечивают эффективный клеточный иммунитет (в том числе отторжение трансплантата, уничтожение опухолевых клеток), гуморальный ответ (в виде синтеза антител к чужеродным белкам – иммуноглобулинов различных классов), а также иммунологическую память (способность организма к ускоренному и усиленному иммунному ответу при повторной встрече с чужеродным агентом).

Повышение уровня лимфоцитов (лимфоцитоз):

1. Инфекционные заболевания: инфекционный мононуклеоз, вирусный гепатит, цитомегаловирусная инфекция, коклюш, ОРВИ, токсоплазмоз, герпес, краснуха, ВИЧ-инфекция;
2. Заболевания системы крови (хронический лимфолейкоз; лимфосаркома, болезнь тяжелых цепей – болезнь Франклина);
3. Отравление тетрахлорэтаном, свинцом, мышьяком, дисульфидом углерода;
4. Лечение такими препаратами, как леводопа, фенитоин, вальпроевая кислота, наркотические анальгетики.

Понижение уровня лимфоцитов (лимфопения):

1. Тяжелые вирусные заболевания;
2. Милиарный туберкулез;
3. Лимфогранулематоз;
4. Апластическая анемия;

5. Панцитопения;
6. Почечная недостаточность;
7. Недостаточность кровообращения;
8. Терминальная стадия онкологических заболеваний;
9. Иммунодефициты (с недостаточностью Т-клеток);
10. Рентгенотерапия;
11. Прием препаратов с цитостатическим действием (хлорамбуцил, аспарагиназа), глюкокортикоидов) [1,3,5].

Моноциты – самые крупные клетки среди лейкоцитов, не содержат гранул, циркулируют в крови от 36 до 104 час., а затем мигрируют в ткани, где дифференцируются в органы- и тканеспецифичные макрофаги.

Макрофагам принадлежит важнейшая роль в процессах фагоцитоза. Они способны поглотить до 100 микробов, в то время как нейтрофилы – лишь 20-30. Макрофаги появляются в очаге воспаления после нейтрофилов и проявляют максимум активности в кислой среде, в которой нейтрофилы теряют свою активность. В очаге воспаления макрофаги фагоцитируют микробы, погибшие лейкоциты, а также поврежденные клетки воспаленной ткани, очищая этим очаг воспаления и подготавливая его для регенерации. За эту функцию моноциты называют «дворниками организма».

Повышение уровня моноцитов (моноцитоз):

1. Инфекции (вирусной – инфекционный мононуклеоз, грибковой, протозойной – малярия, лейшманиоз и риккетсиозной этиологии), септический эндокардит, а также период реконвалесценции после острых инфекций;
2. Гранулематозы: туберкулез, сифилис, бруцеллез, саркоидоз, язвенный колит (неспецифический);
3. Болезни крови (острый монобластный и миеломнобластный лейкоз, миелопролиферативные заболевания, миеломная болезнь, лимфогранулематоз);
4. Системные коллагенозы (системная красная волчанка), ревматоидный артрит, узелковый периартериит;
5. Отравление фосфором, тетрахлорэтаном.

Понижение уровня моноцитов (моноцитопения):

1. Апластическая анемия (поражение костного мозга);
2. Волосатоклеточный лейкоз;

3. Оперативные вмешательства;
4. Шоковые состояния;
5. Прием глюкокортикоидов [1,3].

Эозинофилы присутствуют в периферической крови в относительно небольшом количестве от общего числа лейкоцитов. Это подвижные клетки, обладающие способностью к фагоцитозу, однако их фагоцитарная активность ниже, чем у нейтрофилов. Созревают эозинофилы в костном мозге, в циркулирующей крови они находятся менее 12 ч и потом переходят в ткани. Их мишенями являются такие органы, как кожа, легкие и желудочно-кишечный тракт.

Для эозинофилов характерен суточный ритм колебания в крови, самые высокие показатели отмечаются ночью, самые низкие – днем.

Эозинофилы участвуют в реакциях организма на паразитарные (гельминтные и протозойные), аллергические, инфекционные и онкологические заболевания, при включении в патогенез заболевания аллергического компонента, который сопровождается гиперпродукцией IgE.

Оценка динамики изменения количества эозинофилов в течение воспалительного процесса имеет прогностическое значение. Эозинопения (снижение количества эозинофилов) часто наблюдается в начале воспаления. Эозинофилия соответствует началу выздоровления. Однако ряд инфекционных и других заболеваний с высоким уровнем IgE характеризуются эозинофилией после окончания воспалительного процесса, что указывает на незаконченность иммунной реакции с ее аллергическим компонентом. Снижение числа эозинофилов в активной фазе заболевания или в послеоперационном периоде часто свидетельствует о тяжелом состоянии пациента.

Повышение уровня (эозинофилия):

1. Аллергические реакции организма (бронхиальная астма, аллергический ринит, поллинозы, атопический дерматит, экзема, эозинофильный гранулематозный васкулит, пищевая аллергия);
2. Лекарственная аллергия;
3. Заболевания кожи (экзема, герпетический дерматит);
4. Паразитарные (глистные и протозойные) инвазии: лямблиоз, эхинококкоз, аскаридоз, трихинеллез, стронгилоидоз, описторхоз, токсокароз и т.д.;
5. Острый период инфекционных заболеваний (скарлатина, ветряная оспа, туберкулез инфекционный мононуклеоз, гонорея);

6. Злокачественные опухоли (особенно метастазирующие и с некрозом);

7. Пролиферативные заболевания кровяной системы (лимфогранулематоз, острый и хронический лейкоз, лимфома, полицитемия, миелолифферативные заболевания, состояние после спленэктомии, гиперэозинофильный синдром);

8. Воспалительные процессы соединительной ткани (узловый периартериит, ревматоидный артрит, системная склеродермия)

9. Заболевания легких – саркоидоз, легочная эозинофильная пневмония, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, эозинофильный плеврит, легочный эозинофильный инфильтрат (болезнь Леффлера);

10. Инфаркт миокарда (неблагоприятный признак).

Понижение уровня (эозинопения):

1. Начальная фаза воспалительного процесса;
2. Тяжелые гнойные инфекции;
3. Шок, стресс;
4. Интоксикация различными химическими соединениями, тяжелыми металлами [3,7].

Базофилы – наиболее малочисленная популяция лейкоцитов. Продолжительность жизни базофилов – 8-12 суток; время циркуляции в периферической крови, как и у всех гранулоцитов, короткое – несколько часов. Главная функция базофилов заключается в участии в анафилактической реакции гиперчувствительности немедленного типа. Они также участвуют в реакциях замедленного типа через лимфоциты, в воспалительных и аллергических реакциях, в регуляции проницаемости сосудистой стенки. Базофилы содержат такие биологически активные вещества, как гепарин и гистамин (аналогичны тучным клеткам соединительной ткани).

Повышение уровня базофилов (базофилия):

1. Аллергические реакции на пищу, лекарства, введение чужеродного белка;
2. Хронический миелолейкоз, миелофиброз, эритремия;
3. Лимфогранулематоз;
4. Хронический язвенный колит;
5. Микседема (гипотиреоз);
6. Ветряная оспа;
7. Состояние после спленэктомии;
8. Болезнь Ходжкина;
9. Лечение эстрогенами.

Снижение уровня базофилов (базопения) – оценить трудно из-за малого содержания базофилов в норме [3,7,8].

Необходимо учитывать, что при интерпретации результатов автоматизированного гематологического анализа, несмотря на все достоинства, даже самые современные анализаторы не в состоянии полностью заменить световую микроскопию, поскольку обладают некоторыми ограничениями в возможности точной морфологической верификации патологических клеток (например, при лейкозах, миелодиспластических синдромах). Таким образом, внедрение автоматизированных анализаторов крови – но-

вый этап в современной лабораторной гематологии, который открывает широкие перспективы, главным образом, для обеспечения:

- быстрого скрининга основных гематологических синдромов;
- первичной и дифференциальной диагностики анемий;
- общей оценки характера изменений гемопоеза;
- первичной и дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний;
- оперативного мониторинга гематологических показателей в динамике лечения пациента. ●

Литература / References:

1. Alekseev VV. Medical laboratory technology. Guide to clinical laboratory diagnosis: In 2 p. Part 1-2. Karpishchenko AI, editors. M.: GEOTAR-MED, 2012. Russian (Алексеев В.В. Медицинские лабораторные технологии. Руководство по клинической лабораторной диагностике. В 2 т. Т. 1-2. / под ред. А.И. Карпищенко. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2012.)
2. Blyndar VN. Hematology research methods. M.: Medical information Agen-cy (MIA), 2013. 96 p. Russian (Блиндарь В.Н. Гематологические методы исследования. М.: Медицинское информационное агентство (МИА), 2013. 96 с.)
3. Hematology analyzers interpretation of blood: methodical recommendations. Approved by the Ministry of the Russian Federation of 21 March 2007 No. 2050-RH Available at: <http://www.ramld.ru/articles/files/hemalyzer.pdf> (accessed 02.04.2016) Russian (Гематологические анализаторы интерпретация анализа крови: методические рекомендации. Утверждены МЗ РФ 21 марта 2007 г. № 2050-РХ. Доступ: <http://www.ramld.ru/articles/files/hemalyzer.pdf> (дата обращения: 02.04.2016)).
4. Hematology: national guidance. Rukavitsyn OA, editors. M.: GEOTAR-Media, 2015. 776 p. Russian (Гематология: национальное руководство / под ред. О.А. Рукавицын. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 776 с.)
5. Dolgov VV. Laboratory Hematology. M.: Triada, 2014. 218 p. Russian (Долгов В.В. Лабораторная гематология. М.: Триада, 2014. 218 с.)
6. Kamyshnikov VS. Clinical laboratory diagnostics. M.: Medpress-inform, 2015. 720p. Russian (Камышников В.С. Клиническая лабораторная диагностика. М.: МЕДпресс-информ, 2015. 720с.)
7. Clinical laboratory diagnostics: national manual: In 2 p. Part 1-2. Dolgov VV, Menshikov VV, editors. M.: GEOTAR-Media, 2012. Russian (Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство: В 2 т. Т. 1-2/ под ред. В. В. Долгова, В. В. Меньшикова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.)
8. Medical laboratory diagnostics: programs and algorithms. Karpishchenko AI, editors. M.: GEOTAR-Media, 2014. 696 p. Russian (Медицинская лабораторная диагностика: программы и алгоритмы / под ред. А.И. Карпищенко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 696 с.)

Author:

Dr. Vera Y. Pavlova, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Occupational Diseases and Endocrinology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Acknowledgements: There was no funding for this article.

Корреспонденцию адресовать:

Павловой Вере Юрьевне,
61а - 15, пр. Октябрьский, г. Кемерово, 650023,
Тел.: раб. +7 3842 39 64 58; моб. +7 951 570 57 86,
E-mail: vera.4447.kem@mail.ru

Corresponding author:

Dr. Vera Y. Pavlova,
61а - 15, Optyaborskiy avenue, Kemerovo, 650023,
Russian Federation
E-mail: vera.4447.kem@mail.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор), свидетельство о регистрации ПИ №ФС77-65159 от 28 марта 2016г.

Учредитель: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Ворошилова, 22а, Кемерово, 650056, РОССИЯ)

Воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия редакции не допускается. Авторские материалы могут не отражать точку зрения редакции. Ответственность за достоверность информации в рекламных публикациях несет рекламодатель.

Периодичность: 4 раза в год

Подписано в печать **29.06.2016 г.**
Печать офсетная. Тираж **950 шт.** Заказ № **950.**
Отпечатано в ООО «ТД Азия-принт»,
650004, г. Кемерово, ул. Сибирская, 35а.
Тел. (3842) 35-21-19

Распространяется по подписке.
Подписной индекс **П3593** в каталоге «Почта России»