

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

- Академик РАН, проф. В.Г. Акимкин (Москва, Россия)
Проф. М. Абу-Абдаллах (Ливан)
Проф. О. Ассадиан (Великобритания)
Академик РАН, проф. Л.С. Барбараш (Кемерово, Россия)
Член-корр. РАН, 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)
Член-корр. РАН, засл. деят. науки РФ, проф. И.В. Бухтияров (Москва, Россия)
Академик РАН, проф. В.И. Злобин (Иркутск, Россия)
Засл. деят. науки, 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)
Член-корр. РАН, проф. В.Е. Радзинский (Москва, Россия)
Проф. Н.В. Рудаков (Омск, Россия)
Проф. А.Б. Салмина (Красноярск, Россия)
Проф. В. Цубке (Германия)
Проф. В.В. Цуканов (Красноярск, Россия)
Проф. А. Шиндлер (Германия)
Член-корр. РАН, проф. О.И. Уразова (Томск, 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. А.Л. Онищенко (Новокузнецк, 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. Vasilij G. Akimkin, MD, PhD, Academician 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, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Kemerovo, Russian Federation)

Prof. Tatiana E. Belokrinskaya, 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, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, 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. Vladimir A. Kurkin, MD, PhD (Samara, Russian Federation)

Prof. Mikhail A. Medvedev, MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation)

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

Prof. Alexander L. Onishchenko, MD, PhD (Novokuznetsk, Russian Federation)

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

Prof. Viktor E. Radzinskiy, MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (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, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, 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)

Prof. Vladimir V. Zukanov, MD, PhD (Krasnoyarsk, Russian Federation)



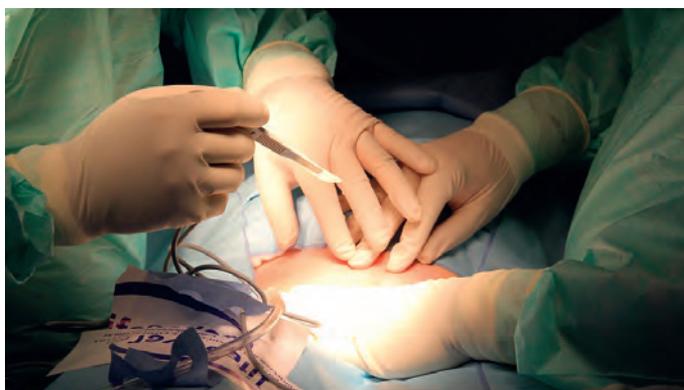
Уважаемые коллеги!

Редакция журнала «Фундаментальная и клиническая медицина» поздравляет вас с профессиональным праздником!

Ваш самоотверженный труд, сострадание и сопереживание, милосердие ежедневно берегут бесценную человеческую жизнь. Вы всегда в авангарде, в ежедневном поиске новых знаний, в заботе о сохранении здоровья граждан нашей страны. Вас отличает высокий уровень ответственности и профессионализма, доброта и забота о тех, кто нуждается в помощи.

В этот праздничный день мы желаем вам здоровья и благополучия!

Главный редактор
доктор медицинских наук, профессор
Е.Б. Брусина



СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Ефимова А.Р., Рудакова С.А., Дроздова О.М., Рудаков Н.В., Якименко В.В. **6 стр.**
ВИДОВОЙ СОСТАВ ПЕРЕНОСЧИКОВ КЛЕЩЕВЫХ ИНФЕКЦИЙ В КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ (Кемерово, Омск, Россия)

Новикова О.Н., Ушакова Г.А., Мустафина Л.Р., Логвинов С.В. **14 стр.**
ГРАВИДАРНЫЙ ГОМЕОСТАЗ НЕОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ ТРЕТЬЕГО ТРИМЕСТРА (Кемерово, Томск; Россия)

Подолужный В.И., Давыдова И.В., Краснов К.А. **27 стр.**
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПЕРКУТАННЫХ ЭНДОБИЛИАРНЫХ ДЕКОМПРЕССИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ ОПУХОЛЕВОГО ГЕНЕЗА (Кемерово, Россия)

Смакотина С.А., Бернс С.А., Герасимова Е.Б. **33 стр.**
ЛИПИДСНИЖАЮЩИЕ И ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ АТОРВАСТАТИНА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ (Кемерово, Россия)

Ларин С.А., Мун С.А., Браиловский В.В., Магарилл Ю.А., Попов А.Н., Ерёмина Н.А. **43 стр.**
ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ РАКОМ ЛЁГКОГО И РАКОМ ЖЕЛУДКА С 1996 Г. ПО 2015 Г. (Кемерово, Россия)

ОБЗОРЫ

Губергриц Н. Б., Фоменко П.Г., Беляева Н.В. **52 стр.**
КОМБИНАЦИЯ КОНСЕРВАТИВНОГО И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ РЕФРАКТЕРНОЙ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ (Лиман, Украина)

Иптышев А.М., Горина Я.В., Лопатина О.Л., Комлева Ю.К., Черных А.И., Белова О.А., Салмина А.Б. **62 стр.**
СРАВНЕНИЕ ТЕСТОВ «ВОСЬМИРУКАВНЫЙ РАДИАЛЬНЫЙ ЛАБИРИНТ» И «ВОДНЫЙ ЛАБИРИНТ МОРРИСА» ПРИ ОЦЕНКЕ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ПАМЯТИ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ В ХОДЕ НЕЙРОПОВЕДЕНЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ (Красноярск, Россия)

Шкарабуров А.С., Колпинский Г.И., Захаров И.С., Шкарабуров С.П., Мозес В.Г. **70 стр.**
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ В ДИАГНОСТИКЕ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА (Кемерово, Россия)

ЛЕКЦИИ

Кутихин А.Г., Южалин А.Е., Понасенко А.В. **77 стр.**
СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ ДАННЫХ И ПРЕДСТАВЛЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ В КАНДИДАТНЫХ ГЕНЕТИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ (Кемерово, Россия; Оксфорд, Соединенное Королевство Великобритании и Северной Ирландии)

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Исаков Л.К., Тарасов Н.И., Синькова М.Н., Ваховская И.М. **83 стр.**
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА НЕДИАГНОСТИРОВАННОГО МИОКАРДИТА (Кемерово, Россия)

Казанцев А.Н., Бурков Н.Н., Ануфриев А.И., Тарасов Р.С. **93 стр.**
ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА С РАССЛОЕНИЕМ АОРТЫ I ТИПА ПО ДЕВАКЕУ С РАСПРОСТРАНЕНИЕМ НА ПОЧЕЧНЫЕ И ПОДВЗДОШНЫЕ АРТЕРИИ (Кемерово, Россия)

Казанцев А.Н., Миронов А.В., Тарасов Р.С., Шабаев А.Р., Фирсов Н.К., Рубан Е.В. **100 стр.**
СЛУЧАЙ ОТКРЫТОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННЫХ АНЕВРИЗМ ИНТРАКРАНИАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА (Кемерово, Россия)

TABLE OF CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

Anna R. Efimova, Svetlana A. Rudakova, Olga M. Drozdova, Nikolay V. Rudakov, Valeriy V. Yakimenko p. 6
CARRIER SPECIES OF TICK-BORNE INFECTIONS IN KEMEROVO REGION (Kemerovo, Omsk;
Russian Federation)

Oxana N. Novikova, Galina A. Ushakova, Liliya R. Mustafina, Sergey V. Logvinov p. 14
GRAVIDARNY HOMEOSTASIS OF UNCOMPLICATED PREGNANCY OF THE THIRD
TRIMESTER (Kemerovo, Tomsk; Russian Federation)

Valeriy I. Podoluzhnyi, Irina Y. Davydova, Konstantin A. Krasnov p. 27
RESULTS OF PERCUTANEOUS ENDOBILIARY DECOMPRESSON SURGERY IN PATIENTS
WITH CANCER-INDUCED OBSTRUCTIVE JAUNDICE (Kemerovo, Russian Federation)

Svetlana A. Smakotina, Svetlana A. Berns, Evgeniya B. Gerasimova p. 33
LIPID-LOWERING AND PLEIOTROPIC EFFECTS OF ATORVASTATIN IN PATIENTS WITH
CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (Kemerovo, Russian Federation)

**Sergey A. Larin, Stella A. Mun, Valeriy V. Brailovskiy, Yuriy A. Magarill, Anatoliy N. Popov, Nina
A. Eremina** p. 43
INCIDENCE OF LUNG CANCER AND GASTRIC CANCER IN KEMEROVO REGION FROM 1996
TO 2015 (Kemerovo, Russian Federation)

REVIEW ARTICLES

Natalia B. Gubergrits, Pavel G. Fomenko, Nadezhda V. Belyaeva p. 52
COMBINATION OF CONSERVATIVE AND SURGICAL TREATMENT OF REFRACTORY
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE (Liman, Ukraine)

**Aleksandr M. Iptyshev, Yana V. Gorina, Olga L. Lopatina, Yuliya K. Komleva, Anatolii I. Chernykh,
Olga A. Belova, Alla B. Salmina** p. 62
COMPARISON OF THE TESTS " RADIAL ARM MAZE " AND " MORRIS WATER MAZE " AT
EVALUATIONSPATIAL MEMORY IN EXPERIMENTAL ANIMALS IN THE PROCESS OF
NEUROBEHAVIORAL TESTING (Krasnoyarsk, Russian Federation)

Alexander S. Shkaraburov, Gleb I. Kolpinskiy, Igor S. Zakharov, Sergey P. Shkaraburov, Vadim G. Mozes p. 70
USING THE X-RAY METHODS IN DIAGNOSTICS POSTMANOPSAUS OSTEOPOROSIS
(Kemerovo, Russian Federation)

LECTURE

Anton G. Kutikhin, Arseniy E. Yuzhalin, Anastasia V. Ponasenko p. 77
HOW TO ANALYZE AND PRESENT GENETIC EPIDEMIOLOGY DATA IN CANDIDATE STUDIES
(Kemerovo, Russian Federation; Oxford, United Kingdom)

CASE REPORTS

Leonid K. Isakov, Nikolay I. Tarasov, Margarita N. Sin'kova, Inna M. Vakhovskaya p. 83
FAVORABLE OUTCOME OF IMPROPERLY DIAGNOSED MYOCARDITIS (Kemerovo, Russian
Federation)

Anton N. Kazantsev, Nikolay N. Burkov, Alexandr I. Anoufrieu, Roman S. Tarasov p. 93
DEBAKEY TYPE I AORTIC DISSECTION EXTENDING TO RENAL AND ILIAC ARTERIES IN
A PATIENT WITH MECHANICAL PROSTHETIC AORTIC VALVE: AN ORIGINAL SURGICAL
APPROACH (Kemerovo, Russian Federation)

**Anton N. Kazantsev, Andrey V. Mironov, Roman S. Tarasov, Amin R. Shabaev, Nikita K. Firsov,
Elena V. Ruban** p. 100
OPEN SURGERY FOR TREATING MULTIPLE ANEURYSMS OF INTRACRANIAL CEREBRAL
ARTERIES (Kemerovo, Russian Federation)

DOI 10.23946/2500-0764-2017-2-2-6-13

ВИДОВОЙ СОСТАВ ПЕРЕНОСЧИКОВ КЛЕЩЕВЫХ ИНФЕКЦИЙ В КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

ЕФИМОВА А.Р.^{1,2}, РУДАКОВА С.А.³, ДРОЗДОВА О.М.¹, РУДАКОВ Н.В.^{3,4}, ЯКИМЕНКО В.В.³¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия²ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Кемеровской области», г. Кемерово, Россия³ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора, г. Омск, Россия;⁴ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск, Россия

ORIGINAL ARTICLE

CARRIER SPECIES OF TICK-BORNE INFECTIONS IN KEMEROVO REGION

ANNA R. EFIMOVA^{1,2}, SVETLANA A. RUDAKOVA³, OLGA M. DROZDOVA¹, NIKOLAY V. RUDAKOV^{3,4}, VALERIY V. YAKIMENKO³¹Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation²Kemerovo Region Center for Hygiene and Epidemiology (1, Shestakova Street, Kemerovo, 650099), Russian Federation³Omsk Research Institute of Natural Foci Infections (7, Prospekt Mira, Omsk, 644080), Russian Federation⁴Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644099), Russian Federation

Резюме

Цель исследования. Изучение видового состава и инфицированности клещей-переносчиков возбудителей клещевых инфекций на территории Кемеровской области.

Материалы и методы. Изучены морфологические признаки 1295 экземпляров клещей рода *Ixodes*, собранных с растительности области. Для определения роли клещей рода *Dermacentor* исследовано 1867 клещей разного вида. Определение видовой принадлежности 186 клещей в суспензиях проводили с использованием разработанной методики на основе метода мультипрайм-ПЦР в реальном времени для генотипирования клещей разных видов. Инфицированность 409 клещей, собранных с растительности, и 186 экземпляров, снятых с пострадавшего населения, возбудителями клещевого энцефалита (КЭ) иксодовых клещевых боррелиозов (ИКБ), гранулоцитарным анаплазмозом (ГАЧ), моноцитарным эрлихи-

озом (МЭЧ), вирусом Кемерово и клещевыми риккетсиозами (*R.raoultii* DnS14) изучалась методом ПЦР.

Результаты. В Кемеровской области долгое время доминировал вид *Ixodes persulcatus*, доля которого в структуре клещей в природе составляла 96,71%. Изучение морфологических признаков клещей рода *Ixodes*, собранных с растительности в 2015 году, выявило распространение вида *Ixodes pavlovskyi*. В структуре рода *Ixodes* его доля составила 41,62%. Клещи рода *Dermacentor* обитают на ограниченных территориях и относятся к виду *Dermacentor reticulatus*. Удельный вес их составил 12,75% от числа собранных с этих территорий. ДНК боррелий выявлены у 35,6% клещей вида *I.persulcatus*, 25,27% – *I.pavlovskyi* и у 1,96% – *D. reticulatus*. Возбудители ГАЧ, МЭЧ и их сочетания с боррелиями (ИКБ+МЭЧ и ИКБ+ГАЧ) обнаружены только у клещей рода *Ixodes*. РНК вируса кле-

щевое энцефалита выявлена у единичных особей *D. reticulatus* и *I. persulcatus*. *R. raoultii* (DnS14) обнаружена только у вида *D. reticulatus*, вирус Кемерово – у *I. persulcatus*.

Выводы. У клещей рода *Ixodes* и *Dermacentor* обнаружены РНК ВКЭ и ДНК боррелий.

Маркеры анаплазм, эрлихий, и вируса Кемерово идентифицированы у рода *Ixodes*, *R. raoultii* (DnS14) – только у вида *D. reticulatus*.

Ключевые слова: *Ixodes*, *Dermacentor*, клещевой энцефалит, боррелии, анаплазмы, эрлихии, риккетсии.

Abstract

Aim. Investigation of infection rate and species composition of ticks responsible for tick-borne infections in Kemerovo Region.

Materials and Methods. We investigated morphological properties of 1295 *Ixodes* and 1867 *Dermacentor* ticks collected from the flora of Kemerovo Region. Genotyping of 186 ticks collected from infected humans was performed using Multiprime Real-Time PCR kit. Infection rate (tick-borne encephalitis, borreliosis, rickettsiosis, granulocytic anaplasmosis, monocytic ehrlichiosis, and Kemerovo virus infection) of 409 ticks collected from the flora and 186 ticks collected from infected humans was also defined by polymerase chain reaction.

Results. During the recent decades, *Ixodes persulcatus* was a predominant tick species in Kemerovo Region, with a prevalence of 96.71%. However, we revealed a trend to increasing prevalence of *Ixodes pavlovskyi* from 2015

(41.62% of all *Ixodes* ticks). *Dermacentor* ticks were endemic, with *Dermacentor reticulatus* as a predominant species and prevalence of 12.75% from all ticks of Kemerovo Region. *Borrelia* spp. DNA was identified in 35.60% of *I. persulcatus*, 25.27% of *I. pavlovskyi* and 1.96% of *D. reticulatus* ticks. *Anaplasma phagocytophilum* and *Ehrlichia* spp. were found only in *Ixodes* ticks. RNA of tick-borne encephalitis virus was rarely detected in *D. reticulatus* and *I. persulcatus*. *R. raoultii* (DnS14) and Kemerovo virus were found only in *D. reticulatus* and *I. persulcatus*, respectively.

Conclusions. *Ixodes* and *Dermacentor* ticks are frequently infected by *Borrelia* spp. but rarely infected by tick-borne encephalitis virus. *Anaplasma phagocytophilum*, *Ehrlichia* spp., and Kemerovo virus were detected only in *Ixodes* ticks while *R. raoultii* (DnS14) were found only in *D. reticulatus*.

Keywords: *Ixodes*, *Dermacentor*, tick-borne encephalitis, borrelia, anaplasma, ehrlichia, rickettsia.

Введение

На территории Российской Федерации регистрируются различные природно-очаговые заболевания, среди которых 45-47% приходится на долю иксодовых клещевых боррелиозов (ИКБ) и клещевого энцефалита (КЭ) [1,2,3]. При этом не включены в формы официальной регистрации заболевания гранулоцитарным анаплазмозом (ГАЧ), моноцитарным эрлихиозом (МЭЧ) и другими инфекциями, которые могут передаваться клещами населению. Заболеваемость этими инфекциями остается неизвестной.

На территории Кемеровской области за один эпидемический сезон ежегодно 35-40 тысяч человек обращаются в медицинские организации (МО) с укусами клещей из природных и антропоургических очагов [4]. Кемеровская область расположена на юге Западной Сибири, и вся ее территория относится к эндемичным регионам по клещевым инфекциям (КИ). Широкое распространение клещей вида *Ixodes persulcatus*

имело важную роль в распространении клещевого вирусного энцефалита (КЭ) и иксодовых клещевых боррелиозов (ИКБ) среди местных жителей.

Активное преобразование природных ландшафтов, искусственная трансформация природных очагов и вмешательство человека в закрытую экосистему приводят к изменению зоолого-энтомологической характеристики природных очагов и экологии возбудителя [5,6]. В свою очередь изменения биогеоценоза определяют изменения в распространении разных видов клещей, их инфицированность возбудителями клещевых инфекций, опасных для человека, и определяют изменения эпидемического процесса КИ. Такие изменения неодинаковы на разных территориях и предполагают необходимость зоолого-энтомологического мониторинга с определением состава клещей и их инфицированности разными возбудителями КИ для выявления риска распространения КИ среди населения.

Цель исследования

Изучение видового состава и инфицированности клещей – переносчиков возбудителей клещевых инфекций на территории Кемеровской области.

Материалы и методы

Выполнено описательное ретроспективное исследование видового состава и инфицированности клещей возбудителями клещевых инфекций на территории Кемеровской области. Использованы архивные данные энтомологических отчетов санитарно-эпидемиологической станции Кемеровской области за 1970-1973 годы.

Для определения видового состава изучены морфологические признаки 1295 экземпляров клещей рода *Ixodes*, собранных с растительности разных территорий области в 2015 году. Еще 1867 экземпляров клещей, собранных из природы Кемеровского района, были исследованы для определения доли клещей рода *Dermacentor*, так как многолетние наблюдения показали, что на этой территории часто встречаются клещи рода *Dermacentor* в отличие от других, где удельный вес их в структуре был менее 1%. Одновременно была проведена идентификация видовой принадлежности суспензий 186 клещей, снятых с пострадавшего населения, в том числе 72 из Новокузнецка и 114 из г. Кемерово методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Определение видовой принадлежности клещей в суспензиях проводили с использованием разработанной методики на основе метода мультипрайм-ПЦР в реальном времени, позволяющей проводить дифференциальное генотипирование клещей видов *I. ricinus*, *I. persulcatus* и *I. pavlovskyi* [7].

Изучена инфицированность 409 клещей, собранных с растительности, и 186 экземпляров, снятых с пострадавшего населения, возбудителями КЭ, ИКБ, МЭЧ, ГАЧ, а также вирусом Кемерово и клещевыми риккетсиозами (*R.raoultii* DnS14) [8,9,10]. Исследования проводились методом ПЦР в режиме реального времени на базе Омского НИИ природно-очаговых инфекций с использованием амплификаторов: «CFX96» (фирма Bio-Rad, США), «ДТ-96» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия) и «Rotor-Gene 6000» (фирма «Qiagen», Германия). Выделение ДНК, РНК

проводилось наборами «АмплиПрайм РИ-БО-преп». Для выявления РНК/ДНК возбудителей инфекций, передающихся иксодовыми клещами, использовали наборы мультипрайм: «АмплиСенс TBEV, *B. burgdorferi* s.l., *A. phagocytophilum*, *E. chaffeensis*/*E. muris-FL*», с предварительным применением для проведения обратной транскрипции комплекта «Реверта-L» производства ООО «ИнтерЛабСервис», г. Москва [7,11].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладных программ Microsoft® Office Excel 2010 (лицензионное соглашение 74017-640-0000106-57177). Доверительные интервалы интенсивных показателей рассчитывали для доверительной вероятности 95%.

Результаты и обсуждение

Рельеф Кемеровской области отличается большим разнообразием. Относительно равнинная Кузнецкая котловина, окруженная с запада, юга и востока горами, местами высокими и трудно доступными (Кузнецкий Алату и Салаирский кряж), расчленена большим количеством речных долин, балок и логов. Растительность горных и предгорных участков области состоит преимущественно из пихтово-осиновых лесов (так называемая черневая тайга), где преобладающей породой является пихта. В подлеске встречаются таволожник, черемуха, калина, смородина, акация таежная, малина. В равнинной лесостепной части древесная растительность представлена, главным образом, березово-осиновыми колками. Травяной покров к концу июня достигает 1,5-2,0 метра высоты. Лесная подстилка богатая, образуется за счет опавшей хвои, листвы и отмерших трав.

Особенностью области является то, что большинство административных территорий располагаются в нескольких (2-3) природных ландшафтах. Условно в области выделены 4 ландшафтных зоны: степная, лесостепная, переходно-таежная и горно-таежная [12].

Степная зона расположена на западе центральной части области. Северные территории характеризуются наличием обширных лесостепных и переходно-таежных ландшафтов. Горно-таежная зона расположена на юге и юго-востоке области (**рисунок 1**).

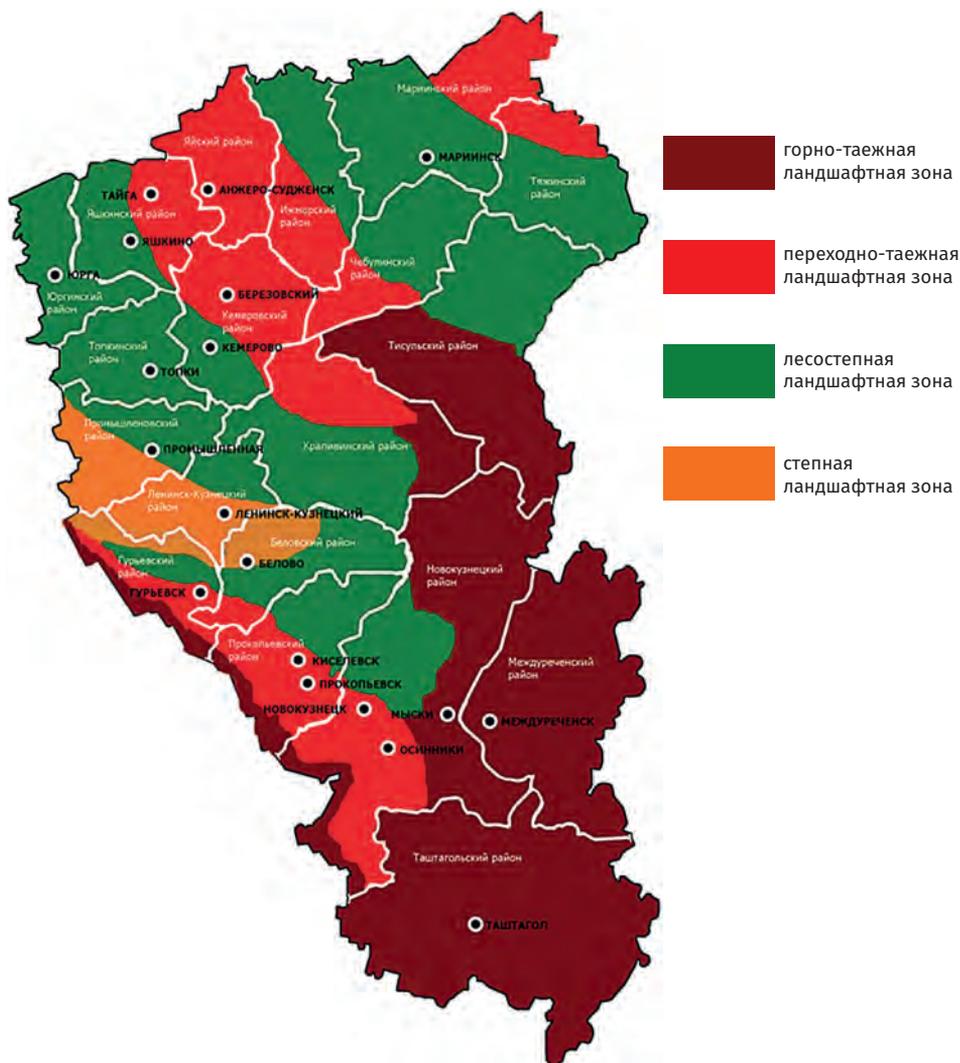


Рисунок 1. Карта-схема разделения Кемеровской области на ландшафтные зоны.

Figure 1. Landscape map of Kemerovo Region.

Природные условия области благоприятны для обитания разных видов клещей, к числу которых относятся *Ixodes persulcatus*, *Ixodes pavlovskyi*, *Dermacentor silvarum*, *Dermacentor reticulatus* (*D. pictus*), *Haemaphysalis concina* [13].

Длительное время считалось, что наиболее распространенным и многочисленным видом являлся *Ixodes persulcatus*, доля которого достигала 96,71%. Этот вид встречался на всей территории области, преобладал в таежных и лесостепных ландшафтах и являлся основным переносчиком вируса клещевого энцефалита и патогенных для человека боррелий. Другие виды клещей, такие как *Dermacentor silvarum*, *Dermacentor reticulatus* (*D. pictus*) и *Haemaphysalis concina*, имели ограниченное распространение, и доля их в общей структуре не превышала 1%.

Только в 1970 году были организованы исследования для уточнения видового состава клещей рода *Ixodes* на территории Кемеровской области. Было установлено, что наряду с повсеместно распространенным видом *Ixodes*

persulcatus встречался вид *Ixodes pavlovskyi*. Местами обнаружения этого вида была горная тайга – отроги Салаирского кряжа и Кузнецкого Алатау на юге области. Максимальное число находок *Ixodes pavlovskyi* было отмечено в окрестностях г. Междуреченска, где доля имаго этого вида составляла 55% от общего числа клещей обоих видов. В отдельных стационарных точках этого района клещи *Ixodes pavlovskyi* составляли чистую популяцию. Все собранные клещи *Ixodes pavlovskyi* были отловлены на флаг, не было ни одного случая нападения клещей на учетчиков. Как и у клещей *Ixodes persulcatus*, численность клещей *Ixodes pavlovskyi* на маршруте была в 5 раз выше, чем в сплошном лесном массиве. При исследовании 510 экземпляров особей *Ixodes pavlovskyi* вирус КЭ выявлен в 23% партий или 2,6% особей (перерасчет по Беклемишеву В.Н.).

На других стационарных точках Кемеровской области *Ixodes pavlovskyi* не обнаруживался и основное значение в распространении КИ в области принадлежало виду *Ixodes persulcatus*.

Таблица 1. Видовой состав клещей рода *Ixodes* на разных административных территориях Кемеровской области в 2015 году (абс. %)

Table 1. *Ixodes* species within the distinct territories of Kemerovo Region in 2015

Административная территория Local administrative unit	Всего, абс. Total	Вид Species	Всего, абс. Total	Удельный вес (%) Proportion	95% ДИ 95% confidence interval	
Кемеровский район Kemerovo administrative unit	80	<i>Ixodes persulcatus</i>	39	48,75	37,41	60,19
		<i>Ixodes pavlovskyi</i>	41	51,25	39,81	62,59
Гурьевский район Gurievski administrative unit	75	<i>Ixodes persulcatus</i>	50	66,67	54,83	77,14
		<i>Ixodes pavlovskyi</i>	25	33,33	22,86	45,17
Крапивинский район Krapivino administrative unit	105	<i>Ixodes persulcatus</i>	80	76,19	66,89	83,96
		<i>Ixodes pavlovskyi</i>	25	23,81	16,04	33,11
Юргинский район Yurga administrative unit	108	<i>Ixodes persulcatus</i>	93	86,11	78,13	92,01
		<i>Ixodes pavlovskyi</i>	15	13,89	7,99	21,87
Мариинский район Mariinsk administrative unit	108	<i>Ixodes persulcatus</i>	105	97,22	92,10	99,42
		<i>Ixodes pavlovskyi</i>	3	2,78	0,58	7,90
Яйский район Yaya administrative unit	130	<i>Ixodes persulcatus</i>	110	84,62	77,24	90,34
		<i>Ixodes pavlovskyi</i>	20	15,38	9,66	22,76
Прокопьевский район Prokopyevsk administrative unit	162	<i>Ixodes persulcatus</i>	51	31,48	24,42	39,23
		<i>Ixodes pavlovskyi</i>	111	68,52	60,77	75,58
Новокузнецкий район Novokuznetsk administrative unit	293	<i>Ixodes persulcatus</i>	115	39,25	33,62	45,10
		<i>Ixodes pavlovskyi</i>	178	60,75	54,90	66,38
Беловский район Belovo administrative unit	80	<i>Ixodes persulcatus</i>	64	80,00	69,56	88,11
		<i>Ixodes pavlovskyi</i>	16	20,00	11,89	30,44
Промышленновский район Promyshlennoe administrative unit	154	<i>Ixodes persulcatus</i>	49	31,82	24,55	39,80
		<i>Ixodes pavlovskyi</i>	105	68,18	60,20	75,45
Всего Total	1295	<i>Ixodes persulcatus</i>	756	58,38	55,64	61,08
		<i>Ixodes pavlovskyi</i>	539	41,62	38,92	44,36

В 2015 году изучены морфологические признаки 1295 экземпляров клещей рода *Ixodes*, собранных с растительности разных территорий области, для определения их видового состава в настоящее время (таблица 1).

Установлено, что в целом в области по-прежнему преобладает вид *Ixodes persulcatus*, однако доля его снизилась до 58,38% [95%ДИ = 55,64-61,08]. За время, прошедшее с первых исследований 70-х годов, обнаружено повсеместное распространение клещей вида *Ixodes pavlovskyi*. В отдельных

районах этот вид не только появился, но и стал доминировать по сравнению с *Ixodes persulcatus*. Преобладание доли *Ixodes pavlovskyi* выявлено в Новокузнецком районе (60,75% [95%ДИ=54,90-66,38]), Прокопьевском (68,52% [95%ДИ=60,77-75,58]) и Промышленновском (68,18% [95%ДИ=60,20-75,45]).

Одновременно была проведена идентификация методом ПЦР видовой принадлежности суспензий клещей, снятых с пострадавшего населения г. Кемерово и г. Новокузнец-

ка. Было установлено, что на жителей г. Кемерово чаще нападали клещи вида *I. persulcatus* (84,70% [95%ДИ=74,31-92,12]), доля *I. pavlovskyi* составила только 15,28% [95%ДИ=7,88-25,69].

В то же время, в г. Новокузнецке различий в видовом составе клещей, снятых с пострадавшего населения, не выявлено, (48,25% *I. pavlovskyi* [95%ДИ=38,79-57,80] и 51,75% *I. persulcatus* [95%ДИ=42,20-61,21]). Известна меньшая агрессивность вида *I. pavlovskyi* и большая устойчивость к антропогенной трансформации природных ландшафтов по сравнению с *I. persulcatus* [14,15]. Города Кемерово и Новокузнецк с окружающей территорией отличаются по природно-ландшафтному расположению, климатическим характеристикам, социально-экономическим и другим условиям, что, вероятно, определяет особенности поведения клещей, в том числе *I. pavlovskyi*, и частоту их нападения на человека.

Кроме клещей рода *Ixodes*, в области обитает род *Dermacentor*, который по-прежнему встречается редко. Клещи этого рода являются основными переносчиками риккетсиозов и распространены в лесостепной зоне, в которой частично расположен Кемеровский район, где обитают одновременно два рода клещей: *Ixodes* и *Dermacentor*. Род *Ixodes* доминирует в этом районе. Клещи рода *Dermacentor* встречаются на ограниченных территориях, в основном на левом берегу реки Томи (с. Березово, с. Мазурово) и в городской черте – ул. 62 проезд и на территории некоторых кладбищ. В 2016 году исследовано 1867 экземпляров, собранных с растительности. Установлено, что 12,75% [95%ДИ=11,27-14,35] (238 особей) относится к виду *Dermacentor reticulatus* в отличие от территории области, где доля этого вида не превышает 1%.

В 2015 году была изучена инфицированность наиболее распространенных видов клещей, собранных с растительности, разными возбудителями клещевых инфекций: КЭ, ИКБ, МЭЧ, ГАЧ, клещевыми риккетсиозами (*R. raoultii* DnS14), вирусом Кемерово. Одновременно изучалась частота микст-инфицирования отдельных особей. При исследовании 409 клещей из разных районов Кемеровской области методом ПЦР выявлено повсеместное инфицирование разных видов клещей возбудителями ИКБ. Максимально

но часто обнаруживалась ДНК боррелий у *I. persulcatus* (35,6% [95%ДИ=29,27-42,43]) и *I. pavlovskyi* (25,27% [95%ДИ=16,35-35,47]). Инфицированность *D. reticulatus* была минимальной (1,96% [95%ДИ=0,24-6,90]).

Другие патогенные бактерии – возбудители ГАЧ, МЭЧ, микстинфекции (ИКБ+МЭЧ и ИКБ+ГАЧ) были обнаружены только у видов *I. persulcatus* и *I. pavlovskyi*. Частота инфицированности не отличалась у обоих видов: ДНК анаплазм обнаружена у 5,56% [95%ДИ=2,90-9,50] *I. persulcatus* и 4,40% [95%ДИ=1,12-10,87] *I. pavlovskyi*, ДНК эрлихий – у 8,80% [95%ДИ=5,38-13,40] и 1,10% [95%ДИ=0,03-5,97] соответственно. Доля микстинфицирования клещей рода *Ixodes* не превышала 2,78% [95%ДИ=1,03-5,95].

Не установлено различий в обнаружении РНК вируса клещевого энцефалита у *D. reticulatus* (4,9% [95%ДИ=1,61-11,07]) и *I. persulcatus* (0,46% [95%ДИ=0,01-2,55]). РНК ВКЭ у *I. pavlovskyi* выявить не удалось.

Вирус Кемерово обнаружен только у клещей вида *I. persulcatus* (2,31% [95%ДИ=0,76-5,32]). Возбудителем риккетсиоза – *R. raoultii* (DnS14) были заражены 15,69% [95%ДИ=9,24-24,22] особей *D. reticulatus* и не найдены у клещей рода *Ixodes*.

В суспензиях клещей, снятых с пострадавшего населения, зараженность возбудителями различных клещевых инфекций, в том числе их микст-формами, выявлена у переносчиков видов *I. persulcatus* и *I. pavlovskyi*, при этом существенных различий не выявлено.

Заключение

На территории Кемеровской области доминирует вид *Ixodes persulcatus* при одновременном росте доли *Ixodes pavlovskyi*. Клещи вида *Dermacentor reticulatus* имеют значение на ограниченных территориях области.

Установлена высокая частота обнаружения ДНК боррелий у клещей рода *Ixodes* (35,6% у *I. persulcatus* и 25,27% – у *I. pavlovskyi*).

ДНК анаплазм и эрлихий выявлена только у рода *Ixodes*. Доля инфицированных особей в природе составила 3,91% и 4,89% соответственно.

РНК вируса клещевого энцефалита выявлена у единичных особей *D. reticulatus* и *I. persulcatus*. *R. raoultii* (DnS14) выделена только у вида *D. reticulatus*, вирус Кемерово – у *I. persulcatus*.

Литература / References:

1. Korenberg EI, Pomelova VG, Osin NS. Zoonoses transmitted by Ixodes ticks. Moscow, 2013. 456 p. Russian (Коренберг Э.И., Помелова В.Г., Осин Н.С. Природноочаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами. М., 2013. 456 с.).
2. Rudakov NV, Yastrebov VK, Rudakova SA. Transmissible tick-borne infections in Russian Federation. The Far East Journal of Infection. 2015; (27): 6-9. Russian (Рудаков Н.В., Ястребов В.К., Рудакова С.А. Трансмиссивные клещевые инфекции в Российской Федерации // Дальневосточный журн. инфекционной патологии. 2015. № 27. С. 6-9).
3. Shirokostup SV. Optimization of preventive and anti-epidemic measures in foci of tick-borne encephalitis and Lyme disease. PhD Thesis Abstract. Omsk, 2015. 18 p. Russian (Широкоступ С.В. Оптимизация комплекса профилактических и противоэпидемических мероприятий в условиях сочетанных очагов клещевого энцефалита и иксодового боррелиоза : автореф. дис.... канд. мед. наук. Омск, 2015. 18 с.).
4. Khokhlova ZA, Gileva RA, Sereda TV, Klinova ZA, Kolobova NS, Osokina AI. Ixodidae tick-borne infections in Kemerovo region and in Novokuznetsk. Journal of Infections. 2015; 7(3): 72-78. Russian (Хохлова З.А., Гилёва Р.А., Середина Т.В., Клинова З.А., Колобова Н.С., Осокина А.И. Инфекции, передающиеся иксодовыми клещами, в Кемеровской области и Новокузнецке // Журн. инфектологии. 2015. Т. 7. № 3. С. 72-78.).
5. Ammosov AD. Tick-Borne Encephalitis. Koltsovo: Vector-Best. 2006. 116 p. Russian (Аммосов А.Д. Клещевой энцефалит. Кольцово: Вектор-Бест, 2006. 116 с.).
6. Zlobin VI, Rudakov NV, Malov IV. Tick-borne infections. Novosibirsk: Nauka; 2015. 224 p. Russian (Злобин В.И., Рудаков Н.В., Малов И.В. Клещевые трансмиссивные инфекции. Новосибирск: Наука, 2015. 224 с.).
7. Rudakov NV, Rudakova SA, Efimova AP, Drozdova OM, Lubenko AF, Petrova YuA, Yakimenko VV, Dedkov VA. Modern Approches in the Study of Tick-Borne Infections Fod Based on Modular Methods. Epidemiology and Vaccine Prevention. 2017; 1 (92): 26-28. Russian (Рудаков Н.В., Рудакова С.А., Ефимова А.Р., Дроздова О.М., Любенко А.Ф., Петрова Ю.А. и др. Современные подходы к изучению клещевых трансмиссивных инфекций в Кузбассе на основе молекулярных методов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017. № 1 (92). С. 26-28).
8. Dedkov VG, Deviatkin AA, Bekova MV, Markelov ML, Beskhlebova OV, Granitov VM, Shpynov SN, Gmyl' AP, Shipulin GA. Detection of Kemerovo Virus in ixodes persulcatus Ticks Sampled in Altay Region. Epidemiology and Vaccine Prevention. 2014; 6(79): 46-50. Russian (Дедков В.Г., Девяткина А.А., Маркелов М.Л. и др. Обнаружение вируса Кемерово в клещах Ixodes persulcatus, собранных в Алтайском крае // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014. № 6 (79). С. 46-50.).
9. Rudakov NV, Rudakova SA. The laboratory diagnostic of human transmissible infections in combined hot spots. Clinical and Laboratory Diagnostics. 2015; 60(5): 51-53. Russian (Рудаков Н.В., Рудакова С.А. Лабораторная диагностика трансмиссивных инфекций человека в сочетанных природных очагах // Клин. лабораторная диагностика. 2015. Т. 60. № 5. С. 51-53.).
10. Rudakov NV, Samoilenko IE, Reshetnikova TA. The problems of laboratory diagnostic of rickettsiosis of group spotted tick-bite fever in Russia. Clinical and Laboratory Diagnostics. 2015; 60(1): 50-52. Russian (Рудаков Н.В., Самойленко И.Е., Решетникова Т.А. Проблемы лабораторной диагностики риккетсиозов группы клещевой пятнистой лихорадки в России // Клин. лабораторная диагностика. 2015. Т. 60. № 1. С. 50-52.).
11. Rudakov NV, Yastrebov VK, Rudakova SA. Epidemiology, Laboratory Diagnosis and Prevention of Transmissible Tick-Borne Infections in the Areas with Varying Risk of Human Infection. Epidemiology and Vaccine Prevention. 2014; 5(78): 30-35. Russian (Рудаков Н.В., Ястребов В.К., Рудакова С.А. Эпидемиология, лабораторная диагностика и профилактика клещевых трансмиссивных инфекций человека на территориях с различной степенью риска заражения населения // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014. № 5 (78). С. 30-35.).
12. Efimova AR, Drozdova OM, Karan' LS. Long-term incidence of tick-borne encephalitis and genetic diversity of the causative agent in the Kemerovo region. Medicine in Kuzbass. 2015; (4): 34-40. Russian (Ефимова А.Р., Дроздова О.М., Карань Л.С. Многолетняя заболеваемость клещевым вирусным энцефалитом и генетическое разнообразие возбудителя в Кемеровской области // Медицина в Кузбассе. 2015. № 4. С. 34-40).
13. Kalyagin YuS, Zubko KS, Efremova GV. Ixodidae ticks in Kemerovo and the ways of their entry to the city territory: experience of theoretic research. Bulletin of the Kemerovo State University. 2010. 2 (42): 5-10. Russian (Калягин Ю.С., Зубко К.С., Ефремова Г.В. Иксодовые клещи г. Кемерово и пути их проникновения в городскую черту: опыт теоретического исследования // Вестн. КемГУ. 2010. №2 (42). С. 5-10).
14. Romanenko VN, Kondratjeva LM. The infection of ixodid ticks collected from humans with the tick-borne encephalitis virus in Tomsk city and its suburbs. Parasitology. 2011; 45 (1): 3-10. Russian (Романенко В.Н., Кондратьева Л.М. Зараженность иксодовых клещей, снятых с людей, вирусом клещевого энцефалита на территории города Томска и его окрестностей // Паразитология. 2011. Т.45, № 1. С. 3-10).
15. Romanenko VN. Long-term dynamics of density and diversity of ticks (ixodidae) on the natural and disturbed territories. Parasitology. 2011. 45 (5): 384-391. Russian (Романенко В.Н. Многолетняя динамика численности и видового состава иксодовых клещей (Ixodidae) на антропогенно нарушенных и естественных территориях // Паразитология. 2011. Т. 45, № 5. С. 384-391).

Сведения об авторах

Ефимова Анна Роняевна, аспирант кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства России, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: организация сбора и доставка биологического материала для исследования, эпидемиологический анализ данных и их статистическая обработка.

Рудакова Светлана Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией молекулярной диагностики с группой клещевых боррелиозов отдела природно-очаговых бактериальных зоонозов ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Вклад в статью: идентификация возбудителей клещевых инфекций в клещах и клещевых суспензиях, исследование клещей на зараженность клещевыми инфекциями, определение видовой принадлежности переносчиков, снятых с пострадавшего населения методом полимеразной цепной реакции, консультативная помощь.

Дроздова Ольга Михайловна, доктор медицинских наук, профессор кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: эпидемиологический анализ данных, консультативная помощь, оформление статьи.

Рудаков Николай Викторович, доктор медицинских наук, профессор, директор ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск, Россия.

Вклад в статью: организация исследований, методическое руководство, консультативная помощь.

Якименко Валерий Викторович, доктор биологических наук, заведующий лабораторией арбовирусных инфекций отдела природно-очаговых вирусных инфекций ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Вклад в статью: идентификация видовой принадлежности клещей, собранных с растительности на основании морфологических признаков, консультативная помощь.

Корреспонденцию адресовать:

Ефимова Анна Роняевна,
пр. Мира, 7, г. Омск, 644080
E-mail: annapralich1@mail.ru

Authors

Dr. Anna R. Efimova, MD, PhD Student, Department of Epidemiology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: collected the biomaterial; analyzed the data.

Prof. Svetlana A. Rudakova, MD, PhD, Professor, Head of the Laboratory for Molecular Diagnostics and Tick-Borne Borreliosis, Division of Bacterial Zoonoses, Omsk Research Institute of Natural Foci Infections, Omsk, Russian Federation

Contribution: performed the experiments.

Prof. Olga M. Drozdova, MD, PhD, Professor, Department of Epidemiology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: performed the epidemiological analysis; wrote the article.

Prof. Nikolay V. Rudakov, MD, PhD, Professor, Director, Omsk Research Institute of Natural Foci Infections, Omsk, Russian Federation; Head of the Department of Microbiology, Virology, and Immunology, Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation.

Contribution: conceived and designed the study.

Dr. Valeriy V. Yakimenko, MD, PhD, Head of the Laboratory for Arbovirus Infections, Division of Bacterial Zoonoses, Omsk Research Institute of Natural Foci Infections, Omsk, Russian Federation

Contribution: performed the experiments.

Acknowledgements: There was no funding for this project.

Corresponding author:

Dr. Anna R. Efimova,
Prospekt Mira 7, Omsk, 644080, Russian
Federation
E-mail: annapralich1@mail.ru

Статья поступила: 5.05.17 г.
Принята в печать: 29.05.17 г.

DOI 10.23946/2500-0764-2017-2-2-14-26

ГРАВИДАРНЫЙ ГОМЕОСТАЗ НЕОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ ТРЕТЬЕГО ТРИМЕСТРА

НОВИКОВА О.Н.¹, УШАКОВА Г.А.¹, МУСТАФИНА Л.Р.², ЛОГВИНОВ С.В.²¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Кемерово, Россия²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава
России, г. Томск, Россия

ORIGINAL ARTICLE

HOMEOSTASIS OF UNCOMPLICATED PREGNANCY IN THIRD TRIMESTER

OKSANA N. NOVIKOVA¹, GALINA A. USHAKOVA¹, LILIYA R. MUSTAFINA², SERGEY V. LOGVINOV²¹Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056),
Russian Federation²Siberian State Medical University (2, Moskovskiy Tract, Tomsk, 634050), Russian
Federation

Резюме

Цель. Исследование гравидарного гомеостаза при неосложненной беременности третьего триместра.

Материалы и методы. Обследовано 136 женщин и их плоды. Критерии включения: срок гестации 37-41 неделя, нормоценоз влагалища во время беременности, отсутствие морфологических признаков воспаления последа. Критерии исключения: отягощённый акушерско-гинекологический анамнез, острые или хронические заболевания внутренних органов, тяжёлые акушерские осложнения, наличие дисбиоза влагалища, вредные привычки (курение, наркомания, алкоголизм), морфологические признаки воспаления плаценты.

Результаты. В III триместре как у матери, так и у плода чаще регистрировалось нормоадаптивное состояние с преобладанием метабологуморального компонента спектра, правильное соотношение компонентов спектра, адекватные реакции на нагрузочные пробы, хорошие способности к восстановлению системы, функ-

циональное равновесие между центральным и автономным контурами регуляции, достаточная вариабельность сердечного ритма. Это свидетельствовало о достаточных адаптационных резервах организма беременной женщины и плода. Между основными показателями регуляции сердечного ритма матери и плода при неосложненной беременности установлена прямая сильная статистически значимая корреляция.

Заключение. Гравидарный гомеостаз определяется состоянием регуляторных и адаптационных процессов матери и плода, взаимоотношениями между ними, которые определяются морфофункциональным состоянием плаценты. Клиническим методом, позволяющим оценить состояние регуляторных процессов матери и плода, является вариабельность сердечного ритма. Состояние гравидарного гомеостаза обеспечивает благоприятные исходы беременности для матери и плода.

Ключевые слова: гравидарный гомеостаз, вариабельность сердечного ритма, плацента, исходы родов.

English ►

Abstract

Aim. To investigate the homeostasis of uncomplicated pregnancy in the third trimester.

Materials and Methods. We recruited 136

consecutive pregnant women. at 37-41 weeks of gestation. Other criteria of inclusion were normal vaginal microbiota during the pregnancy and absence of placental inflammation. Exclusion crite-

ria were past medical history of obstetric or gynecological complications, vaginal dysbiosis, addictions (smoking, drug addiction, alcoholism), and placental inflammation.

Results. In the third trimester, both mother and fetus frequently showed the normal adaptation, adequate reactions to the load tests, recovery capabilities, and sufficient heart rhythm

variability. In addition, we found a strong correlation between maternal and fetal heart rhythm variability.

Conclusions. Maternal and fetal heart rhythm variability can be considered as a marker of the homeostasis during the third trimester.

Keywords: homeostasis, heart rhythm variability, placenta, childbirth.

Введение

В современном акушерстве многие теоретические и практические вопросы остаются нерешенными. Это относится, прежде всего, к таким фундаментальным проблемам как гестоз, физиология и патология родовой деятельности, внутриутробные инфекции и др. [1, 2, 3, 4].

Представляется, что нерешенность многих акушерских и перинатальных проблем связана в значительной степени с отсутствием концепции гравидарного гомеостаза [5]. Гравидарный гомеостаз – это относительное динамическое постоянство внутренней среды и устойчивость основных физиологических функций системы «гавида». Гравидарный гомеостаз более сложен, чем гомеостаз любой другой биологической системы, так как касается динамической пространственно-временной структуры: в течение 9 месяцев происходит развитие от одноклеточного организма (зиготы) до высокоорганизованной структуры – новорожденного. Гравидарный гомеостаз осуществляется путем бесконечного перехода от одного уровня гомеостаза к другому по мере развития плодного яйца: зигота – бластула – эмбрион – плод – новорожденный, т.е. через гравидарный гомеокинез [5]. В формировании гравидарного гомеостаза участвуют все глобальные подсистемы – мать, плацента и плод. Они обмениваются между собой информацией и управляют друг другом [6].

Для того, чтобы оценить роль гравидарного гомеостаза в патогенезе акушерских и перинатальных осложнений, необходимо исследовать его состояние при неосложненной беременности разных сроков.

Цель исследования

Изучение гравидарного гомеостаза при неосложненной беременности третьего триместра.

Материалы и методы

Обследовано 136 женщин и их плоды. Критерии включения: срок гестации 37-41 неделя,

нормоценоз влагалища во время беременности, отсутствие морфологических признаков воспаления последа. Критерии исключения: отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, острые или хронические заболевания внутренних органов, акушерские осложнения во время настоящей беременности, наличие дисбиоза влагалища, вредные привычки (курение, наркомания, алкоголизм), морфологические признаки воспаления плаценты.

Средний возраст беременных составил $26,38 \pm 0,44$ года. Медико-социальная характеристика беременных представлена следующим образом: в зарегистрированном браке состояли 98 (72,06%) беременных, в гражданском – 29 (21,32%), одинокими были 9 (6,62%); высшее образование имели 62 (45,59%) женщины, неоконченное высшее – 17 (12,5%), среднее специальное – 44 (32,35%), общее среднее – 12 (8,82%), начальное – 4 (1,24%).

Распространенность соматической патологии следующая: дыхательной системы – у 12 (8,82 на 100 женщин), сердечно-сосудистой системы – у 56 (41,18 на 100), эндокринопатии – у 18 (13,24 на 100), патология мочевыделительной системы – у 33 (24,26 на 100), желудочно-кишечного тракта – у 18 (13,24 на 100), печени и желчевыводящих путей – у 12 (8,82 на 100), системы крови – у 28 (20,59 на 100), центральной нервной системы – у 5 (3,68 на 100), органа зрения – у 37 (27,21 на 100), варикозное расширение вен – у 6 (4,41 на 100).

Средний возраст менархе составил $13,38 \pm 0,13$ лет, средняя продолжительность цикла $29,24 \pm 0,27$ дней, средняя продолжительность менструации $4,94 \pm 0,1$ дней, установление цикла в течение первых 6 месяцев от начала менструации у 80 (58,82%) женщин. Нарушение менструального цикла было у 56 (41,18%), из них альгодисменорея имела место у 49 (36,03%) женщин.

Возраст начала половой жизни $17,81 \pm 0,18$ лет, количество половых партнеров $1,7 \pm 0,42$.

Репродуктивный анамнез: среднее количество беременностей составило $2,4 \pm 0,14$, первобеременных 52 (38,24%) женщины, первородящих 38 (27,94%) человек. Преждевременные роды в анамнезе имели 4 (2,94 на 100 женщин). В гинекологическом анамнезе имели 1-2 аборта 40 женщин (29,41 на 100), 3 и более абортов – 4 (2,94 на 100), самопроизвольные выкидыши – 17 (12,5 на 100), неразвивающиеся беременности – 5 (3,68 на 100), воспалительные заболевания органов малого таза – 15 (11,03 на 100), инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), – 20 (14,71 на 100), миому тела матки – 7 (5,15 на 100), кистомы яичников – 5 (3,68 на 100), эндометриоз – 1 (0,74 на 100), патологию шейки матки – 51 (37,5 на 100).

Обследование беременных включало общее клиническое исследование и специальное акушерское исследование. Обследование новорожденных проводилось неонатологом на момент рождения и в динамике. Основная клиническая патология, выявленная у новорожденных, распределялась по классам заболеваний МКБ X пересмотра.

УЗИ фетоплацентарного комплекса проводили на аппарате «Medison-8000» (Япония), оно включало ультразвуковую фетометрию, плацентометрию, определение степени зрелости плаценты по P.A. Grannum, оценку количества и качества околоплодных вод, пренатальную диагностику синдрома задержки роста плода (СЗРП), врожденных пороков развития, оценку биофизического профиля плода по F.A. Manning [7].

Допплерометрическое исследование кровотока в системе мать – плацента – плод проводилось при помощи аппарата «Medison - 8000» по стандартной методике [8].

Кардиотокографическое исследование (КТГ) проводилось для функциональной оценки состояния плода на аппарате «Fetalgard –3000». Оценка данных КТГ проводилась по 10-балльной шкале [9].

Лабораторная диагностика инфекций у беременных осуществлялась с помощью бактериоскопического, по показаниям – бактериологического методов.

Регистрация записи variability сердечного ритма (ВСР) матери проводилась с помощью компьютерного электрокардиографа для анализа ВСР (вегетотестер) «ВНС-ритм» (сертификат соответствия РОСС RU.ИМ 18.В00228 № 6943114, RU. С.39.026.А № 19009

от 01.11.2009 года). С целью диагностики состояния регуляторных и адаптационных процессов в организме беременной женщины и плода использовался спектральный, математический и временной анализ ВСР. Анализ ВСР основывался на расчетах статистических показателей, рекомендованных и утвержденных Европейским обществом кардиологии и Североамериканским обществом кардиостимуляции и электрофизиологии [10] и группой отечественных авторов [11, 12, 13].

Запись ВСР плода проводилась с помощью аппарата «Fetalgard-2000» с внесением показателей в протокол биоритмологической компьютерной программы «Pulsar» и переводом данных с помощью программы «Converter» в программу «Нейрософт», где осуществлялась обработка показателей плода в масштабе реального времени.

Оценку показателей регуляторных и адаптационных процессов матери и плода осуществляли по результатам анализа ВСР [6, 14, 15]. Использовались временные (SDNN, RMSSD, pNN₅₀, CV), математические (Mo, AMo, ДВ, ИН), спектральные (VLF, LF, HF, LF/HF) методы анализа ВСР.

Плаценты, полученные после срочных родов, подвергали гистологическому исследованию, для чего забирали фрагменты из центральной, парацентральной и краевой зон, участков без макроскопически видимых патологических изменений [16, 17]. Для подсчета различных структурных компонентов базальной децидуальной оболочки, ворсинчатого хориона и плаценты использовали окулярную сетку Автандилова на 30 точек. Подсчет и просмотр микропрепаратов осуществляли на микроскопе «AxioStar plus» (Carl Zeiss, Германия), окуляр x 10, объектив x 40, x 90 [18].

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета прикладных программ (ППП) Microsoft Office Excel 2003 (лицензионное соглашение 74017-640-0000106-57177) и StatSoft Statistica 6.1 (лицензионное соглашение BXXR006D092218FAN11). Для оценки нормальности эмпирических распределений использовался критерий Колмогорова – Смирнова, критическая величина уровня значимости принята равной 0,05. Анализ полученных данных осуществляли методами вариационной статистики с вычислением средних величин (M), ошибки средней для абсолютных и относительных величин (m), показателя до-

стоверности различий при сравнении между группами (p). Анализ непараметрических данных осуществляли методами описательной статистики с вычислением медианы (Me) и интерквартильного интервала ($Q_1 - Q_3$). Для оценки различий использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Различия между показателями в разных группах считали значимыми при $p \leq 0,05$, при $p = 0,55-0,60$ высказывались тенденции. Корреляционная связь прямая (положительное значение критерия) и обратная

(отрицательное значение критерия) оценивалась при помощи ранговой корреляции Спирмена. Тесноту связи оценивали как слабую ($r = 0,10-0,50$), умеренную ($r = 0,51-0,70$) и сильную ($r > 0,71$) [19].

Результаты исследования и обсуждение

Спектральные, математические и временные показатели анализа ВСР матери в третьем триместре беременности представлены в **таблице 1**.

Показатели Values	Исходное состояние At the baseline	Ментальный тест Mental test	Восстановление I Recovery I	Гипервентиляция Hyperventilation	Восстановление II Recovery II
VLF, $mc^2/Гц/M$ VLF, $ms^2/Hz/M$ (M1-M3)	1044 (275-2385)	1347 (508-3076)	1056 (406-2158)	1187 (565-2713)	1320 (455-2626)
LF, $mc^2/Гц/M$ LF, $ms^2/Hz/M$ (M1-M3)	332 (137-706)	432 (180-964)	363 (181-736)	1295 (366-3393)	448 (180-913)
HF, $mc^2/Гц/M$ HF, $ms^2/Hz/M$ (M1-M3)	278 (58-683)	426 (104-1385)	310 (76-823)	376 (111-850)	285 (103-783)
LF/HF	1,74 ± 0,48	1,49 ± 0,54	1,74 ± 0,37	5,5 ± 1,4	1,85 ± 1,85
VLF/LF + HF	2,33 ± 0,8	2,14 ± 0,82	1,97 ± 1,1	1,36 ± 1,2	2,09 ± 1,4
Mo, c/ M ± σ	0,62 ± 0,01	0,65 ± 0,01	0,61 ± 0,01	0,58 ± 0,01	0,60 ± 0,01
AMo, %	21,1 ± 0,2	19,85 ± 0,1	20,1 ± 0,1	22,1 ± 0,2	21,1 ± 0,2
ДВ, с DV, s	294 ± 21	293 ± 15	235 ± 17	285 ± 18	248 ± 15
ИН, y.ед./SI, a.u M ± σ	91,53 ± 15,61	82,98 ± 17,56	84,89 ± 15,15	117,05 ± 25,17	97,22 ± 15,15
SDNN, мс/ M ± σ	67,2 ± 5,13	91,6 ± 9,58	69,68 ± 5,61	80,69 ± 4,82	72,32 ± 5,34
RRNN, мс/ M ± σ	594,54 ± 10,4	625,78 ± 11,68	618,32 ± 11,27	606,79 ± 11,19	614,1 ± 11,34
RMSSD, мс / M ± σ	40,9 ± 16,1	45,4 ± 12,3	43,2 ± 13,4	48,2 ± 15,4	41,3 ± 14,8
CV, %	8,82 ± 2,1	10,2 ± 3,1	8,61 ± 1,9	9,45 ± 2,1	8,4 ± 1,8
L / W	1,61 ± 0,78	2,13 ± 1,2	1,72 ± 1,01	1,9 ± 0,9	1,68 ± 0,9

Таблица 1. Спектральные, математические и временные показатели анализа ВСР матери в третьем триместре беременности

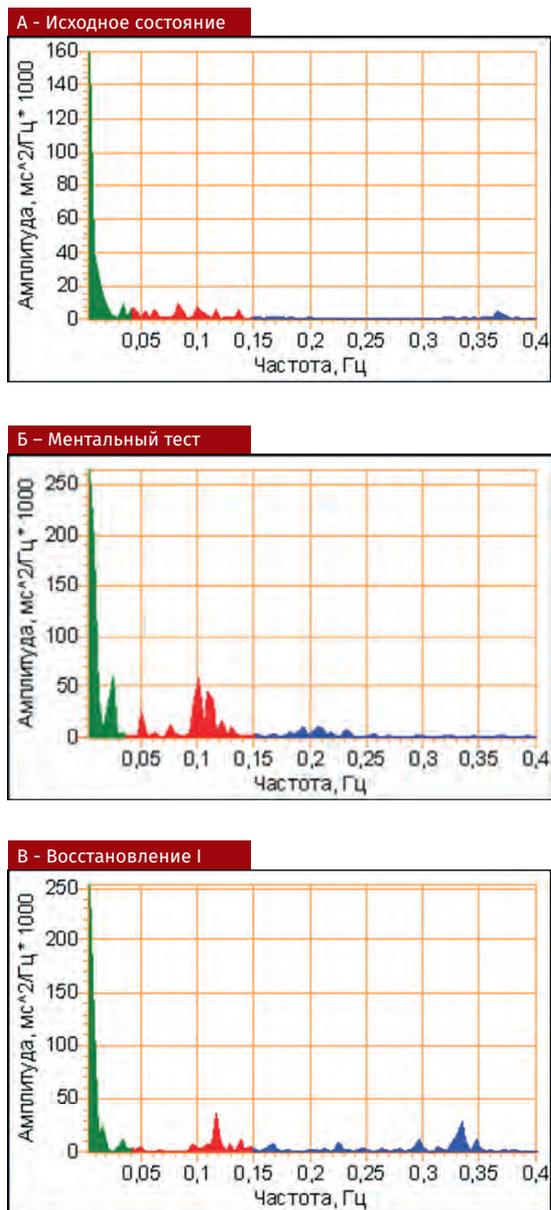
Table 1. Spectral, mathematical, and temporal indices of maternal heart rhythm variability in the third trimester of pregnancy

Примечание: VLF (Very Low Frequency) – метабологуморальные волны в диапазоне частот 0,003-0,04 Гц (25-333с), LF (Low Frequency) – симпатoadренальные волны в диапазоне частот 0,05 – 0,15 Гц (6,5 – 25 с), HF (High Frequency) – парасимпатические волны в диапазоне частот 0,16-0,5 Гц (2,5 – 6,5 с), LF/HF – симпато-вагальный индекс, Mo (мода) – наиболее часто встречающееся значение RR- интервалов, AMo (амплитуда моды) – доля кардиоинтервалов, соответствующая значению моды; ДВ – диапазон вариации сердечного ритма, ИН – индекс напряжения, SDNN – стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов, RMSSD – квадратный корень из суммы разностей последовательного ряда кардиоинтервалов, CV – коэффициент вариации полного массива кардиоинтервалов, L – длинная ось эллипса, W – перпендикуляр к длинной оси, проведенный через ее середину.

Note: VLF is for very low frequency (0.003-0.04 Hz), LF is for low frequency (0.05-0.15 Hz), HF is for high frequency (0.16-0.5 Hz), DV is for heart rhythm variation spectrum, EI is for stress index.

Рисунок 1. Спектрограммы матери в исходном состоянии (А), при первой функциональной пробе (Б), в период восстановления I (В) в третьем триместре неосложненной беременности: по оси абсцисс - частотный диапазон волн сердечного ритма, по оси ординат - спектральная плотность мощности волн сердечного ритма. VLF (Very Low Frequency) - метабологуморальный, LF (Low Frequency) - симпатoadrenalовый, HF (High Frequency) - парасимпатический компоненты спектра

Figure 1. Maternal spectrograms at the baseline (A), at the first functional test (B), at the recovery (C), heart rhythm frequency spectrum is on the X axis, heart rhythm spectral density is on the Y axis. VLF is for very low frequency, LF is for low frequency, HF is for high frequency



При регистрации исходного состояния у 76,47% беременных в третьем триместре СПМ волн сердечного ритма находилась в пределах условной нормы (нормоадаптивное состояние), что свидетельствовало о достаточном энергетическом обеспечении организма. Исходно высокие величины СПМ волн (гиперадаптация) отмечались у 17,64%, депрессия спектра встречалась только у 4,41% беременных.

При оценке баланса регуляции сердечного ритма матери между центральными и автономными контурами вегетативной нервной системы в исходном состоянии математические и временные показатели составили: $M_0 - 0,62 \pm 0,01$ с; $AM_0 - 21,1 \pm 0,1$ %; $DB - 294 \pm 21$ с; $IN - 91,53 \pm 15,61$ у.ед., $SDNN - 67,2 \pm 5,13$ мс;

$RRNN - 594,54 \pm 10,4$ мс; $RMSSD - 40,9 \pm 16,1$ мс; $L/W - 1,61 \pm 0,78$. Это свидетельствовало о функциональном равновесии и правильном соотношении компонентов регуляции сердечного ритма, достаточном уровне компенсаторно-приспособительных реакций организма матери.

Нормированный показатель дисперсии ВСР CV ($8,82 \pm 2,21$ %) указывал на достаточную степень разброса значений вокруг средней величины, что свидетельствовало о достаточной ВСР матери.

При проведении ментального теста отмечался рост всех компонентов спектра при сохранении правильного соотношения между ними.

Спектрограммы матери в третьем триместре неосложненной беременности в исходном состоянии, при проведении I функциональной пробы (ментальный тест) и в период восстановления представлены на **рисунке 1**.

При проведении ментального теста у матери в третьем триместре нормоадаптивная реакция зарегистрирована у 76,47 %, гиперадаптивная – у 17,65 %, гиподаптивная – у 2,2 %, феномен энергетической складки – у 3,68 % пациенток. В период восстановления после проведения ментального теста достаточный уровень адапционных реакций имели 97,8% беременных. Снижение адапционных реакций наблюдалось в 2,2% случаев. При оценке баланса регуляции сердечного ритма у матери между центральными и автономными контурами ВНС при проведении ментального теста не отмечено значимых изменений M_0 и AM_0 на нагрузку, несколько увеличивался индекс напряжения $IN - 91,53 \pm 15,61$ и $RMSSD - 45,4 \pm 12,3$ мс; $L/W - 2,13 \pm 1,2$, что свидетельствовало о повышении роли автономного компонента регуляции, но сохранении правильного соотношения компонентов регуляции сердечного ритма. Нормированный показатель дисперсии ВСР CV увеличивался до $10,2 \pm 3,1$ %, что указывало на достаточную ВСР матери.

При проведении гипервентиляции отмечался рост всех компонентов спектра при сохранении правильного соотношения между компонентами спектра.

Спектрограммы матери в третьем триместре неосложненной беременности в исходном состоянии, при проведении II функциональной пробы и в период восстановления II представлены на **рисунке 2**.

При проведении пробы с гипервентиляцией у матери в третьем триместре нормаадаптивная реакция зарегистрирована у 76,47 %, гипердаптивная – у 17,65 %, гипоадаптивная – у 5,88 %. Феномены энергетической складки и функциональной ригидности не встречались. В период восстановления после проведения гипервентиляции достаточный уровень адаптационных реакций имели 97,8% пациенток. Снижение адаптационных реакций наблюдалось в 2,2% случаев. При оценке баланса регуляции сердечного ритма у матери между центральными и автономными контурами ВНС при проведении второй нагрузочной пробы также не отмечено значимых изменений M_o и A_Mo на нагрузку, зарегистрировано увеличение индекса напряжения ИН – $117,05 \pm 25,17$ и $RMSSD$ – $48,2 \pm 15,4$ мс; L/W – $1,9 \pm 0,9$, что свидетельствовало о сохранении правильного соотношения компонентов регуляции сердечного ритма. Равновесие регуляторных влияний выявлено в 94,85% случаев, преобладание центрального контура регуляции в 2,94%, автономного контура регуляции в 2,11 %. Эти данные свидетельствовали о достаточном уровне компенсаторно-приспособительных механизмов организма матери. Нормированный показатель дисперсии $VCP CV$ увеличивался до $9,45 \pm 2,1$ %, что указывало на достаточную вариабельность сердечного ритма матери при проведении пробы с гипервентиляцией.

Таким образом, в III триместре у матери чаще регистрировалось нормаадаптивное состояние с преобладанием метабологуморального компонента спектра, правильное соотношение компонентов спектра, адекватные реакции на нагрузочные пробы, хорошие способности к восстановлению системы, функциональное равновесие между центральным и автономным контурами регуляции, достаточная VCP . Это свидетельствовало о достаточных адаптационных резервах организма беременной женщины.

Спектральные, математические и временные показатели анализа VCP плода в третьем триместре беременности в исходном состоянии, при проведении нагрузочных проб и в периоды восстановления представлены в **таблице 2**.

В исходном состоянии у плода зарегистрировано нормаадаптивное состояние с правильным соотношением компонентов спектра.

При регистрации исходного профиля сердечного ритма у 77,21% плодов в третьем триместре беременности СПМ волн сердечного

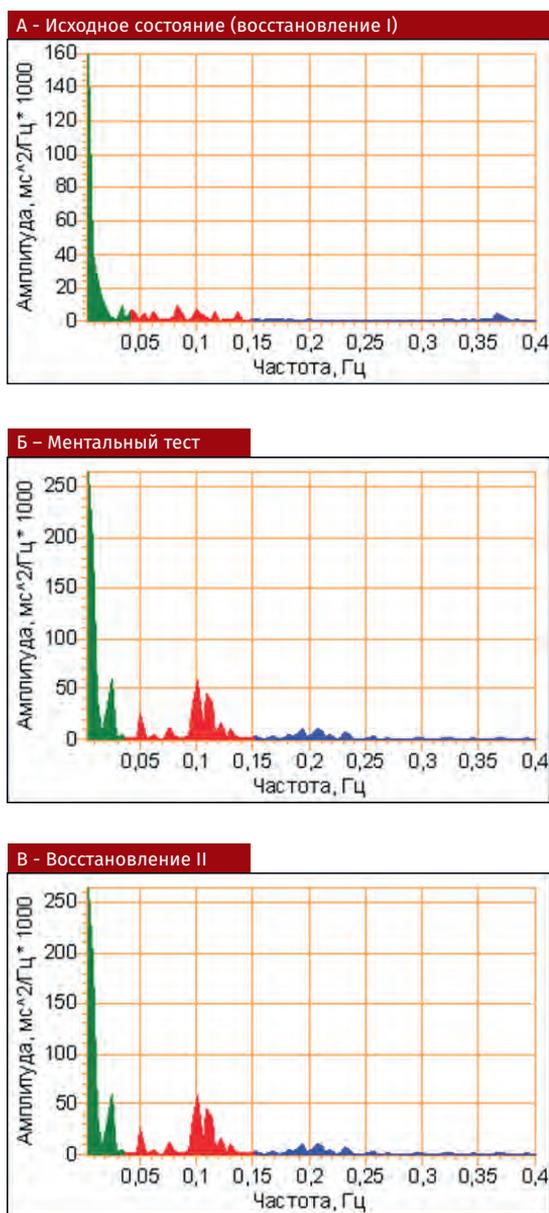


Рисунок 2. Спектрограммы матери в исходном состоянии (А), при второй функциональной пробе (Б), в период восстановления II (В) в третьем триместре неосложненной беременности: по оси абсцисс - частотный диапазон волн сердечного ритма, по оси ординат - спектральная плотность мощности волн сердечного ритма. VLF (Very Low Frequency) - метабологуморальный, LF (Low Frequency) - симпатoadrenalовый, HF (High Frequency) - парасимпатический компоненты спектра

Figure 2. Maternal spectrograms at the baseline (A), at the second functional test (B), at the recovery (C), heart rhythm frequency spectrum is on the X axis, heart rhythm spectral density is on the Y axis. VLF is for very low frequency, LF is for low frequency, HF is for high frequency

ритма находилась в пределах условной нормы (нормаадаптивное состояние), что свидетельствовало о достаточном энергетическом обеспечении внутриутробного организма. Гиперадаптивное состояние отмечалось у 20,59%, гипоадаптивное – у 2,2% плодов. Снижение восстановительных возможностей зарегистрировано только у 2,2% плодов. При оценке баланса регуляции сердечного ритма у плода между центральными и автономными контурами ВНС в третьем триместре беременности в исходном состоянии математические и временные показатели составили: M_o – $0,53 \pm 0,01$ с; A_Mo – $38,2 \pm 0,01$ %; $ДВ$ – $10 \pm 0,01$ с; $ИН$ – $186,34 \pm 68,14$ у.ед., $SDNN$ – $192,39 \pm 0,32$ мс; $RRNN$ – $355,33 \pm 0,83$ мс; $RMSSD$ – $7,0 \pm 4,1$ мс; L/W – $3,2 \pm 0,8$. Это свидетельствовало о

Таблица 2. Спектральные, математические и временные показатели анализа ВСП плода в третьем триместре беременности

Показатели Values	Исходное состояние At the baseline	Ментальный тест у матери Maternal mental test	Восстановление I Recovery I	Гипервентиляция у матери Maternal hyperventilation	Восстановление II Recovery II
VLF, мс ² /Гц/М VLF,ms ² /Hz/М (M1-М3)	15 (5-34)	12 (5-36)	13 (5-44)	11 (3-31)	11 (3-40)
LF, мс ² /Гц/М LF,ms ² /Hz/М (M1-М3)	4 (1-11)	3 (1-12)	4 (1-13)	3 (1-9)	3 (1-12)
HF, мс ² /Гц/М HF,ms ² /Hz/М (M1-М3)	1 (0-5)	1 (0-4)	1 (0-5)	1 (0-5)	1 (0-6)
LF/HF	5,79 ± 0,8	5,38 ± 0,85	5,35 ± 0,63	5,26 ± 0,7	5,01 ± 0,69
VLF/LF+HF	3,76 ± 0,92	3,73 ± 0,8	3,61 ± 0,96	3,72 ± 1,0	4,02 ± 0,76
Mo, с / M ± σ	0,53 ± 0,01	0,56 ± 0,01	0,54 ± 0,01	0,51 ± 0,01	0,52 ± 0,01
AMo, %	38,2 ± 0,01	37,16 ± 0,02	38,2 ± 0,15	39,1 ± 0,19	37,14 ± 0,02
ДВ, с DV, s	10 ± 0,01	11 ± 0,01	10 ± 0,02	10 ± 0,01	10 ± 0,02
ИН, у.ед./Sl, a.u M ± σ	186,34 ± 68,14	207,83 ± 85,12	147,16 ± 62,77	174,96 ± 86,0	176,78 ± 82,21
SDNN, мс/ M ± σ	192,39 ± 0,32	191,82 ± 0,26	192,08 ± 0,26	192,12 ± 0,31	191,57 ± 0,04
RRNN, мс/ M ± σ	353,33 ± 0,83	351,51 ± 0,67	352,43 ± 0,69	352,63 ± 0,82	351,57 ± 1,11
RMSSD, мс / M ± σ	7,0 ± 4,1	9,42 ± 3,8	7,6 ± 4,0	8,16 ± 3,91	7,25 ± 4,2
CV, %	6,7 ± 2,1	8,4 ± 2,5	6,9 ± 2,2	9,2 ± 2,1	6,9 ± 1,9
L/W	3,2 ± 0,8	2,9 ± 0,75	3,0 ± 0,9	2,96 ± 1,1	3,0 ± 0,8

Table 2. Spectral, mathematical, and temporal indices of fetal heart rhythm variability in the third trimester of pregnancy

Примечание: VLF (Very Low Frequency) – метабологуморальные волны в диапазоне частот 0,003-0,04 Гц (25-333с), LF (Low Frequency) – симпатoadреналовые волны в диапазоне частот 0,05 – 0,15 Гц (6,5 – 25 с), HF (High Frequency) – парасимпатические волны в диапазоне частот 0,16-0,5 Гц (2,5 – 6,5 с), LF/HF – симпато-вагальный индекс, Mo (мода) – наиболее часто встречающееся значение RR- интервалов, AMo (амплитуда моды) – доля кардиоинтервалов, соответствующая значению моды; ДВ – диапазон вариации сердечного ритма, ИН – индекс напряжения, SDNN – стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов, RMSSD – квадратный корень из суммы разностей последовательного ряда кардиоинтервалов, CV – коэффициент вариации полного массива кардиоинтервалов, L – длинная ось эллипса, W – перпендикуляр к длинной оси, проведенный через ее середину.

Note: VLF is for very low frequency (0.003-0.04 Hz), LF is for low frequency (0.05-0.15 Hz), HF is for high frequency (0.16-0.5 Hz), DV is for heart rhythm variation spectrum, EI is for stress index.

сбалансированной работе центральных и сегментарных регуляторных влияний на сердечный ритм, достаточном уровне компенсаторных возможностей и высокой антистрессовой устойчивости организма плода. Нормированный показатель дисперсии ВСП CV (6,7±2,1 %) указывал на достаточную степень разброса значений вокруг средней величины, что свидетельствовало о хорошем уровне ВСП плода.

При проведении ментального теста у матери не отмечено значительных изменений показателей спектра плода с сохранением правильного соотношения между компонентами спектра. Математические показатели характеризовали активацию симпатического компонента регуляции. Временные показатели изменялись незначительно, а увеличение CV до 8,4 ± 2,5 % говорило о достаточных резервах компенсаторно-приспособительных механизмов организма плода.

Спектрограммы плода от матери в третьем триместре беременности в исходном состоянии, при проведении I функциональной пробы (ментальный тест) и в период восстановления I представлены на **рисунке 3**.

При проведении ментального теста у матери у 94,85 % плодов отмечалась нормаадаптивная реакция, у 5,18 % – гиперадаптивная, энергоизмененные состояния не регистрировались. В период восстановления после проведения ментального теста у матери достаточный уровень адаптационных реакций имели 94,85 % плодов. Снижение адаптационных реакций наблюдалось в 5,18 % случаев. При оценке баланса регуляции сердечного ритма у плода между центральными и автономными контурами ВНС при проведении первой нагрузочной пробы математические и временные показатели составили: Mo – 0,56 ± 0,01 с; AMo – 37,16 ± 0,02 %;

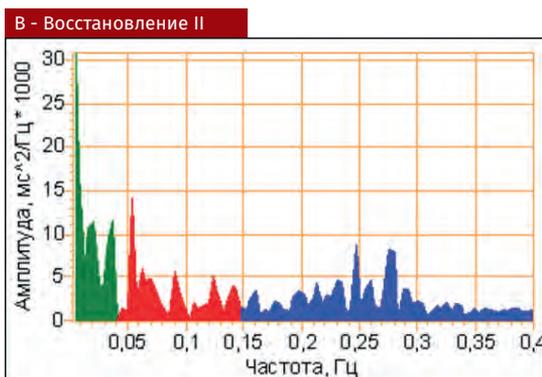
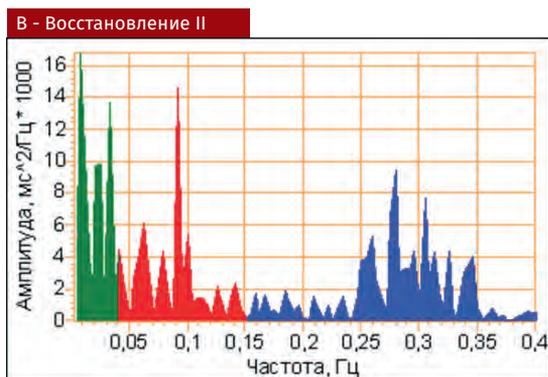
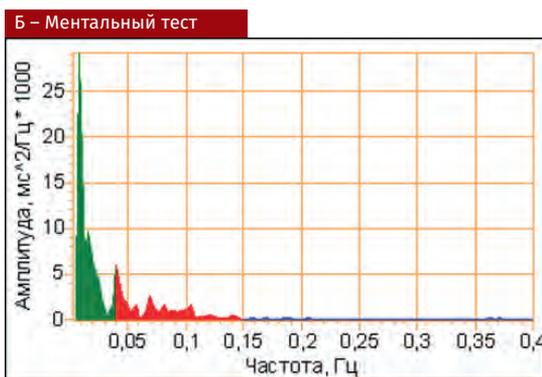
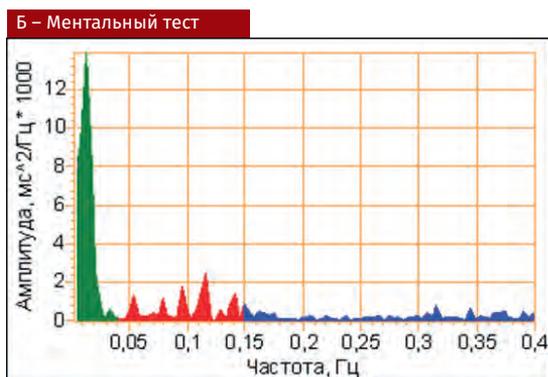
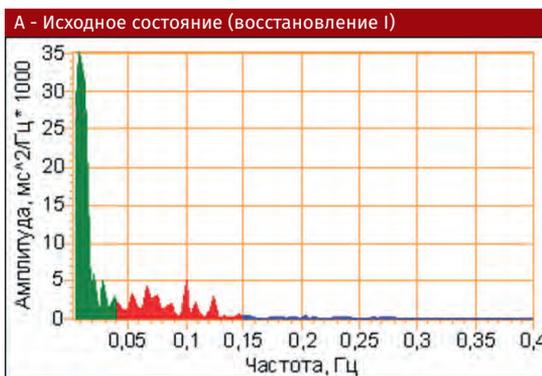
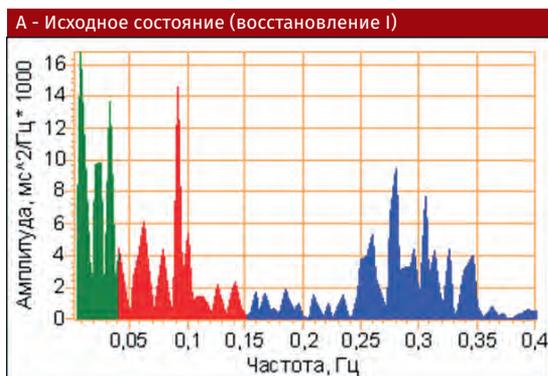


Рисунок 3. Спектрограммы ВСР плода от матери в третьем триместре беременности в исходном состоянии (А), при первой функциональной пробе (Б), в период восстановления I (В): по оси абсцисс - частотный диапазон волн сердечного ритма, по оси ординат - спектральная плотность мощности волн сердечного ритма. VLF (Very Low Frequency) - метабологуморальный, LF (Low Frequency) - симпатoadrenalовый, HF (High Frequency) - парасимпатический компоненты спектра

Figure 3. Fetal spectrograms at the baseline (A), at the first functional test (B), at the recovery (C), heart rhythm frequency spectrum is on the X axis, heart rhythm spectral density is on the Y axis. VLF is for very low frequency, LF is for low frequency, HF is for high frequency

ДВ – $11 \pm 0,01$ с; ИИ – $207,83 \pm 85,12$ у.ед., SD-NN – $191,82 \pm 0,26$ мс; RRNN – $351,51 \pm 0,67$ мс; RMSSD – $9,42 \pm 3,8$ мс; L/W – $2,9 \pm 0,75$. Это свидетельствовало о сбалансированной работе центральных и сегментарных регуляторных

влияний на сердечный ритм, увеличении роли центральных влияний в ответ на нагрузку, достаточный уровень компенсаторных возможностей организма плода. Нормированный показатель дисперсии ВСР CV ($8,4 \pm 2,5$ %) указывал на высокую степень разброса значений вокруг средней величины, что свидетельствовало об удовлетворительной вариабельности сердечного ритма плода.

При проведении гипервентиляции у матери не зарегистрировано значительных изменений компонентов спектра плода с сохранением правильного соотношения между компонентами спектра.

Спектрограммы плода в третьем триместре беременности в исходном состоянии, при проведении гипервентиляции и в период восстановления II представлены на **рисунке 4**.

Рисунок 4. Спектрограммы ВСР плода от матери в исходном состоянии, при второй функциональной пробе, в период восстановления II в третьем триместре беременности: по оси абсцисс - частотный диапазон волн сердечного ритма, по оси ординат - спектральная плотность мощности волн сердечного ритма. VLF (Very Low Frequency) - метабологуморальный, LF (Low Frequency) - симпатoadrenalовый, HF (High Frequency) - парасимпатический компоненты спектра.

Figure 4. Fetal spectrograms at the baseline (A), at the second functional test (B), at the recovery (C), heart rhythm frequency spectrum is on the X axis, heart rhythm spectral density is on the Y axis. VLF is for very low frequency, LF is for low frequency, HF is for high frequency.

Рисунок 5. Материнская часть плаценты: децидуальные клетки, окруженные фибриноидом. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

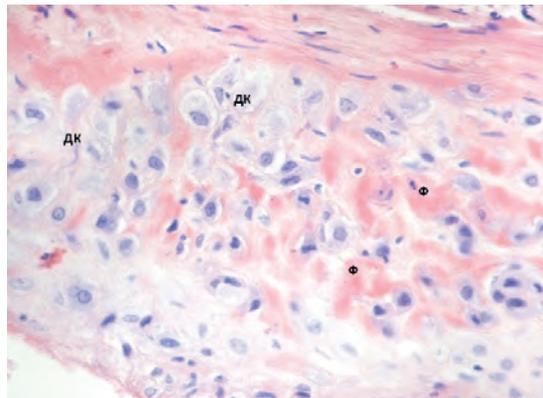


Figure 5. Maternal portion of the placenta: decidual cells surrounded with a fibrinoid. Hematoxylin and eosin staining, x400.

Рисунок 6. Амниотический эпителий на поверхности хориальной пластинки (ХП) (указан стрелками). Окраска полихромным красителем по Маллори. Ув. 400.

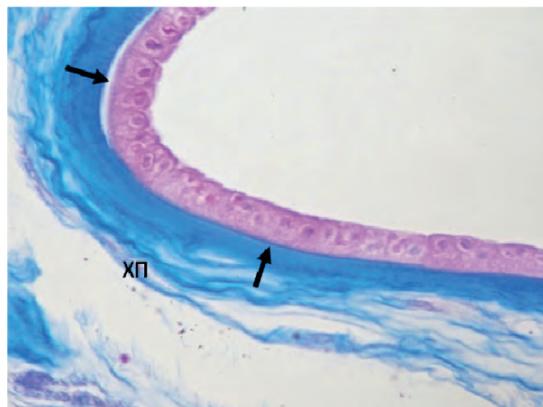


Figure 6. Amniotic epithelium at the chorionic plate (arrows). Mallory's trichrome staining, x400.

Рисунок 7. Часть хориальной пластинки, обращенная в межворсинчатое пространство, покрыта тонким слоем фибриноида Лангханса. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

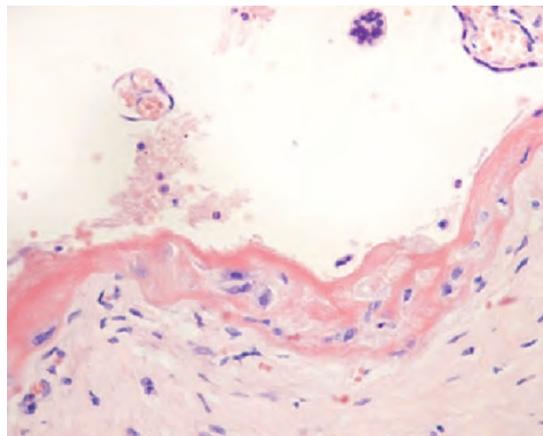


Figure 7. The part of the chorionic plate covered with a Langhans' fibrinoid. Hematoxylin and eosin staining, x400.

Рисунок 8. Строма опорных ворсин, в которой заключены крупные артерии (А) и вены (В). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

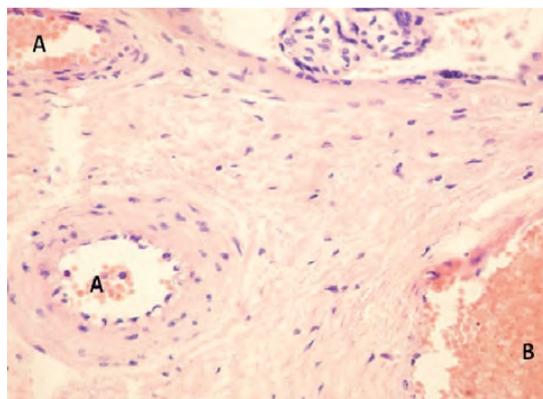


Figure 8. Stroma of placental villi with large arteries (A) and veins (B). Hematoxylin and eosin staining, x400.

При проведении пробы с гипервентиляцией у матери в третьем триместре беременности у 77,21 % плодов отмечена нормаадаптивная реакция, у 20,59 % – гиперадаптивная реакция, у 2,2 % – гипоадаптивная реакция. В период восстановления после проведения гипервентиляции достаточный уровень адаптационных реакций имели 93,38 % плодов. Снижение адаптационных реакций наблюдалось в 6,62 % случаев. При оценке баланса регуляции у плода между центральными и автономными контурами ВНС при проведении второй нагрузочной пробы математические и временные показатели составили: Мо – $0,51 \pm 0,01$ с; АМо – $39,10 \pm 0,19$ %; ДВ – $10 \pm 0,01$ с; ИН – $174,96 \pm 86,0$ усл. ед., SDNN – $192,12 \pm 0,31$ мс; RRNN – $352,63 \pm 0,82$ мс; RMSSD – $8,16 \pm 3,91$ мс; L/W – $2,96 \pm 1,1$. Это свидетельствовало о сбалансированной работе центральных и сегментарных регуляторных влияний на сердечный ритм, достаточном уровне компенсаторных возможностей организма плода. Равновесие регуляторных влияний выявлено в 89,71% случаев, преобладание центрального контура регуляции – в 10,29%, преобладание автономного контура регуляции не встречалось. Эти данные свидетельствовали о достаточном уровне компенсаторно-приспособительных механизмов организма плода. Нормированный показатель дисперсии VCP CV ($9,2 \pm 2,1$ %) указывал на высокую степень разброса значений вокруг средней величины, что свидетельствовало об удовлетворительной VCP плода.

Таким образом, в III триместре беременности у плода чаще регистрировалось нормаадаптивное состояние с преобладанием метабологуморального компонента спектра, правильное соотношение компонентов спектра, адекватные реакции на нагрузочные пробы у матери, функциональное равновесие между центральным и автономным уровнями регуляции, высокая вариабельность сердечного ритма. Это свидетельствовало о достаточных адаптационных резервах организма плода.

В формировании гравидарного гомеостаза важная роль принадлежит плаценте. Морфофункциональное состояние плаценты определяет взаимоотношение между регуляторными и адаптационными показателями матери и плода.

Основные структурные элементы плаценты третьего триместра беременности представлены на рисунках 5-10. Микроскопическое строение плаценты в той ее части, которая прилежит к стенке матки (материнская часть), представлена базальной пластинкой, в состав которой входят децидуальные клетки и слой фибриноида Нитабух (рисунок 5). Это отпадающая оболочка.

Плодная часть плаценты представлена хориальной пластиной. Поверхность хориальной пластины, обращенная в амниотическую полость, покрыта одним слоем эпителиальных кубических клеток, называемых амниотическим эпителием (рисунок 6). Часть хориальной пластины, обращенная в межворсинчатое пространство, покрыта тонким слоем фибриноида Лангханса (рисунок 7). В отдельных полях зрения определяются септы, или разделительные перегородки, отходящие от базальной пластины и служащие границами отдельных котиледонов. Септы представлены отложениями фибриноида, в которых нередко определяются скопления периферического трофобласта.

Основной объем плаценты представлен ворсинчатым деревом. Крупные генерации ворсин, отходящие от хориальной пластины, подразделяются на два типа: якорные ворсины, за счет которых плацента крепится к стенке матки, и опорные ворсины, включающие несколько генераций. Опорные, или ствольные, ворсины свободно располагаются в межворсинчатом пространстве и участвуют в образовании котиледонов. Строма опорных ворсин представлена плотной соединительной тканью, в которой заключены крупные артерии и вены (рисунок 8). Поверхность покрыта одним слоем истонченного синцитиотрофобласта. Опорные ворсины дихотомически делятся с формированием опорных ворсин I, II и III порядка. Их боковыми ответвлениями являются промежуточные дифференцированные и терминальные ворсины.

Гистологическое строение промежуточных дифференцированных ворсин характеризуется наличием отдельных клеток цитотрофобласта под непрерывным слоем синцитиотрофобласта. Строма представлена плотной соединительной тканью с многочисленными фибробластами, расположенными между коллагеновыми волокнами (рисунок 9). Кроме крупных арте-

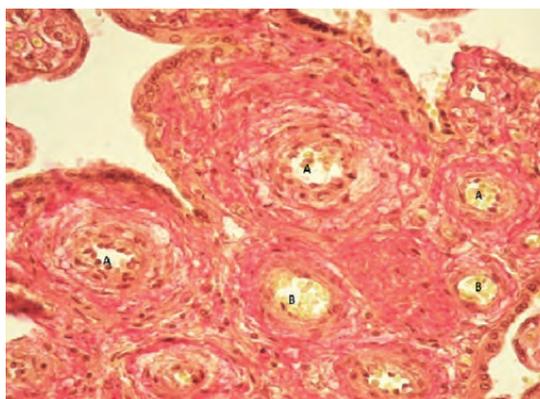


Рисунок 9. Строма промежуточных дифференцированных ворсин: видны крупные артериальные (А) и венозные (В) сосуды, пучки коллагеновых волокон в строме. Окраска гематоксилином и пикрофуксином по Ван-Гизону. Ув. 400.

Figure 9. Stroma of differentiated villi with large arteries (A), veins (B), and bunches of collagen fibers. Van Gieson staining, x400.

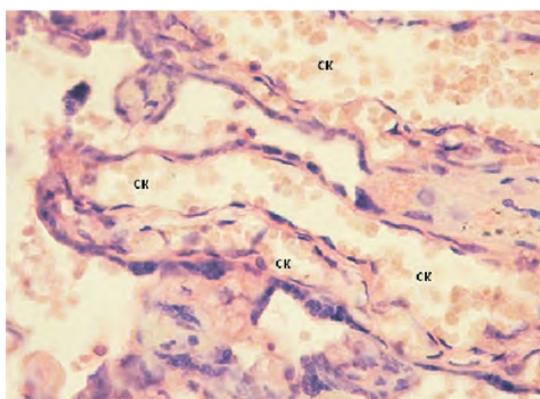


Рисунок 10. Синусоидные капилляры в терминальных ворсинках. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

Figure 10. Sinusoidal capillaries in the terminal villi. Hematoxylin and eosin staining, x400.

риальных и венозных сосудов в промежуточных дифференцированных ворсинах хорошо развита капиллярная сеть, при этом капилляры располагаются под эпителиальным слоем.

Конечной генерацией ворсин являются терминальные ворсины. Это специализированные структуры, участвующие в формировании плацентарного барьера и обеспечивающие адекватное функционирование плаценты. Основная площадь терминальных ворсин занята синусоидными капиллярами, количество которых в одной ворсине достигает 5-8 (рисунок 10). Значительное количество капилляров располагается под истонченным, безъядерным слоем синцитиотрофобласта.

Морфометрическая характеристика плаценты третьего триместра представлена в таблице 3.

Между показателями регуляции сердечного ритма матери и плода в третьем триместре неосложненной беременности выявилась статистически значимая прямая сильная зависимость ($r=0,82$; $p=0,001$).

Таблица 3 – Морфометрическая характеристика плаценты третьего триместра (Me (Q1-Q3)), %

Table 3. Morphometric features of the placenta in the third trimester, median and interquartile range, %

Структурные компоненты плаценты Placental structural components	
Структуры Structures	Удельный объем Relative volume
Базальная пластинка Basement membrane	0,67 (0,00–2,17)
Хориальная пластинка Chorionic plate	0,01 (0,00–1,00)
Межворсинчатое пространство Intervillous space	39,83 (37,27–43,83)
Периферические трофобластические элементы Peripheral trophoblasts	0,33 (0,32–1,00)
Строма ворсин Villous stroma	32,33 (26,67–35,00)
Инволютивно-дистрофические компоненты плаценты Involution and dystrophic components	
Фибриноид МВП Intervillous space fibrinoid	0,01 (0,00–0,33)
Фибриноид ворсинчатый Villous fibrinoid	1,67 (1,66–2,83)
Кальцинаты Calcified areas	1,00 (0,33–1,83)
Тромбоз МВП Thrombosis of intervillous space	0,32 (0,00–1,33)
Инфильтрация базальной пластины Infiltration of the basement membrane	0,01(0,00–0,01)
Инфильтрация МВП Infiltration of the intervillous space	0,01 (0,00–0,01)
Некротические изменения Necrotic areas	0,01 (0,00–0,01)
Компенсаторно-приспособительные реакции плаценты Adaptive reactions	
Эпителий ворсин Villous epithelium	8,70 (7,33-9,21)
Сосуды ворсин Villous blood vessels	6,67(2,17-10,17)
Синцитио-капиллярные мембраны Syncytiocapillary membranes	1,33 (0,67-2,00)
Syncytial kidneys	1,67(0,33-2,00)

Заключение.

Гравидарный гомеостаз определяется состоянием регуляторных и адаптационных процессов матери и плода, взаимоотношениями между ними, которые определяются морфофункциональным состоянием плаценты. Клиническим методом, позволяющим определить состояние регуляторных процессов матери и плода является вариабельность их сердечного ритма. ВСП исследуется в исходном состоянии, при проведении функциональных проб и в периоды восстановления.

При неосложненной беременности третьего триместра у матери регистрируется преимущественно нормаадаптивное состояние с преобладанием метабологуморального компонента спектра, правильное соотношение компонентов спектра, адекватные реакции на нагрузочные пробы, хорошие способности к восстановлению системы, функциональное равновесие между центральными и автономными контурами регуляции, достаточная функциональная подвижность регуляторных

процессов. Это свидетельствует о достаточных адаптационных резервах организма беременной женщины.

У плода в третьем триместре неосложненной беременности, как и у матери, чаще регистрируется нормаадаптивное состояние с преобладанием метабологуморального компонента спектра, правильное соотношение компонентов спектра, адекватные реакции на нагрузочные пробы матери, функциональное равновесие между центральными и автономными контурами регуляции, высокая ВСП.

Между основными показателями регуляции сердечного ритма матери и плода при неосложненной беременности установлена прямая сильная статистически значимая корреляция. Это обеспечивается высоким уровнем морфометрических и морфофункциональных характеристик плаценты.

Состояние гравидарного гомеостаза обеспечивает благоприятные исходы беременности для матери и плода.

Литература / References:

1. Novikova ON, Ushakova GA. The modern approaches to diagnosis of fetal infections (literature review). Russian Bulletin of Obstetrics and Gynecology. 2016; 16 (4): 36-43. Russian (Новикова О.Н., Ушакова Г.А. Современные подходы к диагностике внутриутробных инфекций (обзор литературы) // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2016. Т.16, № 4. С. 36-43).
2. Novikova ON, Ushakova GA. Prediction of adverse perinatal outcomes in women with intrauterine infection. Fundamental and Clinical Medicine. 2016; 1 (3): 73-80. Russian (Новикова О.Н., Ушакова Г.А. Прогнозирование неблагоприятных перинатальных исходов у женщин с внутриутробным инфицированием // Фундаментальная и клиническая медицина. 2016. № 3. С.73-80).
3. Renge LV, Polukarov AN, Vlasenko AE, Bazhenova LG, Zorina RM. Antenatal prognosis of intrauterine infections. Medicine in Kuzbass. 2016; 15 (4): 31-35. Russian (Ренге Л.В., Полукаров АН, Власенко АЕ, Баженова ЛГ, Зорина РМ. Антенатальное прогнозирование внутриутробных инфекций // Медицина в Кузбассе. 2016. Т. 15, № 4. С. 31-35).
4. Savitskiy AG, Savitskiy GA, Mill' KV. Fundamental mechanical properties of a human myometrium. SPB.: Elbi, 2013. 143 p. Russian (Савицкий, А.Г., Савицкий Г.А., Миль К.В. Фундаментальные механические свойства миометрия человека. СПб.: Элби, 2013. 143 с.).
5. Ushakova GA. Biophysical mechanisms of gravidary homeostasis. Mother and Newborn in Kuzbass. 2014; 4 (59): 7-11. Russian (Ушакова Г.А. Биофизические механизмы гравидарного гомеостаза // Мать и дитя в Кузбассе. 2014. № 4 (59). С. 7-11.).
6. Ushakova GA et al. Regulation and adaptation in a maternal-placental-fetal system in normal and complicated pregnancy. Kemerovo: Kuzbassvuzizdat, 2015. 283 p. Russian (Ушакова, Г.А. и др. Регуляторные и адаптационные процессы в системе мать – плацента – плод при физиологической и осложненной беременности / Г.А. Ушакова и др. Кемерово: Кузбассвузиздат, 2015. 283с.).
7. Manning FA. The fetal biophysical profile: a critical appraisal. Clin. Obstet. Gynecol. 2002; 45: 4: 975–985.
8. Medvedev MV. Basics of Doppler ultrasound examination in obstetrics: practical guideline for doctors. M.: Real Time, 2010. 80 p. Russian (Медведев М.В. Основы доплерографии в акушерстве: практ. пособие для врачей. М.: Реал Тайм, 2010. 80 с.).
9. Sidorova IS, Makarov IO. Clinical and diagnostic aspects of placental failure. M.: MIA, 2005. 295 p. Russian (Сидорова И.С., Макаров И.О. Клинико-диагностические аспекты фетоплацентарной недостаточности. М.: МИА, 2005. 295 с.).
10. Heart rhythm variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Prepared by the working group of European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology. SPB., 2000. 63 p. Russian (Вариабельность сердечного ритма: Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования. Подготовлены рабочей группой Европейского Кардиологического Общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии. СПб., 2000. 63 с.).
11. Baevskiy RM, Ivanov GG. Heart rhythm variability: theoretical aspects and possibilities of clinical application. M., 2000. 78 p. Russian (Баевский Р.М., Г.Г. Иванов. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. М., 2000. 78 с.).
12. Mikhaylov VM. Heart rhythm variability. Experience of clinical application. Ivanovo, 2002. 290 p. Russian (Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения метода. Иваново, 2002. 290 с.).
13. Kleshchenogov S.A., Fleishman A.N. Prediction of pregnancy complications on the basis of maternal heart rate variability analysis. Siberian Journal of Investigative Medicine. 2006; 3 (121): 52-59. Russian (Клещеногов С.А., Флейшман А.Н. Прогнозирование осложнений беременности на основе изучения вариабельности ритма сердца матери // Сибирский научный медицинский журнал. 2006. № 3 (121). С. 52-59.).
14. Katashinskaya-Zvezdina EV, Bakanina NA, Fleishman AN. Efficacy of pregnancy maintenance using heart rhythm variability. Slow oscillatory processes in the human body. Theoretical and applied aspects of a non-linear hemodynamics in physiology and medicine. Novokuznetsk: Publishing house of KUZGPA, 2011. p. 126-138. Russian (Каташинская-Звезда Е.В., Баканина Н.А., Флейшман А.Н. Исследование эффективности различных вариантов сопровождения беременности с использованием оценки нейровегетативного обеспечения по анализу вариабельности ритма сердца. Медленные колебательные процессы в организме человека. Теоретические и прикладные аспекты нелинейной гемодинамики в физиологии и медицине: сб. науч. тр. VI Всерос. симп. и IV Школы-семинара с междунар. участием. Новокузнецк: Изд-во КузГПА, 2011. С. 126–138.).
15. Kleshchenogov SA, Kanjkovska OI. Interrelations of maternal central hemodynamics and heart rate variability indices with the course of normal and complicated pregnancy. Siberian Journal of Investigative Medicine. 2009; 3: 115-121. Russian (Клещеногов С.А., Каньковская О.И. Взаимосвязи показателей центральной гемодинамики и вариабельности ритма сердца матери с течением нормальной и осложненной беременности // Бюл. СО РАМН. 2009. № 3. С. 115-121.).
16. Volkova OV, Eletskiy YuK. Fundamentals of histology with histological technique. M.: Medicine, 1982. 304 p. Russian (Волкова О.В., Елецкий Ю.К. Основы гистологии с гистологической техникой. М.: Медицина, 1982. 304 с.).
17. Lilly R. Pathohistological technique and practical histochemistry. M.: World, 1969. 645 p. Russian (Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия. М.: Мир, 1969. 645 с.).
18. Avtandilov GG. Medical morphometry. M.: Medicine, 1990. 384 p. Russian (Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 1990. 384 с.).
19. Glants S. Primer of biostatistics. M.: Practice, 1999. 459 p. Russian (Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. М.: Практика, 1999. 459 с.).

Сведения об авторах

Новикова Оксана Николаевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, Кемерово.

Вклад в статью: составление дизайна исследования, выполнение эксперимента, проведение исследования вариабельности сердечного ритма матери и плода, обработка результатов исследования, написание статьи.

Ушакова Галина Александровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, Кемерово.

Вклад в статью: составление дизайна исследования, написание статьи.

Мустафина Лилия Рамильевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры клеточной гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, Томск.

Вклад в статью: проведение гистологического и гистохимического исследования последа, выполнение микрофотографий.

Логвинов Сергей Валентинович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, Томск.

Вклад в статью: составление дизайна исследования, написание статьи.

Корреспонденцию адресовать:

Новикова Оксана Николаевна,
650056, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а,
E-mail: oxana777_07@mail.ru

Authors

Prof. Oksana N. Novikova, MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology №1, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: conceived and designed the study; performed the measurements of heart rhythm variability; analyzed the results; wrote the manuscript.

Prof. Galina A. Ushakova, MD, PhD, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology №1, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

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

Prof. Liliya R. Mustafina, MD, PhD Professor, Department of Histology, Embryology, and Cytology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Contribution: performed the histological analysis.

Prof. Sergey V. Logvinov, MD, PhD, Head of the Department of Histology, Embryology, and Cytology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

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

Corresponding author:

Prof. Oksana N. Novikova,
Voroshilova Street 22a, Kemerovo, 650056
E-mail: oxana777_07@mail.ru

Acknowledgements: There was no funding for this article.

Статья поступила: 11.05.17 г.

Принята в печать: 29.05.17 г.

DOI 10.23946/2500-0764-2017-2-2-27-32

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПЕРКУТАННЫХ ЭНДОБИЛИАРНЫХ ДЕКОМПРЕССИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ ОПУХОЛЕВОГО ГЕНЕЗА

ПОДОЛУЖНЫЙ В.И.¹, ДАВЫДОВА И.В.¹, КРАСНОВ К.А.²¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия²Государственное автономное учреждение здравоохранения Кемеровской области «Областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского», г. Кемерово, Россия

ORIGINAL ARTICLE

RESULTS OF PERCUTANEOUS ENDOBILIARY DECOMPRESSION SURGERY IN PATIENTS WITH CANCER-INDUCED OBSTRUCTIVE JAUNDICE

VALERIY I. PODOLUZHNYI¹, IRINA Y. DAVYDOVA¹, KONSTANTIN A. KRASNOV²¹Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation²Regional Clinical Emergency Hospital (22, Nikolaya Ostrovskogo Street, Kemerovo, 650000), Russian Federation

Резюме

Цель. Проведение сравнительного анализа скорости разрешения желчестазы опухолевого генеза после наложения холангиостомы и чрескожной чреспечёночной холецистостомы под контролем УЗИ (ультразвукового исследования).

Материалы и методы. У 65 больных с механической желтухой на почве опухоли головки поджелудочной железы под контролем УЗИ выполнено чрескожное наружное дренирование билиарного тракта путём наложения холангиостомы (ЧЧХС) и у 60 пациентов – чрескожной чреспечёночной микрохолецистостомы (МХС). В течение двух недель оценивали среднесуточную скорость нормализации билирубина сыворотки крови.

Результаты. При желтухе лёгкой степени не

выявлено различий. При гипербилирубинемии более 100 мкмоль/л значимо быстрее в первую неделю после операции разрешается желтуха на фоне МХС. У пациентов с механической желтухой средней степени тяжести (билирубин 101-200 мкмоль/л) более выраженный декомпрессивный эффект сохраняется и на протяжении второй недели послеоперационного периода.

Заключение. У пациентов с механической желтухой опухолевого генеза средней и тяжелой степени при использовании чрескожной эндобилиарной декомпрессии необходимо отдавать предпочтение микрохолецистостомии.

Ключевые слова: опухоль головки поджелудочной железы, механическая желтуха, микрохолецистостома, холангиостома.

Abstract

Aim. To compare the rate of cholestasis resolution after either percutaneous cholangiostomy or percutaneous transhepatic cholecystostomy.

Materials and Methods. We recruited 125 con-

secutive patients with mechanical jaundice due to pancreatic cancer and divided them into two groups: 1) those who underwent percutaneous cholangiostomy (n = 65); 2) those who underwent percutaneous transhepatic cholecystostomy 60 pa-

◀ English

tients, following daily measurements of serum bilirubin level during two weeks.

Results. We did not find any significant differences in patients with mild jaundice. However, percutaneous transhepatic cholecystostomy led to the faster rate of jaundice resolution in patients with serum bilirubin > 100 $\mu\text{mol/L}$.

Conclusions. Percutaneous transhepatic cholecystostomy has an edge over percutaneous cholangiostomy as a method of endobiliary decompression surgery in the patients with moderate to severe cancer-induced obstructive jaundice.

Keywords: pancreatic cancer, obstructive jaundice, cholecystostomy, cholangiostomy.

Введение

Механическая желтуха (МЖ) – частая хирургическая патология [1]. Одной из ведущих причин МЖ являются злокачественные опухоли гепатопанкреатодуоденальной зоны, которые встречаются с частотой 9-10 на 100000 населения и составляют около 15% всех опухолей желудочно-кишечного тракта [2,3,4,5,6]. Исследователи отмечают рост числа больных раком поджелудочной железы [7,8], при этом в 60-80% случаев опухоль локализуется в головке [9].

При механической желтухе опухолевого генеза большинство авторов предпочитают двухэтапное лечение [10,11,12,13,14]. На первом этапе целесообразна малоинвазивная декомпрессионная операция (чрескожная или ретроградная) и на втором – радикальное вмешательство [15,16,17,18]. Среди малоинвазивных операций широко используют как ретроградные, так и антеградные (холангио- или холецистостомии) вмешательства, включая стентирование [6]. Последние годы появилось много сообщений о наложении чрескожных чреспечёночных холангиостом (ЧЧХС) [18,19,20,21,22], причём холангиостомы дополняют стентированием общего желчного протока [23]. Рекомендуется раннее чрескожное стентирование гепатикохоледаха после наложения ЧЧХС [24]. При невозможности выполнения эффективного ретроградного вмешательства по отведению желчи в 12-перстную кишку используют малотравматичные антеградные способы наружного отведения желчи. Ряд авторов не видят разницы, а другие отмечают её существование в сроках разрешения печёночной недостаточности при разных декомпрессиях [19,24,25,26]. Необходимо при перкутанном эндобилиарном вмешательстве определиться с наиболее оптимальным способом разрешения механической желтухи и печёночной недостаточности.

Цель исследования

Проведение сравнительного анализа скорости разрешения желчестазы опухолевого гене-

за после наложения холангиостомы и чрескожной чреспечёночной холецистостомы под контролем УЗИ.

Материалы и методы

У 65 больных с механической желтухой на почве опухоли головки поджелудочной железы под контролем УЗИ выполнено чрескожное наружное дренирование билиарного тракта путём наложения холангиостомы (ЧЧХС) и у 60 пациентов чрескожной чреспечёночной микрохолецистостомы (МХС). К исходу первой и второй недели послеоперационного периода изучали уровень общего билирубина сыворотки крови и определяли среднюю скорость его нормализации за сутки. Оценили темп снижения билирубина в группах с разной исходной степенью тяжести механической желтухи.

Исследование одобрено комитетом по этике и доказательности медицинских исследований ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России и 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. Включение в исследование проводилось после подписания пациентами информированного согласия.

В исследовании использованы методы описательной статистики: объем выборки (n), средняя (M), ошибка среднего (m). Для проверки гипотез о статистической достоверности различий средних значений в независимых выборках использовали непараметрические критерии Манна-Уитни и Краскала-Уоллиса. Критический уровень значимости принимался равным 0,05. Статистическая обработка проводилась с использованием пакетов прикладных программ SPSS Statistics, v.24.

Результаты и обсуждение

Данные темпов разрешения обтурационно-го желчестаза в первую и вторую неделю послеоперационного периода у больных с разным исходным уровнем гипербилирубинемии представлены в **таблице 1** и **таблице 2**. Статистически значимо желчестаз разрешается быстрее

в первую неделю послеоперационного периода после наложения микрохолецистостомы на фоне механической желтухи средней и тяжелой степени тяжести. При исходном повышении билирубина до 100 мкмоль/л различий темпов нормализации показателей после МХС и ЧЧХС не выявлено.

Таблица 1. Средняя скорость снижения уровня билирубина сыворотки крови за сутки в первую неделю декомпрессии при разном исходном уровне желчестаза после наложения микрохолецистостомы и холангиостомы

Table 1. The mean rate of decrease in daily serum bilirubin level during the first week after decompression depending on the surgery technique and baseline serum bilirubin level

Исходный уровень билирубина сыв. крови (мкмоль/л) Baseline serum bilirubin level (μM/L)	МХС Percutaneous cholangiostomy M±m Mean ± standard error	ЧЧХС Percutaneous transhepatic cholecystostomy M±m Mean ± standard error	P p value
До 100 < 100	4,8±1,6 (n=5)	5,1±1,8 (n=3)	0,655
101-200	17,2±9,8 (n=23)	6,7±4,6 (n=14)	0,000
201-300	22,3±3,4 (n=23)	8,5±4,7 (n=36)	0,000
Более 300 > 300	49,2±13,1 (n=9)	21,8±13,2 (n=12)	0,004

Примечание: МХС — микрохолецистостомия

ЧЧХС – чрескожная чреспечёночная холангиостомия

p – достигнутый уровень значимости

Исходный уровень билирубина сыв. крови (мкмоль/л) Baseline serum bilirubin level (μM/L)	МХС Percutaneous cholangiostomy M±m Mean ± standard error	ЧЧХС Percutaneous transhepatic cholecystostomy M±m Mean ± standard error	P p value
До 100 < 100	3,28±1,20 (n=5)	5,1±2,68 (n=9)	0,203
101-200	14,1±9,4 (n=5)	5,1±2,76 (n=34)	0,018
201-300	9,97±7,91 (n=7)	18,87±7,54 (n=9)	0,100

Примечание: МХС — микрохолецистостомия

ЧЧХС – чрескожная чреспечёночная холангиостомия

p – достигнутый уровень значимости

Таблица 2. Средняя скорость снижения уровня билирубина сыворотки крови за сутки во вторую неделю декомпрессии при разном исходном уровне желчестаза после наложения микрохолецистостомы и холангиостомы

Table 2. The mean rate of decrease in daily serum bilirubin level during the second week after decompression depending on the surgery technique and baseline serum bilirubin level

Во вторую неделю послеоперационного периода статистически значимо более выраженный декомпрессивный эффект после наложения микрохолецистостомы прослеживается только у пациентов с механической желтухой средней степени тяжести. При желчестазе лёгкой и тяжелой степени различий не выявлено. При гипербилирубинемии более 200 мкмоль/л значительно возрастает темп нормализации показателей после наложения ЧЧХС, однако значимых различий с МХС нами не выявлено.

Полученные данные говорят о целесообразности наложения МХС, когда принимается решение о чрескожной декомпрессии при опухоли головки поджелудочной железы и ги-

пербилирубинемии более 100 мкмоль/л, поскольку при этом быстрее разрешается желтуха и печёночная недостаточность. Этот вид самого простого способа разрешения желчестаза возможен при симптоме Курвуазье, и он показан при печёночной недостаточности как первый этап перед радикальной операцией. Холангиостомия с последующей перспективой антеградного стентирования гепатикохоледоха представляется более целесообразной у всех пациентов при отсутствии условий выполнения последующей радикальной операции, т.к. эта малоинвазивная более затратная паллиативная операция обеспечивает поступление желчи в 12-перстную кишку [6,24,27].

Выводы

1. При желтухе лёгкой степени не выявлено различий скорости разрешения желчеостаза после наложения МХС и ЧЧХС.
2. При гипербилирубинемии более 100 мкмоль/л статистически значимо быстрее разрешается желтуха в первую неделю послеоперационного периода на фоне МХС.
3. На протяжении второй недели послеоперационного периода более выраженный деком-

прессивный эффект МХС сохраняется только у пациентов с механической желтухой средней степени тяжести.

4. У пациентов с механической желтухой опухолевого генеза средней и тяжелой степени при использовании чрескожной эндобилиарной декомпрессии и перспективой радикальной операции целесообразно отдавать предпочтение микрохолецистостомии.

Литература / References:

1. Styazhkina SN, Isteeva AR, Korotkova KA, Sakhabutdinova DR, Khasanova GF. Actual problems of obstructive jaundice in surgery. *International Journal of Applied and Basic Research*. 2016; 7(3): 427-430. Russian (Стяжкина С.Н., Истеева А.Р., Короткова К.А., Сахабутдинова Д.Р., Хасанова Г.Ф. Актуальные проблемы механической желтухи в хирургии // Международный журн. прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 7-3. С. 427-430).
2. Bakhtin VA, Yanchenko VA, Arakelian SM. Surgical treatment of patients with malignant tumors of the extrahepatic bile ducts complicated by obstructive jaundice. *Bulletin of Ivanovo Medical Academy* 2007; 12(3-4): 77-78. Russian (Бахтин В.А., Янченко В.А., Аракелян С.М. Хирургическая тактика лечения больных со злокачественными опухолями внепеченочных желчных протоков, осложненными механической желтухой // Вестн. Ивановской медицинской академии. 2007. Т.12, № 3-4. С. 77-78).
3. Gerasimov AV, Rozen VV, Davydov OV. Application results of percutaneous transhepatic interventions in patients with obstructive jaundice and cholangitis // *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2013; 3(3): 505-506. Russian (Герасимов А.В., Розен В.В., Давыдова О.В. Результаты применения чрескожных чреспеченочных вмешательств у больных механической желтухой и холангитом // Бюл. мед. интернет-конференций. 2013. Т. 3, № 3. С. 505-506).
4. Malyarchuk VI, Klimov AE, Pautkin YuF. Biliary, pancreatic, and duodenal cancer. Moscow: Publishing House of the Russian University of People's Friendship, 2009. 444 p. Russian (Малыарчук В.И., Климов А.Е., Пауткин Ю.Ф. Билиопанкреатодуоденальный рак. М.: Изд-во Рос. ун-та дружбы народов, 2009. 444 с.)
5. Itoi T, Neuhaus H, Chen YK. Diagnostic value of image-enhanced video cholangiopancreatography. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2009; 19 (4): 557-566.
6. Rasmussen IC, Dahlstrand U, Sandblom G, Eriksson LG, Nyman R. Fractures of self-expanding metallic stents in perampullary malignant biliary obstruction. *Acta Radiol.* 2009; 50 (7): 730-737.
7. Harding J, Mortimer A, Kelly M, Loveday E. Interval biliary stent placement via percutaneous ultrasound guided cholecystostomy: another approach to palliative treatment in malignant biliary tract obstruction. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2010; 33 (6): 1262-1265.
8. Jeong YW, Shin KD, Kim SH, Kim IH, Kim SW, Lee KA. The safety assessment of percutaneous transhepatic transpapillary stent insertion in malignant obstructive jaundice: regarding the risk of pancreatitis and the effect of preliminary endoscopic sphincterotomy. *Korean J. Gastroenterol.* 2009; 54 (6): 390-394
9. Ratchik VM, Prolom NV, Orlovskiy DV, Burenko AN. Tactics and surgical treatment of obstructive jaundice of different etiology. *Gastroenterology*. 2014; 54(4): 81-87. Russian (Ратчик В.М., Пролом Н.В., Орловский Д.В., Буренко А.Н. Тактика и хирургическое лечение механической желтухи различной этиологии // Гастроэнтерология. 2014. Т. 54, № 4. С. 81-87).
10. Kadirov DM, Vosiev AS. Percutaneous transhepatic preoperative biliary drainage in the treatment of the obstructive jaundice. *Proceedings of the Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan: Biological and Medical Sciences*. 2014; 2(186): 63-70. Russian (Кадыров Д.М., Восиев А.С. Чрескожное чреспеченочное билиарное дренирование в лечении больных механической желтухой // Известия Академии наук Республики Таджикистан. Отделение биологических и медицинских наук. 2014. № 2 (186). С. 63-70).
11. Shumatov VB, Makarov VI, Pererva OV, Goncharuk RA, Tarankov AS, Popova SG, Schepetilnikova OI. Minimally invasive surgery as integrated treatment of obstructive jaundice. *Pacific Ocean Medical Journal*. 2011; 4: 47-48. Russian (Шуматов В.Б., Макаров В.И., Перерва О.В., Гончарук Р.А., Таранков А.С., Попова С.Г. с соавт. Минимально-инвазивные вмешательства в комплексном лечении механической желтухи // Тихоокеанский медицинский журн. 2011. № 4. С. 47-48).
12. Ratchik VM, Prolom NV, Orlovskii DV, Burenko AN. Tactics and surgical treatment of obstructive jaundice of different etiology. *Gastroenterology*. 2014; 54 (4): 81-87. Russian (Ратчик В.М., Пролом Н.В., Орловский Д.В., Буренко А.Н. Тактика и хирургическое лечение механической желтухи различной этиологии // Гастроэнтерология. 2014. Т. 54, № 4. С. 81-87).
13. Shestopalov SS, Mikhailova SA, Abramov EI. Surgeon's tactics for mechanical jaundice caused by tumor according to the level of bilirubin in blood. *Ural Medical Science and Education*. 2013; 14(73): 63-65. Russian. (Шестопалов С.С., Михайлова С.А., Абрамов Е.И. Тактика хирурга у больных с механической желтухой опухолевого генеза в зависимости от уровня билирубинемии // Медицинская наука и образование Урала. 2013. Т.14, № 1 (73). С. 63-65).

14. Moole H, Bechtold M, Puli SR. Efficacy of preoperative biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a meta-analysis and systematic review. *World J. Surg. Oncol.* 2016; 14 (1): 182.

15. Alyanov AL, Mamoshin AV, Borsukov AV, Abolmasov AV, Muradyan VF, Rubanik DS. Minimally invasive procedures in diagnosis and treatment of patients with obstructive jaundice. *Bulletin of surgical gastroenterology.* 2016; 3: 43. Russian. (Альянов А.Л., Мамошин А.В., Борсуков А.В., Аболмасов А.В., Мурадян В.Ф., Рубаник Д.С. Минимально-инвазивные вмешательства в диагностике и лечении больных с синдромом механической желтухи // Вестн. хирургической гастроэнтерологии. 2016. № 3. С. 43).

16. Tibilov AM, Baimatov MS, Tavitova AG, Revazova FG, Bizikoev AYU. Percutaneous endobiliary intervention in treatment of obstructive jaundice caused by cancer of proximal bile ducts. *Bulletin of Surgical Gastroenterology.* 2016; 3: 71. Russian (Тибиллов А.М., Байматов М.С., Тавитова А.Г., Ревазова Ф.Г., Бизикоев А.Ю. Чрескожные эндобилиарные вмешательства в лечении механической желтухи, обусловленной раком проксимальных отделов желчных протоков // Вестн. хирургической гастроэнтерологии. 2013. № 3. С. 71).

17. Chandrashekhara SH, Gamanagatti S, Singh A, Bhatnagar S. Current Status of Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage in Palliation of Malignant Obstructive Jaundice: A Review. *Indian J. Palliat. Care.* 2016; 22 (4): 378-387.

18. Soloviev IA, Surov DA, Ruhljada NV, Дымников DA, Lychev AB, Savchenkov DK, Galiullin RI. Antegrade endobiliary intervention in the treatment of obstructive jaundice of tumor genesis. *Bulletin of the National Medical and Surgical Center.* 2016; 11(2): 44-48. Russian (Соловьев И.А., Суоров Д.А., Рухляда Н.В., Дымников Д.А., Лычев А.Б., Савченков Д.К. с соавт. Значение антеградных эндобилиарных вмешательств в лечении механической желтухи опухолевого генеза // Вестн. Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2016. Т.11. № 2. С. 44-48).

19. Zagainov VE, Dudanov IP, Gagua AK, Kravtsov VV, Seregin AA, Zaitsev AI, Loimoeva VS. The retrograde endoscopic and percutaneous antegrade interventional on the bile ducts in patients with mechanical jaundice. *Medical Academic Journal.* 2011; 11(4): 92-96. Russian (Загайнов В.Е., Дуданов И.П., Гагва А.К., Кравцов В.В., Серегин А.А., Зайцев А.И. и др. Ретроградные рентгеноэндоскопические и антеградные чрескожные интервенционные вмешательства на желчных протоках у больных с механической желтухой // Медицинский академический журн. 2011. Т. 11, № 4. С. 92-96).

20. Struchkov YV, Kurmanbaev AG. Antegrade drainage of the biliary tract in patients with unresectable tumors of biliopancreatoduodenal zone complicated by obstructive jaundice. *Surgery News.* 2015; 23 (5): 570-576. Russian (Стручков Ю.В., Курманбаев А.Г. Применение антеградного дренирования желчевыводящих путей у пациентов с нерезектабельными опухолями органов билиопанкреатодуоденальной зоны, осложненными механической желтухой // Новости хирургии. 2015. Т. 23, № 5. С. 570-576).

21. Alyanov AL, Mamoshin AV, Borsukov AV, Muradyan VF. Efficacy of minimally invasive technologies in the treatment of patients with the syndrome of obstructive jaundice. *Oryol State University Research Notes. Series: Natural, Technical and Medical Sciences.* 2015; (4): 280-284. Russian (Альянов А.Л., Мамошин А.В., Борсуков А.В., Мурадян В.Ф. Эффективность применения минимально инвазивных технологий в лечении больных с синдромом механической желтухи // Ученые записки Орловского государственного университета. Серия: Естественные, технические и медицинские науки. 2015. № 4. С. 280-284).

22. Yarmohammadi H, Covey AM. Percutaneous biliary interventions and complications in malignant bile duct obstruction. *Chin. Clin. Oncol.* 2016; 5 (5): 68.

23. Avdosyev YuV, Boyko VV, Gryshina TA, Lavrentyeva OYu. Roentgen-surgical interventions in complex treatment of patients with obstructive jaundice of tumor genesis. *Science and Healthcare.* 2015; (5): 26-35. Russian (Авдосьев Ю.В., Бойко В.В., Гришина Т.А., Лаврентьева О.Ю. Рентгенохирургические вмешательства в комплексном лечении больных с механической желтухой опухолевого генеза // Наука и здравоохранение. 2015. № 5. С. 26-35).

24. Kalahanova BH, Chechenin GM, Lebedev SS, Barinov YuV, Seregin AA, Melkonyan GG, Mumladze RB. Modern approaches to the timing of endobiliary replacement in patients with tumor-induced obstructive jaundice. *Modern Technologies in Medicine.* 2014; 6 (4): 97-101. Russian (Калаханова Б.Х., Чеченин Г.М., Лебедев С.С., Баринов Ю.В., Серегин А.А., Мелконян Г.Г., Мумладзе Р.Б. Современный подход к выбору сроков эндобилиарного протезирования у больных механической желтухой опухолевого генеза // Современные технологии в медицине. 2014. Т. 6, № 4. С. 97-101).

25. Shabunin AV, Tavobilov MM. Selection of decompression bile ducts in the treatment of patients with obstructive jaundice of tumor genesis. *Bulletin of Russian Medicine and Biology.* 2016; 1: 68-74. Russian (Шабунин А.В., Тавобилов М.М. Выбор способа декомпрессии желчных протоков в лечении больных механической желтухой опухолевого генеза // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2016. № 1. С. 68-74).

26. Shabunin AV, Tavobilov MM. Percutaneous biliary decompression versus endoscopic retrograde plastic drain for preoperative biliary decompression in pancreatic cancer obstructive jaundice. *Medicine in Kuzbass.* 2014; 2: 40-45. Russian (Шабунин А.В., Тавобилов М.М. Сравнительный анализ способов декомпрессии желчных протоков в лечении больных механической желтухой опухолевого генеза // Медицина в Кузбассе. 2014. № 2. С. 40-45).

27. Shao JH, Fang NX, Li GB, He JS, Wang BQ, Sun JN. Percutaneous transhepatic biliary drainage and stenting for malignant obstructive jaundice: A report of two cases. // *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2015, 10 (4): 1503-1506.

Сведения об авторах

Подолужный Валерий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: автор идеи, анализ полученных результатов.

Давыдова Ирина Юрьевна, интерн кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: работа в архиве с историями болезни, анализ полученных результатов.

Краснов Константин Аркадьевич, к.м.н., заведующий хирургическим отделением №2 Областной клинической больницы скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: хирургическое лечение больных.

Корреспонденцию адресовать:

Подолужный Валерий Иванович
650056, Кемерово, Ворошилова 22а,
E-mail: pvi2011@mail.ru

Authors

Prof. Valeriy I. Podoluzhnyy, MD, PhD, Head of the Department of Hospital Surgery, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: conceived and designed the study; performed the data analysis; wrote the article.

Dr. Irina Y. Davydova, MD, Intern, Department of Hospital Surgery, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: collected the data; performed the data analysis.

Dr. Konstantin A. Krasnov, MD, PhD, Head of the Surgery Unit №2, Regional Clinical Emergency Hospital, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: collected the data.

Acknowledgements: There was no funding for this project.

Corresponding author:

Prof. Valeriy I. Podoluzhnyi,
Voroshilova Street 22a, Kemerovo, 650056, Russian Federation
E-mail: pvi2011@mail.ru

Статья поступила: 06.03.17 г.

Принята в печать: 20.04.17 г.

DOI 10.23946/2500-0764-2017-2-2-33-42

ЛИПИДСНИЖАЮЩИЕ И ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ АТОРВАСТАТИНА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

СМАКОТИНА С.А.¹, БЕРНС С.А.², ГЕРАСИМОВА Е.Б.³¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия³ГАУЗ КОКБ «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово, Россия

ORIGINAL ARTICLE

LIPID-LOWERING AND PLEIOTROPIC EFFECTS OF ATORVASTATIN IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

SVETLANA A. SMAKOTINA¹, SVETLANA A. BERNS², EVGENIYA B. GERASIMOVA³¹Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation²Moscow State University of Medicine and Dentistry (20, Building 1, Delegatskaya Street, Moscow, 127473), Russian Federation³Kemerovo Regional Clinical Hospital (22, Oktyabr'skiy Prospekt, Kemerovo, 650066), Russian Federation

Резюме

Цель. Изучить влияние 6-месячного лечения аторвастатином (Липримар, «Пфайзер») на показатели липидного спектра, респираторной функции лёгких, уровня субклинического воспаления и функцию эндотелия у пациентов с ХОБЛ, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний.

Материал и методы. Курящим мужчинам с ХОБЛ 2-й стадии на фоне стабильной базисной бронхолитической терапии и с отсутствием клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний исходно и через 6 месяцев лечения проводили спирометрию, пробу на реактивную гиперемию плечевой артерии, оценивали диффузионную способность лёгких, липидный профиль, концентрацию интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) и эндотелина-1 (ЭТ-1) в сыворотке крови, осуществлялся расчет сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE.

Результаты. Через 6 месяцев наблюдения у всех пациентов на фоне лечения аторвастатином в дозе 20 мг были достигнуты целевые уровни хо-

лестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП), показатель сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE значительно снизился, отмечена достоверная положительная динамика объёмов, диффузионной способности лёгких по результатам бодиплетизмографии, величина объёма форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ1) достоверно повысилась, увеличилась эндотелийзависимая дилатация, концентрация ЭТ-1 и провоспалительных цитокинов в плазме достоверно снизились.

Заключение. 6-месячная терапия аторвастатином у пациентов с ХОБЛ 2-й стадии, даже не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний, не только способствует улучшению показателей липидограммы, но и уменьшает концентрацию провоспалительных цитокинов, улучшает показатели респираторной функции лёгких и параметры, отражающие эндотелиальную функцию.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь лёгких, плеiotропные эффекты статинов, эндотелиальная функция, липидограмма, интерлейкины, респираторная функция лёгких.

English ►

Abstract

Aim. To investigate how 6-month atorvastatin treatment affects serum lipid profile, pulmonary function, cytokine profile, and endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) but without cardiovascular disease (CVD).

Materials and Methods. We recruited 83 consecutive male smokers with COPD but without CVD who was prescribed with bronchodilator therapy. Patients were stratified into the two groups: with (n = 42) and without (n = 41) atorvastatin treatment. At the baseline and upon 6 months of atorvastatin (20 mg/day) treatment, we performed spirometry, body plethysmography, brachial artery reactive hyperemia test, lipid profiling, and measurements of serum interleukin (IL)-6, IL-8, tumor necrosis factor- α (TNF- α), and endothelin-1

(ET-1). Cardiovascular risk was evaluated in accordance with the SCORE scale.

Results. Upon 6-month treatment with atorvastatin, all patients achieved the target level of low-density lipoprotein cholesterol. Furthermore, treatment significantly decreased cardiovascular risk, improved lung diffusion capacity, increased forced expiration volume in 1 second, enhanced endothelium-dependent dilation, and reduced the level of ET-1 and pro-inflammatory cytokines.

Conclusions. 6-month administration of atorvastatin in patients with COPD but without CVD improves serum lipid profile, reduces concentration of pro-inflammatory cytokines, and enhances both pulmonary and endothelial function.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, atorvastatin, endothelial function, pulmonary function, serum lipid profile, interleukins.

Введение

Проблемой терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) на современном этапе является тот факт, что эффективность лечения не удовлетворяет ни врачей, ни пациентов. Анализ данных литературы свидетельствует, что лечение статинами пациентов с ХОБЛ может помочь в решении проблемы замедления прогрессирования, улучшении прогноза заболевания, качества и увеличения продолжительности жизни больных. И, наоборот, эффективная терапия ХОБЛ позволит снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), развивающихся при данной болезни [3]. В современной медицине проблема терапевтического подхода с учетом основных патогенетических механизмов у больных с коморбидными состояниями, в частности ХОБЛ и ишемической болезнью сердца (ИБС), остается актуальной [4]. Известно, что при ХОБЛ происходят многокомпонентные патофизиологические нарушения, ключевым из которых является системное воспаление [5,6]. Обнаружено снижение уровня госпитальной и 90-дневной смертности у пациентов, применявших статины длительное время и госпитализированных с обострением ХОБЛ [7].

В 2012 году, на основе Европейских рекомендаций, выпущены Российские рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, в которых возможности шкалы SCORE (Systematic COronary Risk

Evaluation) в оценке риска существенно расширились [1,2]. Терапия статинами остается основным подходом для нормализации липидного обмена и достижения целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП).

В последние годы у статинов обнаружено множество новых терапевтических свойств, которые не связаны с их гиполипидемическим действием. Речь идет о так называемых плейотропных, т.е. дополнительных эффектах препаратов, не зависящих от их основного механизма действия. Благодаря этим эффектам спектр терапевтических возможностей статинов увеличивается многократно [8]. Bonetti P.O. с соавт. (2003), обобщившие липиднезависимые эффекты статинов [9], выделили главные из них: влияние на функциональное состояние эндотелия и факторы воспаления; антиишемическое и антиоксидантное действие [10]; воздействие на клеточные компоненты атеросклеротической бляшки, активацию макрофагов, клеточную пролиферацию и апоптоз; влияние статинов на гемостаз, ангиогенез, гипертрофию миокарда. К эффектам, не доказанным в крупных исследованиях, относятся: антиаритмическое действие, замедление прогрессирования болезни Альцгеймера и деменции, иммуносупрессивное действие, профилактика травматизма.

В целом основными плейотропными эффектами статинов считаются: противовоспалительный, иммуномодулирующий, антиоксидантный [11, 12, 13]. Статины не только ока-

зывают воздействие на состояние сосудистой стенки, но и положительно влияют на легочную функцию [6].

Цель исследования

Изучение влияния 6-месячного лечения аторвастатином (Липримар, «Пфайзер») на показатели липидного спектра, респираторной функции лёгких, уровня субклинического воспаления и функцию эндотелия у пациентов с ХОБЛ, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний.

Материалы и методы

Объектом исследования послужила группа курящих мужчин ($n=83$) в возрасте от 43 до 65 лет (средний возраст – $59,2 \pm 2,3$ лет), с наличием ХОБЛ 2-й стадии по GOLD (Global initiative for Obstructive Lung Disease) [14]. Диагностика 2-й стадии ХОБЛ основывалась на пост-бронходилатационном значении $50\% \leq$ объема форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$) $< 80\%$ от должного / жизненной емкости легких (ЖЕЛ) $\leq 70\%$.

Эффективность аторвастатина изучалась у пациентов с ХОБЛ 2-й стадии на фоне стабильной базисной бронхолитической терапии (тиотропиум бромид) и с отсутствием клинических проявлений ССЗ, в том числе – отсутствием диагностированной ранее и на момент включения артериальной гипертензии. Всем больным осуществлялся расчет сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE, среднее значение которого составило $8,31 \pm 4,0$. Таким образом, больные ХОБЛ, включенные в исследование, имели высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений в ближайшие 10 лет. Критерием включения являлось наличие дислипидемии соответственно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов по лечению дислипидемии (2012). С учетом категории риска уровень общего холестерина (ХС) составил $\geq 4-4,5$ ммоль/л; ХС-ЛНП – $\geq 1,8-2,5$ ммоль/л; холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП) – $\leq 1,0$ ммоль/л; триглицеридов (ТГ) – $\geq 1,7$ ммоль/л. Критерии исключения: наличие сопутствующих заболеваний, таких как ИБС (стенокардия, инфаркт миокарда и т.д. в анамнезе), гипертоническая болезнь, бронхиальная астма, перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), сахарный диабет.

Исследование респираторной системы включало проведение спирометрии с регистрацией и анализом петли потока-объема. В ходе проведения теста определялись и оценивались: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$), индекс Тиффно. Оценивали результаты бодиплетизмографии с последующим определением жизненной емкости легких (ЖЕЛ), общей емкости легких (ОЕЛ), внутригрудного объема (ВГО), резервного объема выдоха (РОВд) и остаточного объема легких (ООЛ). Кроме того, определяли диффузионную способность легких (DLCO) методом однократной задержки дыхания. Все исследование респираторной функции легких – спирометрию, бодиплетизмографию, определение диффузионной способности лёгких проводили на компьютеризированном диагностическом комплексе Elite DI (Medical Graphics Corporation, США). Расчет показателей осуществлялся автоматически с помощью прилагаемой к оборудованию компьютерной программы «Breeze Suite 6.2» по стандартному протоколу.

Оценку липидного профиля проводили на биохимическом анализаторе Architect – 8000 (Abbott, США). Реагенты, для определения показателей липидного профиля, использовались также фирмы Abbott.

Исследование одобрено комитетом по этике и доказательности медицинских исследований ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России и 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. Включение в исследование проводилось после подписания пациентами информированного согласия.

Клиническая характеристика пациентов представлена в **таблице 1**.

Все пациенты были рандомизированы в две группы с применением открытой таблицы случайных чисел. Первой (1) группе (42 человека) был назначен аторвастатин в дозе 20 мг/сут в течение 6 месяцев, пациенты второй (2) группы (41 человек) относились к группе сравнения.

Таблица 1. Исходная клиничко-лабораторная характеристика пациентов с ХОБЛ (M±s)

Table 1. Baseline clinicopathological features of the patients with COPD but without CVD, mean ± standard deviation

Клиничко-анамнестические факторы Clinicopathological features	n = 83
Средний возраст, лет Mean age, years	59,2±2,3
Мужчины, n (%) Males, n (%)	83 (100)
Длительность ХОБЛ, лет Duration of COPD, years	10,4±9,8
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	25,6±2,5
Уровень офисного систолического артериального давления, мм ртутного столба Office systolic blood pressure, mmHg	126,4±12,3
Уровень офисного диастолического артериального давления, мм ртутного столба Office diastolic blood pressure, mmHg	78,2±2,1
Активные курильщики, n (%) Active smokers, n (%)	83 (100)
Индекс курения, пачка/лет Smoking index, pack-years	42±5,2
Общий ХС, ммоль/л Total cholesterol, μmol/L	5,9±0,9
ХС-ЛНП, ммоль/л Low-density lipoprotein cholesterol, μmol/L	3,8±0,5
ХС-ЛВП, ммоль/л High-density lipoprotein cholesterol, μmol/L	1,5±0,5
ТГ, ммоль/л Triglycerides, μmol/L	1,8±0,2
Коэффициент атерогенности, относительные единицы Atherogenic index, relative values	3,6±0,3

Проводилась оценка липидного профиля: концентрация общего ХС, ТГ, ХС-ЛНП и ХС-ЛВП, величина коэффициента атерогенности (КА).

Исследование вазорегулирующей функции эндотелия осуществлялось посредством пробы на реактивную гиперемии плечевой артерии, т.к. одним из патогенетических механизмов развития ХОБЛ является дисфункция эндотелия. Исследование выполнялось на ультразвуковом аппарате ALOCA 5500 линейным датчиком 7,5-10 МГц в режиме двухмерного ультразвукового сканирования. Плечевую артерию лоцировали в продольном и поперечном сечении на 2-5 см проксимальнее локтевого сгиба. Измеряли диаметр плечевой артерии (D) после 10 - 15-минутного отдыха, в фазу диастолы, автоматически синхронизируя изображение сосуда с зубцом R на электрокардиограмме. Отмечали изменения диаметра плечевой артерии и линейной скорости кровотока (VI) в ответ на прирост потока крови при проведении пробы с реактивной гиперемией (эндотелийзависимая реакция), и изменения диаметра плечевой артерии в ответ на сублингвальный прием 500 мкг нитроглицерина (эндотелийнезависимая реакция). Адекватной реакцией плечевой артерии на реактивную гиперемию считалось ее расширение более 10% и на 15-20% на фоне воздействия нитроглицерина. Меньшая вазодилатация или па-

радоксальная вазоконстрикция считались патологической реакцией, что указывало на наличие дисфункции эндотелия.

С помощью количественного метода твёрдофазного иммуноферментного анализа проводили исследование концентрации цитокинов: интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли-α (ФНО-α) и эндотелина-1 (ЭТ-1) в сыворотке крови с использованием наборов реактивов фирмы BIOSOURCE, Бельгия. Измерение осуществлялось на иммуноферментном планшетном ридере «Униплан» (фирма «ПИКОН», Москва). Для определения референсных значений биомаркёров воспаления и ЭТ-1 исследована кровь 20 здоровых добровольцев: ИЛ-6 - 3,31 (1,7-4,28) пг/мл, ИЛ-8 - 3,41 (2,94-4,3) пг/мл, ФНО-α - 2,31 (1,42-3,70) пг/мл, ЭТ-1 - 0,15 (0,10-0,24) фмоль/мл. Через 6 месяцев всем пациентам проводили повторное обследование в том же объёме.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0.360.0 компании StatSoft, Inc (США), SPSS Statistic версии 19 компании IBM (США) и JMP версии 8 компании SAS Institute Inc. (США). Для описания признаков с нормальным распределением использовали среднее (M) с указанием стандартного отклонения (s). Для признаков с распределением, отличным от нормального, указывали медиану (Med) и квартильное от-

Показатели липидного спектра Serum lipid profile	1 группа (принимающая аторвастатин) With atorvastatin (n = 42)			2 группа (не принимающая аторвастатин) Without atorvastatin (n=41)		
	Исходно At the baseline	Через 6 месяцев Upon 6 months	Р р	Исходно At the baseline	Через 6 месяцев Upon 6 months	Р р
Общий ХС, ммоль/л Total cholesterol, $\mu\text{mol/L}$	6,0 \pm 0,7	4,3 \pm 0,1	0,04	5,8 \pm 0,9	5,9 \pm 0,9	0,5
ХС-ЛНП, ммоль/л Low-density lipoprotein cholesterol, $\mu\text{mol/L}$	3,8 \pm 0,2	2,3 \pm 0,1	0,01	3,6 \pm 0,5	3,8 \pm 0,4	0,04
ХС-ЛВП, ммоль/л High-density lipoprotein cholesterol, $\mu\text{mol/L}$	0,9 \pm 0,1	1,1 \pm 0,2	0,01	1,1 \pm 0,5	1,0 \pm 0,5	0,06
ТГ, ммоль/л Triglycerides, $\mu\text{mol/L}$	1,9 \pm 0,1	1,5 \pm 0,1	0,04	1,8 \pm 0,2	1,9 \pm 0,2	0,06
КА, относительные единицы Atherogenic index, relative values	3,6 \pm 0,2	2,8 \pm 0,1	0,02	3,75 \pm 0,3	4,1 \pm 0,3	0,01

Таблица 2. Сравнительная оценка показателей липидного спектра в динамике через 6 месяцев (M \pm s)

Table 2. Serum lipid profile at the baseline and after 6 months in the patients with and without atorvastatin treatment (mean \pm standard deviation)

клонение (M \pm Q). Для проверки гипотезы о нормальности распределения применялся критерий Колмогорова-Смирнова. Сравнение количественных признаков для двух независимых групп проводили по критерию Манна-Уитни. Для анализа связи между двумя признаками, анализа различий в частоте выявления неблагоприятных клинических признаков применялся непараметрический метод Спирмена. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Исходно у большинства исследуемых пациентов были выявлены отклонения в показателях липидограммы (таблица 2). Через 6 месяцев наблюдения у всех пациентов 1 группы (на

фоне лечения аторвастатином в дозе 20 мг) были достигнуты целевые уровни ХС-ЛНП (менее 2,5 ммоль/л). Отмечалось достоверное снижение уровня общего ХС, ХС-ЛНП, ХС-ЛПВ, ТГ. Напротив, во 2 группе пациентов показатели липидограммы, либо не изменились, либо ухудшились за период наблюдения: достоверные ($p = 0,04$) различия получены в отношении уровня ХС-ЛНП. Примечательно, что показатель сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE также значительно снизился на фоне приема аторвастатина и составил 4,9 \pm 2,1 через 6 месяцев терапии.

При оценке показателей респираторной функции следует отметить, что в 1 группе пациентов (таблица 3) на фоне терапии аторвастатином отмечена достоверная положитель-

Показатели респираторной функции Pulmonary function	1 группа (принимающая аторвастатин) With atorvastatin (n=42)			
	Исходно At the baseline	Через 6 месяцев Upon 6 months	Δ %	Р р
ЖЕЛ, % Vital capacity, %	81,6 \pm 16,2	88,6 \pm 19,3	8,58	0,01
Форсированная ЖЕЛ, % Forced vital capacity, %	68,2 \pm 14,8	72,0 \pm 11,4	5,57	0,02
ОФВ ₁ , % Forced expiratory volume in 1 second, %	62,3 \pm 12,1	65,55 \pm 10,3	5,2	0,005
Индекс Тиффно Tiffeneau-Pinelli index	57,6 \pm 9,9	61,2 \pm 10,7	6,25	0,01
Резервный объем выдоха, % Expiratory reserve volume, %	91,8 \pm 24,8	86,4 \pm 10,7	- 5,88	0,03
Внутригрудной объем, % Chest volume, %	163,6 \pm 53,3	154,6 \pm 41,3	- 5,9	0,02
Остаточный объем легких, % Residual volume, %	162,9 \pm 42,1	158,0 \pm 34,8	- 3,1	0,05
Общая емкость легких, % Total lung capacity, %	137,3 \pm 23,3	127 \pm 23,3	- 7,5	0,04
Diffusing capacity for carbon monoxide, %	61,7 \pm 14,8	64,8 \pm 15,3	- 4,9	0,001

Таблица 3. Сравнительная оценка показателей респираторной функции в динамике через 6 месяцев на фоне терапии аторвастатином (M \pm s)

Table 3. Pulmonary function at the baseline and after 6 months of atorvastatin treatment (mean \pm standard deviation)

ная динамика объёмов, диффузионной способности по результатам контрольной бодиплетизмографии.

Основным показателем спирометрии является ЖЕЛ. На фоне терапии аторвастатином отмечено статистически значимое увеличение этого показателя на 8,58% (p=0,01). Из спирограммы экспираторного маневра основным из ключевых величин является ОФВ₁, который увеличился на 5,2% (p=0,005), диффузионной способности лёгких – DLCO, уве-

личившийся на 4,9% (p=0,001). Кроме того, в данной группе пациентов, отмечается достоверное увеличение индекса Тиффно (p=0,01). При этом во 2 группе (таблица 4) показатели респираторной функции на фоне стабильно сохраняющейся базисной медикаментозной терапии достоверно ухудшились: отмечено уменьшение ЖЕЛ на 2,91% (p=0,01), ОФВ₁ – на 4,8%, (p=0,005), DLCO – на 8,07% (p=0,001), индекса Тиффно на 3,46% (p=0,014).

Таблица 4. Сравнительная оценка показателей респираторной функции в динамике через 6 месяцев (M±s)

Table 4. Pulmonary function at the baseline and after 6 months in the patients without atorvastatin treatment (mean ± standard deviation)

Показатели респираторной функции Pulmonary function	2 группа (не принимающая аторвастатин) Without atorvastatin (n=41)			
	Исходно At the baseline	Через 6 месяцев Upon 6 months	Δ %	P p value
ЖЕЛ, % Vital capacity, %	79,1±18,2	76,8±17,8	-2,91	0,01
Форсированная ЖЕЛ, % Forced vital capacity, %	66,0±14,8	62,0±12,8	-6,07	0,01
ОФВ ₁ , % Forced expiratory volume in 1 second, %	63,1±12,1	60,1±12,1	-4,76	0,005
Индекс Тиффно Tiffeneau-Pinelli index	57,9±11,3	55,9±10,9	-3,46	0,014
Резервный объем выдоха, % Expiratory reserve volume, %	92,6±21,3	96,4±12,7	4,10	0,04
Внутригрудной объем, % Chest volume, %	166,4±57,3	172,6±42,3	3,73	0,012
Остаточный объем легких, % Residual volume, %	160,8±42,1	166±41,8	3,23	0,01
Общая емкость легких, % Total lung capacity, %	137,3±13,3	131±11,5	-4,38	0,038
Диффузионная способность для оксида углерода, % Diffusing capacity for carbon monoxide, %	63,2±16,1	58,1±14,7	-8,07	0,001

При исследовании функции эндотелия у 62 (74,7%) пациентов из 83 было выявлено нарушение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии. В 1 группе терапия аторвастатином сопровождалась улучшением функционального состояния эндотелия сосу-

дов, как у пациентов с исходно сниженной, так и у больных с исходно сохранённой функцией эндотелия. Причем ЭЗВД в значительно большей степени возросла в группе больных, принимающих аторвастатин, у которых до начала терапии в пробе с реактивной гиперемии-

Таблица 5. ЭЗВД плечевой артерии исходно и в динамике через 6 месяцев (M±Q)

Table 5. Endothelium-dependent relaxation of the brachial artery (median ± interquartile range)

Эндотелийзависимая вазодилатация Endothelium-dependent relaxation	1 группа With atorvastatin (n=42)			2 группа Without atorvastatin (n=41)		
	Исходно At the baseline (n=42)	P p value	Через 6 месяцев Upon 6 months (n=42)	Исходно At the baseline (n=41)	P p value	Через 6 месяцев Upon 6 months (n=41)
ЭЗВД ≥ 10% ≥ 10% (32,2%)	15,8±2,4	p<0,05	17,2±1,8	15,3±2,4	p>0,05	13,8±3,1
ЭЗВД ≤ 10% ≤ 10% (68,7%)	2,3±1,0	p<0,001	10,3±1,5	2,5±1,0	p>0,05	2,3±1,3

ей она была менее 10%, то есть имела место дисфункция эндотелия по сравнению с пациентами с сохраненной эндотелиальной функцией (таблица 5).

Наряду с улучшением ЭЗВД, на фоне 6-месячной терапии аторвастатином, концентрация ЭТ-1 в плазме достоверно снизилась. Так, в 1 группе до проведения терапии аторвастатином был выявлен исходно повышенный уровень ЭТ-1 ($1,87 \pm 0,4$ фмоль/мл), на фоне 6-месячного приема аторвастатина его уровень снизился до $0,841$ фмоль/мл ($p=0,00001$). При корреляционном анализе была выявлена отрицательная корреляция между ОФВ₁ и уровнем ЭТ-1 ($r = -0,69$;

$p=0,01$), между ЖЕЛ и сывороточным уровнем ЭТ-1 ($r = -0,53$; $p=0,02$).

При оценке особенностей процессов субклинического воспаления в ходе нашей работы было выявлено, что в 1 группе на фоне терапии аторвастатином концентрация провоспалительных цитокинов значительно снизилась (таблица 6): ИЛ-6 - в 3,7 раза ($p=0,01$), ИЛ-8 - на 49,4% ($p=0,01$), ФНО- α - на 35,7% ($p=0,03$). При этом обращает на себя внимание, что в группе пациентов, не принимающих аторвастатин, отмечалась тенденция к нарастанию показателей, отражающих процессы неспецифического воспаления.

Группы Group	1 группа (с аторвастатином) With atorvastatin (n=42)			2 группа (без аторвастатина) Without atorvastatin (n=41)		
	Исходно At the baseline	Через 6 месяцев Upon 6 months	p	Исходно At the baseline	Через 6 месяцев Upon 6 months	p
Показатели Feature						
ИЛ-6, пг/мл IL-6, pg/mL	$5,90 \pm 1,8$	$1,60 \pm 0,6$	0,01	$5,87 \pm 1,8$	$6,08 \pm 1,2$	$p > 0,05$
ИЛ-8, пг/мл IL-8, pg/mL	$13,30 \pm 4,1$	$7,53 \pm 1,6$	0,01	$13,76 \pm 3,8$	$14,20 \pm 2,8$	$p > 0,05$
ФНО- α , пг/мл TNF- α , pg/mL	$8,70 \pm 3,1$	$5,60 \pm 1,3$	0,03	$8,59 \pm 2,2$	$8,92 \pm 2,1$	$p > 0,05$

Таблица 6. Динамика уровня цитокинов через 6 месяцев (M \pm Q)

Table 6. Serum cytokine levels in the patients at the baseline and after 6 months in the patients with and without atorvastatin treatment (median \pm interquartile range)

При проведении корреляционного анализа показателей реактивной вазодилатации с уровнем сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов была выявлена достоверная корреляционная связь ЭЗВД с ФНО- α ($r = -0,76$; $p < 0,01$) и ИЛ-6 ($r = -0,77$; $p < 0,01$).

Обсуждение

Известно, что ХС-ЛНП является основной транспортной формой ХС, а его уровень в большей степени коррелирует с риском развития атеросклероза, чем уровень общего ХС и остальных параметров липидограммы [1]. У большинства исследуемых пациентов были выявлены отклонения в показателях липидограммы, при этом на фоне лечения аторвастатином в течение 6 месяцев были достигнуты целевые уровни ХС-ЛНП в отличие от пациентов группы сравнения. Примечательно, что даже невысокая доза аторвастатина (20 мг/сутки) оказала положительный эффект, способствуя не только нормализации липидного обмена, но и снижению сердечно-сосудистого риска.

Неуклонно прогрессирующее снижение показателей вентиляционной способности легких, характерное для ХОБЛ, является независимым прогностическим неблагоприятным фактором общей и сердечной смертности [15]. Прием статинов ингибирует процессы фиброобразования в легких, ведущих к фиброзу мелких дыхательных путей и необратимому ограничению воздушного потока [16]. На фоне терапии аторвастатином выявлена значимая положительная динамика ЖЕЛ и диффузионной способности по результатам контрольной бодиплетизмографии. Наряду с этим пациенты группы сравнения демонстрировали ухудшение показателей респираторной функции. Результаты экспериментальных исследований и клинических наблюдений демонстрируют снижение прогрессирования ХОБЛ и смертности от сердечно-сосудистых осложнений на фоне применения статинов. Так, Keddissi J.I. с соавт. (2007) показали положительное влияние статинов на ОФВ₁ и форсированную ЖЕЛ [17]. В работе Самуровой Е.И. с соавт. (2013) была отмечена спо-

способность розувастатина оказывать модулирующие эффекты на течение ХОБЛ – уменьшение количества обострений, улучшение легочной функции и оксигенации [18]. Следует признать, что работ, посвященных тщательному изучению плейотропных эффектов статинов у пациентов с ХОБЛ, по-прежнему крайне недостаточно.

В работе Кузубовой Н.А. с соавт. (2010) в группе пациентов с аналогичной патологией было выявлено уменьшение ЭЗВД у 60% [19]. В нашей работе эти данные подтвердились, так у 74,7% пациентов было выявлено нарушение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии. Терапия аторвастатином сопровождалась улучшением функционального состояния эндотелия сосудов, независимо от исходного состояния функции эндотелия.

Одним из главных вазоконстрикторов, синтезируемых непосредственно в эндотелии, является пептид ЭТ-1, содержание которого повышено не только при выраженном атеросклерозе, но и на ранних его стадиях [5]. Нами продемонстрировано значимое снижение концентрации ЭТ-1 в плазме на фоне 6-месячной терапии аторвастатином, что свидетельствует о непосредственном влиянии аторвастатина на эндотелий сосудистой стенки. Кузубовой Н.А. с соавт. (2010) в своей работе также было установлено повышение концентрации ЭТ-1 в плазме больных ХОБЛ при стабильном течении уже при 2-й стадии патологического процесса. Авторы полагают, что повышение концентрации ЭТ-1 в плазме на 2-й стадии ХОБЛ может рассматриваться как признак возникновения дисфункции эндотелия, который опосредует один из механизмов раннего включения сосудистого фактора в патогенез этого заболевания и способствует развитию микроциркуляторных расстройств у пациентов уже со среднетяжелым течением болезни [19].

Интересные данные были представлены в ходе анализа Copenhagen General Population Study (2003-2008), в который были включены более 5 тысяч пациентов с ХОБЛ. На протяжении 3 лет наблюдения у больных регистрировали обострения ХОБЛ, требующие госпитализации или назначения системных кортикостероидов. Анализировали взаимосвязь между терапией статинами и высоким уров-

нем С-реактивного белка (СРБ), а также влияние высокого уровня СРБ на риск обострений в течение наблюдения. Применение статинов ассоциировалось со снижением риска обострений ХОБЛ ($p=0,01$). В то же время в подгруппе пациентов с наиболее тяжелой ХОБЛ, не имеющих сопутствующих кардиоваскулярных заболеваний, связь между приемом статинов и риском обострений отсутствовала ($p=0,83$). Был сделан вывод, что благодаря снижению уровня СРБ статины способствуют уменьшению риска обострений ХОБЛ на 14% [20].

В ходе нашей работы было показано, что на фоне терапии аторвастатином концентрация провоспалительных цитокинов значительно снизилась в отличие от аналогичных показателей в группе сравнения. В работе Young R.P. с соавт. (2009) также продемонстрировано, что под действием статинов происходит торможение образования цитокинов, таких как ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, снижается степень инфильтрации нейтрофилов в легких и воспалительный ответ на легочную инфекцию [16, 21].

Интересной представляется выявленная корреляционная зависимость между величиной ЭЗВД и уровнем ФНО- α , которая подтверждает, что нарастание содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови оказывает влияние на формирование эндотелиальной дисфункции у больных ХОБЛ.

Заключение

Обобщая результаты работы, следует заметить, что системное воспаление и его внелегочные проявления могут определять тяжесть пациентов с ХОБЛ. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что 6-месячная терапия аторвастатином у пациентов с ХОБЛ 2-й стадии, даже не имеющих ССЗ, не только способствует значимому снижению уровней ОХ, ХС-ЛНП, ТГ, но и уменьшает концентрацию провоспалительных цитокинов, улучшает показатели респираторной функции легких и параметры, отражающие эндотелиальную функцию, что может лежать в основе профилактики дальнейшего патологического течения ХОБЛ и развития ССЗ.

Литература / References:

1. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations. V review. *Atherosclerosis and Dyslipidemia*. 2012; (4): 5-52. Russian. (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр) // Атеросклероз и дислипидемии. 2012. №4. С.5-52).
2. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur. Heart J*. 2011; 32 (14): 1769-1818.
3. Antoniu SA. New therapeutic options in the management of COPD – focus on roflumilast. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2011; (6): 147-155.
4. Arutyunov GP. Patients with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease: view of cardiologist. *Pulmonology and Allergology*. 2012; 4: 15-18. Russian. (Арутюнов Г.П. Пациенты с хронической обструктивной болезнью легких: Взгляд кардиолога // Пульмонология и аллергология. 2012. №4. С. 15-18.)
5. Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, Miller BE et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One*. 2012; 7 (5): e37483.
6. Avdeev SN, Baymakanova GE. The strategy of treating cardiac patients suffering from COPD: cardio-pulmonary interactions. *Russian Heart Journal*. 2007; 6 (6): 305-309. Russian. (Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. Стратегия ведения кардиологического пациента, страдающего ХОБЛ. Кардио-пульмонологические взаимоотношения // Сердце: журнал для практикующих врачей. 2007. Т.6, №6. С. 305-309).
7. Avdeev SN, Baymakanov TE. COPD and cardiovascular diseases: mechanisms of association. *Pulmonology*. 2008; (1): 5-13. Russian. (Авдеев С.Н., Баймаканов Т.Е. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации // Пульмонология. 2008. №1. С. 5-13.)
8. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005; 366 (9493): 1267-1278.
9. Bonetti PO, Lerman VO, Napoli C, Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering-are they clinically relevant? *Eur. Heart J*. 2003; 24(3): 225-248.
10. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N. Engl. J. Med*. 2006; 355 (6): 549-559.
11. Daniels KR, Mansi IA, Magulick JP, Oramasionwu CU, Mortensen EM, Pugh MV et al. The impact of statins on the incidence of bacteremia and pneumonia in military personnel. 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Presentation L1-297. San Francisco September 9-12, 2012.
12. Novack V, MacFadyen J, Malhotra A, Almog Y, Glynn RJ, Ridker PM. The effect of rosuvastatin on incident pneumonia: results from the JUPITER trial. *CMAJ*. 2012; 184 (7): E367-372.
13. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Risk of pneumonia in patients taking statins: population-based nested case-control study. *Br. J. Gen. Pract*. 2011; 61 (592): e742-748.
14. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2011. Available at: <http://www.goldcopd.org/>. (accessed 08.12.2016).
15. Casanova C, Aguirre-Jaime A, de Torres JP, Pinto-Plata V, Baz R, Marin JM et al. Longitudinal assessment in COPD patients: multidimensional variability and outcomes. *Eur. Respir. J*. 2014; 43 (3): 745-753.
16. Young RP, Hopkins R, Eaton TE. Pharmacological actions of statins: potential utility in COPD. *Eur. Respir. Rev*. 2009; 18 (114): 222-232.
17. Keddissi JI, Younis WG, Chbeir EA, Daher NN, Dernaika TA, Kinasevitz GT. The use of statins and lung function in current and former smokers. *Chest*. 2007; 132 (6): 1764-1771.
18. Samorukova EI, Li VV, Zadionchenko VS, Adasheva TV, Malinicheva UV, Sinkin MV. Pleiotropic effects of rozuvasstatin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clinician*. 2013; 7: 103-107. Russian. (Саморукова Е.И., Ли В.В., Задюночню В.С., Адашева Т.В., Малиничева Ю.В., Синкин М.В. Плейотропные эффекты розувастатина у больных хронической обструктивной болезнью легких // Лечащий врач. 2013. №7. С. 103-107).
19. Kouzoubova NA, Gichkin AY, Perley VE. Vasoactive function of endothelium in patients with copd and opportunities of its medicamentous correction. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2010; 3(3): 21-26. Russian. (Кузубова Н.А., Гичкин А.Ю., Перлей В.Е. Вазорегулирующая функция эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких и возможности ее медикаментозной коррекции // Вестник современной клинической медицины. 2010. Т.3, №3. С. 21-26).
20. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Nordestgaard BG, Lange P, Hallas J, Vestbo J. Statin use and exacerbations in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2015; 70 (1): 33-40.
20. Mroz RM, Lisowski P, Tycinska A, Bierla J, Trzeciak PZ, Minarowski L et al. Anti-inflammatory effects of atorvastatin treatment in chronic obstructive pulmonary disease. A controlled pilot study. *J. Physiol. Pharmacol*. 2015; 66 (1): 111-128.

Сведения об авторах

Смакотина Светлана Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней и клинической эндокринологии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия.
Вклад в статью: обработка материала, поиск литературы, написание статьи.

Бернс Светлана Александровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия.
Вклад в статью: научное руководство, обработка материала, поиск литературы.

Герасимова Евгения Борисовна, кандидат медицинских наук, клинический фармаколог, ГАУЗ КОКБ «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово, Россия

Вклад в статью: набор материала, статистическая обработка данных.

Корреспонденцию адресовать:

Смакотина Светлана Анатольевна
650056, Кемерово, ул. Ворошилова 22а,
E-mail: smak67@mail.ru

Authors

Prof. Svetlana A. Smakotina, MD, PhD, Professor, Department of Faculty Therapy, Occupational Diseases and Clinical Endocrinology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: performed the data analysis; wrote the article.

Prof. Svetlana A. Burns, MD, PhD, Professor, Department of Internal Diseases, Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation.

Contribution: performed the data analysis; wrote the article.

Dr. Evgenia B. Gerasimova, MD, PhD, Clinical Pharmacologist, Kemerovo, Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: collected the data; performed the data analysis.

Acknowledgements: There was no funding for this article.

Corresponding author:

Prof. Svetlana A. Smakotina,
Voroshilova Street 22a, Kemerovo, 650056,
Russian Federation
E-mail: smak67@mail.ru

Статья поступила: 01.03.17 г.

Принята в печать: 03.05.17 г.

DOI 10.23946/2500-0764-2017-2-2-43-51

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ РАКОМ ЛЁГКОГО И РАКОМ ЖЕЛУДКА С 1996 Г. ПО 2015 Г.

ЛАРИН С.А.¹, МУН С.А.¹, БРАИЛОВСКИЙ В.В.², МАГАРИЛЛ Ю.А.³, ПОПОВ А.Н.⁴, ЕРЁМИНА Н.А.⁴¹Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН, г. Кемерово, Россия²ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Кемеровской области», г. Кемерово, Россия³ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия⁴ГБУЗ КО «Областной клинический онкологический диспансер», г. Кемерово, Россия

ORIGINAL ARTICLE

INCIDENCE OF LUNG CANCER AND GASTRIC CANCER IN KEMEROVO REGION FROM 1996 TO 2015

SERGEY A. LARIN¹, STELLA A. MUN¹, VALERIY V. BRAILOVSKIY², YURIY A. MAGARILL³, ANATOLIY N. POPOV⁴, NINA A. EREMINA⁴¹Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (10, Leningradskiy Avenue, Kemerovo, 650065), Russian Federation²Kemerovo Region Center for Hygiene and Epidemiology (1, Shestakova Street, Kemerovo, 650099), Russian Federation³Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation⁴Regional Clinical Oncology Hospital (35, Volgogradskaya Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation

Резюме

Цель исследования. Сравнительный анализ заболеваемости раком легкого и раком желудка населения Кемеровской области в двух временных промежутках: 1996-2005 гг. и 2006-2015 гг.

Материалы и методы. Расчёт стандартизованных показателей заболеваемости раком легкого и раком желудка. Сравнение отдельных городов и районов Кемеровской области по совокупной оценке среднегодовых уровней и тенденций заболеваемости раком легкого и раком желудка за два десятилетних периода: 1996-2005 гг. и 2006-2015 гг.

Результаты. Заболеваемость населения Кемеровской области раком легкого с 1996 г. по 2015 г. снизилась с 49,0 до 36,7 случаев на 100 тыс. населения; аналогичное снижение заболе-

ваемости раком желудка – с 36,4 до 20,5. Доля населения, проживающего на территориях с высоким уровнем заболеваемости раком легкого в 1996-2005 гг. составляла 58,8%, а в 2006-2015 гг. – 7,2%. Аналогичные показатели по заболеваемости раком желудка составили 52,4% и 7,6%. Отдельные города и районы Кемеровской области имели характерные особенности по совокупной оценке уровней и тенденций заболеваемости раком легкого и раком желудка.

Заключение. Снижение заболеваемости населения Кемеровской области раком легкого и раком желудка очевидно обусловлено снижением загрязнения воздуха и воды канцерогенными факторами.

Ключевые слова: заболеваемость, рак лёгкого, рак желудка, Кемеровская область.

English ►

Abstract

Aim. To study the incidence of lung cancer (LC) and gastric cancer (GC) in Kemerovo Region from 1996 to 2015.

Materials and Methods. We collected standardized epidemiological data on incidence of LC and GC following comparison of the trends between 1996-2005 and 2006-2015.

Results. Incidence of lung cancer and gastric cancer in Kemerovo Region reduced from 49.0 to 36.7 and from 36.4 to 20.5 cases per 100,000 population, respectively, from 1996 to 2015. The

proportion of inhabitants living within the territories with the high level of LC and GC incidence decreased from 58.8% to 7.2% and from 52.4 to 7.6%, respectively, in 2006-2015 compared to 1996-2005. Local administrative units of Kemerovo Region had the local features in incidence of LC and GC.

Conclusions. Decrease in incidence of LC and GC is evident and is possibly caused by the decrease in exposure to chemical carcinogens.

Keywords: morbidity, lung cancer, gastric cancer, Kemerovo Region.

Введение

Показатели заболеваемости населения раком легкого (РЛ) и раком желудка (РЖ) в различных регионах мира и России существенно различаются как по уровням, так и по динамике на протяжении нескольких лет [1-10]. Очевидно, это связано с различиями экологической ситуации, в первую очередь, загрязнением воздуха и воды канцерогенными факторами [11-13].

Кемеровская область – наиболее значимый центр угледобывающей и углеперерабатывающей отраслей промышленности РФ. В международном [14] и отечественном [15] перечнях безусловных канцерогенных факторов, содержащихся в угле и/или образующихся в процессах его переработки и сжигании перечислены следующие: бензо[а]пирен; каменноугольные смолы, пеки и их возгоны; бериллий, кадмий, мышьяк, никель и их соединения; тетрахлордибензо-р-диоксин; сажи; α-нафтиламин; радон. Производство кокса, переработка каменноугольных смол, газификация угля, производство чугуна, стали и литьё из них, производство алюминия – все эти индустриальные процессы наряду с предприятиями топливно-энергетического комплекса и автотранспортом являются признанными источниками канцерогенов, характерными для Кемеровской области [16, 17].

Известные социально-экономические изменения, происходящие в Кузбассе с 1990 г. не могли не сказаться на интенсивности канцерогенной нагрузки на население региона. Очевидным следствием этих изменений представляется динамика экологически обусловленной заболеваемости злокачественными опухолями. Интенсивность воздействия канцерогенных факторов воздуха и воды отражается соответственно в показателях заболеваемости РЛ и РЖ.

Цель исследования

Провести сравнительный анализ заболеваемости РЛ и РЖ населения Кемеровской области в двух временных промежутках: 1996-2005 гг. и 2006–2015 гг.

Материалы и методы

Данные о количестве впервые выявленных случаев РЛ и РЖ выбраны из форм медицинской отчётности Кемеровского областного клинического онкологического диспансера. Данные о возрастной структуре населения Кузбасса предоставлены областным управлением статистики. Расчёт ежегодных стандартизованных показателей заболеваемости РЛ и РЖ выполнен прямым методом для каждой административной территории области.

Расчитывали среднегодовые значения показателей заболеваемости РЛ и РЖ населения каждой из административных территорий во временных промежутках с 1996 г. по 2005 г. и с 2006 г. по 2015 г. Распределили территории по уровням заболеваемости: низкий, если среднее значение за десятилетний промежуток в городе или районе было ниже, чем средний показатель по области в промежутке с 1996 г. по 2005 г.; высокий, если соответствующий средний показатель по территории был выше, чем средний показатель по области в этом же промежутке. Это позволило объективно распределить территории по уровням заболеваемости относительно единого исходного значения в первом временном промежутке.

Анализ тенденции заболеваемости проведён с помощью *Microsoft Excel 2010*. В данном случае применялся один из видов анализа – выравнивание по прямой, с помощью уравнения прямой линии $y' = a_0 + a_1 \times x$, где y' – расчётный уровень заболеваемости; a_0 – постоянная рас-

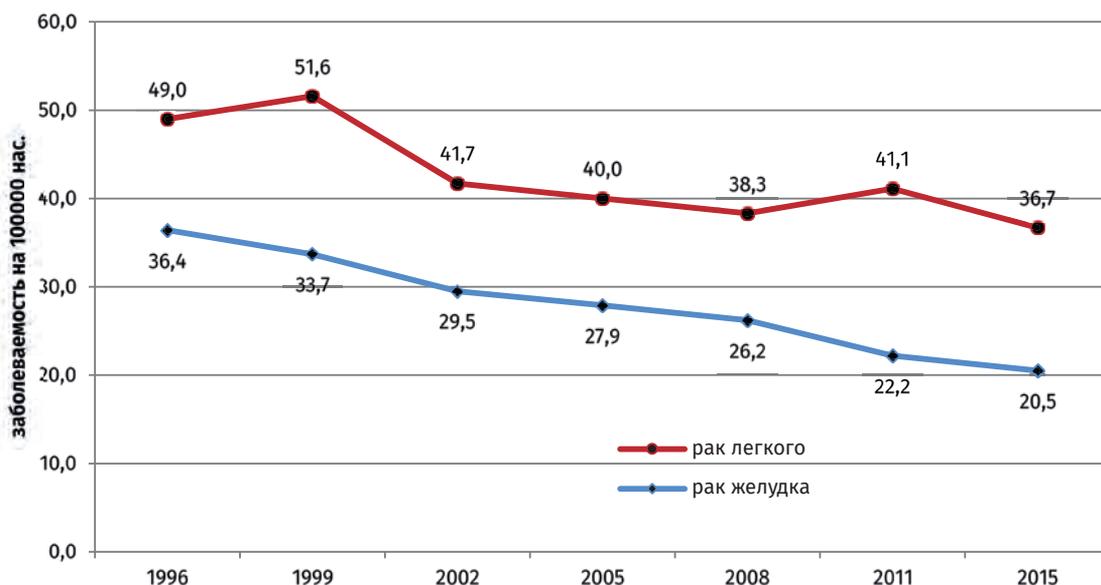


Рисунок 1. Заболеваемость раком легкого и раком желудка в Кемеровской области с 1996 по 2015 гг. (число случаев на 100 000 населения)

Figure 1. Incidence of lung and gastric cancer in Kemerovo region from 1996 to 2015 (per 100,000 population)

ТЕНДЕНЦИЯ (TREND)	УРОВЕНЬ (INCIDENCE)	НИЗКИЙ LOW	ВЫСОКИЙ HIGH	ВСЕГО TOTAL
		(26 – 44)	(45 – 55)	
РОСТ Increase	Территории Local administrative units	г. Таштагол + р-он, Прокопьевский р-он, г. Юрга Tashtagol and Tashtagol administrative unit, Prokopievsk administrative unit, Yurga	г. Березовский Bereзовskiy	4
	Население (%) Population	179443,5 (6,1)	54304,5 (1,9)	
СТАБИЛИЗАЦИЯ Stabilization	Территории Local administrative units	г. Осинники + г. Калтан, г. А-Судженск Osinniki and Kaltan, Anzhero-Sudzhensk	Новокузнецкий р-он, г. Междуреченск + р-он, Кемеровский р-он, Крапивинский р-он Novokuznetsk administrative unit, Mezhdurechensk and Mezhdurechensk administrative unit, Kemerovo administrative unit, Krapivino administrative unit	6
	Население (%) Population	194020,6 (6,7)	224870,6 (7,7)	
СНИЖЕНИЕ Decrease	Территории Local administrative units	г. Киселевск, Промышленновский р-он, Яшкинский р-он, г. Мариинск + р-он, Тяжинский р-он, г. Прокопьевск, Яйский р-он Kiselevsk, Promyshlennoe administrative unit, Mariinsk and Mariinsk administrative unit, Tyazhin administrative unit, Prokopievsk, Yaya administrative unit	г. Кемерово, г. Ленинск-Кузнецкий + г. Польшаево, г. Новокузнецк, Ленинск-Кузнецкий р-он, г. Белово, Юргинский р-он, Тисульский р-он, г. Мыски, Ижморский р-он, Беловский р-он, Чебулинский р-он, г. Гурьевск + р-он, г. Топки + р-н Kemerovo, Leninsk-Kuznetskiy, Polysaev, Novokuznetsk, Leninsk-Kuznetskiy administrative unit, Belovo, Yurga administrative unit, Tisul' administrative unit, Myski, Izhmorsk administrative unit, Belovo administrative unit, Chebula administrative unit, Gurievsk, Gurievsk administrative unit, Topki, Topki administrative unit	20
	Население (%) Population	546046,3 (18,8)	1712781,2 (58,8)	
Численность населения Population (%)		919510,4 (31,6)	1991956,3 (68,4)	2911466,7 (100)

Таблица 1. Распределение городов и районов Кемеровской области по уровням и тенденциям заболеваемости населения раком легкого с 1996 г. по 2005 г.

Table 1. Distribution of local administrative units in Kemerovo region according to the incidence of lung cancer during 1996-2005

Таблица 2. Распределение городов и районов Кемеровской области по уровням и тенденциям заболеваемости населения раком легкого с 2006 г. по 2015 г.

Table 2. Distribution of local administrative units in Kemerovo region according to the incidence of lung cancer during 2006-2015

ТЕНДЕНЦИЯ (TREND)		УРОВЕНЬ (INCIDENCE)	НИЗКИЙ (LOW)	ВЫСОКИЙ (HIGH)	ВСЕГО TOTAL
			(29 – 44)	(45 – 57)	
РОСТ Increase	Территории Local administrative units	г. Киселевск г. Таштагол + р-он г. Мариинск + р-он г. Мыски Тяжинский р-он Ижморский р-он Kiselevsk, Tashtagol and Tashtagol administrative unit, Mariinsk, Mariinsk administrative unit, Myski, Tyazhin administrative unit, Izhmorsk administrative unit		Тисульский р-н Tisil' administrative unit	7
	Население (%) Population		301134,5 (11,0)	24361 (0,9)	325495,5 (11,9)
СТАБИЛИЗАЦИЯ Stabilization	Территории Local administrative units	г. Кемерово Прокопьевский р-он г. Анжеро-Судженск г. Прокопьевск Беловский р-он г. Междуреченск + р-он Kemerovo, Prokopievsk administrative unit, Anzhero-Sudzhensk, Prokopievsk, Belovo administrative unit		Яйский р-он YaYa administrative unit	7
	Население (%) Population		991566,4 (36,2)	20666,4 (0,8)	1012232,8 (37,0)
СНИЖЕНИЕ Decrease	Территории Local administrative units	г. Юрга, г. Белово, Кемеровский р-он, Юргинский р-он, г. Осинники + г. Калтан, г. Гурьевск + р-он, г. Ленинск-Кузнецкий + г. Полысаево, Чебулинский р-он, Яшкинский р-он, г. Березовский, г. Новокузнецк Yurga, Belovo, Kemerovo administrative unit, Yurga administrative unit, Osinniki, Kaltan, Gurievsk, Gurievsk administrative unit, Leninsk-Kuznetskiy, Polysaev, Chebula administrative unit, Yashkino administrative unit, Berезovskiy		Новокузнецкий р-он Крапивинский р-он Промышленновский р-он Ленинск-Кузнецкий р-он г. Топки + р-н Novokuznetsk administrative unit, Krapivino administrative unit, Promyshlennoe administrative unit, Leninsk-Kuznetskiy, Topki, Topki administrative unit	16
	Население (%) Population		1201715 (43,9)	195991,5 (7,2)	1397706,5 (51,1)
Численность населения Population (%)			2494415,9 (91,1)	241018,9 (8,9)	2735434,8 (100)

чётная величина; a_t – темп тенденции; x – порядковый номер года.

По совокупной оценке уровней и тенденций заболеваемости распределили все территориальные образования области в две шестипольные таблицы: за первый (исходный) и второй десятилетние промежутки времени для каждого из анализируемых злокачественных новообразований. Это позволило дать сравнитель-

ную пространственно-временную оценку заболеваемости РЛ и РЖ населения Кузбасса в течение 20 лет.

Результаты

На рисунке 1 представлены стандартизованные показатели заболеваемости всего населения Кемеровской области РЛ и РЖ с 1996 г. по 2015 г. Заболеваемость РЛ неуклонно снижа-

УРОВЕНЬ (INCIDENCE)		НИЗКИЙ (LOW)		ВСЕГО TOTAL		
		(20 –32)			(33 – 41)	
ТЕНДЕНЦИЯ (TREND)						
РОСТ Increase	Территории Local administrative units	Ленинск-Кузнецкий р-он г. Топки + р-н Leninsk-Kuznetskiy administrative unit, Topki, Topki administrative unit		г. Гурьевск + р-он Gurievskiy, Gurievskiy administrative unit	3	
	Население (%) Population	78740,5 (2,7)		50948,6 (1,7)	129689,1 (4,4)	
СТАБИЛИЗАЦИЯ Stabilization	Территории Local administrative units	Прокопьевский р-он Prokopyevsk administrative unit		Юргинский р-он Yurga administrative unit	2	
	Население (%) Population	34341,6 (1,2)		23066,3 (1,8)	57407,9 (2,0)	
СНИЖЕНИЕ Decrease	Территории Local administrative units	г. Таштагол + р-он, Новокузнецкий р-он, г. Осинники + Калтан, г. Ленинск-Кузнецкий + г. Полысаево, Промышленновский р-он, г. Белово, г. Мариинск + р-он, Чебулинский р-он, Крапивинский р-он, Тяжинский р-он, г. Юрга, Яшкинский р-он, г. Березовский, Беловский р-он, г. Киселевск, Яйский р-он, г. Анжеро-Судженск, г. Мыски Tashtagol, Tashtagol administrative unit, Novokuznetsk administrative unit, Osinniki, Kaltan, Leninsk-Kuznetskiy, Polysaev, Promyshlennoe administrative unit, Belovo, Mariinsk, Mariinsk administrative unit, Chebula administrative unit, Krapivino administrative unit, Tyazhin administrative unit, Yurga, Yashkino administrative unit, Berezovskiy, Belovo administrative unit, Kiselevsk, Yaya administrative unit, Anzhero- Sudzhensk, Myski		г. Новокузнецк, г. Прокопьевск, г. Междуреченск + р-он, г. Кемерово, Ижморский р-он, Тисульский р-он, Кемеровский р-он Novokuznetsk, Prokopyevsk, Mezhdurechensk, Mezhdurechensk administrative unit, Kemerovo, Izhmorsk administrative unit, Tisul' administrative unit, Kemerovo administrative unit		25
	Население (%) Population	1199435,2 (41,2)		1524934,5 (52,4)	2724369,7 (93,6)	
Численность населения Population (%)		1312517,3 (45,1)		1598949,4 (54,9)	2911466,7 (100)	

Таблица 3. Распределение городов и районов Кемеровской области по уровням и тенденциям заболеваемости населения раком желудка с 1996 г. по 2005 г.

Table 3. Distribution of local administrative units in Kemerovo region according to the incidence of gastric cancer during 1996-2005

лась с 49,0 случаев на 100 тыс. населения в 1996 г. до 36,7 случаев в 2015 г., т.е. на 25,1%. Соответствующее снижение заболеваемости РЖ составило с 36,4 до 20,5 случая, т.е. на 56,3%. Однако эти графики не отражают пространственной динамики онкологической заболеваемости с учётом территориальных особенностей.

В **таблице 1** и **2** представлены результаты совокупной оценки каждой из территорий по уровням и тенденциям заболеваемости РЛ в исходном десятилетнем промежутке време-

ни (1996-2005 гг.) и последующем промежутке (2006-2015 гг.).

Выяснилось, что на 12 территориях с низким уровнем заболеваемости (ниже 45 на 100 тыс. населения) в 1996-2005 гг. проживало 919 510,4 человек (31,6% населения области). В 2006-2015 гг. таких территорий стало значительно больше – 23, и на них проживало 2 494 415,9 человек (91,1%). Соответственно уменьшилось количество территорий и доли населения с высоким уровнем заболеваемости РЛ. Очевид-

Таблица 4. Распределение городов и районов Кемеровской области по уровням и тенденциям заболеваемости населения раком желудка с 2006 г. по 2015 г.

Table 4. Distribution of local administrative units in Kemerovo region according to the incidence of gastric cancer during 2006-2015

УРОВЕНЬ (INCIDENCE) ТЕНДЕНЦИЯ (TREND)		НИЗКИЙ (LOW)	ВЫСОКИЙ (HIGH)	ВСЕГО TOTAL
		(20 –32)	(33 – 41)	
РОСТ Increase	Территории Local administrative units	г. Киселевск, г. Осинники + г. Калтан, Крапивинский р-он, г. Междуреченск + р-он, Юргинский р-он Kiselevsk, Osinniki, Kaltan, Krapivino administrative unit, Mezhdurechensk, Mezhdurechensk administrative unit, Yurga administrative unit	нет территорий None	5
	Население (%) Population	338121,2 (12,4)	0,0	338121,2 (12,4)
СТАБИЛИЗАЦИЯ Stabilization	Территории Local administrative units	Кемеровский р-он, Промышленновский р-он, г. Кемерово, г. Мариинск + р-он, г. Новокузнецк Kemerovo administrative unit, Promyshlennoe administrative unit, Kemerovo, Mariinsk, Mariinsk administrative unit, Novokuznetsk	Ленинск-Кузнецкий р-он Leninsk-Kuznetskiy administrative unit	6
	Население (%) Population	1237774 (45,2)	24487,3 (0,9)	1262261,3 (46,1)
СНИЖЕНИЕ Decrease	Территории Local administrative units	г. Юрга, г. Ленинск-Кузнецкий + г. Польшаево, г. Мыски, Тисульский р-он, Яйский р-он, Новокузнецкий р-он, г. Топки + р-н, Прокопьевский р-он, г. Березовский, г. Анжеро-Судженск, Беловский р-он, г. Таштагол + р-он, Ижморский р-он, Яшкинский р-он, Тяжинский р-он, г. Гурьевск + р-он, Чебулинский р-он, г. Белово Yurga, Leninsk-Kuznetskiy, Myski, Tisul' administrative unit, Yaya administrative unit, Novokuznetsk administrative unit, Topki, Topki administrative unit, Prokopievsk administrative unit, Berezovskiy, Anzhero-Sudzhensk, Belovo, Belovo administrative unit, Tashtagol, Tashtagol administrative unit, Izhmorsk administrative unit, Yashkino administrative unit, Tyazhin administrative unit, Gurievsk, Gurievsk administrative unit, Chebula administrative unit	г. Прокопьевск Prokopievsk	19
	Население (%) Population	927373,9 (33,9)	207678,4 (7,6)	1135052,3 (41,5)
Численность населения Population (%)		2503269,1 (91,5)	232165,7 (8,5)	2735434,8 (100)

но, это было связано с тем, что в 1996-2005 гг. 20 территориях, где проживало 77,6% населения области. В 2006-2015 гг. снижение заболеваемости РЛ имело место на

ваемости РЛ отмечено на 16 территориях, где проживало более половины населения области (51,1%).

Самым неблагополучным по совокупности показателей заболеваемости РЛ (высокий уровень с тенденцией к росту) в 1996-2005 гг. был г. Берёзовский. Однако в 2006-2015 гг. он оказался в группе наиболее благоприятных (с низким уровнем и тенденцией к снижению). В то же время Тисульский район остался в группе с высоким уровнем заболеваемости РЛ, и тенденция к снижению сменилась на тенденцию к росту.

Полученные результаты при анализе заболеваемости РЖ представлены в **таблицах 3-4**. Доля населения, проживающего на территориях с низким уровнем заболеваемости (ниже 33 случаев РЖ на 100 тыс. жителей), увеличилась с 45,1% в 1996-2005 гг. до 91,5% в 2006-2015 гг. Город Гурьевск и Гурьевский р-н в исходном промежутке времени относились к наиболее неблагоприятным территориям с высоким уровнем заболеваемости и тенденцией к росту РЖ. В следующем промежутке времени эта территория оказалась благоприятной – с низким уровнем и тенденцией к снижению РЖ.

Эти примеры показывают, что при общей тенденции к снижению заболеваемости РЛ и РЖ отдельные города и районы области значительно различались по совокупной оценке онкологической ситуации, и эта ситуация существенно изменялась во времени.

По-видимому, общая тенденция к снижению заболеваемости РЛ и РЖ отражает снижение загрязнённости атмосферы воздуха и воды канцерогенными факторами вследствие закрытия крупных промышленных предприятий в 90-х годах прошлого столетия и активных природоохранных мероприятий, постоянно проводимых в Кемеровской области. Однако высокие уровни заболеваемости РЛ и РЖ, отмеченные в последние 10 лет в некоторых городах и районах (особенно с тенденцией к росту), обращают внимание на возможную недостаточность мер по снижению канцерогенной нагрузки на население.

Заключение

Предполагаемая зависимость показателей заболеваемости населения Кемеровской области от интенсивности загрязнения атмосферы и воды канцерогенными факторами нуждается в объективной проверке. Предлагаемый в представленной работе территориально-временной подход планируется использовать для составления карт онкологической заболеваемости по совокупной оценке её уровней и тенденций. Наложение на такие карты уровней и тенденций загрязнения окружающей среды канцерогенными факторами позволит дать точную характеристику искомой зависимости и обосновать реальные меры по снижению заболеваемости злокачественными опухолями в каждом городе и районе области.

Литература / References:

1. Malignant neoplasms in Russia in 2011 (morbidity and mortality). Eds.: Chissov VI, Starinsky VV, Petrova GV. Moscow: Herzen Moscow Oncology Research Institute, 2013. 289 p. Russian (Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013. 289 с.)
2. Malignant neoplasms in Russia in 2012 (morbidity and mortality). Eds.: Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. Moscow: Herzen Moscow Oncology Research Institute, 2014. 250 p. Russian (Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2014. 250 с.)
3. Malignant neoplasms in Russia in 2013 (morbidity and mortality). Eds.: Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. Moscow: Herzen Moscow Oncology Research Institute, 2015. 250 p. Russian (Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2015. 250 с.)
4. Malignant neoplasms in Russia in 2014 (morbidity and mortality). Eds.: Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. Moscow: Herzen Moscow Oncology Research Institute, 2016. 250 p. Russian (Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. 250 с.)
5. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Eds.: Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. Moscow: Herzen Moscow Oncology Research Institute, 2017. 250 p. Russian (Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с.)
6. Merabishvili VM, Dyatchenko OT. Statistics of lung cancer (incidence, mortality, survival). Practical Oncology. 2000; (3): 3-7. Russian (Мерабишвили В.М., Дятченко О.Т. Статистика рака легкого (заболеваемость, смерт-

ность, выживаемость) // Практическая онкология. 2000. № 3. С. 3-7)

7. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA: Cancer J. for Clinicians. 2015; 65 (2): 87-108.

8. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int. J. Cancer. 2015; 136 (5): E359-E386.

9. Bray F, Ren JS Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. Int. J. Cancer. 2013; 132: 1133-1145.

10. Kim Y, Park J, Nam B-H, Ki M. Stomach cancer incidence rates among Americans, Asian Americans and Native Asians from 1988 to 2011. Epidemiology and Health. 2015; 37: 1-7.

11. De Groot P, Munden RF. Lung cancer epidemiology, risk factor, and prevention. Rediol Clin North Am. 2012; 50 (5): 863-876.

12. Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, Samoli E, Stafoggia M, Weinmayr G. et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). The Lancet Oncology. 2013; 14 (9): 813-822.

13. Smith BL, Khouchani M, Karkouri M, Lazenby AJ, Watkins K, Tahri A. et al. Incidence of Gastric Cancer in Marrakech and Casablanca, Morocco. Journal of Cancer Epidemiology. 2015. 1-6. Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/704569> (accessed 20.04.2017)

14. Carcinogens: IARC Handbook. Ed.: Turucov VS. Moscow: Medicine, 1987. 333 p. Russian (Канцерогенные вещества: Справочник МАИР / под ред. В.С. Турусова. М.: Медицина, 1987. 333 с.)

15. List of chemical compounds, products, industrial processes, and natural factors carcinogenic for humans: Hygienic regulations. Moscow: Federal Center of Sanitary Inspection, 1999. 23 p. Russian (Перечень веществ, продуктов, производственных процессов, бытовых и природных факторов, канцерогенных для человека: Гигиенические нормативы. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 1999. 23 с.)

16. Mun SA, Zinchuk SF. Assessment of environmentally dangerous areas and cancer morbidity in the Kemerovo Region depending on the air pollution. Contemporary Problems of Science and Education. 2015. 6. Available at: <http://www.science-education.ru/130-23993> (accessed 10.12.2015) Russian (Мун С.А., Зинчук С.Ф. Оценка экологической опасности территорий и онкологической заболеваемости населения Кемеровской области в зависимости от загрязнения атмосферного воздуха // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 6.

URL: <http://www.science-education.ru/130-23993> (дата обращения: 10.12.2015).

17. Kutikhin AG, Yuzhalin AE, Brailovskiy VV, Zhivotovskiy AS, Magarill YA, Brusina EB. Analysis of cancer incidence and mortality in the industrial region of South-East Siberia from 1991 through 2010. Asian Pac J Cancer Prev. 2012; 13(10): 5189-93.

Сведения об авторах

Ларин Сергей Анатольевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: методы статистической обработки данных заболеваемости раком, анализ стандартизованных показателей.

Мун Стелла Андреевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: разработка дизайна исследования, написание статьи.

Браиловский Валерий Вениаминович, врач-эпидемиолог, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Кемеровской области», г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: сбор и обработка данных.

Магарилл Юрий Абрамович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: сбор и обработка данных.

Попов Анатолий Николаевич, врач-онколог, ГБУЗ Кемеровской области «Областной клинический онкологический диспансер», г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: сбор и обработка данных.

Еремина Нина Алексеевна, заведующая организационно-методическим отделом, ГБУЗ Кемеровской области «Областной клинический онкологический диспансер», г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: сбор и обработка данных.

Корреспонденцию адресовать:

Ларин Сергей Анатольевич,
650065, г. Кемерово, пр-т Ленинградский, 10,
E-mail: larin57@list.ru

Authors

Dr. Sergey A. Larin, MD, PhD, Senior Researcher, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russian Federation.
Contribution: analyzed the data.

Dr. Stella A. Mun, MD, PhD, Senior Researcher, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russian Federation.
Contribution: conceived and designed the study; wrote the article.

Dr. Valeriy V. Brailovski, MD, Epidemiologist, Kemerovo Region Center for Hygiene and Epidemiology, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: collected and processed the data.

Dr. Yuriy A. Magarill, MD, PhD, Associate Professor, Department of Radiation Diagnosis, Radiotherapy and Oncology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: collected and processed the data.

Dr. Anatoliy N. Popov, MD, Oncologist, Regional Clinical Oncology Hospital, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: collected and processed the data.

Dr. Nina A. Eremina, MD, Head of the Department for Organization and Methods, Regional Clinical Oncology Hospital, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: collected and processed the data.

Acknowledgements: There was no funding for this article.

Corresponding author:

Dr. Sergey A. Larin,
Leningradsky Avenue 10, Kemerovo, 650065, Russian Federation
E-mail: larin57@list.ru

Статья поступила: 28.04.17 г.

Принята в печать: 31.05.17 г.

DOI 10.23946/2500-0764-2017-2-2-52-61

КОМБИНАЦИЯ КОНСЕРВАТИВНОГО И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ РЕФРАКТЕРНОЙ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

ГУБЕРГРИЦ Н. Б., ФОМЕНКО П. Г., БЕЛЯЕВА Н. В.

Донецкий национальный медицинский университет, Министерство здравоохранения Украины, г. Лиман, Украина

REVIEW ARTICLE

COMBINATION OF CONSERVATIVE AND SURGICAL TREATMENT OF REFRACTORY GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

NATALIA B. GUBERGRITS, PAVEL G. FOMENKO, NADEZHDA V. BELYAEVA

Donetsk National Medical University, (27, Privokzalna Street, Liman, 84404), Ukraine

Резюме

Проанализированы литературные данные о распространенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), эффективности консервативной терапии, приведены основные показания к хирургическому лечению. Отражены особенности клиники, лечения рефрактерной формы ГЭРБ, внепищеводные проявления этого заболевания. На примере истории болезни пациентки, страдающей рефрактерной формой

ГЭРБ с внепищеводными проявлениями и перенесшей антирефлюксную операцию, рассмотрен персонализированный подход и обоснована необходимость длительного применения ингибиторов протонной помпы при лечении этой категории больных.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, стоматологические проявления, консервативное и хирургическое лечение, ингибиторы протонной помпы, пантопразол.

English ►

Abstract

Here we analyze the recent data on the prevalence of gastroesophageal reflux disease (GERD), the efficacy of conservative therapy, and main indications for surgery. We further discuss the clinicopathological features, extraesophageal signs and symptoms, and refractory GERD. To consider the efficacy of the personalized approach and long-

term administration of proton pump inhibitors, we describe the case report of the patient suffering from refractory GERD with extraesophageal symptoms who underwent anti-reflux surgery.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, dental symptoms, conservative treatment; surgical treatment, proton pump inhibitors, pantoprazole.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) в силу своей большой распространенности названа болезнью XXI века. Согласно эпидемиологическим данным, до 50% взрослого населения с различной частотой испытывают те или иные симптомы ГЭРБ (прежде всего, изжогу), причем 30% — не реже раза в неделю, а 10% — ежедневно, что негативно сказывается

на качестве жизни пациентов. Ежегодный прирост заболеваемости (примерно на 5%) отмечается не только в развитых странах Европы и Северной Америки (особенно в США), где за последние 10 лет отмечено не менее чем трёхкратное увеличение частоты этой патологии, но и в странах Юго-Восточной Азии, в частности в Японии, Сингапуре и Китае [1, 2].

Отмеченную тенденцию роста заболеваемости ГЭРБ объясняют увеличением продолжительности жизни, пандемией ожирения, коморбидными состояниями, способствующими возникновению заболевания (сахарный диабет, хронический панкреатит, неврологические расстройства, психосоматические нарушения), широким применением препаратов, расслабляющих нижний пищеводный сфинктер и замедляющих опорожнение желудка (спазмолитиков, блокаторов кальциевых каналов и др.) [3]. Установлено, что у больных с частыми симптомами ГЭРБ (особенно изжогой) качество жизни ниже по сравнению с таковым у пациентов с дуоденальной язвой, стенокардией, сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией. Кроме того, осложнения ГЭРБ могут угрожать жизни пациентов. К тому же ГЭРБ является достаточно серьезной экономической проблемой для системы здравоохранения. Так, в США суммарные расходы на ведение пациентов с ГЭРБ занимают 1-е место среди всех гастроэнтерологических заболеваний.

В ингибиторах протонной помпы (ИПП), которые являются базисными средствами в лечении ГЭРБ, в настоящее время нуждается около 5% населения развитых стран, и годовой объем продаж этих препаратов превышает 10 миллиардов долларов США [4].

Не решены проблемы своевременной диагностики и лечения ГЭРБ, в связи с чем в последние годы регулярно разрабатываются и обновляются различные международные соглашения по этим вопросам.

В консенсусе 2012 года по диагностике и ведению больных ГЭРБ, разработанном Американским колледжем гастроэнтерологии (ACG) с учетом данных доказательной медицины, отражены основные положения, регламентирующие ведение больных с ГЭРБ [5].

В консенсусе еще раз подчеркнута, что на сегодняшний день наиболее эффективным методом купирования симптомов ГЭРБ является подавление выработки или связывание кислоты по принципу «чем сильнее, тем лучше». С этой целью применяются антисекреторные (кислотоснижающие) средства, среди которых наиболее эффективными являются ИПП [5, 6]. Хотя все ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол и декслансопразол) являются эффективными средствами для лечения ГЭРБ и рассматриваются как общепризнанный «золотой стандарт» кисло-

тоснижающей терапии, многие пациенты не дают адекватного терапевтического ответа на применение их стандартных доз. Так, приблизительно у 2/3 пациентов с рефлюксными симптомами после первой дозы ИПП адекватный контроль симптомов не достигается, а приблизительно половина пациентов продолжает испытывать изжогу и после трех дней терапии стандартными дозами ИПП. По последним данным, адекватный ответ на стандартные дозы ИПП отмечают в среднем только 40% больных с ГЭРБ (около 37% больных с неэрозивной рефлюксной болезнью и около 55% больных с эрозивными рефлюкс-эзофагитами). У 5–23% больных с эрозивным эзофагитом в течение 8 недель приема стандартных доз ИПП заживления эрозий не происходит, а у 5–45% больных симптомы полностью не разрешаются. К сожалению, первичное (инициальное) лечение стандартными дозами ИПП во многих случаях оказывается недостаточно эффективным. Кроме того, даже после хорошего начального терапевтического ответа на прием ИПП у 10–45% пациентов с эрозивным эзофагитом в течение 52 недель возникают рецидивы, несмотря на постоянное поддерживающее лечение стандартными дозами ИПП. Таким образом, несмотря на выраженную кислотосупрессивную активность и клиническую эффективность, в настоящее время ИПП не рассматриваются как средства этиопатогенетической терапии ГЭРБ, а их применение зачастую требует дополнительной коррекции и оптимизации [7].

Все ИПП всасываются в кишечнике в виде пролекарства и активируются внутриклеточно в кислой среде (рН 0,8–1,0) секреторных канальцев париетальных клеток [8]. Образующийся при этом циклический сульфенамид обеспечивает блокаду кислотной продукции клеток путем взаимодействия с протонной помпой. Скорость превращения, а следовательно, и быстрота наступления кислотоснижающего эффекта, у разных ИПП неодинакова и зависит от уровня внутриклеточного рН.

При этом пантопразол является наиболее рН-селективным ИПП. Другие препараты этой группы (омепразол, лансопразол, рабепразол) обладают более низкой рН-селективностью, что может обусловить развитие побочных эффектов, особенно при необходимости их длительного применения. Дело в том, что, кроме париетальных клеток, мишенями для неселективных ИПП могут стать другие клетки, в ко-

торых продуцируются Н+/К+АТФазы. Это эпителий дистальных отделов кишечника, желчных ходов, почечных канальцев, эндотелий сосудов гладких мышц, нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты и др. Т. е., неселективные ИПП могут оказывать побочные эффекты в виде торможения клеточных функций. Например, рабепразол, реализуя действие в лизосомах клеток неспецифической иммунной системы, составляющей первую линию защиты против бактериальных и вирусных инфекций, приводит к повышению частоты инфекционных и воспалительных побочных эффектов (ринит, фарингит, респираторные вирусные инфекции) на 2–5%. В отличие от рабепразола наилучшие результаты по переносимости среди ИПП показывает пантопразол: при его приеме незначительные побочные эффекты зафиксированы только у 1,1% пациентов [9]. Известно также, что пантопразол, единственный из всех ИПП, вызывает необратимую блокаду протонной помпы, а не временное прерывание химической связи. При этом продукция хлористоводородной кислоты восстанавливается за счет синтеза новых протонных помп. Поэтому время для возобновления исходной кислотопродукции составляет для лансопразола около 15 ч, для омепразола и рабепразола — около 30 ч, для пантопразола — примерно 46 ч. Т. е., пантопразол имеет дополнительное преимущество в виде наиболее продолжительного кислотоснижающего эффекта.

Кроме того, пантопразол, в отличие от других ИПП, обладает наиболее низкой аффинностью к печеночной цитохром Р450 ферментной системе. При одновременном применении нескольких препаратов, метаболизирующихся цитохромом Р450, их эффективность может изменяться. Пантопразол не влияет на активность цитохрома Р450, поэтому не дает клинически значимых перекрестных реакций с другими лекарственными средствами. Это значительно расширяет область его использования с достижением хорошего профиля безопасности при длительном применении [10].

Отдельные разделы консенсуса АСГ (2012 г.) посвящены вопросам диагностики и лечения больных с атипичными (внепищеводными) проявлениями и рефрактерной формами ГЭРБ [5].

Внепищеводные проявления ГЭРБ отмечаются у 30% пациентов и делятся на легочные, желудочные, оторино-ларингологические, кардиальные, стоматологические [11, 12]. Синдром

рефлюксной за грудиной боли относят к пищеводным симптомам, он требует дифференциальной диагностики с кардиальной патологией. Согласно рекомендациям АСГ, пациентов с некардиальной болью в груди, предположительно связанной с ГЭРБ, необходимо предварительно обследовать для исключения кардиальных причин боли [5]. В 10–15% случаев ГЭРБ единственное проявление болезни — боль в грудной клетке, которую по клиническим характеристикам практически невозможно отличить от коронарной [13]. По данным суточного внутрипищеводного рН-мониторинга при ГЭРБ прослеживается четкая корреляция между эпизодами за грудиной боли и эпизодами снижения рН ниже 4. Коронарография, проведенная при за грудиной боли у пациентов с подозрением на кардиальную патологию, в 30% случаев не выявляет изменений в коронарных артериях и часто обусловлена именно ГЭРБ [13].

При бронхолегочных заболеваниях патологический пищеводный рефлюкс выявляется в 50–65% случаев [12]. ГЭРБ может выступать как индуктором, так и триггером таких заболеваний и состояний, как бронхиальная астма, хронический бронхит, пневмония, ателектаз, фиброз легкого и пароксизмальное ночное апноэ. Особенностью рефлюкс-индуцированной бронхиальной астмы является преобладание легочных симптомов над клиническими признаками патологии пищевода. В ряде случаев пациенты указывают, что обострение проявлений со стороны пищеварительного тракта предшествует обострению бронхиальной астмы.

Значительную часть атипичной клинической симптоматики ГЭРБ занимают проявления со стороны ЛОР-органов («рефлюкс-ларингит», фарингит, отит). Манифестация симптомов поражения глотки и гортани («комоч в горле», персистирующий непродуктивный кашель, утренняя осиплость голоса, дисфония) связаны с достижением рефлюктата проксимального отдела пищевода, попаданием его в глотку и гортань, особенно в ночное время, когда снижается тонус нижнего пищеводного сфинктера.

Часто встречаются стоматологические проявления ГЭРБ [14]. К числу наиболее характерных поражений полости рта и зубов при ГЭРБ относятся:

поражение мягких тканей (афты слизистой оболочки полости рта, изменения сосочков языка, жжение языка);

воспалительные заболевания тканей пародонта (гингивиты, пародонтиты);

разнообразные нарушения состояния зубов (эрозии эмали, кариес);

галитоз (неприятный запах изо рта).

Поступление желудочного содержимого в пищевод и далее в ротовую полость приводит к нарушению кислотно-щелочного равновесия с развитием ацидоза (в норме pH слюны 6,5–7,5). При pH 6,2–6,0 слюна приобретает деминерализующие свойства: происходит частичная очаговая деминерализация эмали зубов с образованием в них полостей (кариес), а также с образованием эрозий твердых тканей зубов — эмали и дентина. В 32,5% случаев поражаются верхние и нижние резцы [15]. У пациентов с гингивитом в 83% при pH-мониторинге диагностируется ГЭРБ. Эрозии зубов — патологические изменения, проявляющиеся разрушением эмали и обнажением дентина, в возникновении которых (в отличие от кариеса) бактерии не имеют существенного значения. Эти эрозии необратимы и могут привести к потере зубов. С учётом данных суточной внутрипищеводной pH-метрии эрозии зубов могут стать для гастроэнтеролога указанием на наличие ГЭРБ у этих пациентов [16]. Указанные изменения тесно связаны с длительностью течения заболевания, неадекватно подобранной терапией. Эффективное лечение ГЭРБ способствует уменьшению данных нарушений.

В последние годы происходит нарастание частоты рефрактерных к лечению ИППП форм ГЭРБ [17]. Рефрактерные формы (РФ) ГЭРБ отличаются значительным снижением качества жизни больного, высокой частотой возникновения пищевода Барретта, являющегося фоном для формирования рака пищевода.

Так, по данным S. Ahlawat et al., у 10–42% больных ГЭРБ не удается полностью купировать или уменьшить выраженность симптомов при назначении стандартной дозы ИППП [18]. Другие исследования свидетельствуют о том, что у 5–17% пациентов с ГЭРБ двойная доза ИППП является недостаточно эффективной, что предполагает констатирование в данной группе больных «рефрактерности» [19, 20]. Как правило, под РФ ГЭРБ понимают заболевание, при лечении которого ИППП в двойной дозе или в комбинации с блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов не удается достичь купирования клинических симптомов [20]. Ряд авто-

ров к рефрактерным проявлениям ГЭРБ относятся случаи, когда желудочный pH < 4 составляет более 50% регистрации времени на фоне приема ИППП [19]. Подсчитано, что в среднем один из четырёх пациентов не удовлетворен результатами терапии ГЭРБ с использованием ИППП. Чтобы эти случаи можно было в последующем классифицировать как РФ ГЭРБ, надо быть уверенным в том, что пациент соблюдает назначенную программу лечения и правильно принимает ИППП (за 30–60 минут до еды). Результаты исследования, проведенного в США, показали, что только 27% пациентов с ГЭРБ принимают назначенные ИППП за 60 минут до еды, и только 9,7% принимают препараты оптимально (за 30 минут до первого дневного приема пищи). При недостаточном эффекте рекомендуется увеличивать дозу ИППП в 2 раза (перед завтраком и перед обедом), на что отвечают около 25% пациентов. Больных, которые при таком режиме приема ИППП не отмечают улучшения, можно включать в категорию РФ ГЭРБ. Таким образом, первым шагом ведения больных с РФ ГЭРБ должна быть оптимизация ИППП-терапии.

При разработке рекомендаций по консервативному ведению больных ГЭРБ в консенсусе ACG 2012 г. использовались только данные доказательных исследований. При этом для оценки уровня доказательств использовалась система GRADE, выделяющая высокий, средний и низкий уровень доказательств. Кроме уровня доказательств, все положения консенсуса представлены с учетом силы рекомендаций. При этом выделяются сильные (строгие), а также условные рекомендации. На этих критериях основана и хирургическая концепция ведения больных с ГЭРБ. Хирургическое лечение рассматривается как одна из возможных стратегий для лечения ГЭРБ, однако оно не рекомендовано пациентам, не отвечающим на ИППП (сильные рекомендации, высокий уровень доказательств). Хирургическое лечение у тщательно отобранных пациентов так же эффективно, как и медикаментозное, если оно проводится опытным хирургом (сильные рекомендации, высокий уровень доказательств). У всех пациентов с неэрозивной ГЭРБ, у которых планируется хирургическое лечение, перед операцией необходимо провести амбулаторный пищеводный pH-мониторинг, а также манометрию пищевода для исключения ахалазии кардии или склеродермии (сильные рекомендации, умеренный

уровень доказательств). Хирургические методики, как правило, не рекомендуются пациентам с внепищеводными проявлениями ГЭРБ при отсутствии ответа на ИПП (сильная рекомендация, низкий уровень доказательности). Отмечено, что эффект правильно выбранной сбалансированной терапии выше, чем хирургического лечения [21].

Больным с ожирением и ГЭРБ, нуждающимся в операции, также рекомендуется бариатрическая хирургия (обычно желудочное шунтирование) (условные рекомендации, средний уровень доказательств) [5]. Применение эндоскопического лечения или трансоральной инцизионной фундопликации как альтернатива медикаментозному или традиционному хирургическому лечению в настоящее время не может быть рекомендовано (сильные рекомендации, умеренный уровень доказательств). В то же время FDA одобрила два новых лапароскопических метода лечения ГЭРБ — установку магнитного кольца (система LINX) в области нижнего пищеводного сфинктера при его несостоятельности и электрическую стимуляцию этого сфинктера с помощью специальной системы EndoStim [7].

Анализ литературных источников, посвященных хирургическому лечению ГЭРБ и грыже пищеводного отверстия диафрагмы [22, 23, 24] показывает, что авторы сходятся во взглядах по двум вопросам: 1) показанием к операции является тяжелый рефлюкс-эзофагит, не поддающийся консервативному лечению, или его осложнения; 2) операция должна заключаться в создании надежного антирефлюксного клапана на уровне пищеводно-желудочного перехода. Однако ни одна из существующих методик полностью не гарантирует исключение рецидива рефлюкс-эзофагита, который развивается после операции в 11–24% наблюдений [25]. Вместе с тем, стали широко известны и некоторые специфические осложнения антирефлюксных операций, требующие нередко повторных вмешательств [25]. Как правило, антирефлюксная операция, проводимая опытным высококвалифицированным хирургом в специализированном стационаре при неосложненном рефлюкс-эзофагите дает положительный результат в 80–95% наблюдений [26]. Однако, если подобную операцию выполняет менее квалифицированный хирург, частота положительных результатов значительно ниже и

достигает всего 40–50% в течение первого года после операции [27]. Помимо этого, даже у опытного специалиста в отдаленном послеоперационном периоде число больных с рецидивом симптомов рефлюкс-эзофагита может достигать 15–20%. Бесспорно, неудачной следует признавать антирефлюксную операцию, после которой сохраняются первичные симптомы (изжога, отрыжка, боль и т. д.) или появляются новые (дисфагия, боль, вздутие живота, диарея и др.). Сохранение симптомов рефлюкс-эзофагита или их скорый рецидив после фундопликации описаны у 5–20% больных после операции из лапаротомного доступа и у 6–30% больных после лапароскопической фундопликации [28].

Ряд публикаций касается результатов повторных операций после неудачного антирефлюксного вмешательства. Наиболее частыми симптомами неэффективной антирефлюксной операции являются гастроэзофагеальный рефлюкс (30–60%) и дисфагия (10–30%), а также комбинация рефлюкса и дисфагии (около 20%) [29]. В литературе описывается эффективность первой адекватно выполненной антирефлюксной операции в 90–96% наблюдений. Однако, при рецидиве заболевания нередко необходима повторная операция. При этом хорошие результаты наблюдаются лишь у 80–90% больных, перенесших ранее одну операцию, у 55–66% больных, перенесших ранее две операции, и только у 42% — после трех и более неудачных операций [24, 30]. Таким образом, вероятность достижения хорошего результата хирургического вмешательства прогрессивно уменьшается с увеличением числа операций.

С учетом вышеизложенных данных, следует еще раз подчеркнуть, что большинство гастроэнтерологов отдают предпочтение правильно выбранной сбалансированной медикаментозной терапии, а не хирургическому лечению.

Ниже приводим клинический пример РФ ГЭРБ в сочетании с внепищеводными проявлениями, основанный на истории болезни пациентки Б., 1975 г.р., обратившейся в клинику «Инто-Сана» (г. Одесса) в октябре 2016 г. с жалобами на ежедневную изжогу, регургитацию пищей или кислым содержимым, повышенную чувствительность зубов к холодной и горячей пище, наличие болезненных ощущений в них.

Из анамнеза установлено, что в течение нескольких лет страдает от интенсивной изжо-

ги и регургитации с частичной положительной реакцией на прием ИПП в стандартной дозе (уменьшение, но не исчезновение симптомов). Беспокоит повышенная чувствительность зубов к холодной и горячей пище, кровоточивость дёсен. В январе 2016 г. при эндоскопическом исследовании выявлен эрозивный эзофагит степени С (по Лос-Анджелесской классификации), признаки хиатальной грыжи. Больная в течение двух месяцев принимала ИПП в стандартной дозе в сочетании с прокинетиками с частичным положительным клиническим эффектом. Однако, после самостоятельного прекращения приема препаратов, симптомы болезни возобновились с прежней и даже большей интенсивностью, усилились болезненность и повышенная чувствительность зубов к раздражителям. Стоматолог диагностировал прогрессирующий кариес и эрозии зубной эмали, пародонтит, которые объяснил внепищеводными проявлениями ГЭРБ (с учётом результатов эндоскопии). В июле 2016 г. больная обратилась в специализированный гастроэнтерологический центр (г. Тель-Авив, Израиль) с целью дообследования и уточнения диагноза.

Консультация профессора-гастроэнтеролога (Израиль) 18.07.2016 г.: пациентка: Б., 41 года. Цель обращения: уточнение причины изжоги и регургитации пищи. Анамнез: жалуется на изжогу, регургитацию пищи, особенно после еды, повышенную болезненность и чувствительность зубов. Жалобы усугубляются после приема пищи и при наклонах туловища. Пациентка направлена на обследование перед операцией.

Результаты эндоскопического исследования от 18.07.2016. Пищевод: пройден на всем протяжении, в норме. Желудок: исследован полностью. Двенадцатиперстная кишка: луковица и залуковичный отдел двенадцатиперстной кишки в норме. Заключение: органических изменений нет.

Безусловно, читая настоящую статью, врачи обратят внимание на разницу в результатах эндоскопии в Украине и в Израиле. Нам эту разницу объяснить сложно. Правда, между двумя исследованиями значительный период времени — около полугода. Объяснить заживление эрозий слизистой пищевода эффективной терапией вряд ли возможно, т.к. сохранялась и даже прогрессировала клиническая картина. Фото- и видеоматериалы данных эндоскопии в Украине отсутствуют. Результаты визуализации эн-

доскопических данных в Израиле пациенткой нам предоставлены и полностью соответствующим описанию (см. выше).

Клинический диагноз: ГЭРБ, внепищеводные проявления. С учетом различий между жалобами на регургитацию и нормальными результатами эндоскопии рекомендуется провести манометрию пищевода до принятия какого-либо решения об операции.

Консультация хирурга 18.07.2016. Пациентка 41 года, в течение нескольких лет страдает от тяжелой изжоги и регургитации, с частичной реакцией на препараты ИПП. Гастроскопия по месту жительства выявила хиатальную грыжу и эзофагит 3 ст. Гастроскопия в Израиле полностью в норме. С учетом того, что клиническая картина явно соответствует ГЭРБ, однако нет инструментального подтверждения этому, принято решение о продолжении обследования и/или лечения после получения результатов манометрии.

21.07.2016 г. выполнена эзофагеальная манометрия.

Результаты: низкое базальное давление нижнего пищеводного сфинктера с нормальной релаксацией. Нормально распространяющиеся сокращения пищевода в 10% глотаний. Нормальное базальное давление и релаксация верхнего пищеводного сфинктера. Заключение: неэффективная моторика пищевода. Гипотензивный нижний пищеводный сфинктер.

Пациентке 07.08.2016 лапароскопически выполнена фундопликация по Тупе.

Проведенное хирургическое лечение не достигло желаемого результата, и в короткий отрезок времени (через 3 месяца) возник рецидив основных симптомов заболевания: изжоги, регургитации, повышенной чувствительности зубов. К тому же, по нашему мнению, не было достаточно серьезных и аргументированных показаний к оперативному лечению. До операции на медикаментозном этапе лечения не были задействованы все его возможности, а именно персонифицированный подход к выбору конкретного базисного ИПП, его адекватной дозы и оптимальной длительности приема. Кроме этого, больная самостоятельно прекращала прием ИПП на основании субъективной оценки своего состояния.

С учетом вышеизложенного, предложенная нами схема лечения пациентки Б. предусматривала прием удвоенной дозы (80 мг в сутки, раз-

деленной на два приема за 30 минут до еды) препарата пантопразола как базисного ИПП в течении трёх месяцев, с последующим переходом на стандартную дозу (40 мг в сутки) этого препарата на длительный период, рамки которого будут определены на основании оценки эффективности лечения.

При оценке промежуточных результатов терапии (через 3 месяца) отмечена значительная положительная клиническая динамика: купированы симптомы изжоги и регургитации, значительно снизилась чувствительность зубов. Клиническое наблюдение за пациенткой продолжается.

Наш выбор пантопразола в качестве базисного ИПП и такой тактики лечения был аргументирован следующими положениями.

Для достижения позитивного результата при курсовом лечении внепищеводных проявлений ГЭРБ требуется более мощная и более длительная антисекреторная терапия, чем при лечении по поводу типичной клинической картины заболевания. Считают, что это определяется устойчивостью сформировавшихся при внепищеводных проявлениях ГЭРБ вагосвагальных рефлекторных взаимоотношений. Поэтому таким пациентам следует назначать ИПП в высокой дозе, а продолжительность лечения должна составлять не менее 3 месяцев. При купировании симптомов переходят на режим поддерживающей терапии, сроки которой могут значительно варьировать в зависимости от конкретных клинических обстоятельств. Только при неэффективности медикаментозной терапии может быть рекомендовано хирургическое лечение [31].

При типичном течении ГЭРБ ИПП применяются в стандартных дозах в активную фазу лечения на протяжении не менее 4–12 недель, затем — в половинных дозах с противорецидивной целью в течение 6–12 месяцев и более в различных режимах (постоянный, по требованию). Однако бывают ситуации, когда возникает необходимость применять ИПП длительно или постоянно, например, при пищеводе Барретта, редких гиперсекреторных состояниях (например, при синдроме Золлингера-Эллисона) [32]. И в этот список, по нашему мнению, можно внести РФ ГЭРБ с внепищеводными проявлениями.

Возникает вопрос: не опасно ли применять ИПП длительно или постоянно, и какому кон-

кретному ИПП в этом случае следует отдать предпочтение? Длительный опыт применения ИПП показал, что они являются одними из наиболее безопасных медикаментов.

В исследовании R. Lamberts et al. была проведена оценка влияния 10-летнего применения ИПП на экзокринную и эндокринную функцию желудка у больных с кислотозависимыми заболеваниями. Был сделан вывод о безопасности длительного лечения ИПП [33].

В исследовании G. Brunner et al. приводятся данные о максимально длительном применении (15 лет) пантопразола с постоянным мониторингом лабораторных, эндоскопических и морфологических изменений [34]. На основании результатов исследования сделано несколько важных заключений. Так, длительное применение пантопразола обеспечило высокую клиническую эффективность у больных с пептической язвой и рефлюкс-эзофагитом. У более чем 90% больных отмечалось отсутствие симптомов кислотозависимых заболеваний в течение всего времени наблюдения. Проведенное исследование показало благоприятную тенденцию гистологической картины на фоне длительного лечения пантопразолом. Терапия приводила к уменьшению воспалительной лимфоплазмоцитарной инфильтрации слизистой желудка, отсутствию признаков усугубления метаплазии. Умеренное повышение степени атрофии в теле желудка в первое время лечения наблюдалось только у *Helicobacter pylori*-положительных больных и было успешно устранено после эрадикации бактерий.

Таким образом, результаты многочисленных исследований показывают отсутствие негативного влияния длительного применения ИПП на слизистую оболочку гастродуоденальной зоны. В случае наличия сопутствующей инфекции *Helicobacter pylori* во избежание развития атрофических изменений слизистой тела желудка рекомендуется эрадикационная терапия. Наибольшая доказательная база безопасности влияния ИПП на слизистую оболочку гастродуоденальной зоны имеется для препарата пантопразол, так как именно его безопасность была подтверждена в максимальном по продолжительности исследовании.

Приведенный нами клинический пример позволяет рекомендовать в индивидуальном порядке при РФ ГЭРБ с внепищеводными

проявлениями прием удвоенной дозы ИПП сроком не менее 12 недель, с последующим постоянным использованием поддерживающей дозы длительно (12–24 месяца). И в этом случае предпочтение следует отдавать пантопразолу как одному из наиболее безопасных ИПП, обладающему целым рядом преимуществ [35]:

наиболее селективный из всех ИПП — ингибирует протонные помпы при pH=3,0, активизируется при внутриклеточном pH=1,0-2,0;

минимальные побочные эффекты — в 0,12-0,14% случаев;

восстановление кислотной продукции через 46 часов после отмены препарата, т.е. самая высокая продолжительность действия, по сравнению с другими ИПП;

относится к В-категории риска FDA применения лекарств во время беременности благодаря наименее потенциальной фетотоксичности;

цена соответствует качеству, что положительно сказывается на приверженности пациента к лечению препаратом и обуславливает его высокий терапевтический эффект;

имеет особенности метаболизма, который происходит без участия основных изоферментов цитохрома P450, поэтому не влияет на ме-

таболизм других медикаментов — риск передозировки или уменьшения эффективности других препаратов сведен к минимуму; не требует титрации дозы (ее повышения) при ожирении за счет большей биодоступности и «ненагруженности» цитохрома P450 в условиях нелкольной жировой болезни печени;

прием пантопразола не ассоциируется с риском повторного инфаркта миокарда у пациентов, принимающих аспирин и / или клопидогрель;

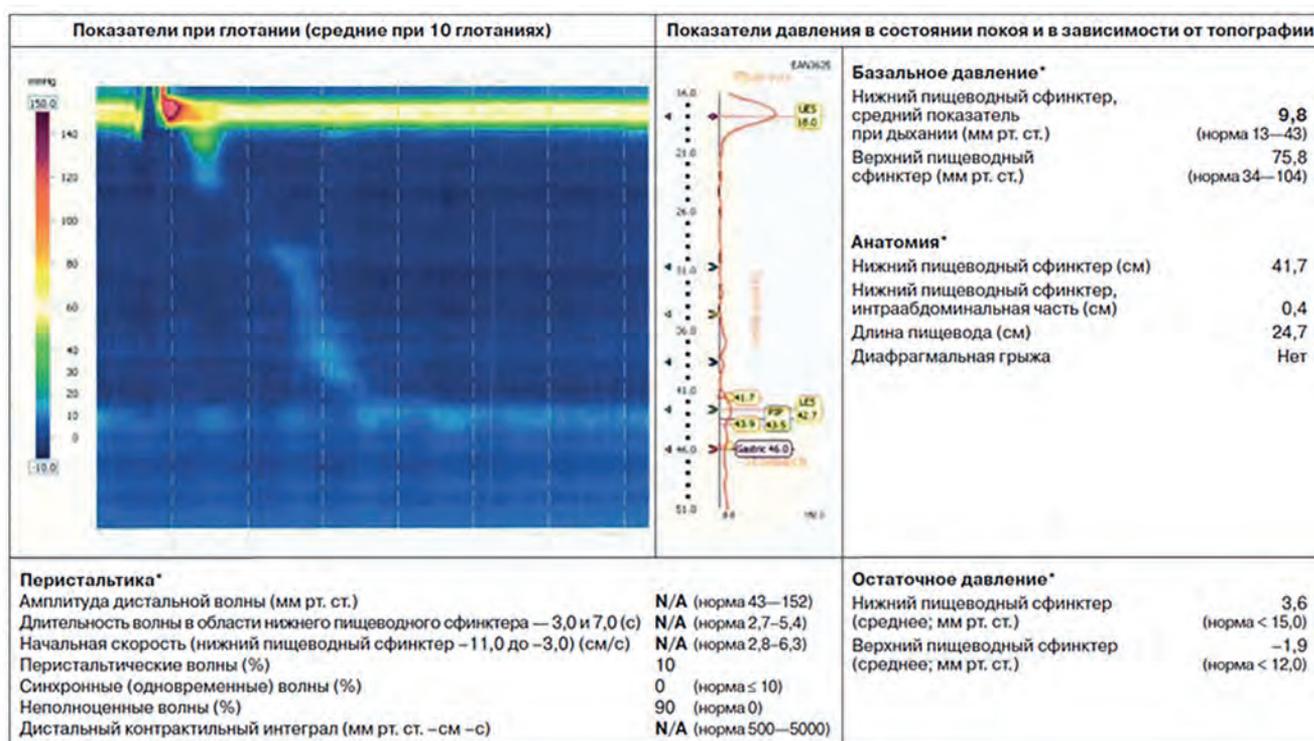
не требуется коррекция дозы у пациентов пожилого возраста и у больных с выраженной почечной недостаточностью или циррозом печени;

быстрее, чем другие ИПП снимает дневные и ночные симптомы, явления бронхоспазма, вызванных ГЭРБ и предупреждает развитие рецидива рефлюкс-эзофагит при длительной поддерживающей терапии в течение 12–24 месяцев.

В заключение приводим слова выдающегося терапевта и клинического фармаколога профессора Б.Е. Вотчала: «Современная медикаментозная терапия иной раз острее скальпеля хирурга». Эта мысль подтверждается многими клиническими наблюдениями, в т.ч. и описанным в настоящей статье.

Рисунок 1. Данные обследования больной Б. (объяснение в тексте): результаты манометрии пищевода.

Figure 1. Data of examination of patient B. (explanation within the text): results of esophageal manometry.



* Показатели перистальтики средние между глотаниями

Литература / References:

1. Isakov VA. GERD epidemiology: East and West. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2004; 5: 117-121. Russian (Исаков В.А. Эпидемиология ГЭРБ: Восток и Запад // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология. 2004. № 5. С. 117-121).
2. McNamara D, Mahmood Z. Gastro-oesophageal reflux disease and ulcer disease in Europe. *The Burden of Gastrointestinal Disease in Europe. UEGF*. 2004; 31-36.
3. Tkach SM. Modern approaches to an initial and anti-relapse treatment of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2015; 57: 142-146. Russian (Ткач С. М. Современные подходы к инициальному и противорецидивному лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Гастроэнтерология. 2015. Т. 57, № 3. С. 142-146).
4. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, Hiltz SW, Black E, Modlin IM et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2008; 135 (4): 1383-1391.
5. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am. J. Gastroenterol*. 2013; 108 (3): 308-328.
6. Mullin JM, Gabello M, Murray LJ, Farrell CP, Bellows J, Wolov KR et al. Proton pump inhibitors: actions and reactions. *Drug Discov. Today*. 2009; 14 (13-14): 647-660.
7. Tkach SM. Current options for improvement of treatment of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2014; 52(2): 82-88. Russian (Ткач С.М. Современные возможности повышения эффективности лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Гастроэнтерология. 2014. Т. 52, № 2. С. 82-88).
8. Lopina O.D. Therapeutic action of proton pump inhibitors. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology*. 2002; 12(2): 38-44. Russian (Лопина О.Д. Механизм действия ингибиторов протонного насоса // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2002. Т.12, № 2. С. 38-44).
9. Beil W, Staar U, Sewing KF. Pantoprazole: a novel H⁺/K⁺-ATPase inhibitor with an improved pH stability. *Eur. J. Pharmacol*. 1992; 218 (2-3): 265-271.
10. Tkach SM, Kuzenko YuG, Marusanich BN. Cytochrome P450 and metabolism of proton pump inhibitors. *Contemporary Gastroenterology*. 2006; 1: 50-55. Russian (Ткач С.М., Кузенко Ю.Г., Марусанич Б.Н. Цитохром р450 и метаболизм ингибиторов протонной помпы // Сучасна гастроентерологія. 2006. № 1. С. 50-55).
11. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am. J. Gastroenterol*. 2006; 101 (8): 1900-1920.
12. Saritas Yuksel E, Vaezi MF. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: cough, asthma, laryngitis, chest pain. *Swiss Med Wkly*. 2012; 142: w13544.
13. Moore JM, Vaezi MF. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: real or imagined? *Curr. Opin. Gastroenterol*. 2010; 26 (4): 389-394.
14. Fadeenko GD. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: how to identify them? *Contemporary Gastroenterology*. 2004; 3: 12-17. Russian (Фадеев Г.Д. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: как их распознать? // Сучасна гастроентерологія. 2004. № 3. С. 12-17).
15. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmítko PE, Austin PC, Tu JV et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*. 2009; 180 (7): 713-718.
16. Lazrbnik LB, Vasiliev YuV. Efficacy of pantoprazole in treatment of gastroesophageal reflux disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2008; 2: 103-105. Russian (Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В. Эффективность пантопразола в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2008. № 2. С. 103-105).
17. Tkach SM, Kuzenko YuG. Refractory gastroesophageal reflux disease: contemporary approaches for diagnosis and treatment. *Ukrainian Health*. 2007; 20: 37-39. Russian (Ткач С.М., Кузенко Ю.Г. Рефрактерная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: современные подходы к диагностике и лечению // Здоров'я України. 2007. № 20. С. 37-39).
18. Ahlwat SK, Mohi-Ud-Din R, Williams DC, Maher KA, Benjamin SB. A prospective study of gastric acid analysis and esophageal acid exposure in patients with gastroesophageal reflux refractory to medical therapy. *Dig Dis Sci*. 2005; 50 (11): 2019-2024.
19. Richter JE. The patient with refractory gastroesophageal reflux disease. *Dis. Esophagus*. 2006; 19 (6): 443-777.
20. Vaezi MF. "Refractory GERD": acid, nonacid, or not GERD? *Am. J. Gastroenterol*. 2004; 99 (6): 989-990.
21. Maev IV, Yurenev GL, Busarova GA. Gastroesophageal reflux disease: the review of XVII Russian Gastroenterology Week. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology*. 2012; 22(5): 13-23. Russian (Маев И.В., Юренев Г.Л., Бусарова Г.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (обзор материалов XVII Российской гастроэнтерологической недели (10–12 окт. 2011 г., г. Москва) // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2012. Т. 22, № 5. С.13-23).
22. Allakhverdyan AS. Analysis of failures and errors of antireflux operations. *Annals of Surgery*. 2005; 2: 8-15. Russian (Аллахвердян А.С. Анализ неудач и ошибок антирефлюксных операций. *Анналы хирургии*. 2005. № 2. С. 8-15).
23. Vetshev PS, Krylov NN, Shrapchenko FA. Life quality in patients after surgery. *Surgery*. 2000; 1: 64-67. Russian (Ветшев П.С., Крылов Н.Н., Шпаченко Ф.А. Изучение качества жизни пациентов после хирургического лечения // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2000. № 1. С. 64-67).
24. Fernando HC, Luketich JD, Christie NA, Ikramuddin S, Schauer PR. Outcomes of laparoscopic Toupet compared to laparoscopic Nissen fundoplication. *Surg. Endosc*. 2002; 16 (6): 905-908.
25. Fibbe C, Layer P, Keller J, Strate U, Emmermann A, Zornig C. Esophageal motility in reflux disease before and after fundoplication: a prospective, randomized, clinical, and manometric study. *Gastroenterology*. 2001; 121 (1): 5-14.
26. Menon VS, Manson JM, Baxter JN. Laparoscopic fundoplication: learning curve and patient satisfaction. *Ann. R. Coll. Surg. Engl*. 2003; 85 (1): 10-13.
27. Chernousov AF, Khorobrykh TV, Vetshev FP. *Bulletin of Surgical Gastroenterology*. 2011; 3: 4-17. Russian (Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Ветшев Ф.П. Повторные антирефлюксные операции // Вестн. хирургической гастроэнтерологии. 2011. № 3. С. 4-17).

28. Awad ZT, Anderson PI, Sato K, Roth TA, Gerhardt J, Filipi CJ. Laparoscopic reoperative antireflux surgery. *Surg Endosc.* 2001; 15 (12): 1401-1407.
29. Khoursheed MA, Al-Asfoor M, Al-Shamali M, Ayed AK, Gupta R, Dashti HM et al. Effectiveness of laparoscopic fundoplication for gastro-oesophageal reflux. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 2001; 83 (4): 229-234.
30. Johnsson E, Lundell L. Repeat antireflux surgery: effectiveness of a toupet partial posterior fundoplication. *Eur. J. Surg.* 2002; 168 (8-9): 441-445.
31. Maev IV, Yurenev GL, Burkov SG. Russian (Маев И.В., Юренев Г.Л., Бурков С.Г. Cardiac, respiratory, and oropharyngeal masks of gastroesophageal reflux diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2007; 3: 27-35. Russian (Кардиальные, бронхопульмональные и орофарингеальные маски гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2007. № 3. С. 27-35).
32. Stepanov YuM, Budzak IYa. Proton pump inhibitors: how safe is long usage of pantoprazole? *Gastroenterology.* 2013; 49(3): 133-137. Russian (Степанов Ю.М., Будзак И.Я. Ингибиторы протонной помпы: насколько безопасно длительное применение пантопразола // Гастроэнтерология. 2013. Т. 49, № 3. С. 133-137).
33. Lamberts R, Brunner G, Solcia E. Effects of very long (up to 10 years) proton pump blockade on human gastric mucosa. *Digestion.* 2001; 64(4): 205-213.
34. Brunner G, Athmann C, Schneider A. Long-term, open-label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2012; 36(1): 37-47.
35. Gubergrits NB, Fomenko PG, Golubova OO, Belyaeva NV. Rational choice of proton pump inhibitor for treatment of chronic pancreatitis in combination with drug-induced liver injury. *Contemporary Gastroenterology.* 2016; 1: 63-81. Ukrainian. (Губергриц Н.Б., Фоменко П.Г., Голубова О.О., Беляева Н.В. Рациональний вибір інгібітора протонної помпи для лікування хронічного панкреатиту у поєднанні з медикаментозними ураженнями печінки // Сучасна гастроентерологія. 2016. № 1. С. 63–81.)

Сведения об авторах

Губергриц Наталья Борисовна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренней медицины им. проф. А.Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета, Украина.

Вклад в статью: общая концепция, написание текста

Фоменко Павел Геннадьевич – к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренней медицины им. проф. А.Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета, Украина.

Вклад в статью: описание клинического наблюдения

Беляева Надежда Владимировна – к.м.н., ассистент кафедры внутренней медицины им. проф. А.Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета, Украина.

Вклад в статью: анализ литературных данных, техническое исполнение, библиография.

Корреспонденцию адресовать:

Проф. Н.Б. Губергриц,
ул. Привокзальная, 27, г. Лиман, 84404,
Украина
profnbg@mail.ru

Authors

Prof. Natalia B. Gubergrits, MD, PhD, Head of the Department of Internal Medicine, Donetsk National Medical University, Liman, Ukraine

Contribution: conceived and designed the review; wrote the article.

Dr. Pavel G. Fomenko, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine, Donetsk National Medical University, Liman, Ukraine

Contribution: wrote the article.

Dr. Nadezhda V. Belyaeva, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Donetsk National Medical University, Liman, Ukraine

Contribution: performed the literature search; wrote the article.

Acknowledgements: There was no funding for this article.

Corresponding author:

Prof. Natalia B. Gubergrits,
Privokzalna Street 27, Liman, 84404, Ukraine
profnbg@mail.ru

Статья поступила: 15.03.17 г.

Принята в печать: 10.05.17 г.

DOI 10.23946/2500-0764-2017-2-2-62-69

СРАВНЕНИЕ ТЕСТОВ «ВОСЬМИРУКАВНЫЙ РАДИАЛЬНЫЙ ЛАБИРИНТ» И «ВОДНЫЙ ЛАБИРИНТ МОРРИСА» ПРИ ОЦЕНКЕ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ПАМЯТИ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ В ХОДЕ НЕЙРОПОВЕДЕНЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ

ИПТЫШЕВ А.М.¹, ГОРИНА Я.В.^{1,2}, ЛОПАТИНА О.Л.^{1,2}, КОМЛЕВА Ю.К.^{1,2}, ЧЕРНЫХ А.И.⁴, БЕЛОВА О.А.³, САЛМИНА А.Б.^{1,2}

¹Кафедра биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии

²НИИ молекулярной медицины и патобиохимии,

³Отдел грантов и программ, ФГБУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск, Россия

⁴Красноярская межрайонная клиническая больница №20 им. И.С. Берзона, г. Красноярск, Россия

REVIEW ARTICLE

COMPARISON OF RADIAL ARM MAZE AND MORRIS WATER MAZE FOR EVALUATION OF SPATIAL MEMORY IN EXPERIMENTAL ANIMALS DURING NEUROBEHAVIORAL TESTING

ALEKSANDR M. IPTYSHEV¹, YANA V. GORINA^{1,2}, OLGA L. LOPATINA^{1,2}, YULIYA K. KOMLEVA^{1,2}, ANATOLIY I. CHERNYKH⁴, OLGA A. BELOVA³, ALLA B. SALMINA^{1,2}

¹Department of Biochemistry, Medical, Pharmaceutical, and Toxicological Chemistry

²Research Institute of Molecular Medicine and Pathological Biochemistry

³Department of Grants and Programs

Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizan Zheleznyak Street, Krasnoyarsk, 660022), Russian Federation

⁴Krasnoyarsk City Hospital №20 (12 A, Instrumental street, Krasnoyarsk, 660123), Russian Federation

Резюме

В первоначальных экспериментах, направленных на оценку пространственной памяти, в качестве объектов исследования использовали грызунов, поскольку данный тип памяти был им свойственен, и к тому же грызуны достаточно легко обучались. На протяжении нескольких десятилетий были разработаны и использованы различные лабиринты, такие как спиральный лабиринт Баттига, радиальный и водный ла-

биринты, лабиринт открытой местности и т.д. При этом каждый тип лабиринта внес различный уникальный вклад к лучшему пониманию пространственной памяти. Однако в настоящее время существует два основных типа лабиринтов, которые обычно используются для оценки пространственного обучения и памяти: водный лабиринт Морриса и восьмирукавный радиальный лабиринт. В данном обзоре проанализированы тесты «Восьмирукавный радиальный ла-

биринт» и «Водный лабиринт Морриса», показаны их преимущества и недостатки.

Ключевые слова: восьмирукавный радиальный лабиринт, водный лабиринт Морриса, память.

Abstract

Rodents are widely used for the evaluation of the spatial memory due to inherited predisposition and relatively easy training. A number of mazes have been successfully developed and used, with Morris

water maze and eight-arm radial maze being two the most appropriate. In this review, we compare advantages and shortcomings of these two tests.

Keywords: radial arm maze, Morris water maze, spatial memory.

◀ English

Введение

Нейроповеденческое тестирование является важным и чрезвычайно удобным инструментом при проведении исследований – оно позволяет получить новые данные о различных проявлениях когнитивных функций у исследуемых животных, точно оценить их способность к обучению, восприятию пространства, память [1], а также позволяет выявить наличие повреждений определенных участков мозга в результате развития того или иного патологического процесса [2,3]. Возможность изучения когнитивных функций и различных видов памяти с использованием экспериментальных моделей на животных с помощью батареи нейроповеденческих тестов служит особенно важным источником информации о деструктивных изменениях, происходящих в ходе развития заболевания, а также является неоспоримым преимуществом по сравнению с моделями *in vitro* [4].

В данной статье в сравнительном аспекте рассматриваются такие нейроповеденческие

тесты, как «Восьмирукавный радиальный лабиринт» и «Водный лабиринт Морриса», используемые для оценки пространственной памяти у экспериментальных животных, выявляются их преимущества и недостатки.

История и цель создания теста «Водный лабиринт Морриса»

Водный лабиринт Морриса впервые был предложен и применен Richard G. Morris в 1981 году в качестве альтернативного варианта радиальному лабиринту. Тест был разработан для оценки пространственного обучения, где, в отличие от ассоциативного обучения, Моррис хотел продемонстрировать, что пространственное обучение не требует присутствия локальных ориентиров – визуальных, зрительных или обонятельных [5].

В оригинальном протоколе экспериментальное животное помещают в круглый бассейн, заполненный водой, в определенной части которого под небольшим слоем воды скрыта платформа. В ходе тестирования измеряется время, которое потребуется животному для нахождения платформы (**рисунок 1**). Тест повторяют до 6 раз в день в течение 2-14 дней в зависимости от целей исследования [6,7].

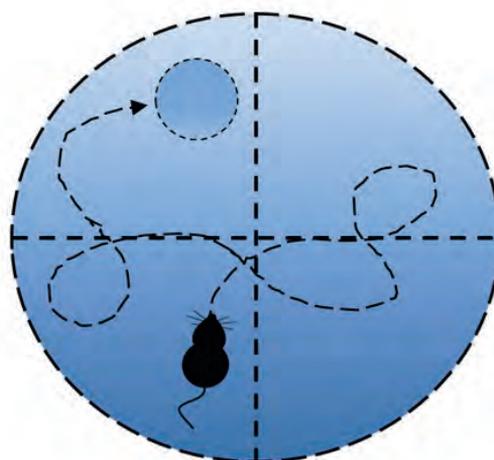
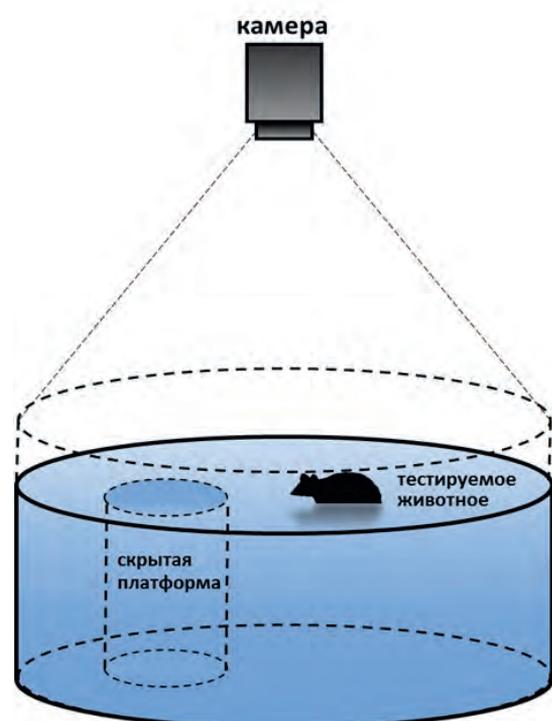


Рисунок 1. Схема выполнения теста «Водный лабиринт Морриса».

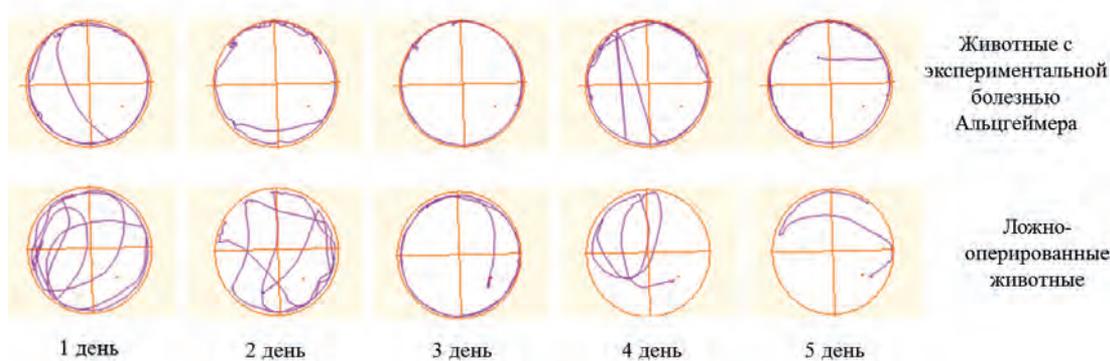
Figure 1. Scheme of the Morris water maze.

В результате применения данного теста Моррис показал, что у животных с дисфункций гиппокампа выявлено нарушение пространственного обучения и памяти [8].

Это нашло свое подтверждение при использовании данного теста для оценки оперативной и долговременной памяти у животных с экспериментальной болезнью Альцгеймера (рисунок 2) [9].

Рисунок 2. Образцы треков тестирования животных с экспериментальной болезнью Альцгеймера в водном лабиринте Морриса в течение 5 дней.

Figure 2. Sample tracks for testing of animals with experimental Alzheimer's disease in the Morris water maze for 5 days.



Со временем появились различные варианты исполнения теста, в которых был модернизирован сам протокол тестирования, а именно: изменялось число повторности тестирования в день и продолжительность перерыва между ними [5], место нахождения платформы (данная вариация протокола использовалась, в частности, для оценки когнитивной гибкости) [10], окраска воды, освещение и т. д. В дополнение к этому использовали бассейны различных размеров, однако данный параметр не оказывал какого-либо существенного влияния на результаты теста [11].

Важным моментом при анализе результатов тестирования «водный лабиринт Морриса» является тот факт, что измерение времени, требуемого для прохождения теста, сложно назвать объективным критерием для изучения пространственного обучения и памяти, поскольку его значение сильно зависит от скорости движения животного в бассейне [12]. По этой причине, помимо изменения самого протокола, в процессе тестирования измерялись дополнительные параметры, а именно, измерение времени, проводимого животным в области «целевого квадранта» (области, находящейся в непосредственной близости от скрытой платформы), траектории животного в бассейне и ее длины [13].

Водный лабиринт Морриса уже долгие годы является надежным инструментом, часто применяющимся для оценки когнитивных функций экспериментальных животных, так, в статье «Morris Water Maze Test for Learning and

Memory Deficits in Alzheimer's Disease Model Mice» тест применялся для оценки изменений пространственной памяти у животных с генетической моделью болезни Альцгеймера (мутация APP23) при введении инъекций вальпроевой кислоты. Тестирование выполнялось в течение 6 дней, измерялось время обнаружения платформы и длина трека. Полученные данные показали статистически значимое улучшение пространственной памяти у экспериментальной группы мышей, получавших вальпроевую кислоту [14].

История и цель создания теста «Восьмирукавный радиальный лабиринт»

Первый радиальный лабиринт был создан раньше водного лабиринта Морриса – в 1976 году его впервые использовали D.S. Olton и R.J. Samuelson для изучения пространственного обучения и памяти у крыс [15]. В оригинальном варианте использовался восьмирукавный радиальный лабиринт с равными по длине рукавами, расходящимися из круглого центра. В конце каждого рукава размещалась емкость с пищевым подкреплением (кусочек сахара), содержимое которой было невидимо из центра лабиринта.

В ходе использования данного теста возникла необходимость в разработке оптимального по время- и трудозатратам протокола, позволяющего получать достоверные и воспроизводимые результаты. Так, по одному из протоколов, тестирование экспериментальных живот-

ных (мышей) проводится на протяжении 5 дней с перерывом в течение 24 ч после четвертого дня тестирования для оценки долговременной пространственной памяти. В первый день проводится тренировка животных для ознакомления с условиями теста. Сам тест проходит в два этапа длительностью по 5 минут каждый,

с тридцатисекундным перерывом между ними. В ходе первого этапа открыты четыре рукава напротив друг друга, тогда как четыре других закрыты. На втором этапе теста ранее открытые рукава закрываются на конце, изолируя пищевое подкрепление, но при этом открываются прежде закрытые (рисунок 3).



Рисунок 3. Схема выполнения теста «Восьмирукавный радиальный лабиринт».

Figure 3. Scheme of the eight-arm radial maze.

После проведения тестирования проводится подсчет балла памяти (memory score) по формуле:

$$MS = \frac{\text{верный вход} - \text{неверный вход}}{\text{верный вход} + \text{неверный вход}}$$

При этом, верным входом считает однократное посещение рукава, тогда как неверным – повторное посещение рукава.

Данный протокол [16] требует меньше време-

ни для исполнения, тем не менее позволяет получить результаты, достоверность которых не уступает таковой у оригинального варианта, в котором период тестирования составляет 30 дней [15]. Это подтверждают полученные нами результаты тестирования на белых мышах линии CD1, позволяющие использовать данный протокол для оценки пространственного обучения и долговременной памяти у грызунов (рисунок 4) [17].

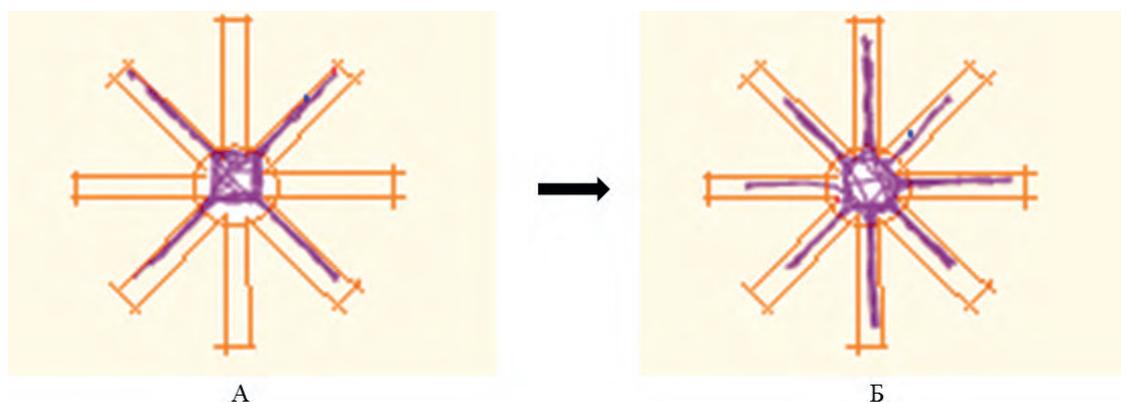


Рисунок 3. Образцы треков теста «Восьмирукавный радиальный лабиринт» мышей линии CD1: А – фаза тренировки, Б – фаза тестирования.

Figure 3. Sample tracks of the eight-arm radial maze in CD1 mice: A) training phase; B) testing phase.

Считается, что животное должно хорошо запоминать, какие рукава лабиринта были посещены. По этой причине при оценке результатов теста повторное вхождение в ранее посещенные рукава рассматривается как ошибка. Чтобы в ходе теста оценить именно пространственное обучение и память, принимаются различные меры, позволяющие лишить животное возможности использовать в качестве ориентира запах (в том числе запах собственных следов), звук, источники света.

Чтобы исключить влияние запаха пищевого подкрепления на результат испытания был разработан радиальный водный лабиринт с использованием различного числа рукавов. Согласно одному из протоколов, один из рукавов служит стартовой точкой, тогда как остальные 7 – выходом на погружную платформу, расположенную на конце каждого рукава. На первом этапе тестирования животное может войти в любой рукав и найти одну из 7 эвакуационных платформ. На втором этапе оставляют только 6

рукавов с платформами. Тестирование продолжается до тех пор, пока животное не найдет все платформы [18].

D.S. Olton с группой ученых обнаружили, что крысы обладают выдающейся способностью к запоминанию посещенных рукавов лабиринта – результаты теста существенно не изменялись при увеличении числа рукавов [19] от 8 до 16, 24 и затем 48 [20]. Результаты позволили установить, что пределы пространственной памяти крыс ограничены одновременным запоминанием 24-32 локаций [21], в то время как пространственная память мышей может значительно различаться при использовании различных линий животных.

Группой зарубежных ученых был использован восьмирукавный радиальный лабиринт для оценки изменений пространственной памяти у молодых крыс после перорального введения метилфенидата с целью определения наиболее эффективной дозировки. Введение препарата проводилось ежедневно с 22 по 59 день постнатального периода развития животных в дозировке 1 или 3 мг/кг/день. В этот же период ежедневно выполнялся тест восьмирукавный радиальный лабиринт по стандартному протоколу для оценки пространственной памяти. Полученные результаты позволяют предположить наличие положительного влияния метилфенидата в дозировке 3 мг/кг на пространственную память, но только на ранних этапах введения препарата. Была подтверждена роль крыс в качестве репрезентативной модели для исследования эффектов препарата [22].

Тесты «Водный лабиринт Морриса» и «Восьмирукавный радиальный лабиринт»: преимущества и недостатки

Основным преимуществом водного лабиринта Морриса является отсутствие дискретности при принятии животным решений о выборе направления движения. При прохождении классических лабиринтов животное имеет ограниченный набор возможных решений (равный количеству рукавов) [23], в то время как в водном лабиринте решение о выборе направления принимается постоянно [3]. Достоинством лабиринта является и тот факт, что использование воды практически лишает животное возможности ориентироваться по запаху или каким-либо зрительным меткам внутри лабиринта [24].

Недостатком водного лабиринта Морриса может быть то обстоятельство, что, в отличие от крыс, мыши по природе не являются пловцами, и для того, чтобы заставить их участвовать в прохождении теста, может понадобиться стимуляция в виде электрошока или депривации от источников пищи [3], однако оправданность таких мер крайне сомнительна. Кроме того, необходимость постоянного наполнения лабиринта водой требует времени и создает некоторые неудобства при выполнении теста. Другим важным недостатком лабиринта Морриса является тот факт, что порой достаточно сложно доказать, что полученные результаты связаны именно с пространственной памятью. Так, одно из исследований показало, что практически в 50% случаев разность во времени поиска платформы может быть объяснена вариабельностью в тигмотаксисе (склонности животных держаться возле стенок бассейна), тогда как на роль пространственной памяти приходится всего около 13% в разбросе результатов прохождения теста животными [23].

Преимуществами теста «Восьмирукавный радиальный лабиринт» является то, что тест требует меньше времени на выполнение, более компактен, позволяет контролировать большее число параметров (число рукавов, форма, длина, расположение и тип подкрепления), меньшее количество факторов может сказаться на полученных результатах, одинаково удобен для работы как с крысами, так и с мышами.

Недостатком является тот факт, что сложно полностью исключить возможность животного ориентироваться в лабиринте по запахам или визуальным меткам [23]. Кроме того, из-за сложной формы лабиринта и отбрасываемых им теней, некоторые программы видео-регистрации положения животного, использующие его контрастную окраску в качестве ориентира, могут давать сбой.

Таким образом, в результате анализа литературных данных по двум тестам были выделены их преимущества и недостатки, представленные в **таблице 1**.

Заключение

При выборе того или иного когнитивного теста для грызунов в фундаментальных исследованиях необходимо четкое понимание, какую функцию ЦНС нужно оценить. Наиболее важные когнитивные способности человека, которые возможно смоделировать на животных – это обучение и память [25].

Критерий сравнения Criterion	«Водный лабиринт Морриса» Morris water maze	«Восьмирукавный радиальный лабиринт» Eight-arm radial maze
Короткое время выполнения Short time to complete	-	+
Компактность Compactness	-	+
Высокое число контролируемых параметров High number of controlled parameters	-	+
Одинаково удобен для работы с крысами и мышами Equally suitable for both rats and mice	-	+
Наличие визуальных и обонятельных меток, облегчающих навигацию в лабиринте Presence of visual and olfactory tags for the navigation in the maze	-	+
Дискретность решений, принимаемых животным при прохождении теста Discreteness of animal decisions	-	+
Возможное искажение результатов реакцией животного на условия тестирования Possible distortion of the results by animal reaction	+	-
Простота автоматической регистрации теста на камеру Simplicity of test automated registration	+	-

Таблица 1. Сравнительный анализ теста «Восьмирукавный радиальный лабиринт» и теста «Водный лабиринт Морриса»

Table 1. Comparative analysis of eight-arm radial maze and Morris water maze

Примечание: знак «+» – соответствие критерию, знак «-» – несоответствие критерию.

Исходя из цели исследования, при выборе теста необходимо руководствоваться такими показателями, как эффективность теста, его гибкость, а именно: возможность варьировать те или иные параметры, объективность (регистрация с помощью программного обеспечения для повышения интерпретации и предотвращения неверного толкования полученных результатов).

Как водный лабиринт Морриса, так и восьмирукавный радиальный лабиринт включают три аспекта, необходимых для оценки обучения и пространственной памяти, а именно: изучение, поиск и консолидацию. Изучение заклю-

чается в исследовании лабиринта, поиск – в нахождении платформы (в случае водного лабиринта Морриса) или пищевого подкрепления (в случае восьмирукавного радиального лабиринта), консолидация – в постепенном улучшении изучаемых показателей по сравнению с предыдущим днем тестирования [26].

Несмотря на то, что рассматриваемые поведенческие тесты имеют как свои несомненные преимущества, так и явные недостатки, они служат отправной точкой в исследовании функций различных структур головного мозга, а также патологических изменений, происходящих при развитии того или иного заболевания.

Литература / References:

- van der Staay FJ, Arndt S. Evaluation of animal models of neurobehavioral disorders. Behavioral and brain functions : BBF. 2009; 5:11.
- Xiong Y, Mahmood A, Chopp M. Animal models of traumatic brain injury. Nat Rev Neurosci. 2013; 14 (2): 128-42.
- Morris R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. J. Neuroscience Methods. 1984; 11 (1): 47-60.
- van der Star BJ, Vogel D. In vitro and in vivo models of multiple sclerosis. CNS & Neurological Disorders Drug Targets. 2012; 11 (5): 570-88.
- D'Hooge R, De Deyn PP. Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. Brain Research Reviews. 2001; 36 (1): 60-90.
- Sharma S, Rakoczy S, Brown-Borg H. Assessment of spatial memory in mice. Life Sciences. 2010; 87 (17-18): 521-536.
- Vorhees CV, Williams MT. Morris water maze: Procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory: Abstract: Nature protocols. Nature Protocols. 2006; 1 (2): 848-858.
- Morris RG, Garrud P, Rawlins JN, O'Keefe J. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. Nature. 1982; 297(5868): 681-683.
- Komleva YuK, Gorina YaV, Chernykh AI, Lopatina OL, Shabalova AA, Trufanova LV, Olovyannikova RYa, Endrzhhevskaya-Shurygina VYu, Salmina AB. Characteristics of brain cell proliferation and migration in animals with experimental Alzheimer's disease undergoing cognitive training. Bulletin of Siberian Medicine. 2016; 6: 1-5. Russian (Комлева Ю.К., Горина Я.В., Черных А.И., Лопати-

на О.Л., Шабалова А.А., Труфанова Л.В., Оловяникова Р.Я., Ендржеевская-Шурыгина В.Ю., Салмина А.Б. Особенности пролиферации и миграции клеток головного мозга при когнитивном тренинге животных с экспериментальной болезнью Альцгеймера // Бюл. сибирской медицины. 2016. № 6. С.1-5).

10. Saab BJ, Saab AM, Roder JC. Statistical and theoretical considerations for the platform re-location water maze. *J. Neuroscience Methods*. 2011; 98 (1): 44-52.

11. Van Dam D, Lenders G, De Deyn PP. Effect of Morris water maze diameter on visual-spatial learning in different mouse strains. *Neurobiology of Learning and Memory*. 2006; 85 (2): 164-172.

12. Wolfer D, Stagljjar-Bozicevic M, Errington ML, Lipp HP. Spatial memory and learning in transgenic mice: Fact or artifact? *News in physiological sciences : an international journal of physiology produced jointly by the International Union of Physiological Sciences and the American Physiological Society*. 1998; 13: 118-123.

13. Terry A. Spatial navigation (water maze) tasks. In: *Methods of Behavior Analysis in Neuroscience*, 2nd edition. Buccafusco J, editor. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis, 2009. Chapter 13.

14. Bromley-Brits K, Deng Y, Song W. Morris Water Maze Test for Learning and Memory Deficits in Alzheimer's Disease Model Mice. *J. Visualized Experiments*. 2011; (53): pii: 2920.

15. Olton DS, Samuelson RJ. Remembrance of places passed: Spatial memory in rats. *J. Experim. Psychol.: Animal Behavior Processes*. 1976; 2 (2): 97-116.

16. Richter SH, Zeuch B, Lankisch K, Gass P, Durstewitz D, Vollmayr B. Where have I been? Where should I go? Spatial working memory on a radial arm maze in a rat model of depression. *PLoS One*. 2013; 8 (4): e62458.

17. Gorina YaV, Lopatina OL, Komleva YuK, Iptyshev AM, Polnikov AM, Salmina AB. Radial arm maze as a tool for assess the spatial learning and memory in mice. *Siberian Medical Review*. 2016; 5: 46-52. Russian (Горина Я.В., Лопатина О.Л., Комлева Ю.К., Иптышев А.М., Польников А.М., Салмина А.Б. Восьмирукавный радиальный лабиринт как инструмент для оценки пространственного обучения и памяти у мышей // Сибирское медицинское обозрение. 2016. № 5. С. 46-52).

18. Acosta JI, Mayer LP, Braden BB, Nonnenmacher S, Mennenga SE, Bimonte-Nelson HA. The Cognitive Effects of Conjugated Equine Estrogens Depend on Whether Menopause Etiology Is Transitional or Surgical. *Endocrinology*. 2010; 151 (8): 3795-3804.

19. Olton DS, Collison C, Werz MA. Spatial memory and radial arm maze performance of rats. *Learning and Motivation*. 1977; 8(3): 289-314.

20. Roberts WA. Spatial memory in the rat on a hierarchical maze. *Learning and Motivation*. 1979; 10(2): 117-140.

21. Cole MR, Chappell-Stephenson R. Exploring the limits of spatial memory in rats, using very large mazes. *Animal Learning & Behavior*. 2003; 31(4): 349-368.

22. Dow-Edwards D, Weedon J, Hellmann E. Methylphenidate improves performance on the radial arm maze in periadolescent rats. *Neurotoxicology and Teratology*. 2008; 30 (5): 419-427.

23. Hodges H. Maze procedures: The radial-arm and water maze compared. *Cognitive Brain Research*. 1996; 3 (3-4): 167-181.

24. Brandeis R, Brandys Y, Yehuda S. The use of the Morris Water maze in the study of memory and learning. *Int. J. Neuroscience*. 1989; 48 (1-2): 29-69.

25. Bick S, Eskandar E. Neuromodulation for restoring memory. *Neurosurgical Focus*. 2016; 40 (5): E5.

26. Vorhees C, Williams M. Value of water mazes for assessing spatial and egocentric learning and memory in rodent basic research and regulatory studies. *Neurotoxicology and Teratology*. 2014; 45: 75-90.

Сведения об авторах

Иптышев Александр Максимович – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск, Россия
Вклад в статью: обобщение имеющихся литературных данных, создание рисунков к статье.

Горина Яна Валерьевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск, Россия
Вклад в статью: разработка концепции и дизайна статьи

Лопатина Ольга Леонидовна – кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск, Россия
Вклад в статью: разработка концепции и дизайна статьи

Комлева Юлия Константиновна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск, Россия
Вклад в статью: анализ литературных данных теста «Водный лабиринт Морриса»

Черных Анатолий Игоревич – врач-хирург Красноярской межрайонной клинической больницы №20 им. И.С. Берзона, г. Красноярск, Россия
Вклад в статью: анализ литературных данных теста «Восьмирукавный радиальный лабиринт»

Белова Ольга Анатольевна – заведующая отделом грантов и программ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск, Россия
Вклад в статью: проверка критически важного интеллектуального содержания

Салмина Алла Борисовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, руководитель НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск, Россия
Вклад в статью: проверка критически важного интеллектуального содержания и окончательное утверждение для публикации рукописи.

Корреспонденцию адресовать:

Горина Яна Валерьевна,
ул. Партизана Железняка, д. 1, г. Красноярск, 660022
E-mail: yana_20@bk.ru

Выражение признательности:

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ РФ (НШ-10241.2016.7).

Authors

Mr. Aleksandr M. Iptyshev, Student of Medical Faculty, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation
Contribution: performed a literature review; wrote the article.

Dr. Yana V. Gorina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Biochemistry, Medical, Pharmaceutical, and Toxicological Chemistry, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation
Contribution: conceived and designed the study.

Dr. Olga L. Lopatina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Biochemistry, Medical, Pharmaceutical, and Toxicological Chemistry, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation
Contribution: conceived and designed the study.

Dr. Yuliya K. Komleva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Biochemistry, Medical, Pharmaceutical, and Toxicological Chemistry, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation
Contribution: performed a literature review; wrote the article.

Dr. Anatoliy I. Chernykh, MD, Surgeon, Krasnoyarsk Clinical Hospital №20, Krasnoyarsk, Russian Federation
Contribution: performed a literature review; wrote the article.

Dr. Olga A. Belova, Head of the Department for Grants and Programs, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation
Contribution: wrote the article.

Prof. Alla B. Salmina, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Biochemistry, Medical, Pharmaceutical, and Toxicological Chemistry; Head of the Research Institute of Molecular Medicine and Pathological Biochemistry, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation
Contribution: wrote the article.

Corresponding author:

Dr. Yana V. Gorina,
Partizan Zheleznyak Street 1, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
E-mail: yana_20@bk.ru

Acknowledgements: The work is supported by the grant of the President of the Russian Federation given to Russian Leading Research Teams (НШ-10241.2016.7).

Статья поступила: 26.05.17 г.

Принята в печать: 30.05.17 г.

DOI 10.23946/2500-0764-2017-2-2-70-76

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ В ДИАГНОСТИКЕ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА

ШКАРАБУРОВ А.С.², КОЛПИНСКИЙ Г.И.¹, ЗАХАРОВ И.С.¹, ШКАРАБУРОВ С.П.³, МОЗЕС В.Г.¹¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия²ГБУЗ КО «Кемеровский клинический консультативно-диагностический центр», г. Кемерово, Россия³ГАУЗ «Кемеровская областная клиническая больница имени С.В. Беляева», г. Кемерово, Россия

REVIEW ARTICLE

X-RAY TECHNIQUES FOR DIAGNOSTICS OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

ALEXANDR S. SHKARABUROV², GLEB I. KOLPINSKIY¹, IGOR S. ZAKHAROV¹, SERGEY P. SHKARABUROV³, VADIM G. MOZES¹¹Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation²Kemerovo Clinical Diagnostic Center (53\1, Oktyabr'skiy Prospect, Kemerovo, 650066), Russian Federation³Kemerovo Regional Clinical Hospital (37, Kuzbasskaya Street, Kemerovo, 650066), Russian Federation

Резюме

В обзоре представлено описание лучевых методов диагностики, позволяющих выявлять постменопаузальные остеопоротические изменения. Основное внимание уделено методам, оценивающим уровень минеральной плотности кости, – двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) и количественной компьютерной томографии (ККТ). Описаны преимущества и недостатки каждого из них, приводятся критерии интерпретации результатов исследования. Важными достоинствами рентгеновской денситометрии являются низкая лучевая нагрузка, достаточная диагностическая точность и умеренные финансовые затраты. В то же время при наличии сколиотических изменений, переломов, обызвествлении межпозвоночных дисков, кальцинации аорты точность метода значительно снижается. К преимуществам количественной компьютерной томографии следует отнести способность трёх-

мерного изучения трабекулярной и кортикальной костной ткани по отдельности и исключение различных наложений окружающих тканей. Помимо ДРА и ККТ используется костная ультрасонометрия (КУС), которая служит в основном для выполнения скрининг-диагностики остеопоротических изменений, возникающих в костях периферического скелета. К преимуществам КУС относятся отсутствие ионизирующего излучения и относительно невысокая стоимость оборудования. В то же время КУС обладает меньшей чувствительностью и специфичностью в выявлении остеопороза по сравнению с методами, основанными на оценке показателей минеральной плотности кости. Отдельного внимания заслуживают единичные публикации, описывающие использование радиофармпрепаратов в диагностике потери костной ткани и остеопоротических переломов. Однако подобные исследования носят больше научный, чем прикладной характер

в связи с высокими экономическими затратами и малой доступностью соответствующего диагностического оборудования.

Ключевые слова: остеопороз, минеральная плотность кости, костная денситометрия.

Abstract

This review describes the recent advances in X-ray techniques, in particular dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) and quantitative computed tomography (QCT), for the imaging of postmenopausal osteoporosis. DXA is non-invasive, low-exposure, low-cost, and high-resolution method, therefore being widely applied for the measurement of bone mineral density. However, scoliosis, fractures, intervertebral disc calcification, and aortic calcification considerably reduce diagnostic accuracy of DXA. Another broadly used X-ray technique is QCT, which permits three-dimensional,

separate imaging of cancellous and cortical bones. Alternatively, screening of peripheral osteoporosis can be performed employing quantitative ultrasound (QUS), which does not require exposure to ionizing radiation and expensive equipment but has lower sensitivity and specificity in detecting osteoporosis compared to DXA and QCT. Finally, we focus on radiopharmaceuticals as the promising agents for diagnosis of osteoporosis, despite high cost and low availability of the appropriate equipment limit their implementation.

Keywords: osteoporosis, bone mineral density, bone densitometry.

◀ English

Остеопороз является многофакторной патологией, которая с каждым десятилетием увеличивает свою распространённость. Остеопоротические изменения неизбежно снижают качество и продолжительность жизни, неся на себе существенное финансовое бремя. Женщины в большей степени подвержены остеопоротическим изменениям по сравнению с мужчинами.

Ведущей характеристикой остеопенического синдрома является потеря костной массы, эквивалентом которой считается снижение минеральной плотности кости (МПК). Именно от уровня МПК во многом зависит вероятность возникновения переломов [1, 2].

При формировании остеопороза важное значение имеют максимальные значения минеральной плотности кости, достигнутые в молодом возрасте, и интенсивность потери костной массы в последующие возрастные периоды. При более раннем достижении пиковых значений МПК существует большая вероятность развития остеопоротических изменений в дальнейшем [3]. На основании этого можно сделать логичный вывод о том, что своевременная диагностика снижения показателей минеральной плотности костной ткани позволяет выполнять коррекцию, которая направлена на снижение вероятности возникновения остеопоротических переломов.

Учитывая важность определения показателей МПК, в диагностике остеопороза нашли применение методы денситометрии. «Золотым

стандартом» выявления снижения костной массы считается двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА). Рентгеновская остеоденситометрия основана на создании потока рентгеновского излучения, в котором выделяют высоко- и низкоэнергетические компоненты (как правило 70 и 140 кэВ), которые после проведённого сканирования костной ткани фиксируются детектором, затем выполняется обработка полученной информации.

Аппаратурные денситометрические комплексы обладают такими техническими характеристиками, как воспроизводимость, точность измерений и чувствительность [3, 4].

Воспроизводимость является отклонением от средней величины результатов нескольких исследований одного и того же стабильного объекта и выражается в коэффициенте вариации. О высокой воспроизводимости свидетельствует низкий процент вариации. Рентгеновские денситометры имеют коэффициент вариации равный 1,5-3%. Показатель воспроизводимости имеет важное значение при оценке минеральной плотности кости в динамике.

Точность характеризуется показателем, полученным при сравнении денситометрического метода с химическим, который напрямую определяет содержание гидроксиапатита кальция в костной ткани. Точность характеризуется ошибкой, выраженной в процентах. У большинства денситометрических систем ошибка измерения находится в пределах 1-3 %.

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия направлена на изучение как аксиальных, так и периферических отделов скелета. Оценка минеральной плотности кости поясничных позвонков имеет приоритет, по сравнению с другими отделами скелета в связи с тем, что на поясничный отдел приходится около четверти общей минеральной костной массы позвоночного столба. При этом по направлению сверху вниз размеры, площадь тел позвонков, а также показатели минеральной плотности кости увеличиваются. В свою очередь, исследование МПК грудных позвонков не нашло применения, так как в этом случае происходит наложение со стороны грудины и рёбер. Методом рентгеновской остеоденситометрии определяется двумерная минеральная плотность кости, осуществляется оценка общей минеральной плотности трабекулярной и кортикальной костной ткани.

Алгоритм проведения двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии включает несколько этапов. Выполняется фиксирование данных о пациентке, выбор области исследования, расположение обследуемой, регулировка стартовой позиции, собственно измерение.

При сканировании поясничного отдела позвоночника в передне-задней проекции обследуемая находится лёжа на спине. Срединная линия пациентки должна соответствовать средней линии стола, при этом ноги согнуты в коленных и тазобедренных суставах – для этого используется поддерживающая подставка. При денситометрии бедренной кости – женщина также лежит на спине. Диафиз бедра располагается параллельно центральной оси стола, нога ротирована внутрь на 15-20°. Подошвенная поверхность стоп – перпендикулярна поверхности стола [5].

После завершения сканирования полученные данные минеральной плотности кости сравниваются с референтной базой данных, заложенной в денситометрическую систему. Большинство денситометрических систем включает данные, сформированные на основании результатов проведённого Национального обзорного исследования по здоровью и питанию (США) [6]. Во многих регионах России отсутствуют популяционные стандарты значений минеральной плотности кости, что снижает точность получаемых результатов, а исследования, отражающие региональные аспекты изменения костной массы, немногочисленны [7, 8, 9].

Для интерпретации полученных данных минеральной плотности кости применяют Z- и T-критерии. Z-критерий характеризуется количеством стандартных отклонений от среднего уровня МПК для лиц данного возраста. T-критерий отражает количество стандартных отклонений от максимальных значений МПК людей в возрасте 20-30 лет. Минеральная плотность кости считается в пределах условных нормативов, если Z-критерий находится выше -2,0. У лиц, после 50-ти летнего возраста об остеопении свидетельствует T-критерий в пределах от -1,0 до -2,4, об остеопорозе говорят при T-критерии от -2,5 и ниже.

Представляют практический интерес дополнительные функции оборудования, позволяющие выполнять оценку состояния позвоночника (Vertebral Fracture Assessment, VFA). VFA является системой, способной с высокой степенью чувствительности выявлять переломы позвонков [10].

Помимо остеоденситометрии позвоночника и бедренной кости нашло применение исследование минеральной плотности костей предплечья. Однако изучение костной массы указанного отдела скелета носит характер скрининга. Существуют работы, демонстрирующие прогностическую значимость измерения костной массы ультрадистального отдела предплечья при оценке риска переломов [11].

При проведении остеоденситометрии выполняется стандартизация результатов исследования в зависимости от денситометрической системы [12, 13].

Важным преимуществом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии является низкая лучевая нагрузка, которая составляет около 0,03 мЗв на 1 сканирование, а также достаточная диагностическая точность. В то же время нужно указать, что при наличии сколиотических изменений, переломов, обызвествлении межпозвоночных дисков, кальцинации аорты точность метода значительно снижается [4, 14].

Наряду с двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрией минеральная плотность кости может быть исследована методом количественной компьютерной томографии (ККТ). К преимуществам ККТ относится способность трёхмерного изучения трабекулярной и кортикальной костной ткани по отдельности и исключение различных наложений окружающих тканей. Однако, несмотря на имеющиеся преи-

мущества, встречаются немногочисленные исследования, отражающие использование данного метода в диагностике остеопороза [15, 16, 17, 18]. К недостаткам количественной компьютерной томографии можно отнести высокую экономическую расходную составляющую по сравнению с двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрией и большую лучевую нагрузку.

Нужно указать, что Z- и T-критерии, при ККТ и ДРА, не обладают идентичным прогностическим значением. По этой причине указанные критерии при проведении количественной компьютерной томографии позвоночника не используются, а оценка производится на основании абсолютных значений трёхмерной МПК [19]. При этом нормой считается уровень МПК более 120 мг/см³, об остеопении говорят, если МПК находится в диапазоне 80-120 мг/см³ и остеопороз – при МПК ниже уровня 80 мг/см³.

По данным D. Felsenberg et al., при значениях МПК, соответствующих 80-110 мг/см³, риск переломов оценивается как низкий, если МПК находится в пределах 50-80 мг/см³ – существует умеренный риск, а при МПК менее 50 мг/см³ – высокий риск остеопоротических переломов [20]. В другом исследовании пороговые значения МПК для возникновения переломов соответствовали 75 мг/см³ [21].

Помимо непосредственной оценки абсолютных показателей МПК поясничных позвонков были предложены дополнительные лучевые критерии, позволяющие повысить качество диагностики остеопороза и прогнозирования остеопоротических переломов позвонков [22].

Наряду с изучением позвонков методом количественной компьютерной томографии проводится оценка минеральной плотности бедренной кости и костей предплечья. При денситометрии бедра МПК выражается в мг/см². Показатели T-критерия, вычисленные для бедренной кости, могут быть использованы для определения десятилетнего риска переломов на ближайшие 10 лет на основе расчётной системы FRAX. Для женщин позднего репродуктивного возраста и периода менопаузального перехода до 50 лет должен применяться Z-критерий, как и при интерпретации результатов ДРА [19].

Помимо исследования аксиального отдела скелета количественная компьютерная томография способна проводить денситометрию периферических отделов (Peripheral quantitative computed tomography, pQCT) [23, 24, 25, 26].

Для этого необходимо специальное аппаратурно-программное обеспечение. Преимуществами pQCT являются небольшие размеры и вес оборудования. Однако диагностическая ценность периферической КТ-денситометрии у ряда исследователей вызывает сомнение.

Сравнительная оценка результатов остеоденситометрии, проведённой методом количественной компьютерной томографии и методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, в отношении выявления остеопороза и оценки риска переломов не сформировала однозначного мнения.

Некоторые авторы считают, что информативность трёхмерной денситометрии не намного выше, чем двухмерной. Наряду с этим существуют исследования, которые показали преимущества количественной компьютерной томографии по сравнению с рентгеновской денситометрией [27, 28].

Помимо ДРА и ККТ в диагностике остеопороза используется лучевой метод, не обладающий ионизирующим излучением, – костная ультрасонометрия (КУС), которая служит в основном для выполнения скрининг-диагностики остеопоротических изменений, возникающих в костях периферического скелета. Внедрение КУС в практическую деятельность активно началось в 80-90-е годы прошлого столетия.

При выполнении костной ультрасонометрии областями интереса являются кости предплечья, пяточная, большеберцовая кости, фаланги пальцев. Данный метод базируется на определении характеристик распространения и поглощения ультразвуковой волны в костной ткани. При распространении ультразвука через кость его параметры меняются в зависимости от состояния костной ткани.

Критериями КУС являются: скорость распространения ультразвука (speed of sound, SOS) и уровень его затухания (broadband ultrasound attenuation, BUA) [29]. Скорость распространения (V, м/сек) – это время, проходимое ультразвуковой волной через объект исследования от источника излучения до преобразователя. Указанная характеристика зависит от эластичности и минеральной плотности костной ткани. Показатель затухания ультразвуковой волны описывает прохождение ультразвука через кость и зависит от МПК, количества, размеров и пространственной ориентации трабекул. Показатель затухания выражается в дБ/МГц. Приведённые критерии позволяют рассчитывать

индекс прочности костной ткани. В ряде исследований была выявлена отрицательная корреляция между индексом костной прочности (STI) и возрастом пациенток [30].

К важным преимуществам костной ультрасонометрии относятся отсутствие ионизирующего излучения и доступная стоимость оборудования. В то же время необходимо отметить, что КУС обладает меньшей чувствительностью и специфичностью в диагностике остеопороза по сравнению с ДРА и ККТ [31, 32, 33, 34]. Результаты исследования костной ткани при проведении КУС не стандартизованы, что неизбежно уменьшает качество диагностики [35].

По мнению многих авторов, костную ультрасонометрию необходимо применять в основном в качестве скрининг-метода, после чего, для уточнения диагноза, необходимо проведение остеоденситометрии более высокоточными методами.

Отдельного внимания заслуживают работы, посвящённые изучению взаимосвязи активности накопления радиофармпрепаратов в костной ткани с показателями минеральной плотности кости. В литературе описана корреляция

между стандартизированными показателями накопления радиофармпрепаратов (SUV) в поясничных позвонках и значениями плотности костной ткани, выраженной в единицах Хаунсфилда (HU), у женщин в постменопаузальном периоде [36]. Авторами была выявлена статистически значимая положительная корреляция между SUV и плотностью костной ткани тел поясничных позвонков, а также отрицательная корреляция между SUV и возрастом пациентки. Однако необходимо отметить, что подобные исследования носят больше научный, чем прикладной характер в связи с высокими экономическими затратами и малой доступностью соответствующего диагностического оборудования.

Заключение. Таким образом, в диагностике остеопороза ведущее место занимает костная денситометрия, осуществляемая методами двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и количественной компьютерной томографии. Метод костной ультрасонометрии необходимо рассматривать как скрининг-метод, который требует дополнительного уточнения выраженности остеопоротических изменений.

Литература / References:

1. De Laet CE, van Hout BA, Burger H, Hofman A, Pols HA. Bone density and risk fracture in men and women: cross sectional analysis. *BMJ*. 1997; 315 (7102): 221-225.
2. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, Berger ML, Santora AC, Sherwood LM. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *J. Am. Med. Assoc.* 2001; 286 (22): 2815-2822.
3. Guideline on osteoporosis. Ed. Benevolenskaya LI. Moscow: "BINOM" Knowledge Laboratory. 2003. 524 p. Russian (Руководство по остеопорозу / под ред. Беневоленской Л.И. М.: «БИНОМ». Лаборатория знаний, 2003. 524 с.).
4. Smirnov AV. Atlas of radiation diagnostics of primary osteoporosis. Moscow: Rheumatology Research Institute of Russian Academy of Medical Sciences and Russian Association of Rheumatologists, 2011. 70 p. Russian (Смирнов А.В. Атлас лучевой диагностики первичного остеопороза. М.: НИИ ревматологии РАМН, Ассоциация ревматологов России, 2011. 70 с.).
5. Rubin MP, Chechurin RE. Dual-energy X-ray absorptiometry of the axial skeleton: a technique for research, analysis and recording. *Radiology and Practice*. 2001; (2): 34-41. Russian (Рубин М.П., Чечурин Р.Е. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия осевого скелета: методика исследования, анализа и протоколирования // Радиология-практика. 2001. № 2. С. 34-41.)
6. Looker AC, Borrud LG, Hughes JP, Fan B, Shepherd JA, Melton LJ 3rd. Lumbar spine and proximal femur bone mineral density, bone mineral content, and bone area: United States, 2005-2008. *Vital Health Stat* 11. 2012; (251): 1-132.
7. Krivova AV. Optimizing the diagnosis of osteoporosis and prevention of low-energy fractures at the regional level (Tver region). Doctoral Thesis Abstract. Moscow, 2012. 50 p. Russian (Кривова А.В. Оптимизация диагностики остеопороза и профилактики низкоэнергетических переломов на региональном уровне (Тверская область): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2012. 50 с.).
8. Smolev DM. Features of densitometric diagnosis of osteoporosis in elderly patients. PhD Thesis Abstract. Moscow, 2005. 21 p. Russian (Смолев Д.М. Особенности денситометрической диагностики остеопороза у пациентов пожилого возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 21 с.).
9. Zakharov IS, Kolpinsky GI, Ushakova GA. Referential indices of bone mineral density of lumbar vertebrae for women of Kuzbass. *Polytrauma*. 2014; (3): 63-68. Russian (Захаров И.С., Колпинский Г.И., Ушакова Г.А. Референтные показатели двухмерной минеральной плотности кости поясничных позвонков для жительниц Кузбасса // Политравма. 2014. № 3. С. 63-68.)
10. Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP, Baim S. Executive summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on bone densitometry. *J Clin Densitom*. 2013; 16 (4) :455-466.
11. Rubin MP. Is forearm bone mineral density measurement a promising addition to densitometry of axial skeleton for timely diagnosis of postmenopausal and senile osteoporosis? *Osteoporosis and Osteopathies*. 2009; (2): 36-40. Russian (Рубин М.П. Перспективно ли измерение минеральной плотности костей (МПК) предплечья в дополнение к денситометрии центрального скелета для своевременной диагностики постменопаузального и сенильного остеопороза // Остеопороз и остеопатии. 2009. № 2. С. 36-40.).

12. Zhang ZQ, Ho SC, Chen ZQ, Zhang CX, Chen YM. Reference values of bone mineral density and prevalence of osteoporosis in Chinese adults. *Osteoporos Int.* 2014; 25 (2): 497-507.
13. Lu Y, Fuerst T, Hui S, Genant HK. Standardization of bone mineral density at femoral neck, trochanter and Ward's triangle. *Osteoporos. Int.* 2001; 12 (6): 438-444.
14. Belosel'skiy NI. Osteoporosis of the spine (the complex X-ray diagnostics). Doctoral Thesis Abstract. Yaroslavl, 2000. 36 p. Russian (Белосельский Н.И. Остеопороз позвоночного столба (комплексная лучевая диагностика) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ярославль, 2000. 36 с.).
15. Abdrakhmanova JS. Bone densitometry and computed tomography in evaluation of vertebral bone mineral density threshold as a risk factor of fractures. PhD Thesis Abstract. Tomsk, 2006. 24 p. Russian (Абдрахманова Ж.С. Костная денситометрия и компьютерная томография в оценке пороговых значений минеральной плотности тел позвонков как фактора риска их переломов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2006. 24 с.)
16. Bansal SC, Khandelwal N, Rai DV, Sen R, Bhadada SK, Sharma KA, Goswami N. Comparison between the QCT and the DEXA scanners in the evaluation of BMD in the lumbar spine. *J. Clin. Diagnostic Research.* 2011; 5(4): 694-699.
17. Bauer JS, Virmani S, Mueller DK. Quantitative CT to assess BMD as a diagnostic tool for osteoporosis and related fractures. *Medica Mundi.* 2010; 54(2): 31-37.
18. Churilov SL. Quantitative computed tomography in diagnostics and treatment of osteopenia and osteoporosis in patients with certain rheumatic diseases. PhD Thesis Abstract. St. Petersburg, 2007. 24 p. Russian (Чурилов С.Л. Количественная компьютерная томография в диагностике и мониторинге лечения остеопении и остеопороза у больных с некоторыми ревматическими заболеваниями: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2007. 24 с.)
19. ACR-SPR-SSR practice parameter for the performance of quantitative computed tomography (QCT) bone densitometry (Amended 2014, Resolution 39). Available at: <http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PGTS/guidelines/QCT.pdf>
20. Felsenberg D, Gowin W. Knochendichtemessung mit Zwei-spektren-Methoden. *Radiologe.* 1999; 39(3): 186-193.
21. Abdalla KY. Vergleich von Quantitativer Computertomographie und Dual-Energy X-Ray Absorptiometry bei postmenopausalen Frauen: Diss. zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin. 2012. Available at: http://vts.uni-ulm.de/docs/2014/8962/vts_8962_13447
22. Kolpinsky GI, Zakharov IS. Diagnosis and prognosis of postmenopausal osteoporosis. *Kemerovo: Int.*, 2015. 184 p. Russian (Колпинский Г.И., Захаров И.С. Диагностика и прогнозирование постменопаузального остеопороза. Кемерово: Инт, 2015. 184 с.)
23. Hasegawa Y, Schneider P, Reiners C. Estimation of the architectural properties of cortical bone using peripheral quantitative computed tomography. *Osteoporos. Int.* 2000; 11(1): 36-42.
24. Lesnyak YF. The influence of osteoporosis risk factors on volumetric bone mineral density and geometric properties of radial bone in elderly women. PhD Thesis Abstract. Orenburg, 2001. 25 p. Russian (Лесняк Ю.Ф. Объемная минеральная плотность и геометрические свойства лучевой кости у женщин старших возрастных групп и влияние на них основных факторов риска остеопороза: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Оренбург, 2001. 25 с.)
25. Martin JC, Reid DM. Radial bone mineral density and estimated rates of changes in normal Scottish Women: assessment by peripheral quantitative computed tomography. *Calcif. Tissue Int.* 1999; 64(2): 126-132.
26. Tsurusaki K, Ito M, Hayashi K. Differential effects of menopause and metabolic disease on trabecular and cortical bone assessed by peripheral quantitative computed tomography. *Br. J. Radiol.* 2000; 73(865): 14-22.
27. Dy'achkova GV, Reutov AI, Eydlina EM, Stepanov RV, Kovaleva AV. Features and benefits of quantitative computed tomography in detection of vertebral osteoporosis. *Radiology and Practice.* 2006; (4): 32-36. Russian (Дьячкова Г.В., Реутов А.И., Эйдлина Е.М., Степанов Р.В., Ковалева А.В. Возможности и преимущества количественной компьютерной томографии в выявлении остеопороза позвоночника // Радиология-практика. 2006. № 4. С. 32-36.)
28. Zakharov IS. Feature of bone densitometry in postmenopausal women. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2015; 60 (2): 56-59. Russian (Захаров И.С. Особенности костной денситометрии у женщин в постменопаузальном периоде. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2015. Т. 60, № 2. С. 56-59.)
29. Kotel'nikov GP, Bulgakova SV. Osteoporosis: a guideline. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 512 p. Russian (Котельников Г.П., Булгакова С.В. Остеопороз: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 512 с.)
30. Nigmatova ESh. Quantitative ultrasound in evaluation of bone strength in Tomsk female population. PhD Thesis Abstract. Tomsk, 2005. 19 p. Russian (Нигматова Э.Ш. Ультразвуковая остеометрия в оценке костной прочности у женского населения г. Томска : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2005. 19 с.)
31. Bauer DC, Glüer CC, Cauley JA, Vogt TM, Ensrud KE, Genant HK, Black DM. Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. *Archiv. Int. Med.* 1997; 157 (6): 629-634.
32. Chechurin RE, Akhmetov AS, Rubin MP. Comparative evaluation of dual-energy X-ray absorptiometry and calcaneal ultrasound measurements. *Osteoporosis and Osteopathies.* 1999; (4): 7-10. Russian (Чечурин Р.Е., Ахметов А.С., Рубин М.П. Сравнительная оценка рентгеновской денситометрии скелета и ультразвуковой денситометрии пяточной кости // Остеопороз и остеопатии. 1999. № 4. С. 7-10.)
33. Krieg MA, Cornuz J, Hartl F, Kraenzlin M. Quality controls for two heel bone ultrasounds used in the Swiss Evaluation of the Methods of Measurement of Osteoporotic Fracture Risk Study. *J. Clin. Densitom.* 2002; 5 (4): 335-341.
34. Osteoporosis. Ed.: Lesnyak OM, Benevolenskaya LI. 2nd ed.. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 272 p. Russian (Остеопороз / под ред. Лесняк О.М., Беневоленской Л.И. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 272 с.)
35. Glüer CC, Eastell R, Reid DM, Felsenberg D, Roux C, Barkmann R et al. Association of five quantitative ultrasound devices and bone densitometry with osteoporotic vertebral fractures in a population-based sample: the OPUS Study. *J. Bone Miner. Res.* 2004; 19 (5): 782-793.
36. Cachovan M, Vija AH, Hornegger J, Kuwert T. Quantification of ^{99m}Tc-DPD concentration in the lumbar spine with SPECT/CT. *EJNMMI Research.* 2013; (3): 45.

Сведения об авторах

Шкарабуров Александр Сергеевич, врач-рентгенолог, ГБУЗ КО «Кемеровский клинический консультативно-диагностический центр», Кемерово, Россия.

Вклад в статью: работа с литературными источниками, обработка материала.

Колпинский Глеб Иванович, доктор медицинских наук, профессор кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия.

Вклад в статью: написание статьи, корректировка материала статьи.

Захаров Игорь Сергеевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия.

Вклад в статью: работа с литературными источниками, обработка материала, написание и оформление статьи.

Шкарабуров Сергей Петрович, врач-рентгенолог ГАУЗ «Кемеровская областная клиническая больница имени С.В. Беляева», Кемерово, Россия.

Вклад в статью: корректировка материала статьи.

Мозес Вадим Гельевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия.

Вклад в статью: корректировка материала статьи

Корреспонденцию адресовать:

Захаров Игорь Сергеевич,
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а,
E-mail: isza@mail.ru

Authors

Dr. Alexander S. Shkaraburov, MD, Radiologist, Kemerovo Clinical Diagnostic Center, Kemerovo, Russian Federation.
Contribution: literature search and analysis.

Prof. Gleb I. Kolpinskiy, MD, PhD, Professor, Department of Radiation Diagnostics, Radiotherapy, and Oncology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.
Contribution: wrote the article.

Dr. Igor S. Zakharov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology №1, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.
Contribution: literature search and analysis; wrote the article.

Sergey P. Shkaraburov, MD, Radiologist, Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russian Federation.
Contribution: wrote the article.

Prof. Vadim G. Mozes, MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology №1, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.
Contribution: wrote the article.

Acknowledgements: There was no funding for this article.

Corresponding author:

Dr. Igor S. Zakharov,
Voroshilova Street 22a, Kemerovo, 650056, Russian Federation
E-mail: isza@mail.ru

Статья поступила: 02.05.17 г.

Принята в печать: 29.05.17 г.

DOI 10.23946/2500-0764-2017-2-2-77-82

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ ДАННЫХ И ПРЕДСТАВЛЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ В КАНДИДАТНЫХ ГЕНЕТИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

КУТИХИН А.Г.¹, ЮЖАЛИН А.Е.², ПОНАСЕНКО А.В.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

²Оксфордский институт радиационной онкологии, Оксфордский университет, г. Оксфорд, Соединенное Королевство Великобритании и Северной Ирландии

LECTURE

HOW TO ANALYZE AND PRESENT GENETIC EPIDEMIOLOGY DATA IN CANDIDATE STUDIES

ANTON G. KUTIKHIN¹, ARSENIY E. YUZHALIN², ANASTASIA V. PONASENKO¹

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002), Russian Federation

²Department of Oncology, Cancer Research UK and Medical Research Council Oxford Institute for Radiation Oncology, University of Oxford (Old Road Campus Research Building, Roosevelt Drive, Oxford OX3 7DQ), United Kingdom

Резюме

В статье излагаются основные положения текущих трендов относительно статистической обработки данных и представления результатов в кандидатных генетико-эпидемиологических исследованиях. Описывается методология генетической эпидемиологии и три основных этапа генетико-эпидемиологических исследований, выполняемых с помощью кандидатного подхода: 1) разработка дизайна исследования;

2) получение биоматериала, выделение ДНК и генотипирование; 3) статистический анализ и представление результатов. Кроме того, описываются основные аспекты таких исследований с позиции рецензента.

Ключевые слова: генетическая эпидемиология, генетико-эпидемиологическое исследование, кандидатные гены, генные полиморфизмы, статистический анализ, представление результатов.

Abstract

Here we describe recent trends in statistical analysis and data presentation in candidate genetic association studies. We first discuss methods of genetic epidemiology following talking about the three key steps in candidate genetic association studies: 1) study design; 2) isolation of biomaterial,

DNA extraction and genotyping; 3) statistical analysis and data presentation. In addition, we consider the crucial issues of these studies from the reviewer's point of view.

Keywords: genetic epidemiology, genetic association studies, candidate genes, gene polymorphisms, statistical analysis, data presentation.

Методология генетической эпидемиологии

Стремительное развитие молекулярно-генетических методов исследования в последние

три десятилетия XX века и расшифровка генома человека в 2003 году привели к возможности изучения на больших выборках связи отдельных вариантов нуклеотидной последовательности внутри генов (так называемых генных полиморфизмов, в русскоязычной терминологии также принят термин «вариабельные сайты») с различными заболеваниями и обуславливающими их патологическими процессами. Работы подобного рода всегда являются междисциплинарными, так как для подбора необходимых биомаркеров требуются специфические знания в патологии и областях клинической медицины, для определения полиморфизмов применяются технологии генотипирования, а для разработки дизайна исследования и статистического анализа используются эпидемиологические методы. Поэтому раздел биомедицинской науки, изучающий обозначенную проблему и занимающийся подобными работами, наиболее правильно называть *генетической эпидемиологией*. Данное понятие является общепринятым как в англоязычной, так и в русскоязычной терминологии.

Генетико-эпидемиологические исследования выполняются при помощи двух противоположных подходов: 1) *кандидатного*, при котором тестируются только изначально определенные исследователем гены и полиморфизмы; 2) *полногеномного*, при котором поиск генетических ассоциаций с тем или иным состоянием осуществляется по всему спектру полиморфизмов в геноме. Важными преимуществами кандидатного подхода являются относительная доступность метода, возможность разработки оригинальных алгоритмов выбора генных полиморфизмов для анализа, а также возможность свободного варьирования стоимости исследования (от сотен тысяч рублей до неограниченных пределов). В то же время кандидатный подход характеризуется относительно слабой воспроизводимостью результатов выполненных при помощи него исследований и позволяет охватить лишь малое количество (до полусотни) генных полиморфизмов, которые могут быть ответственны за развитие той или иной патологии. Оба данных недостатка чрезвычайно сложно устранить в реальной научно-исследовательской практике. Для улучшения воспроизводимости результатов требуется набор нескольких больших выборок (объем выборок зависит от предполагаемой мощности исследования, обуславливаемой пенетрантно-

стью полиморфизмов-кандидатов). В свою очередь, охват необходимого количества маркеров для тестирования затрудняет колоссальное число полиморфизмов в геноме (более 165 миллионов согласно базе данных dbSNP). Поэтому в настоящее время ведущие мировые лаборатории применяют кандидатный подход лишь для верификации результатов исследований, выполненных посредством полногеномного подхода, который требует достаточно дорогостоящего оборудования и расходных материалов, и вследствие этого редко применяется в условиях ограниченных ресурсов. Поскольку данная проблема характерна для огромного количества научных коллективов, распространенность применения кандидатного подхода все еще остается высокой. Поэтому, учитывая собственный значительный опыт в таких исследованиях [1-5], в данной статье мы решили сфокусироваться именно на кандидатном подходе.

Основными этапами генетико-эпидемиологических исследований, выполняемых с помощью кандидатного подхода, являются: 1) разработка дизайна исследования, включая выбор генных полиморфизмов для анализа; 2) получение биоматериала, выделение ДНК и генотипирование; 3) статистический анализ и представление полученных результатов.

Этап 1. Разработка дизайна исследования

1) следует убедиться, что для достижения поставленной научной цели необходимо провести именно кандидатное генетико-эпидемиологическое исследование, а также определиться с критериями включения в исследование и критериями исключения из него;

2) необходимо определить планируемые к изучению звенья этиопатогенеза изучаемого заболевания, а затем - с ответственными за осуществление этих звеньев белками и кодирующими их генами;

3) по данным литературы и баз данных dbSNP, SNPinfo и SNPnexus следует выбрать полиморфизмы-кандидаты (вариабельные сайты кандидатных генов) по следующему алгоритму:

– локализация полиморфизмов в ответственных за планируемые к изучению звенья этиопатогенеза заболевания генах (генах-кандидатах);

– предполагаемая частота минорного аллеля по полиморфизмам в популяции не менее 5% по данным литературы, пилотных исследований, баз данных HarMap, 1000 Genomes или иных;

– предполагаемая по данным литературы или анализа *in silico* функциональная важность полиморфизмов (связь с функционально важными изменениями структуры или изменение экспрессии кодируемых генами-кандидатами РНК или белков);

– малое количество (не более трех), а в идеале отсутствие исследований о роли полиморфизмов в развитии изучаемой Вами патологии.

4) на основании частоты минорного аллеля в популяции и предполагаемой пенетрантности (способности проявляться в фенотипе и изменять риск) полиморфизмов-кандидатов следует рассчитать необходимую мощность исследования (величину уровня риска, которую можно будет определить в исследовании) и, соответственно, требуемый объем выборки. Это можно сделать в калькуляторе, находящемся в открытом доступе по ссылке: <http://clincalc.com/stats/samplesize.aspx>.

Этап 2. Получение биоматериала, выделение ДНК и генотипирование

1) Как правило, в качестве биоматериала в кандидатных генетико-эпидемиологических исследованиях используется периферическая венозная кровь, а в случае невозможности ее получения – буккальные соскобы. Выделение ДНК возможно проводить либо классическим фенол-хлороформным методом, оптимальным по соотношению цена/качество, но довольно трудоемким, либо используя коммерческие наборы, позволяющие значительно повысить скорость выделения. Используя на практике целый ряд методов выделения ДНК, авторы не считают необходимым рекомендовать какой-либо конкретный, поскольку они все обладают достаточно высокой эффективностью и в целом пригодны для выполнения кандидатных генетико-эпидемиологических исследований.

2) Хранение ДНК, как правило, осуществляется при температуре от слабopоложительных температур (+4°C) до низких (-20 или -80°C). Повторные циклы заморозки и оттаивания губительно действуют на структуру ДНК, поэтому рекомендуется использовать раствор ДНК сразу же после разморозки. Если планируется проведение генотипирования по нескольким кандидатным генам в разные отрезки времени, целесообразно приготовить несколько аликвот раствора ДНК небольшого объема, достаточного для их использования в течение одного

дня. Сроки и температурный режим хранения зависят от длительности сбора материала (частота встречаемости патологии в анализируемой популяции, планируемый объем выборки и другие сопутствующие факторы), планирования использования собранного материала в других научных проектах, условий финансирования научного исследования и возможности осуществления длительного ответственного хранения. При планировании завершения молекулярно-генетического тестирования в течение ближайших шести месяцев допускается хранение выделенной (после проверки чистоты выделения на наличие белковых и химических примесей) при температуре +4°C в пробирках с плотно подогнанными крышками. Предполагаемая длительная архивация требует условий хранения при низких температурах.

3) Генотипирование также может осуществляться посредством ряда методов, обладающих разной степенью производительности. Как правило, выбор технологии генотипирования зависит от имеющегося в наличии оборудования. В условиях дефицита ресурсов обычно используются технологии первого (аллель-специфичная полимеразная цепная реакция (ПЦР) или ПЦР-анализ полиморфизма длины рестрикторных фрагментов с детекцией результата путем электрофореза в агарозном геле) или второго (аллель-специфичная ПЦР с флуоресцентной детекцией результата в режиме реального времени) поколения. При доступности более производительных методов генотипирования (к примеру, на основе биочипов), естественно, стоит делать выбор в их пользу.

Этап 3. Статистический анализ и представление результатов

1) Для статистического анализа кандидатных генетико-эпидемиологических исследований авторы рекомендуют программу SNPStats, которая находится в открытом доступе по ссылке: <http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats>. Преимуществами данной программы является то, что она позволяет:

– сравнивать группы по пяти возможным моделям наследования (кодминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и лог-аддитивной). Каждая из этих моделей отражает различные варианты сравнения генотипов: отдельные сравнения гетерозиготного и вариант-ного гомозиготного с референтным гомозиготным (кодминантная), объединенное сравнение

гетерозиготного и вариантного гомозиготного с референтным гомозиготным (доминантная), объединенное сравнение гетерозиготного и референтного гомозиготного с вариантным гомозиготным (рецессивная), объединенное сравнение двух гомозиготных генотипов с гетерозиготным (сверхдоминантная) и отдельные сравнения одного и двух вариантных аллелей с референтным (лог-аддитивная). Биологический смысл каждой из этих моделей наследования заключается в том, что при доминантной модели предполагается, что для изменения риска достаточно хотя бы одного вариантного аллеля, при рецессивной для этого требуются оба вариантных аллеля, при сверхдоминантной предполагается, что присутствие обоих аллелей изменяет риск в сравнении с двумя референтными или двумя вариантными, при кодоминантной – что каждый генотип может изменять риск независимо от остальных (неаддитивно), а при лог-аддитивной – что каждый вариантный аллель изменяет риск в аддитивной манере (т.е. что два вариантных аллеля увеличивают риск в два раза в сравнении с одним). Наиболее вероятная для каждого конкретного генного полиморфизма модель наследования имеет наименьшее значение информационного критерия Акаике, также вычисляемого данной программой;

– вносить поправки на воздействие сопутствующих факторов (confounders): безусловно необходимых (пол, возраст) и модифицируемых (клиникопатологических, этнографических, социально-бытовых, климатических, поведенческих и других), с большой вероятностью оказывающих влияние на патологический процесс вне зависимости от генома индивидуума;

– рассчитывать равновесие Харди-Вайнберга, отражающее частотное распределение аллелей в изучаемой популяции и необходимое для контроля качества генотипирования (значение менее 0,05 для контрольной группы асимптоматичных субъектов свидетельствует о неудовлетворительном качестве);

– рассчитывать модификаторы риска как для отдельных генных полиморфизмов, так и для их сочетаний (гаплотипов).

2) Поскольку кандидатные генетико-эпидемиологические исследования практически всегда характеризуются большим количеством сравнений, требуется оптимальный метод внесения поправки на множественные сравнения для расчета вероятности отвергнуть верную нулевую гипотезу p (p -значения). Авторы рекомендуют использовать для этой цели среднюю долю ложных отклонений гипотез (false discovery rate), которая рассчитывает скорректированные

Таблица 1. Пример представления результатов кандидатного генетико-эпидемиологического исследования. Статистически значимые различия между выборками выделены жирным шрифтом.

Table 1. Results of the genetic association study performed using candidate approach. Statistically significant differences are marked bold.

Модель наследования Model of inheritance	Генотип Genotype	Без заболевания Without disease	С заболеванием With disease	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)	p value	ИКА AIC	PXB HWE
IL1B rs1143634							
Кодоминантная Codominant	G/G	154 (51,3%)	82 (67,8%)	1,00	0,0029	472,5	0,89
	G/A	123 (41%)	28 (23,1%)	0,43 (0,26-0,72)			
	A/A	23 (7,7%)	11 (9,1%)	0,97 (0,43-2,18)			
Доминантная Dominant	G/G	154 (51,3%)	82 (67,8%)	1,00	0,0036	473,8	
	G/A-A/A	146 (48,7%)	39 (32,2%)	0,51 (0,32-0,81)			
Рецессивная Recessive	G/G-G/A	277 (92,3%)	110 (90,9%)	1,00	0,52	481,8	
	A/A	23 (7,7%)	11 (9,1%)	1,30 (0,59-2,88)			
Сверхдоминантная Overdominant	G/G-A/A	177 (59%)	93 (76,9%)	1,00	0,0016	470,6	
	G/A	123 (41%)	28 (23,1%)	0,43 (0,26-0,71)			
Лог-аддитивная Log-additive	---	---	---	0,70 (0,48-1,00)	0,046	478,2	
IL6 rs1554606							
Кодоминантная Codominant	G/G	92 (30,7%)	31 (25,4%)	1,00	0,31	483	0,99
	G/T	149 (49,7%)	62 (50,8%)	1,38 (0,82-2,33)			
	T/T	59 (19,7%)	29 (23,8%)	1,57 (0,84-2,95)			
Доминантная Dominant	G/G	92 (30,7%)	31 (25,4%)	1,00	0,15	481,2	
	G/T-T/T	208 (69,3%)	91 (74,6%)	1,44 (0,87-2,36)			
Рецессивная Recessive	G/G-G/T	241 (80,3%)	93 (76,2%)	1,00	0,36	482,5	
	T/T	59 (19,7%)	29 (23,8%)	1,28 (0,76-2,17)			
Сверхдоминантная Overdominant	G/G-T/T	151 (50,3%)	60 (49,2%)	1,00	0,58	483	
	G/T	149 (49,7%)	62 (50,8%)	1,13 (0,73-1,76)			
Лог-аддитивная Log-additive	---	---	---	1,26 (0,92-1,72)	0,14	481,2	

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ИКА – информационный критерий Акаике, PXB – равновесие Харди-Вайнберга

OR – odds ratio, CI – confidence interval, AIC – Akaike information criterion, HWE – Hardy-Weinberg equilibrium

с учетом поправки на множественные сравнения q-значения из изначальных p-значений, полученных при анализе в SNPStats. Калькулятор для расчета q-значений находится в открытом доступе по ссылке: <http://users.ox.ac.uk/~npike/fdr/> (файл с Excel-шаблоном FDR.xls в правом нижнем углу). Также можно использовать и другие калькуляторы (к примеру, <http://www.sdmproject.com/utilities/?show=FDR>).

3) Вследствие больших массивов данных результаты кандидатных генетико-эпидемиологических исследований, как правило, представляются в виде таблиц, как в клинических статьях. Пример оформления таблицы приведен в табл. 1. В табл. 1 p-значение представлено до его коррекции методом средней доли ложных отклонений гипотез. Скорректированное q-значение равно 0,0032, что также меньше 0,05 и, следовательно, является статистически значимым (таблица 2). Для расчета q-значений берется только p-значение по наиболее вероятной для каждого генного полиморфизма модели насле-

p-значение p value	q-значение q value
0,0016	0,0032
0,14	0,14

дования (с наименьшим информационным критерием Акаике).

4) Кроме того, в таблицах необходимо максимально подробно представлять характеристики выборки и описывать все проанализированные генные полиморфизмы. Если выборка может быть описана в произвольной форме, то для генных полиморфизмов авторы рекомендуют в обязательном порядке указывать следующие характеристики: референтный (универсальный) номер полиморфизма (rs number), нуклеотидную замену и функциональное последствие (аминокислотную замену или присутствие в некодирующих регионах), хромосомную позицию и нуклеотидную последовательность праймеров для ПЦР. Пример подобного описания приведен в таблице 3.

Таблица 2. Представление скорректированных p-значений после поправки на множественные сравнения при помощи средней доли ложных отклонений гипотез (q-значений) из таблицы 1.

Table 2. False discovery rate-corrected p values (q values) from Table 1.

Полиморфизм Polymorphism	Нуклеотидная замена Nucleotide substitution	Хромосомная позиция Chromosomal position	Аминокислотная замена Amino acid substitution	5'-3' (F) и 3'-5' (R)-праймеры для полимеразной цепной реакции Forward 5'-3' and reverse 3'-5' polymerase chain reaction primers
Ген <i>IL1B</i> <i>IL1B</i> gene				
rs1143634	G>A	113590390	Phe105Phe	F: cataagcctcgttatcccatgtgtc R: aagaagataggttctgaatgtgga
Ген <i>IL6</i> <i>IL6</i> gene				
rs1554606	T>G	22768707	Интронный intronic	F: ttagtcatcctgggaaaggctactc R: caggccttttccctctctggctgc
rs1800796	G>C	22766246	5'-upstream	F: atggccaggcagttctacaacagcc R: ctcacaggagagcagaacacaga
rs2069827	G>T	22765456	5'-upstream	F: gcccaacagaggtcactgtttatc R: atctgaagagatctctcttagca

Таблица 3. Характеристики изученных генных полиморфизмов

Table 3. Features of the tested gene polymorphisms

Ключевые аспекты исследования: взгляд рецензента

Стоит отметить, что при оценке кандидатных генетико-эпидемиологических исследований, помимо общих для научных статей аспектов, рецензенты в основном обращают внимание на:

- 1) объем выборки и мощность исследования (реально ли с заявленным объемом выборки получить статистически и биологически значимые результаты);
- 2) выбранные звенья развития изучаемой патологии (будет ли их изучение иметь научную новизну и значимость);
- 3) алгоритм выбора генных полиморфизмов для анализа (почему были выбраны именно эти,

а не какие-то иные генные полиморфизмы);

4) полноту описания характеристик набранной выборки (достаточно ли их для оценки всех сопутствующих факторов, которые могли бы повлиять на результаты исследования);

5) качество проведенного статистического анализа и представление результатов.

В заключение стоит отметить, что, несмотря на то, что кандидатные генетико-эпидемиологические исследования имеют значительные недостатки и зачастую малоказательны сами по себе, они тем не менее могут быть успешно использованы для верификации результатов полногеномных генетико-эпидемиологических исследований и патофизиологических гипотез.

Литература / References:

1. Ponasenko AV, Khutornaya MV, Kutikhin AG, Rutkovskaya NV, Tsepokina AV, Kondyukova NV, Yuzhalin AE, Barbarash LS. A Genomics-Based Model for Prediction of Severe Bioprosthetic Mitral Valve Calcification. *Int J Mol Sci.* 2016;17 (9). pii: E1385.
2. Kutikhin AG, Ponasenko AV, Khutornaya MV, Yuzhalin AE, Zhidkova II, Salakhov RR, Golovkin AS, Barbarash OL, Barbarash LS. Association of TLR and TREM-1 gene polymorphisms with atherosclerosis severity in a Russian population. *Meta Gene.* 2016; 9: 76-89.
3. Golovkin AS, Ponasenko AV, Yuzhalin AE, Salakhov RR, Khutornaya MV, Kutikhin AG, Rutkovskaya NV, Savostyanova YY, Barbarash LS. An association between single nucleotide polymorphisms within TLR and TREM-1 genes and infective endocarditis. *Cytokine.* 2015; 71 (1):16-21.
4. Golovkin AS, Ponasenko AV, Khutornaya MV, Kutikhin AG, Salakhov RR, Yuzhalin AE, Zhidkova II, Barbarash OL, Barbarash LS. Association of TLR and TREM-1 gene polymorphisms with risk of coronary artery disease in a Russian population. *Gene.* 2014; 550 (1): 101-109.
5. Kutikhin AG, Yuzhalin AE, Volkov AN, Zhivotovskiy AS, Brusina EB. Correlation between genetic polymorphisms within IL-1B and TLR4 genes and cancer risk in a Russian population: a case-control study. *Tumour Biol.* 2014; 35 (5): 4821-4830.

Сведения об авторах

Кутихин Антон Геннадьевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия.
Вклад в статью: написание статьи.

Южалин Арсений Евгеньевич, аспирант Оксфордского института радиационной онкологии, Оксфорд, Соединенное Королевство Великобритании и Северной Ирландии.
Вклад в статью: написание статьи.

Понасенко Анастасия Валериевна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия.
Вклад в статью: написание статьи.

Корреспонденцию адресовать:
Кутихин Антон Геннадьевич
650002, г. Кемерово, ул. Сосновый бульвар, 6
Тел.: +79609077067
E-mail: antonkutikhin@gmail.com

Authors

Dr. Anton G. Kutikhin, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory for Genomic Medicine, Division of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation.
Contribution: wrote the article.

Mr. Arseniy E. Yuzhalin, MSc (Res), PhD Student, Department of Oncology, Cancer Research UK and Medical Research Council Oxford Institute for Radiation Oncology, University of Oxford, Oxford, United Kingdom.
Contribution: wrote the article.

Dr. Anastasia V. Ponasenko, MD, PhD, Head of the Laboratory for Genomic Medicine, Division of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation.
Contribution: wrote the article.

Acknowledgements: There was no funding for this article.

Corresponding author:
Dr. Anton G. Kutikhin,
Sosnovy Boulevard 6, Kemerovo, 650002, Russian Federation
E-mail: antonkutikhin@gmail.com

Статья поступила: 23.05.17 г.

Принята в печать: 27.05.17 г.

DOI 10.23946/2500-0764-2017-2-2-83-92

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА НЕДИАГНОСТИРОВАННОГО МИОКАРДИТА

ИСАКОВ Л.К.¹, ТАРАСОВ Н.И.¹, СИНЬКОВА М.Н.¹, ВАХОВСКАЯ И.М.²¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия²ГБУЗ КО «Кемеровская городская клиническая больница № 11», г. Кемерово, Россия

CASE REPORT

FAVORABLE OUTCOME OF IMPROPERLY DIAGNOSED MYOCARDITIS

LEONID K. ISAKOV¹, NIKOLAY I. TARASOV¹, MARGARITA N. SIN'KOVA¹, INNA M. VAKHOVSKAYA²¹Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation²Kemerovo City Clinical Hospital №11 (4a, Vakhrusheva Street, Kemerovo, 650014), Russian Federation

Резюме

Приведен клинический пример благоприятного исхода острого миокардита с развитием выраженной сердечной недостаточности у пациента с ошибочно диагностированной дилатационной кардиомиопатией. На основании имеющихся на современном этапе развития медицинской науки сведений рассмотрены

причины неправильной диагностики, обсуждены возможности верификации правильного диагноза, лечебной тактики и перспективы улучшения диагностики и лечения таких пациентов.

Ключевые слова: острый миокардит, тяжелая сердечная недостаточность, дилатационная кардиомиопатия.

Abstract

Here we present the case of 47-year-old male patient with a favorable outcome of acute myocarditis/severe heart failure, which was first erroneously diagnosed with dilated cardiomyopathy. We examine the causes of

improper diagnosis, the possibilities to verify the correct diagnosis, treatment algorithm, and the prospects for improving the diagnosis and treatment of such patients.

Keywords: acute myocarditis, severe heart failure, dilated cardiomyopathy.

[◀ English](#)

Известно, что недавно возникшая сердечная недостаточность (СН) в 49,6% случаев имеет воспалительную природу [1]. Однако разнообразие клинических проявлений воспалительных заболеваний миокарда, необходимость морфологического подтверждения диагноза часто вызывают затруднения при верификации диагноза в практике врача-кардиолога. В качестве клинического примера не диагностированного миокардита с благоприятным исходом

заболевания приведем случай из собственной практики.

Пациент Ш., мужчина 1969 года рождения. Рос и развивался нормально, указывает на частые простудные заболевания в детстве, связывает с проживанием в неблагоприятной климатической зоне. В шестилетнем возрасте перенес туберкулез легких. Вредная привычка – курение с 20-летнего возраста. С 2010 года – подъёмы артериального давления (АД) до 150/100 мм рт.

ст., не обследовался, постоянно препараты не принимал. В апреле 2012 года стал беспокоить кашель с выделением умеренного количества стекловидной мокроты, повышение температуры до 37,5°C. 16.04.2012 г. обратился к участковому врачу-терапевту, назначена и выполнена рентгенография органов грудной клетки, выявлена левосторонняя верхнедолевая пневмония. Назначено лечение: отхаркивающая, противовоспалительная, десенсибилизирующая терапия, антибиотикотерапия (левофлоксацин 500 мг в сутки – 10 дней), физиолечение. На фоне лечения отметил уменьшение кашля, нормализовалась температура, однако стал отмечать слабость и одышку при физической нагрузке и пароксизмы ночной одышки. 27.04.2012 г. выполнена повторная рентгенография органов грудной клетки, отмечено уменьшение инфильтрации, однако выявлено обогащение легочного рисунка в базальных отделах. В последующем лечения не получал, сохранялась общая слабость, одышка при физической нагрузке (ФН) и её пароксизмы в ночное время, умеренные отеки ног вечером. 19.05.2016 г. выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки, отмечены явления венозного застоя II степени, а также расширение границ сердца, в связи с чем проведена эхокардиография (Эхо-КГ), на которой впервые выявлена дилатация полостей сердца (левое предсердие (ЛП) – 5,0 см, конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) – 6,8 см., КДР правого желудочка (КДР ПЖ) – 2,9 см., правое предсердие (ПП) в 4 – камерной проекции – 5,0 x 6,5 см.), снижение фракции выброса (ФВ) до 19% (определена методом дисков), относительная недостаточность атриовентрикулярных клапанов, признаки легочной гипертензии (систолическое давление в легочной артерии (ЛА) – 51 мм рт.ст., правосторонний гидроторакс. Госпитализирован в отделение Кемеровского кардиодиспансера. При поступлении – общее состояние расценено как тяжелое за счет синдрома сердечной недостаточности. При дообследовании – в общем анализе крови (ОАК), общем анализе мочи (ОАМ) – без патологических изменений, биохимический анализ крови (БАК) – умеренная гипербилирубинемия (общий билирубин 34,7 мкмоль/, прямой – 16,3 мкмоль/л), тропонин-T – отрицателен, МВ-фракция креатинфосфокиназы (КФК-МВ) – в пределах нормальных значений, умеренное (до 6 мг/л) повышение со-

держания С-реактивного белка (СРБ). Общий холестерин (ОХС) – 2,77 ммоль/л., холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) – 1,4 ммоль/л. На электрокардиограмме (ЭКГ) – ритм синусовый, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса (фиксировалась и ранее), повышение нагрузки на правое предсердие, дистрофические изменения и гипертрофия миокарда ЛЖ, возможные рубцовые изменения миокарда нижней стенки ЛЖ. При суточном мониторинге ЭКГ – ритм синусовый, преимущественно тахикардия, редкие одиночные полиморфные желудочковые экстрасистолы (всего 20), частые суправентрикулярные экстрасистолы, всего 1169, до 81 в час, 7 парных, 1 эпизод АВ-узловой тахикардии из 11 QRS. Выполнена коронароангиография – окклюзионно-стенотических изменений не выявлено.

В отделении, со слов пациента, состояние в целом даже ухудшилось – нарастала слабость, отмечено снижение веса, также отмечена выраженная гипотония после приема терапевтических доз базовых препаратов, потребовавшая в том числе инотропной поддержки. По результатам обследования консилиумом верифицирован диагноз дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), внесен в регистр пациентов на трансплантацию сердца. При выписке рекомендован прием пернидоприла 1,25 и тора-семида 2,5 мг.

В дальнейшем сохранялась склонность к гипотонии, общая слабость, одышка при физической нагрузке и в ночное время, дальнейшее снижение веса (к осени 2012 года – потеря веса 10 кг). Отеков нижних конечностей не отмечал.

06.2012 г. проведена однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда с ^{99m}Tc – технетрилом, отмечено резкое увеличение полости ЛЖ, выявлена зона нарушенного кровоснабжения всех отделов задней стенки и заднеперегородочной области ЛЖ (~ 18%).

19.06.2012 г., учитывая явления сердечной недостаточности, в стационарных условиях проведено введение 2,5 мг левосимендана, без первоначального болюса со скоростью 0,05мкг/кг/мин., без побочных эффектов. По Эхо-КГ после введения препарата – ЛП – 4,9 см., КДР ЛЖ – 6,6 см, ФВ (методом дисков) – 23%, отмечено снижение систолического давления в ЛА до 23 мм рт. ст.

Состояние пациента после введения препарата без динамики, сохранялась одышка при физической нагрузке и её пароксизмы в ночное

время. Отмечено уменьшение тенденции к гипотонии при приеме базовой терапии, что позволило назначить и титровать β -адреноблокаторы (метопролола сукцинат), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон с последующей заменой на эплеренон 25 мг), также назначен дигоксин 0,25 мг, триметазидин 60 мг.

28.08.2016 г. проведена Эхо-КГ, КДР ЛЖ – 6,9 см, ЛП – 5,2 см, ПЖ – 2,7 см., ПП – 5,3 x 6,5 см, ФВ – 26%, диффузная гипокинезия стенок ЛЖ, относительная недостаточность атриовентрикулярных клапанов. Отмечена легочная гипертензия – систолическое давление в ЛА 40 мм рт.ст.

По ЭКГ от 28.08.2012 г. – ритм синусовый, блокада передней ветви ЛНПГ, очаговые изменения миокарда переднебоковой стенки ЛЖ.

09.2012 г. при освидетельствовании в учреждении МСЭ установлена II группа инвалидности.

09.12.2012 г., учитывая сохранение явлений сердечной недостаточности, повторно введено 2,5 мг левосимендана, также с минимальной рекомендованной скоростью, без введения первоначального болюса, инфузия перенесена без побочных эффектов и дополнительной инотропной поддержки. После введения препарата выполнена Эхо-КГ, где вновь отмечено снижение давления в легочной артерии (до 23 мм рт.ст. и впервые констатировано умеренное улучшение сократительной способности миокарда (ФВ – 27%), при сохранении дилатации полостей сердца, относительной недостаточности предсердно-желудочковых клапанов.

К началу 2013 пациент отмечал общее улучшение самочувствия в виде уменьшения одышки, урежения приступов одышки по ночам, стабилизацию массы тела, нормализацию АД и даже эпизоды повышения АД до 150/90 мм рт.ст., что позволило отменить дигоксин, увеличить дозу ингибиторов АПФ, β -адреноблокаторов.

Тенденция к увеличению ФВ подтверждена при проведении Эхо-КГ 03.2013 г. ФВ – 30%, при суточном мониторинге ЭКГ отмечено уменьшение количества желудочковых экстрасистол до 24 в сутки, I градации по Лауну, уменьшилось и количество НЖЭС до 305 в сутки. Общий анализ мочи, крови, биохимическое исследование крови – без патологических изменений. В липидограмме отмечено увеличение общего холестерина до 5,7 ммоль/л, ХС-ЛПНП до 3,91 ммоль/л, назначены статины.

В течение весны и лета пациент отмечал дальнейшее улучшение самочувствия в виде уменьшения симптомов сердечной недостаточности, лекарственные препараты стал принимать нерегулярно.

06.09.2013 г. при проведении Эхо-КГ отмечено дальнейшее возрастание ФВ (до 44%), при сохранении дилатации полостей сердца, хотя выраженность дилатации обоих предсердий несколько уменьшилась (КДР ЛЖ – 6,7 см., ПЖ – 2,7 см., ЛП – 4,3 см, ПП – 4,1 x 5,5 см), уменьшилась и выраженность регургитации на атриовентрикулярных клапанах до I ст., не отмечено легочной гипертензии (систолическое давление в ЛА – 21 мм рт. ст.).

09.09.2013 г. – переосвидетельствование в учреждении МСЭ, установлена уже третья группа инвалидности.

В последующем у пациента сохраняется лишь одышка при быстрой ходьбе и нечастые подъемы АД до 160/90 мм рт. ст. на фоне нерегулярного приема препаратов.

08.2014 г., по результатам Эхо-КГ отмечено уменьшение размеров камер сердца с нормализацией размеров ЛП и ПЖ (КДР ЛЖ – 5,8 см, ПЖ – 1,8 см, ЛП – 3,8 см, ПП – 4,0 x 4,2 см), ФВ – 42%, снизилась степень регургитации до 0-I ст. (физиологическая), признаков легочной гипертензии не выявлено. Общий анализ мочи, крови, биохимическое исследование крови – без патологических изменений, общий холестерин – 5,2 ммоль/л, ХС-ЛПНП – 2,9 ммоль/л.

Обследование осенью 2015 года показало дальнейшее увеличение ФВ до 50% по результатам Эхо-КГ при сохранении умеренной дилатации ЛЖ и нормальных размеров остальных камер сердца (КДР ЛЖ – 5,8 см, ПЖ – 2,2 см, ЛП – 4,0 см, ПП – 3,7 x 4,2 см). Впервые отмечена невыраженная гипертрофия стенок ЛЖ (МЖП и ЗС по 1,2 см).

По УЗИ ОБП – диффузные изменения печени и поджелудочной железы. ОАК, ОАМ, б/х крови – без патологических особенностей, в липидограмме – вновь повышение общего холестерина до 6,4 ммоль/л и ХС – ЛПНП до 4,8 ммоль/л.

09.2015 г. при повторном освидетельствовании в учреждении МСЭ инвалидность не установлена.

12.2016 г. проведена Эхо-КГ: ФВ – 51%, КДР ЛЖ – 5,7 см, ПЖ – 2,2 см, ЛП – 4,2 см, ПП не увеличено. Динамики показателей в сравнении с предыдущим исследованием не отмечено.

В настоящее время жалобы на незначительную одышку при выраженной физической активности, нечастые подъемы АД до 160/90, продолжает профессиональную трудовую деятельность (инженерно-технический персонал),

лекарственные препараты принимает нерегулярно.

Для наглядности изменение ФВ и размеров полостей сердца представлены в виде графиков на рисунках 1 и 2.

Рисунок 1. Динамика роста фракции выброса левого желудочка

Figure 1. Annual measurements of left ventricular ejection fraction

Фракция выброса, %

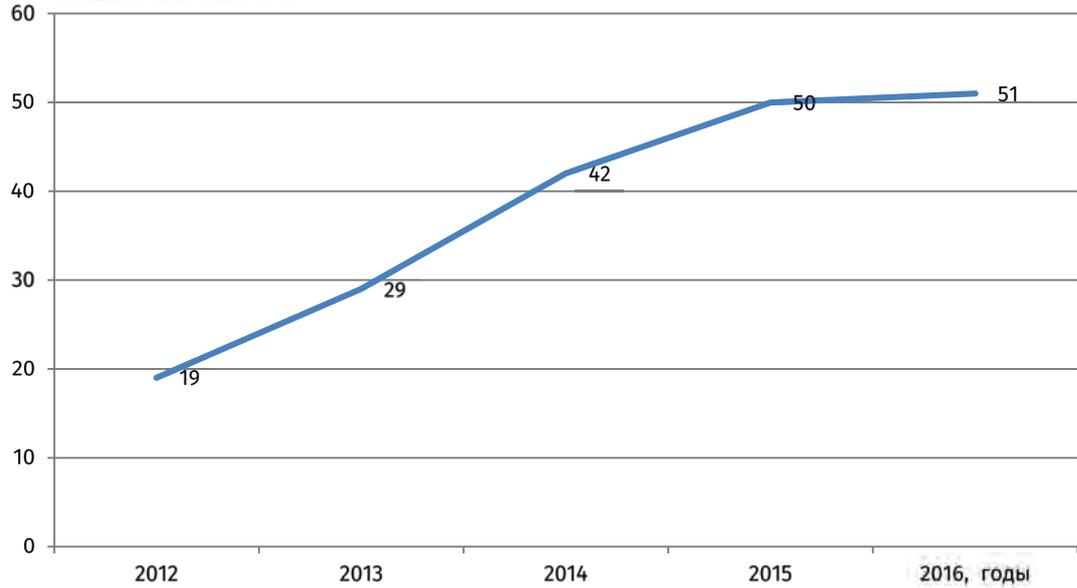
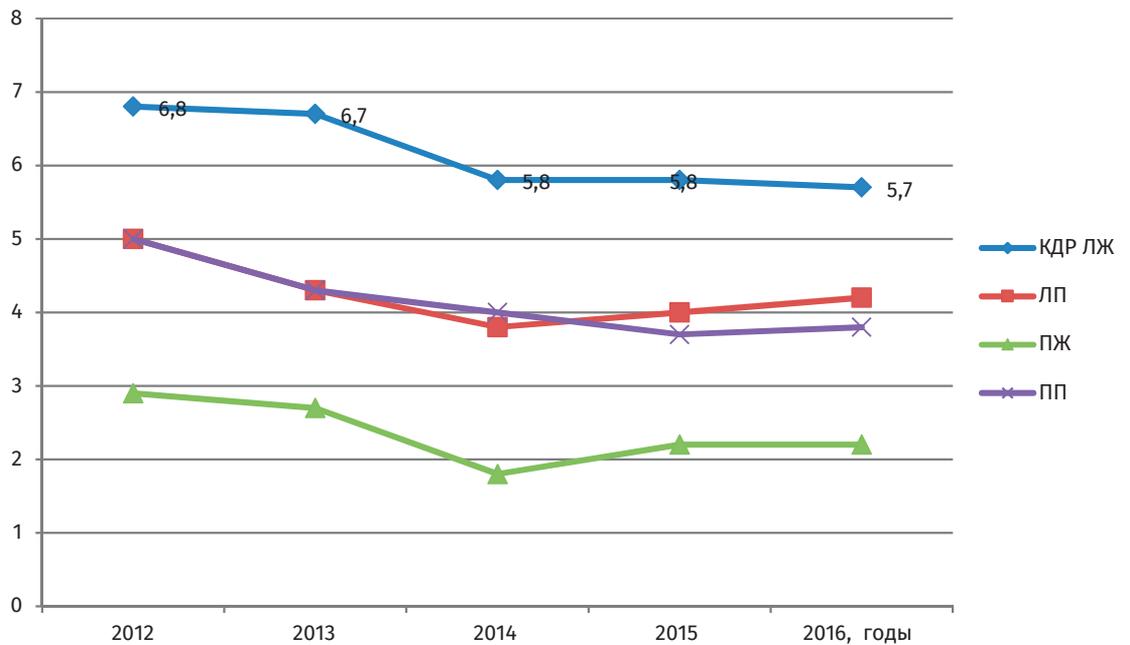


Рисунок 2. Динамика изменений размеров камер сердца (для правого предсердия – поперечный размер в четырехкамерной проекции)

Figure 2. Annual measurements of heart chamber size



Итак, перед нами пациент с остро развившейся сердечной недостаточностью в анамнезе, с верифицированным крайне неблагоприятным прогнозом, внесенный в лист ожидания трансплантации сердца и с достаточно благоприятным исходом заболевания по результатам последующего наблюдения. В настоящее время

мы можем сделать вполне уверенный вывод о том, что в 2012 году пациент перенес острый миокардит с последующим выздоровлением. Пациент, которого мы впервые увидели в тяжелом состоянии, практически «приговоренный» к пересадке сердца, в настоящее время ведет полноценный образ жизни.

Попытаемся ответить на следующие вопросы, возникающие при ретроспективном анализе истории болезни данного пациента:

Что позволило нам ретроспективно поставить пациенту диагноз – миокардит?

Какие причины привели к несвоевременной диагностике заболевания?

Как бы повлияла правильная диагностика заболевания на прогноз?

Прежде всего, остановимся на самом определении заболевания. По определению Всемирной организации здравоохранения (1995), миокардит рассматривается как воспалительное заболевание миокарда, которое диагностируется по гистологическим, иммунологическим и иммуногистохимическим критериям [2]. В ранее широко используемой классификации Н.Р. Палеева миокардит определялся как поражение сердечной мышцы преимущественно воспалительного характера, обусловленное непосредственным или опосредованным через иммунные механизмы воздействием инфекции, паразитарной или протозойной инвазии, химических или физических факторов, а также поражение, возникающее при аллергических и аутоиммунных заболеваниях [3]. То есть, если раньше в определении заболевания указывались его этиопатогенетические механизмы, то в настоящее время акцент смещен на визуализацию патологических изменений в миокарде, чем подчеркивается необходимость морфологического подтверждения диагноза [4].

Одной из трудностей, ожидающих практического врача при диагностике миокардита, является отсутствие чёткой, удобной в практическом применении и общепринятой его классификации. В клинических рекомендациях по диагностике и лечению миокардитов, утвержденных на заседании Российского медицинского научного общества терапевтов 12 ноября 2014 года, приводится наиболее широко используемая (и, следовательно, приоритетная) клинико-морфологическая классификация миокардитов, изначально предложенная Lieberman и в дальнейшем дополненная различными экспертами. Предлагается шесть вариантов миокардитов (фульминантный миокардит, острый миокардит, хронический активный миокардит, хронический персистирующий миокардит, гигантоклеточный миокардит, эозинофильный миокардит), различных, как это следует из определения, по клиническому течению и гистологическим находкам при исследовании биопсионного материала. Затем также

приводится и этиологическая классификация заболевания, в которой выделяются инфекционные и неинфекционные факторы. К инфекционным факторам авторы относят вирусные, бактериальные миокардиты, а также миокардиты, вызванные грибами, гельминтами, простейшими, риккетсиями и спирохетами, к неинфекционным – миокардиты при болезнях соединительной ткани, при системных заболеваниях, миокардиты, вызванные гиперчувствительностью к некоторым препаратам, применением кардиотоксических средств и различных ядов, а также миокардит на фоне тиреотоксикоза, курсов лучевой терапии, ионизирующего облучения [5]. По сути, предложенная этиологическая классификация является несколько видоизмененной классификацией миокардитов по Н.Р.Палееву (2009 г.) по их этиологической характеристике и патогенетическим вариантам [6]. Вышеупомянутая классификация также включает деление миокардитов в соответствии с патогенетическими фазами заболеваниями (инфекционно-токсическая, аутоиммунная, дистрофическая, миокардиосклеротическая), морфологическими характеристиками (альтеративный (дистрофически-некробиотический) миокардит, экссудативно-пролиферативный (интерстициальный) миокардит), распространенностью воспалительных изменений (очаговый, диффузный), по течению (острый миокардит, abortивный миокардит, рецидивирующий миокардит, латентно текущий миокардит, хронический миокардит), степени тяжести (легкая, средняя, тяжёлая) и клиническим вариантам (псевдокоронарный, декомпенсационный, псевдоклапанный, аритмический, тромбоземболический, смешанный, малосимптомный). Интересно, что предложенная клиническая классификация неоднократно (хотя и незначительно) изменялась в течение относительно короткого промежутка времени (1981 г., 1992 г., 1997 г., 2002 г., 2007 г., 2009 г.), что хорошо заметно при изучении отечественных публикаций, посвященных этому вопросу.

Международная классификация болезней (МКБ-10) позволяет присвоить код только острому миокардиту (I.40), так как рубрика «хронический миокардит» отсутствует. В случае известной причины заболевания (инфекционной или аутоиммунной) для классификации миокардитов можно воспользоваться кодами 141.1; 141.0; 141.2; 148.8 [7].

Отсутствие единого подхода к классификации миокардита свидетельствует, прежде все-

го, о разнообразии клинической картины, вовлеченности различных патогенетических механизмов в развитие повреждения миокарда и, самое главное, – отсутствии четких диагностических критериев постановки диагноза. Все же стоит еще раз указать на необходимость морфологического подтверждения диагноза, исходя из современного определения миокардита как нозологической единицы.

В приведенном случае диагноз миокардита поставлен ретроспективно, прежде всего, на основании выраженного регресса сердечной недостаточности, уменьшения размеров камер сердца и увеличения ФВ, чего никогда не наблюдается при ДКМП, в основе которой лежит фиброз миокарда.

Другим признаком воспалительного характера заболевания является прямая связь с недавно перенесенной инфекцией. Однако, учитывая достаточно агрессивную комбинированную лекарственную терапию, назначенную пациенту для лечения пневмонии, можно думать и о лекарственно-индуцированном миокардите. В соответствии с классификацией Н.Р. Палеева можно достоверно оценить лишь остроту течения заболевания, его тяжесть, клинический вариант течения (острый, тяжелой степени, декомпенсационный миокардит). Что касается клинико-морфологической классификации, то мы можем только предположить острый миокардит, учитывая особенности дебюта заболевания и дилатацию камер сердца, однако без результатов морфологического исследования миокарда это только предположение.

Какие ещё клинические особенности течения заболевания (кроме связи с перенесенной инфекцией) и диагностические методы могли бы помочь лечащему врачу в постановке правильного диагноза?

Известно, что клиническая картина заболевания весьма неспецифична. Типичным клиническим проявлением миокардита, по мнению большинства авторов, служит левожелудочковая СН, которая встречается у 40–69% пациентов [8,9]. Поэтому само по себе манифестирование заболевания с развития сердечной недостаточности является фактором обязательного включения миокардита в дифференциальный диагноз.

Из инструментальных находок в пользу миокардита у пациента можно отнести, во-первых, изменения по ЭКГ – инфарктоподобные («руб-

цовые») изменения нижней стенки ЛЖ с формированием в дальнейшем отрицательного зубца Т в передней группе отведений и аритмии, выявленные при СМ – ЭКГ. Известно, что инфарктоподобные изменения ЭКГ встречаются у трети пациентов с миокардитом [9], а нарушения ритма регистрируются у 18% больных с воспалительными заболеваниями миокарда [10]. Во-вторых, повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) – наиболее информативного маркера острого воспаления – часто встречается у пациентов, достигая наиболее высоких уровней при фульминантном миокардите [11].

На наш взгляд, одним из факторов преждевременной «остановки» диагностического поиска явилось отсутствие каких-либо «воспалительных» изменений в общем анализе крови и нормальные значения тропонина Т и кардиоспецифических ферментов. В связи с этим не стоит забывать о том, что увеличение СОЭ и лейкоцитоз крайне редко встречаются у больных с миокардитом [12], а чувствительность метода определения активности МВ-КФК в диагностике повреждений миокарда при воспалительных заболеваниях сердца не превышает 6%, тропонина – 34% [13,14]. Таким образом, нормальный уровень тропонина или креатинкиназы МВ не исключает диагноз миокардита.

Какие еще методы могли бы помочь в правильной постановке диагноза?

Циркулирующие антимиокардиальные антитела, выявляемые у 12-75% больных с миокардитом, не являются патогномоничным признаком заболевания и могут встречаться у пациентов и у практически здоровых лиц [15]. Традиционные серологические и микробиологические методы в настоящее время актуальны только для диагностики невирусных миокардитов. Использование этих методов для диагностики вирусной природы заболевания имеет низкую чувствительность и специфичность [16].

Для выявления воспалительных изменений в миокарде в настоящее время используются лучевые и радионуклидные методы диагностики. Среди радионуклидных методов наибольшее распространение получила скintiграфия миокарда с ^{67}Ga -изотопом, обладающим свойством накопления в очагах неспецифического воспалительного процесса. Однако относительно высокая чувствительность (87%) и отрицательная предсказательная ценность (98%) сочетается с низкой специфичностью метода

(36%) [17]. Также в последние годы активно используется сцинтиграфия миокарда с мечеными ^{99m}Tc аутолейкоцитами [18]. Наибольшей чувствительностью (83%) и специфичностью (78%) для выявления одного из видов миокардита – гранулематозного миокардита (саркоидоза сердца) обладает позитронно-эмиссионная томография миокарда с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, признанная в настоящее время основным неинвазивным методом ранней диагностики данной патологии [19].

В рассматриваемом случае проведение сцинтиграфии миокарда ^{99m}Tc – технетрилом, применяемым для выявления очагов гипоперфузии миокарда [20] скорее усложнило диагностический поиск, так как выявленная при исследовании зона нарушенного кровоснабжения задней стенки и заднеперегородочной области ЛЖ (возможно, связанная с неоднородностью выраженности воспалительного процесса в миокарде) в сочетании с инфарктоподобными изменениями в нижней группе отведений по ЭКГ позволила думать о возможном ишемическом повреждении миокарда, хотя при проведении коронароангиографии и не было выявлено окклюзионно-стенотических изменений коронарных артерий.

Наиболее информативным неинвазивным методом диагностики воспалительных заболеваний миокарда в настоящее время признана магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца [21]. При этом основное значение в диагностике имеет МРТ с контрастным усилением веществами, содержащими гадолиний. Известно, что нормальный миокард достаточно быстро накапливает этот металл и быстро его выводит. Необратимые процессы в миокарде, такие как некроз кардиомиоцитов и фиброз, приводят к отсутствию выведения контрастного вещества в отсроченную фазу исследования при проведении МРТ через 15-20 минут после его введения. Обратимые же изменения в миокарде, наоборот, приводят к увеличению накопления вещества в связи увеличением кровенаполнения сосудистого русла и усилением проницаемости сосудистой стенки в условиях воспаления. Эти два феномена являются патофизиологическим обоснованием для проведения МРТ методами позднего контрастного усиления (late gadolinium enhancement, LGE) и раннего контрастного усиления (early gadolinium enhancement, EGE).

При проведении дифференциального диагноза между миокардитом и ишемической бо-

лезнью сердца при проведении МРТ методом позднего контрастного усиления наибольшее значение имеет локализация выявленных изменений – повреждение миокарда при воспалительных заболеваниях располагается чаще субэпикардially, при этом топография зон патологической задержки контрастного вещества и областей кровоснабжения коронарных артерий не совпадает. Для выявления зоны воспалительного отека миокарда применяется МРТ с использованием T2-взвешенных изображений (T2-weighted imaging, T2-WI), регистрирующая усиление сигнала в зонах большего содержания жидкости. В соответствии с МРТ критериями (Lake Louise Consensus Criteria) диагноз воспалительного заболевания миокарда наиболее вероятен при наличии 2 из 3 критериев (LGE, EGE, T2-WI) [22].

«Золотым стандартом» диагностики миокардита в настоящее время является эндомикардиальная биопсия (ЭМБ). При выполнении ЭМБ квалифицированным персоналом ЭМБ крайне редко сопровождается развитием осложнений (1-2%) [23]. Для выбора оптимального места для биопсии можно использовать данные МРТ сердца [24]. Морфологическое исследование биоптата позволяет оценить тип воспалительного инфильтрата, а также наличие фиброза [25]. Большое значение в диагностической значимости ЭМБ имеет качество забора материала и методы последующего его анализа. Так, показана большая информативность ПЦР в сравнении с иммуногистобиохимическим методом в диагностике вирусного поражения миокарда [1]. Сердечная недостаточность длительностью менее 2 недель с нормальным или дилатированным ЛЖ и нарушением гемодинамики (при исключении других, прежде всего коронарогенных факторов развития сердечной недостаточности) является, по мнению российских экспертов, прямым показанием к проведению ЭМБ [4].

Итак, в описываемом случае причинами несвоевременной постановки диагноза, на наш взгляд, явилось отсутствие «классических» признаков воспаления и повреждения сердечной мышцы, возможно, чрезмерная «увлеченность» в выборе ДКМП как основного в диагностическом поиске (не следует забывать, что этот диагноз валиден после исключения всех других возможных причин развития сердечной недостаточности) и, как следствие, непроведение специфических визуализационных мето-

дов исследования и наиболее информативного, согласно современным представлениям о диагностике миокардита, диагностического вмешательства, а именно – ЭМБ, при технической возможности выполнения как МРТ с контрастным усилением и использованием T2 взвешенных изображений, так и собственно ЭМБ.

Однако насколько бы изменился прогноз для пациента даже при своевременной диагностике заболевания? Известно, что рекомендации по лечению воспалительных заболеваний миокарда представляют собой либо мнение экспертов, либо результаты неконтролируемых клинических исследований [3]. Всем пациентам с миокардитами показана стандартная терапия СН, для поддержания гемодинамики применяют негликозидные вазопрессорные препараты, при развитии брадиаритмий применяется временная электрокардиостимуляция, при жизнеопасных нарушениях ритма показана имплантация ЭКС и радиочастотная абляция в сочетании с антиаритмической терапией [26]. Таким образом, лечение пациента, включающее и повторную негликозидную инотропную стимуляцию, несмотря на неправильную диагностику, было вполне адекватным. Более того, применение нестероидных противовоспалительных препаратов, ранее назначавшихся большинству пациентов с воспалительными заболеваниями миокарда, способствует увеличению некроза кардиомиоцитов и выраженности воспалительных изменений [27]. И все же в настоящее время получены результаты исследований специфических терапевтических методов терапии, в основном – при различных гистологических вариантах миокардита. Так, иммуносупрессивная терапия показана всем пациентам с аллергическим, гранулематозным и гигантоклеточным миокардитом и наоборот – неэффективна при лимфоцитарном миокардите [28, 29, 30]. Описаны случаи успешного применения иммуноглобулинов G у больных с фульминантными миокардитами [31]. При верификации вирусного поражения миокарда возможно применение интерферона β , способству-

ющего улучшению фракции выброса, уменьшению вирусной нагрузки на миокард и снижению функционального класса сердечной недостаточности [32]. Поэтому своевременная постановка диагноза могла бы определить показания к современным специфическим методам лечения, пусть даже и не обладающим мощной доказательной базой основных препаратов, применяемых в лечении СН.

На наш взгляд, воспалительные заболевания миокарда являются одними из наиболее проблемных разделов современной кардиологии, особенно на фоне ошеломительных её успехов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний в целом. Отсутствие общепринятой и, главное, удобной в практическом применении классификации, разнообразие и, зачастую, стёртость клинической картины, необходимость применения высокотехнологических методов для верификации диагноза приводит к плохой диагностике заболевания в целом и, как следствие, недостатку (и малой доказательной базы) специфических методов лечения и профилактики. Изданный в 2013 году документ Европейского общества кардиологов, посвященный этой проблеме, озаглавлен «Современное состояние знаний по этиологии, диагностике, и лечению миокардитов» [33] и не является утвержденными согласительными рекомендациями. Рекомендации же Российского медицинского научного общества терапевтов во многом, особенно в разделе «лечение», повторяют вышеуказанный документ и также не имеют статуса национальных.

В целом хотелось бы отметить необходимость большей клинической настороженности практических врачей в диагностике воспалительных заболеваний миокарда, более широкого применения визуализационных и биопсийных методов исследования. Улучшение диагностики миокардита будет способствовать накоплению опыта и расширению доказательной базы различных специфических методов лечения, улучшению прогноза таких пациентов.

Литература / References:

1. Chimenti C, Frustaci A. Histopathology of myocarditis. *Diagn. Histopathol.* 2008; 8: 401–407.
2. Richardson P, McKenna W, Bristow M. et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation.* 1996; 5: 841–842.
3. Paleev NR, Paleev FN. Non-coronary myocardial disease and its classification. *Russian Journal of Cardiology.* 2009; 3: 5-9. Russian (Палеев Н.Р., Палеев Ф.Н. Некоронарогенные заболевания миокарда и их классификация // Рос. кардиолог. журн. 2009. № 3. С. 5–9.)
4. Moiseeva OM. Myocarditis: the basic principles of diagnosis and treatment. *Cardiology: the Journal for Continuing Education of Doctors.* 2016; 1(8): 50–64. Russian (Моисеева О.М. Миокардиты: основные принципы диагностики и лечения // Кардиология. Журн. для непре-

рывного образования врачей. 2016. № 1(8). С. 50-64.)

5. Diagnosis and treatment of myocarditis. Clinical recommendations. Approved at the Meetings of the Russian Medical Scientific Society of Physicians on November 12, 2014 and the Committee on Cardiology on 29.12. 2013. Available at: http://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskie_rekomendacii_Miokardity.pdf. Russian. (Диагностика и лечение миокардитов. Клинические рекомендации. Утв. на заседании Российского медицинского научного общества терапевтов 12 ноября 2014 г. и профильной комиссии по кардиологии 29 декабря 2013 г. http://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskie_rekomendacii_Miokardity.pdf)

6. Paleev NR, Paleev FN. Non-coronary diseases of the myocardium and their classification. Ros. J. Cardiol. 2009; 3: 5-9. Russian (Палеев Н.Р., Палеев Ф.Н. Некоронарогенные заболевания миокарда и их классификация // Рос. кардиол. журн. 2009. № 3. С. 5-9.)

7. Cardiology : National Guideline / ed. E.V. Shlyakhto - 2nd ed. Moscow : GEOTAR-Media, 2015. 800 p. Russian (Кардиология : национальное руководство / под ред. Е. В. Шляхто. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. 800 с.)

8. Okura Y, Dec GW, Hare JM. et al. A clinical and histopathologic comparison of cardiac sarcoidosis and idiopathic giant cell myocarditis. J. Am. Coll. Cardiol. 2003; 41(2): 322-329.

9. Angelini A, Crosato M, Boffa GM. et al. Active versus borderline myocarditis: clinicopathological correlates and prognostic implications. Heart. 2002; 3: 210-215.

10. Hufnagel G, Pankuweit S, Richter A. et al. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID). Herz. 2000; 3: 279-285.

11. Gupta S, Markham DW, Drazner MH, Mammen PPA. Fulminant myocarditis. Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. 2008; 11: 693-706.

12. Haddad F, Berry G, Doyle RL. Active Bacterial Myocarditis: A Case Report and Review of the Literature. J. Heart Lung Transplant. 2007; 7: 745-749.

13. Yoshikawa T, Baba A, Nagatomo Y. Autoimmune Mechanisms Underlying Dilated Cardiomyopathy. Circ. J. 2009; 4: 602-607.

14. Kaya Z, Katus HA, Rose NR. Cardiac troponins and autoimmunity: their role in the pathogenesis of myocarditis and of heart failure. Clin. Immunol. 2010; 1: 80-88.

15. Caforio ALP, Tona F, Bottaro S. Clinical implications of anti-heart autoantibodies in myocarditis and dilated cardio-myopathy. Autoimmunity. 2008; 1: 35-45.

16. Dennert R, Crijns HJ, Heymans S. Acute viral myocarditis. Eur. Heart J. 2008; 17: 2073-2082.

17. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging. J. Am. Coll. Cardiol. 2003; 7: 1318-1333.

18. Fadeev NP, Sukhov VYu, Khubulava GG, Deryugin MV, Bondaruk VV, Andozhskaya IV. The possibilities of scintigraphy with labeled autoleukocytes in the detection of inflammation and suppuration. Bulletin of Roentgenology and Radiology. 2002; 3: 45-50. Russian. (Фадеев Н.П., Сухов В.Ю., Хубулава Г.Г. и др. Возможности сцинтиграфии с мечеными аутолейкоцитами в обнаружении очагов воспаления и нагноения // Вестн. рентгенол. 2002. № 3. С. 45-50.)

19. Chapelon-Abrie C. Cardiac sarcoidosis. Curr. Opin. Pulm. Med. 2013; 5: 93-502.

20. Protodyakonova NV. Diagnosis of coronary heart disease using perfusion scintigraphy of the myocardium with ^{99m}Tc-technetrit. Abstract of PhD Thesis. Moscow, 1999. 24 p. Russian. (Протодьяконова Н.В. Диагностика ишемической болезни сердца с использованием перфузионной сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc-технетрилом : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 1999. 24 с.)

21. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance . J. Am. Coll. Cardiol. 2010; 23: 2614-2662.

22. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J. et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a JACC white paper. J. Am. Coll. Cardiol. 2009; 17: 1475-1487.

23. Hauck AJ, Kearney DL, Edwards WD. Evaluation of postmortem endomyocardial biopsy specimens from 38 patients with lymphocytic myocarditis: implications for role of sampling error. Mayo Clin. Proc. 1989; 10: 1235-1245.

24. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A. et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. Circulation. 2004; 10: 1250-1258.

25. Calabrese F, Angelini A, Carturan E, Thiene G. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: histomorphological diagnosis. Ernst Schering Res. Found Workshop. 2006; 4: 305-321.

26. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Eur. Heart J. 2015; 41: 2793-2867.

27. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. Eur. Heart J. 2009; 16: 1995-2002.

28. Meune C, Spaulding C, Mahe I, Lebon P, Bergmann JF. Risks versus benefits of NSAIDs including aspirin in myocarditis: a review of the evidence from animal studies. Drug Saf. 2003; 13: 975-981.

29. Kim JS, Judson MA, Donnino R. et al. Cardiac sarcoidosis. Am. Heart J. 2009; 1: 9-21.

30. Cooper LT, Hare JM, Tazelaar HD. et al. Usefulness of immunosuppression for giant cell myocarditis. Am. J. Cardiol. 2008; 11: 1535-1539.

31. Goland S, Czer LSC, Siegel RJ et al. Intravenous immunoglobulin treatment for acute fulminant inflammatory cardiomyopathy: Series of six patients and review of literature. Can. J. Cardiol. 2008; 7: 571-574.

32. Zimmermann O, Rodewald C, Radermacher M. et al. Interferon beta-1b therapy in chronic viral dilated cardiomyopathy-is there a role for specific therapy? J. Card. Fail. 2010; 4: 348-356.

33. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur. Heart J. 2013; 34: 2636-2648.

Сведения об авторах

Исаков Леонид Константинович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры подготовки врачей первичного звена здравоохранения, факультет последипломной подготовки специалистов, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: анализ медицинской документации, обзор литературы.

Тарасов Николай Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой подготовки врачей первичного звена здравоохранения, факультет последипломной подготовки специалистов, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: анализ медицинской документации, научное редактирование.

Синькова Маргарита Николаевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры подготовки врачей первичного звена здравоохранения, факультет последипломной подготовки специалистов, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: анализ медицинской документации, обзор литературы.

Ваховская Инна Михайловна, врач-кардиолог кардиологического отделения, ГБУЗ КО «Кемеровская городская клиническая больница № 11», г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: ведение пациента, анализ медицинской документации.

Корреспонденцию адресовать:

Исаков Леонид Константинович
650056, Кемерово, ул. Ворошилова 22а,
e-mail: isakovy@inbox.ru

Authors

Dr. Leonid K. Isakov, MD, PhD, Assistant Professor, Department for Education of General Practitioners, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: provided the medical care; wrote the article.

Prof. Nikolay I. Tarasov, MD, PhD, Professor, Head of the Department for Education of General Practitioners, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: provided the medical care; wrote the article.

Dr. Margarita N. Sin'kova, MD, PhD, Assistant Professor, Department for Education of General Practitioners, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: provided the medical care; wrote the article.

Dr. Inna M. Vakhovskaya, MD, Cardiologist, Cardiology Unit, Kemerovo City Clinical Hospital №11, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: provided the medical care.

Acknowledgements: There was no funding for this article.

Corresponding author:

Dr. Leonid K. Isakov,
Voroshilova Street 22a, Kemerovo, 650056,
Russian Federation
e-mail: isakovy@inbox.ru

Статья поступила: 18.03.17 г.

Принята в печать: 20.05.17 г.

DOI 10.23946/2500-0764-2017-2-2-93-99

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА С РАССЛОЕНИЕМ АОРТЫ I ТИПА ПО DEBAKEY С РАСПРОСТРАНЕНИЕМ НА ПОЧЕЧНЫЕ И ПОДВЗДОШНЫЕ АРТЕРИИ

КАЗАНЦЕВ А.Н., БУРКОВ Н.Н., АНУФРИЕВ А.И., ТАРАСОВ Р.С.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

CASE REPORT

DEBAKEY TYPE I AORTIC DISSECTION EXTENDING TO RENAL AND ILIAC ARTERIES IN A PATIENT WITH MECHANICAL PROSTHETIC AORTIC VALVE: AN ORIGINAL SURGICAL APPROACH

ANTON N. KAZANTSEV, NIKOLAY N. BURKOV, ALEXANDR I. ANOUFRIEV, ROMAN S. TARASOV

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

Резюме

Представлены результаты успешного хирургического лечения пациента с расслоением аорты I типа по DeBakey, представляющего особые сложности в выборе объема и этапности хирургической реконструкции. Данный клинический случай характеризовался дополнительными трудностями в связи с предшествующим протезированием аортального клапана механическим протезом, что сделало вопросы антикоагулянтной терапии крайне актуальными в аспекте соотношения риска дальнейшего расслоения и разрыва аорты с одной стороны, а также риска тромбоза протеза клапана с другой. Выбор в качестве первого этапа хирургической реконструкции бифуркационного аорто-бедренного протезирования

в сочетании с протезно-почечным бифуркационным шунтированием способствовал профилактике фатальных осложнений, связанных с разрывом аорты, а также снизил риск прогрессирования почечной дисфункции. Сделано заключение о том, что выбранный метод хирургической коррекции являлся нестандартным и характеризовался высоким техническим уровнем сложности. Его реализация позволила предотвратить фатальный исход заболевания и устранить ишемические осложнения у крайне сложного для курации пациента.

Ключевые слова: диссекция аорты I типа по DeBakey, диссекция почечных артерий, почечная недостаточность, протезирование инфраренального отдела аорты, квадрифуркация.

Abstract

Here we performed the successful treatment of a 72-year-old male patient with an implanted mechanical aortic valve who suffered from DeBakey type I aortic dissection involving renal and iliac arteries, a life-threatening emergency requiring rapid surgical intervention. This combination of thrombotic condition and bleeding-prone lesion significantly complicated anticoagulant therapy. To conduct the aortic

reconstruction, we carried out aortobifemoral bypass graft surgery combined with graft-birenal bypass surgery. Using this approach, we achieved a favorable outcome, prevented ischemic complications, and decreased the risk of renal dysfunction.

Keywords: DeBakey type I aortic dissection, mechanical heart valve, kidney failure, abdominal aorta replacement, aortobifemoral bypass graft surgery.

[◀ English](#)

Введение

Диссекция аорты – патология, сопровождающаяся высокой летальностью [1]. Наиболее частым этиологическим фактором данного заболевания является кистозная дегенерация меди, проявляющаяся в клинике атеросклерозом аорты, врожденными пороками (коарктация аорты, би- и одностворчатый аортальный клапан), синдромом Марфана. Выделяют следующие факторы, ассоциированные с повышенным риском расслоения аорты: артериальная гипертензия, сахарный диабет, системные васкулиты, беременность, ятрогенное воздействие, травмы, химические воздействия [2,3]. По данным литературы, средний возраст пациентов с диссекцией аорты составляет $62,4 \pm 13$ лет [4], что свидетельствует о высокой медико-социальной значимости данной проблемы. В России ежегодно диссекция аорты диагностируется у 5-10 человек на 1 млн [5], тогда как по данным зарубежных авторов – от 5,9-10,4 случаев на 100 тысяч населения [6].

При острой диссекции аорты без хирургического лечения в течение недели умирает до 94% пациентов, а в течение первых 48 часов – 1%/1час. [7] Чаще всего смерть наступает из-за разрыва аневризмы от кровотечения в плевральную полость или в полость перикарда и ведет к тампонаде сердца, что выявляется в 65% случаев [8,9]. Пятилетняя выживаемость у пациентов, перенесших острый период, составляет 10-15% [10]. Хирургическая реконструкция аорты и ее ветвей является оптимальным способом лечения пациентов с расслоением аорты, существенно увеличивающим выживаемость пациентов в госпитальном и отдаленном периоде наблюдения. Госпитальная летальность данной группы больных при хирургическом лечении снижается до 15-17% [11,12].

Наиболее удобной и часто применяемой классификацией расслоения аорты является классификация по DeBakey. Она включает в себя следующие типы: I тип – диссекция начинается на уровне восходящей аорты, вовлекает в процесс, как минимум, дугу аорты, и в типичных случаях распространяется на нисходящие отделы; II тип – диссекция ограничивается уровнем восходящей аорты; IIIA тип – диссекция распространяется на грудной отдел нисходящей аорты; IIIB тип – диссекция распространяется ниже уровня диафрагмы [13].

Диссекция аорты I типа характеризуется большой протяженностью патологическо-

го процесса с нарушением кровотока по одному или нескольким артериальным бассейнам (коронарное русло, брахиоцефальные артерии, висцеральные ветви, артерии нижних конечностей), что в свою очередь нередко приводит к мальперфузии внутренних органов и может требовать реализации нескольких этапов реконструктивного вмешательства, одномоментных или поэтапных. Последовательность и объем хирургической реконструкции определяется с учетом ведущего симптомокомплекса, выраженности ишемии и профилактики наибольшего риска осложнений.

Представляем успешный случай поэтапного лечения пациента с диссекцией аорты I типа по DeBakey и распространением расслоения на почечные и подвздошные артерии в послеоперационном периоде после протезирования аортального клапана механическим протезом.

Клинический случай

Больной Р., 72 года, заболел остро 09.02.2016 г., появилась боль за грудиной, в левой нижней конечности.

Пациент был экстренно госпитализирован по месту жительства в связи с острой ишемией IIВ степени на фоне тромбоза общей подвздошной артерии (ОПА) и наружной подвздошной артерии (НПА) слева. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлена диссекция аорты, состояние после протезирования аортального клапана механическим протезом, функция протеза удовлетворительная, Р max 31 мм рт. ст., регургитация не выявлена.

Из анамнеза известно, что с 2013 г. диагностируется клиника сердечной недостаточности, нарушения ритма (пароксизмальная форма фибрилляции предсердий), по результатам ЭхоКГ выявлена недостаточность аортального клапана (АК) 4 степени и расширение восходящего отдела аорты до 6 см. В связи с этим, 19.06.2013 г. выполнено протезирование АК механическим протезом «Мединж-25» с последующим приемом оральное антикоагулянта (варфарин).

При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с ангиографией аорты определено: расслоение аорты, распространяющееся на все отделы (рисунок 1А, 1Б).

Расслоение проходит вблизи устья правой коронарной артерии (рисунок 2А), выявлено распространение диссекции на брахиоцефальные артерии (последние отходят от ложного просвета), дугу (рисунок 2Б). На уровне груд-

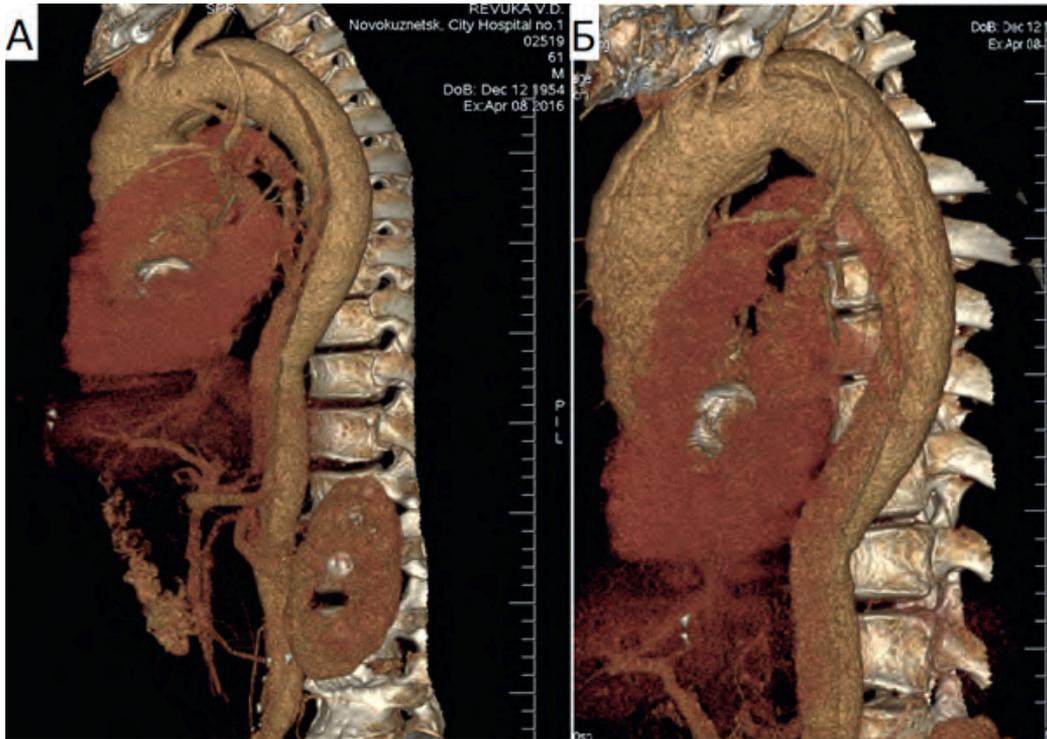


Рисунок 1. Мульти-спиральная компьютерная томография аорты, 3 D реконструкция. А, Б - Визуализация панаорты с ветвями. Признаки расслоения аорты, распространяющегося на все отделы.

Figure 1. Three-dimensional reconstruction after multislice computed tomography angiography of the aorta, DeBakey type I aortic dissection involving renal and iliac arteries. A) anterior view; B) posterior view.

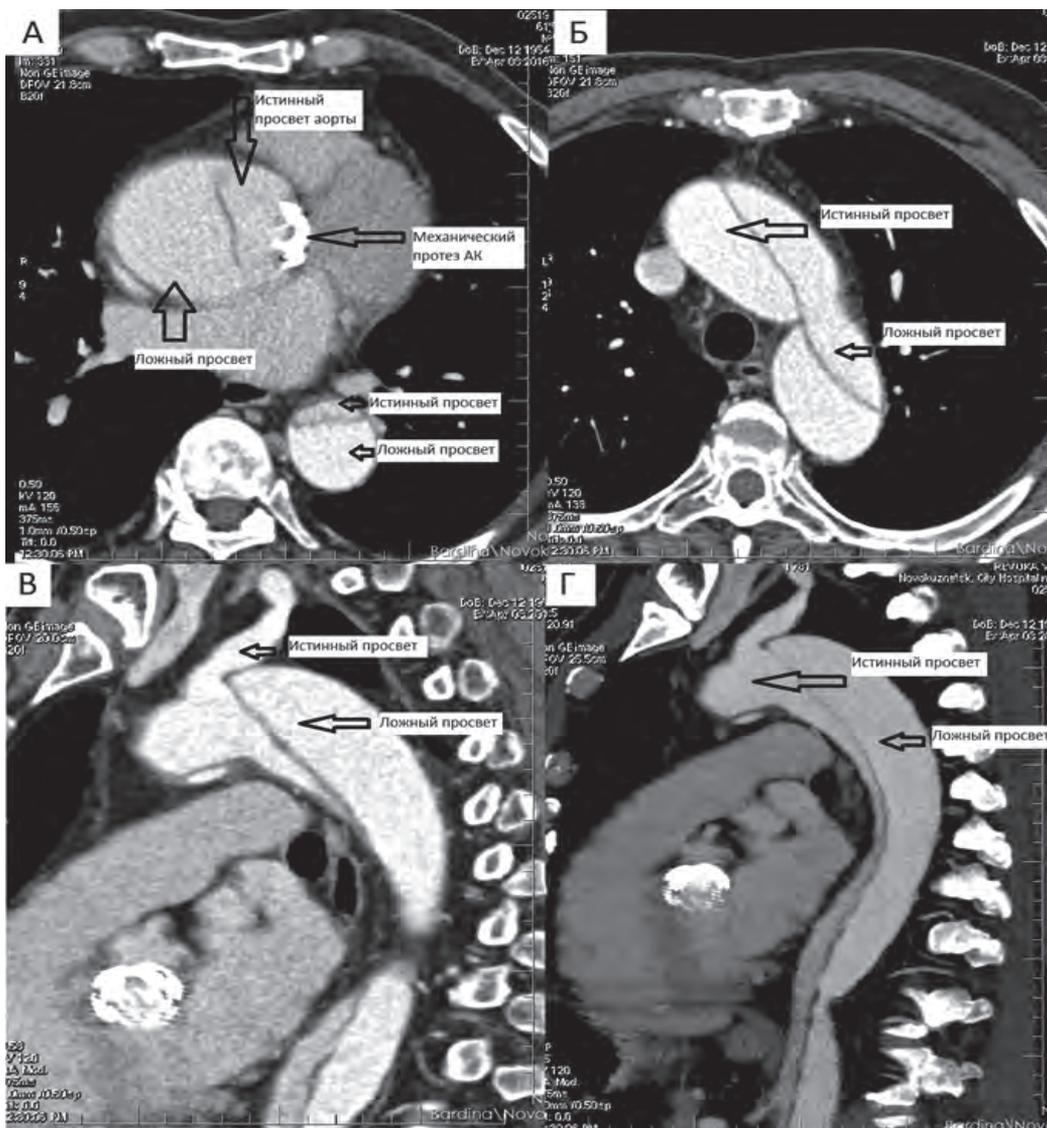
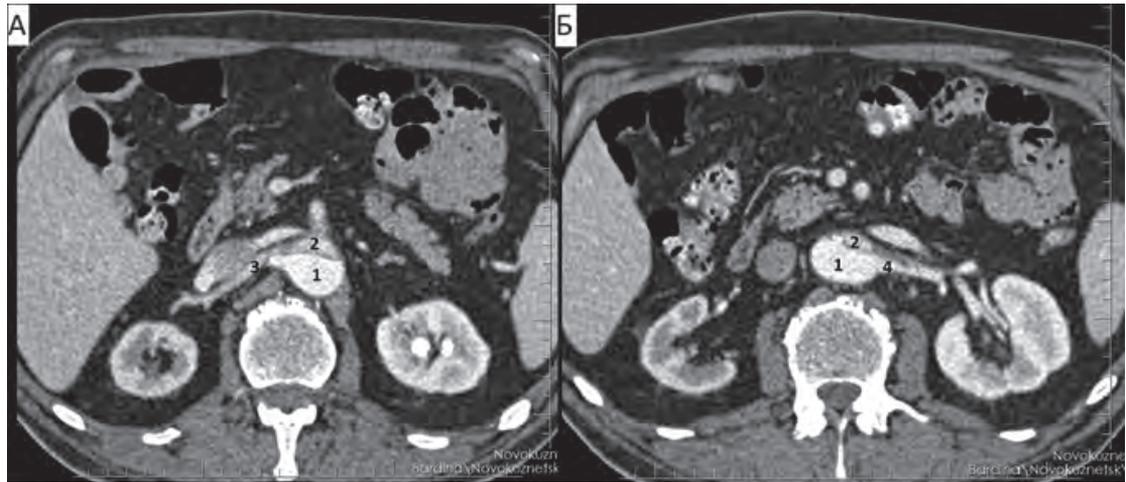


Рисунок 2. Мульти-спиральная компьютерная томография аорты. А - Визуализация корня и восходящего отдела аорты с признаками диссекции аорты дистальнее устья коронарных артерий; Б - Визуализация дуги аорты от устья брахиоцефальных артерий с признаками распространения диссекции на брахиоцефальные артерии и дугу аорты; В, Г - Визуализация нисходящего отдела грудной аорты с признаками диссекции грудной аорты, истинный просвет превалирует над ложным.

Figure 2. Multislice computed tomography of the aorta. A) aortic root and ascending aorta imaging, aortic dissection is located distal to the coronary arteries; B) aortic arch imaging, aortic dissection is located within the arch and extends to the brachiocephalic arteries; C) and D) thoracic descending aorta and abdominal aorta imaging, true lumen is larger than the false lumen.

Рисунок 3. Мультиспиральная компьютерная томография аорты с визуализацией почечных артерий. А - Визуализация правой почечной артерии. Диссекция распространяется на устье артерии, отходящей преимущественно от ложного просвета. Признаки пристеночного тромбоза в ложном просвете; Б - Визуализация левой почечной артерии. Диссекция распространяется на устье артерии, ложный просвет тромбирован, истинный просвет превалирует.



1 – истинный просвет; 2 – ложный просвет; 3 – правая почечная артерия; 4 – левая почечная артерия.

Figure 3. Multislice computed tomography of the aorta with the renal artery imaging. A) right renal artery imaging, dissection extends to the artery which mainly branches from the false lumen and has the signs of parietal thrombus; B) left renal artery imaging, dissection with the thrombosis of the false lumen.

ного отдела аорты истинный просвет превалирует (**рисунок 2В, 2Г**): максимальная ширина истинного просвета на уровне восходящей аорты 42 мм, ложный просвет на этом уровне аорты 22 мм, на уровне дуги аорты 26 мм и 19 мм, на уровне нисходящей грудной аорты 26 и 7 мм соответственно. На уровне брюшной аорты максимальный ложный просвет 10 мм (на уровне торакоабдоминального перехода) с постепенным сужением в дистальном направлении. Чревной ствол и верхняя брыжеечная артерия отходят от ложного просвета. Чревной ствол не сужен, диаметр 9 мм. Верхняя бры-

жеечная артерия диаметром 9 мм, в устье небольшие пристеночные тромботические наложения.

Почечные артерии: правая диаметром 5,3 мм, левая – 7,5 мм. Правая почечная артерия (**рисунок 3А**) отходит преимущественно от ложного просвета, на устье артерии распространяется диссекция, ложный просвет имеет небольшой пристеночный тромбоз, истинный просвет обрывается. Диссекция также распространяется и на устье левой почечной артерии (**рисунок 3Б**), при этом ложный просвет тромбирован, истинный просвет превалирует.

Диссекция распространяется на обе общие (диаметр правой 20 мм, левой – 19 мм), правые наружную и внутреннюю подвздошные артерии с тромбозом различной выраженности (**рисунок 4**). Заключение: Расслоение аорты I тип по Дебейки.

В динамике с момента поступления в стационар с 30.03.2016 г. – 18.04.2016 г., по данным биохимического анализа крови отмечено возрастание уровня креатинина с 0,117 до 0,156 мкм/л. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) составила 43 мл в минуту, что говорит о выраженном снижении фильтрационной функции почек. По результатам ультразвукового исследования почек отмечены признаки хронического пиелонефрита и камни правой и левой почки, кисты обеих почек. Далее была выполнена динамическая нефросцинтиграфия с ^{99m}Tc-Пентатехом, по результатам которой: СКФ 46,37 мл/мин., ЛП 38,57 мл/мин., ПП 7,8 мл/мин. (среднее нормальное возрастное значение 104,8 мл/мин., что свидетельствует о выраженном нарушении фильтрационной функции почек).

Рисунок 4. Мультиспиральная компьютерная томография с визуализацией бифуркации аорты. Признаки распространения диссекции на обе общие подвздошные артерии с тромбозом различной степени выраженности.



1 – бифуркация аорты;
2 – левая ОПА; 3 – правая ОПА;
4 – истинный просвет; 5 – ложный просвет.

Figure 4. Multislice computed tomography of the aortic bifurcation. Dissection affects both common iliac arteries with the notable thrombosis.

Пациенту с использованием лучевого артериального доступа была выполнена коронарография, по результатам которой стенотические изменения коронарных артерий отсутствовали.

Учитывая положительную динамику течения заболевания в первую неделю в виде уменьшения степени ишемии нижних конечностей (переход острой ишемии в хроническую ПБ степени), отсутствие нарастания диаметра аорты и диаметра ложного просвета, для стабилизации состояния пациента и перехода острой стадии диссекции аорты в хроническую, принято решение о выполнении отсроченного оперативного лечения. В связи с высоким риском геморрагических осложнений при неконтролируемой гипокоагуляции и высоким риске тромбоза механического протеза в аортальной позиции, в терапии проведена замена варфарина в дозе 5 мг (международное нормализованное отношение 3,08) на нефракционированный гепарин в дозе 18000 ЕД в сутки внутривенно с использованием инфузомата (под контролем активированного времени свертывания).

По результатам консилиума с участием сердечно-сосудистого хирурга, специалиста по рентгеноэндоваскулярной диагностике и лечению и кардиолога, эндоваскулярная коррекция почечного кровотока оказалась нецелесообразной в связи со сложностью анатомии, на основании чего было принято решение о выполнении операции под эндотрахеальным наркозом 19.04.2016 г. в следующем объеме: бифуркационное аорто-бедренное протезирование, протезно (основная бранша) – почечное бифуркационное шунтирование протезом Басэкс (рисунок 5).

Ход операции: срединная лапаротомия, разрезы в паху с двух сторон. Выделена аорта, ткани вокруг инфильтрированы. ОПА с обеих сторон расширены до 3 см, слева практически на пульсируют. Разрезы по фланкам, вдоль толстого кишечника и мобилизация двенадцатиперстной кишки по Кохеру. Выделены почечные артерии в дистальной трети. Справа пульс практически отсутствует. Правая почка уменьшена в размере. Аорта пересечена сразу за ниже-брыжеечной артерией, она не пульсирует. Дистальный конец аорты ушит. Аортотомия с обходом ниже-брыжеечной артерии, иссечена отслоенная интима из аорты и устья нижней брыжеечной артерии до зажима, сформирован анастомоз с протезом «Басекс» 20-10-10 мм. Общие бедренные артерии с обеих сторон отвязаны, пересечены. Сформированы дистальные

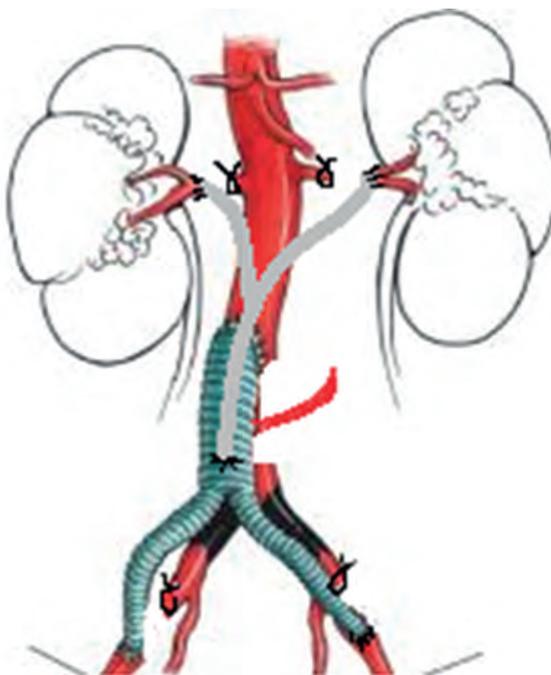


Рисунок 5. Схема хирургической реконструкции аорты: бифуркационное аорто-бедренное протезирование в сочетании с протезно-почечным бифуркационным шунтированием.

Figure 5. Aortic reconstruction: aortobifemoral bypass graft surgery combined with a graft-birenal bypass surgery.

анастомозы с общими бедренными артериями. Отжата передняя стенка основной бранши и сформирован анастомоз с протезом 16-8-8 мм, бранши под брыжеечками подведены к почечным артериям. Почечные артерии поэтапно пересечены в дистальной трети и сформированы анастомозы «конец в конец» с браншами протеза 16-8-8 мм. Проксимальные концы почечных артерий ушиты. Пульс на артериях (почечных, нижней брыжеечной, магистральных артериях нижних конечностей) в ранах хороший. Швы на брюшину, с дренажами во фланках. Послойное ушивание брюшной стенки, ран с дренажами в паху. Объем кровопотери составил 1 литр, длительность искусственной вентиляции легких 12 часов.

В послеоперационном периоде диурез адекватный, гидробаланс отрицательный, по данным биохимического анализа крови к моменту выписки уровень креатинина составил 223 мкм/л. Ишемия нижних конечностей купирована, пульсация артерий на артериях нижних конечностях удовлетворительная. Пациент переведен на терапию варфарином в дозе 5 мг. Функция механического протеза аортального клапана удовлетворительная. На 12 сутки после операции пациент был выписан на амбулаторный этап в удовлетворительном состоянии. Через 1 месяц пациенту было выполнено успешное супракоронарное протезирование восходящей аорты в плановом порядке, операция прошла без технических особенностей.

Обсуждение

Пациенты с диссекцией аорты I типа представляют особые сложности в выборе объема и этапности хирургической реконструкции [10]. Данный клинический случай характеризовался дополнительными трудностями в связи с предшествующим протезированием аортального клапана механическим протезом, что определило крайне актуальными вопросы антикоагулянтной терапии, а также соотношение риска дальнейшего расслоения и разрыва аорты с одной стороны, а также риска тромбоза протеза клапана.

Несмотря на высокую летальность в остром периоде диссекции аорты I типа [1-4, 7-9], в представленном клиническом случае наблюдалось стабильное течение заболевания с постепенной положительной динамикой, что позволило выполнить хирургическую реконструкцию в отсроченном порядке, минимизируя риск геморрагических осложнений, связанных с гипокоагуляцией на фоне терапии варфарином.

В литературных источниках и современных рекомендациях существует большое количество вопросов, не имеющих высокой доказательной базы, касающихся ряда стратегических и технических аспектов хирургической реконструкции аорты при ее диссекции I типа по DeBakey [5, 8]. Выбор в качестве первого этапа хирургической реконструкции бифуркационного аорто-бедренного протезирования в сочетании с протезно-почечным бифуркационным шунтированием способствовал профилактике фатальных осложнений, связанных с разры-

вом аорты, а также снижал риск прогрессирования почечной недостаточности. Второй этап сложной реконструктивной операции на восходящей аорте с использованием искусственного кровообращения и возможным циркуляторным арестом, в данном случае может быть выполнен в плановом порядке, после компенсации послеоперационной постгеморрагической анемии и стабилизации почечной функции.

Следует отметить такой негативный фактор, как поздняя диагностика данного заболевания на амбулаторном этапе. Причинами его являются, недостаточная оснащенность амбулаторного звена современным диагностическим оборудованием, а также невысокая настороженность врачей в отношении диссекции аорты. Вероятно, именно эти факторы приводят к более низкому уровню выявления аневризмы аорты в России по сравнению с западными странами [5, 6].

Заключение

Вопросы выбора оптимальной хирургической тактики и техники в лечении пациентов с диссекцией аорты I типа окончательно не определены. В представленной клинической ситуации была показана возможность поэтапного реконструктивного хирургического лечения пациента с диссекцией аорты I типа по DeBakey с ишемией нижних конечностей и почек. Описанная операция является нестандартной и характеризуется высоким техническим уровнем сложности. Ее реализация позволила предотвратить фатальный исход заболевания и устранить ишемические осложнения у крайне сложного для курации пациента.

Литература / References:

1. Vertkin AL, Vrazovsky AA, Lukashov MI, Chudakov SYu. Dissection and rupture of the aortic aneurysm. A Guideline for Ambulatory Doctor. 2007; (1): 13-15. Russian (Верткин А.Л., Вразовский А.А., Лукашов М.И., Чудаков С.Ю. Расслоение и разрыв аневризмы аорты // Справочник поликлинического врача. 2007. № 1. С. 13-15).
2. Erbel R, Alfonso F, Boileau C, Dirsch O, Eber B, Haverich A et al. Diagnosis and management of aortic dissection. Eur. Heart J. 2001; 22 (18): 1642-1681.
3. Gromnatsky NI. Guide to Internal Diseases. M.: Medical Information Agency. 2005; 17-69. Russian (Громнацкий Н.И. Руководство по внутренним болезням. М.: Медицинское информационное агентство. 2005. С. 17-69).
4. Bazhenova YV, Drantusova NS, Shanturov VA, Podashev BI. Computed tomography in the diagnosis of aortic aneurysm. Siberian Medical Journal (Irkutsk). 2014; 130 (7): 37-41. Russian (Баженова Ю.В., Дрантусова Н.С., Шантуров В.А., Подашев Б.И. Компьютерная томография в диагностике аневризм аорты // Сибирский медицинский журн. (Иркутск). 2014. Т. 130, № 7. С. 37-41).
5. Malashenkov AI, Rusanov NI, Padzhev MA, Rychin SV, Tereschenko VI, Zankina OI, Makarenko VN, Dorofeev AV, Sokol'skaya NO, Rychina IE. Surgical treatment of acute aortic dissection: modern approaches to diagnostics, tactics and methods of treatment // Bakulev Centre Bulletin of Cardiovascular Diseases. 2010; 11 (6): 48. Russian (Малашенков А.И., Русанов Н.И., Паджев М.А., Рычин С.В., Терещенко В.И., Занкина О.И. и др. Хирургическое лечение острого расслоения аорты: современные подходы к диагностике, тактике и методам лечения // Бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН "Сердечно-сосудистые заболевания". 2010. Т.11, № 6. С. 48).
6. Clouse WD, Hallett JW Jr, Schaff HV, Gayari MM, Ilstrup DM, Melton LJ 3rd. Improved prognosis of thoracic aortic aneurysms: a population-based study. JAMA. 1998; 280 (22): 1926-1929.
7. Chaikof EL, Brewster DC, Dalman RL, Makaroun MS, Illeg KA, Sicard GA et al. The care of patients with an abdominal aortic aneurysm: the Society for Vascular Surgery practice guidelines. J. Vasc. Surg. 2009; 50 (4 Suppl): S2-49.

8. Recommendations of the European Society of Cardiologists on Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2012; 4: 4-73. Russian (Рекомендации европейского общества кардиологов по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012. № 4. С. 4-73.)

9. Zatevakhin II, Matyushkin AV. Complicated aneurysms of the abdominal aorta. M.: Litterra. 2010. 208 p. Russian (Затевахин И.И., Матюшкин А.В. Осложненные аневризмы абдоминальной аорты. М.: Литтерра. 2010. 208 с.).

10. Erbel R, Alfonso F, Boileau C, et al. Task Force on Aortic Dissection, European Society of Cardiology. Diagnosis and management of aortic dissection. Eur. Heart J. 2001; 22: 1642–1681.

11. Mitreu ZhK, Belostotsky VE, Angusheva TN, Khristou NV. Results of surgical treatment for acute Stanford aortic dissection (type A) in the presence of moderate hypothermia, circulatory arrest, and antegrade cerebral perfusion. Chest and Cardiovascular Surgery. 2006; 6: 33-38. Russian (Митреев Ж.К., Белостоцкий В.Э., Ангушева Т.Н., Христов Н.В. Результаты хирургического лечения острой диссекции аорты (тип А) по Stanford в условиях умеренной гипотермии, временного пережатия брахиоцефальных сосудов и антеградной перфузии головного мозга // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2006. № 6. С. 33-38).

12. Boldyrev SYu, Barbukhaty KO, Belash SA, Rossokha OA, Porkhanov VP. Surgery of the ascending aorta and aortic arch: 11-year-experience of a single center. Materials of the XX All-Russian Congress of Cardiovascular Surgeons of Russia. 2014; 112. Russian (Болдырев С.Ю., Барбухатты К.О., Белаш С.А., Россоха О.А., Порханов В.П. Хирургия восходящей и дуги аорты – 11-летний опыт одного центра // Материалы XX Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов России. 2014. С. 112).

13. Macura KJ, Corl FM, Fishman EK, Bluemke DA. Pathogenesis in acute aortic syndromes: aortic dissection, intramural hematoma, and penetrating atherosclerotic aortic ulcer. AJR Am J Roentgenol. 2003; 181 (2): 309-316.

Сведения об авторах

Казанцев Антон Николаевич – ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», сердечно-сосудистый хирург, младший научный сотрудник лаборатории реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза.

Вклад в статью: ассистенция на операции, написание текста статьи.

Бурков Николай Николаевич – ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». К.м.н., сосудистый хирург, научный сотрудник лаборатории биопротезирования.

Вклад в статью: ассистенция на операции, стилистическая правка, оформление иллюстраций.

Ануфриев Александр Иванович - ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Сердечно-сосудистый хирург.

Вклад в статью: оперирующий хирург, стилистическая правка статьи.

Тарасов Роман Сергеевич – ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Д.м.н., заведующий лабораторией реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза.

Вклад в статью: стилистическая, грамматическая правка статьи.

Корреспонденцию адресовать:

Казанцев Антон Николаевич
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6
E-mail: dr.antonio.kazantsev@mail.ru

Authors

Dr. Anton N. Kazantsev, MD, Junior Researcher, Laboratory for Reconstructive Surgery of Polyvascular Disease, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: performed the surgery and provided the medical care; wrote the article.

Dr. Nikolay N. Burkov, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Cardiovascular Bioprosthesis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: performed the surgery and provided the medical care; wrote the article.

Dr. Alexander I. Anoufrie, MD, Cardiovascular Surgeon, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: performed the surgery and provided the medical care; wrote the article.

Dr. Roman S. Tarasov, MD, PhD, Head of the Laboratory for Reconstructive Surgery of Polyvascular Disease, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: provided the medical care; wrote the article.

Acknowledgements: There was no funding for this article.

Corresponding author:

Dr. Anton N. Kazantsev,
Sosnovy Boulevard 6, Kemerovo, 650002, Russian Federation
E-mail: dr.antonio.kazantsev@mail.ru

Статья поступила 3.05.17 г.

Принята в печать 23.05.17 г.

DOI 10.23946/2500-0764-2017-2-2-100-106

СЛУЧАЙ ОТКРЫТОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННЫХ АНЕВРИЗМ ИНТРАКРАНИАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

КАЗАНЦЕВ А.Н.¹, МИРОНОВ А.В.², ТАРАСОВ Р.С.¹, ШАБАЕВ А.Р.², ФИРСОВ Н.К.², РУБАН Е.В.²¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия²ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», г. Кемерово, Россия

CASE REPORT

OPEN SURGERY FOR TREATING MULTIPLE ANEURYSMS OF INTRACRANIAL CEREBRAL ARTERIES

ANTON N. KAZANTSEV¹, ANDREY V. MIRONOV², ROMAN S. TARASOV¹, AMIN R. SHABAEV², NIKITA K. FIRSOV², ELENA V. RUBAN²¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002), Russian Federation²Kemerovo Cardiology Dispensary (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002), Russian Federation

Резюме

Представлены результаты успешного хирургического лечения пациента с крайне редкой патологией – множественной аневризмой интракраниальных артерий головного мозга. Проведено открытое хирургическое вмешательство в объеме: резекционная трепанация черепа в птериональной области справа, клипирование аневризмы комплекса передней соединительной артерии справа, развилки внутренней сонной артерии справа, коммуникантного отдела внутренней сонной ар-

терии справа, развилки M1 сегмента средней мозговой артерии справа. Выбранная хирургическая тактика профилактировала развитие отека и компрессии головного мозга, рецидив субарахноидального кровоизлияния и разрыв других артериальных аневризм, что привело бы к инвалидизации и/или фатальному исходу. Сделано заключение об эффективности данного способа лечения.

Ключевые слова: множественные аневризмы головного мозга, клипирование аневризм, субарахноидальное кровоизлияние.

English ►

Abstract

Here we describe an original surgical approach performed in a 30-year-old male patient with multiple intracranial aneurysms. To access and excise the aneurysms, we carried out skull trepanation following clipping of four aneurysms: 1) at the crossing of anterior communicating artery and anterior cerebral artery; 2) at the branching point of the internal

carotid artery; 3) at the communicating segment of the internal carotid artery; 4) at the branching point of the middle cerebral artery. Using this surgery, we successfully prevented cerebral edema, brain compression, recurrent subarachnoid hemorrhage, and aneurysm rupture.

Keywords: multiple intracranial aneurysms, aneurysm clipping, subarachnoid hemorrhage.

Введение

Несмотря на высокую распространенность (3%) внутричерепных артериальных аневризм (ВЧАА) в общей популяции [1, 2] и разрушительные последствия разрыва последних [2, 3], патогенетические механизмы, лежащие в основе их образования, все еще плохо изучены. Данное состояние коррелирует с высокой летальностью от последствий разрыва ВЧАА, сопровождающейся субарахноидальным кровоизлиянием (САК) и составляющей 27-44% [4]. По данным мировой литературы, в 20-34% случаев всех пациентов с САК диагностируются множественные аневризмы головного мозга (МАГМ), прогноз для которых с применением хирургического лечения и по сравнению с единичными ВЧАА крайне неблагоприятный [5, 6, 7].

Неоспоримыми факторами риска для развития МАГМ являются курение, потребление алкоголя, артериальная гипертензия, атеросклероз, женский пол, пожилой возраст, использование оральных контрацептивов, дефицит коллагена типа III, незамкнутый Виллизиев круг, церебральный артериовенозные пороки развития, вирусные инфекции, опухоли гипофиза и некоторые HLA-ассоциированные факторы [6, 8, 9, 10]. И хотя заболеваемость у женщин преобладает, в конечном итоге, заболеваемость среди молодых людей выше у мужчин [9].

Наиболее распространенной причиной разрыва МАГМ является курение, провоцирующее дисбаланс эластазы и α 1-антитрипсина, а также переходное повышение артериального давления. Значения артериального давления у курильщиков обычно ниже, чем у некурящих, но курение сигарет вызывает острое повышение последнего на \approx 3 ч. Этот кратковременный скачок может способствовать разрыву аневризмы, что становится более вероятным на фоне приема алкоголя или наркотических средств, вызывающих церебральную вазоконстрикцию [6, 8, 9, 11].

Наиболее изученным фактором риска разрыва ВЧАА является размер аневризмы. Однако соотношение между последним и риском разрыва остается спорным. И хотя ряд зарубежных авторов утверждают, что размеры ВЧАА менее 7 мм имеют низкий риск разрыва [12, 13], по данным других исследований, большинство разорвавшихся аневризм $<$ 10 мм. [12, 14].

Так, в условиях ряда анатомических предпосылок тактикой выбора будет одноэтапный

хирургический подход (клипирование всех МАГМ позволяет минимизировать риск необходимости в повторной операции и травмы мозга) [15], но ряд исследователей выражают скептическое мнение относительно его эффективности [16]. Также рекомендовано избегать двухсторонних птериональных краниотомий во время одного хирургического вмешательства у больных с билатеральными аневризмами переднего отдела Виллизиева круга, так как травма обеих лобных долей тяжело переносится больными в остром периоде субарахноидального кровоизлияния [17].

Открытое микрохирургическое клипирование МАГМ приводит к отрицательной динамике в функциональных исходах: 53% пациентов достигают 3-4 типа по шкале Глазго; возрастает риск интраоперационного разрыва незаклипированных аневризм [18]. Помимо этого, 9,2% пациентов получают глубокую инвалидизацию [16].

В то же время эндоваскулярная эмболизация АГМ в одно- или двухэтапной хирургической тактике в 5-25% случаев сопровождается развитием ангиоспазма, миграцией витков спирали, интраоперационным разрывом и реканализацией ВЧАА, что пропорционально повышает риски неблагоприятных исходов лечения. Также при неопытности оперирующего хирурга неверный индивидуальный подбор конфигурации и размеров микроспиралей приводит к ненадежному фреймингу, что снижает эффективность данного хирургического метода. Помимо этого, реконструкция стентом просвета артерии в области шейки ВЧАА и временная окклюзия несущего сосуда баллон-катетером в практических условиях не всегда является доступной [19].

В конечном итоге, вопросы дифференциального выбора хирургической тактики выключения МАГМ из гемодинамики остаются нерешенными, а имеющаяся неопределенность создает сложности в вопросах ведения и лечения данной когорты пациентов [16, 18, 19].

Представлен успешный случай открытого экстренного микрохирургического лечения пациента с множественными аневризмами интракраниальных артерий головного мозга.

Клинический случай

Мужчина, 30 лет, ночью около 01:00 появились сильные головные боли, самостоятельно не принимал анальгетики. В 16:00 того же дня

боль усилилась. Бригадой «скорой помощи» пациент был доставлен в Кемеровский кардиологический диспансер.

По данным общего осмотра: общее состояние тяжелое. Кожа телесного цвета, чистая. Дыхание самостоятельное, везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания – 20 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. Пульс – 82 уд. в мин. Артериальное давление – 140/90 мм. рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Поясничная область без особенностей, симптом поколачивания отрицательный. Функция тазовых органов в норме.

По данным неврологического статуса: в сознании, на вопросы отвечает. Несколько неадекватен. Глазодвигательных нарушений не выявлено. Зрачки D=S, фотореакции живые. Лицо симметричное. Язык по средней линии. Глоточные рефлексы сохранены. Сухожильные рефлексы с верхних и нижних конечностей D=S. Сила мышц верхних конечностей справа, слева – 5 баллов; нижних конечностей справа, слева – 5 баллов. Патологические рефлексы нет. Менингеальные знаки в виде ригидности затылочных мышц до 4 баллов.

Пациенту выполнена мультиспиральная компьютерная томография-ангиография (МСКТ-АГ) головного мозга (ГМ); выявлены:

- мешотчатая аневризм передней соединительной артерии (ПСА) размером около 4,4x2,7x3,2 мм, куполом обращенная вверх;
- мешотчатая аневризма хориоидального сегмента правой внутренней сонной артерии

(ВСА) размером около 1,7x1,7x2,0 мм, куполом обращенная латерально вниз и назад;

- мешотчатая аневризма области устья А1 сегмента правой передней мозговой артерии (ПМА) размером около 2,3x2,7x2,6 мм, куполом обращенная вперед;

- двухкупольная аневризма области трифуркации М1 сегмента правой средней мозговой артерии (СМА) размером около 5,1x5,2x3,4 мм, обращенная одним из куполов вверх, а вторым латерально и несколько назад.

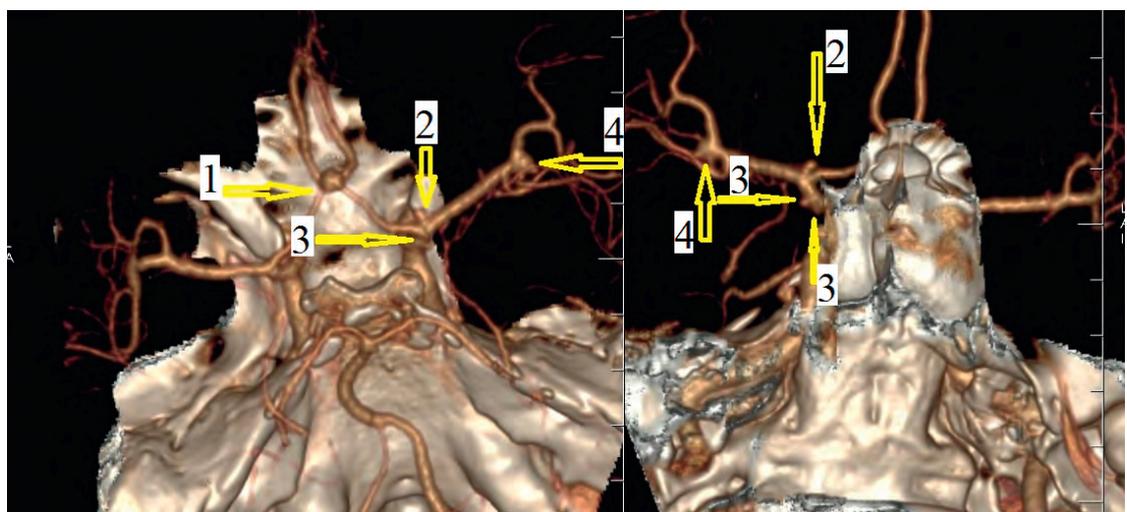
Далее было выполнено транскраниальное дуплексное сканирование (ТКДС): признаков вазоспазма нет (**рисунок 1**).

Пациент был госпитализирован в отделение нейрохирургии для дообследования и экстренного оперативного лечения с диагнозом: мешотчатая аневризма ПСА, апоплексическое течение по типу субарахноидально-паренхиматозного кровоизлияния (Hunt-Hess (H-H) II). Мешотчатая аневризма коммуникантного отдела ВСА справа, развилки ВСА справа, развилки М1 сегмента СМА справа вне стадии разрыва. Менингеальный симптомокомплекс.

В ночные часы того же дня выполнено экстренное оперативное вмешательство: резекционная трепанация черепа в птериональной области справа, клипирование аневризмы комплекса ПСА справа, развилки ВСА справа, коммуникантного отдела ВСА справа, развилки М1 сегмента СМА справа. Установка датчика внутричерепного давления (ВЧД).

Рисунок 1. МСКТ-АГ до операции

Figure 1. Preoperative multislice computed tomography angiography.



1 – аневризма комплекса передней соединительной артерии – передней мозговой артерии; 2 – аневризма развилки внутренней сонной артерии; 3 – аневризма коммуникантного отдела внутренней сонной артерии; 4 – аневризма развилки средней мозговой артерии.

1) aneurysm at the crossing of anterior communicating artery and anterior cerebral artery; 2) aneurysm at the branching point of the internal carotid artery; 3) aneurysm at the communicating segment of the internal carotid artery; 4) aneurysm at the branching point of the middle cerebral artery.

Ход операции: под эндотрахеальным наркозом (ЭТН), в положении больного лёжа на спине, с поворотом головы на 45 градусов влево. После обработки, разметки и отграничения операционного поля и фиксации головы в скобе Мейфилда, произведён дугообразный разрез кожи в лобно-височной области справа. Скелетирована лобная и височная кости. Кожно-мышечный лоскут откинута к основанию черепа. Наложены фрезевые отверстия. Выпилен птериональный костный лоскут, трепанирована лобная и височная кости до основания передней и средней черепных ямок. Твердая мозговая оболочка (ТМО) подшита к кости по краю дефекта. ТМО рассечена по краю костного доступа, откинута к основанию на лигатурах. Мозг отечный с признаками выраженного субарахноидального кровоизлияния. Установлен мозговой ретрактор на правую лобную долю. Вскрыты базальные цистерны (правого зрительного нерва, каротидная, цистерна сильвиевой щели, оптико-каротидная, ретрокаротидная). Аспирирован ликвор. Препарирован А1 сегмент ПМА справа до отхождения А2 сегмента справа, препарирована ПСА. Выполнена перфорация передней конечной пластинки. Получен ликвор. ПСА представлена в виде артерии с шейкой аневризмы около 3 мм в направлении кверху. Размер аневризмы 4x5 мм. Выполнено наложение временных клипс на А1 сегменты с двух сторон. На ПСА наложен изогнутый фенистрированный клипс «Sugita». Временное клипирование составило 2 мин. Выделен сегмент А2 слева, кровоток адекватный. Мозговой шпатель переложен к основанию сильвиевой щели. Выполнена препаровка развилки ВСА. Обнаружена милиарная аневризма размером 2x2 мм. Наложена мини-клипса на шейку аневризмы. Выполнена препаровка М1 сегмента до развилки на квадрифуркацию. В месте развилки на нижней поверхности выделена милиарная аневризма 2x1 мм. Наложена прямая мини-клипса. Выделен и препарирован коммуникантный отдел ВСА. На задней поверхности обнаружена милиарная аневризма 2x2 мм. Выполнено наложение мини-клипсы на аневризму. Удален мозговой ретрактор. На места стояния мозгового шпателя основания правой лобной доли уложены полоски «Surgicell». Ушивание ТМО с оставлением субдурально датчика ВЧД с наружным ликворным дренажем. Швы на рану с дренажом.

При выполнении операции использован операционный микроскоп «Carl Zeiss Neuro NC4», краниотом «Aescular», аневризматические пружинные мини-клипсы Geomed LH-71007, интраоперационный доплер «БИОСС».

На следующие сутки после операции у пациента наблюдается ясное сознание, отсутствие неврологического дефицита.

На 5-е сутки после операции выполнена контрольная компьютерная томография, по результатам которой: состояние после краниотомии, клипирования множественных аневризм. Признаки воспалительных изменений мягких тканей в области оперативного доступа. Признаки САК. Данных за вторичное ишемическое поражение ГМ не выявлено (рисунок 2).



Рисунок 2. МСКТ ГМ на 5-е сутки после операции

Figure 2. Multislice computed tomography of the brain, day 5 postoperation

Обсуждение

Известно, что САК в результате разрыва МАГМ приводит к значительной инвалидизации и смертности даже среди пациентов, которым оказывается хирургическая помощь, поэтому актуальность выбора верной тактики лечения и понимания предпосылок к развитию ВЧАА является крайне значимой, особенно у молодых людей.

Анализируя причинно-следственные факторы формирования МАГМ у данного пациента, учитывая молодой возраст, исключается роль атеросклеротических и гипертонических изменений сосуда. Помимо этого, сам больной отрицает прием алкоголя и является некурящим. Таким образом, отсутствие модифицированных

факторов риска делает гипотезу о генетических факторах риска развития МАГМ наиболее аргументированной. Так, оперированный пациент является представителем европеоидной расы. По данным ряда зарубежных авторов, данная когорта людей подвержена мутации в хромосоме 8q (*rs10958409*) гена *SOX17*, играющего решающую роль в производстве стволовых клеток эндотелия и гемопоэтических линий, изменения которого приводят к множественным сосудистым аномалиям и эндотелиальному ремоделированию, тесно сопряженному с формированием ВЧАА [16, 20, 21].

По данным другого исследования, решающей является мутация в хромосоме 4q31.23, кодирующей рецептор эндотелина А, который отвечает за вазоконстрикцию и вазодилатацию после геморагического инсульта. Он также активируется на месте повреждения сосуда, вызывая пролиферацию клеток. Деактивация эндотелина А в результате мутации гена способствует развитию МАГМ после травмы и сотрясения ГМ в молодом возрасте [22, 23, 24].

Результаты одного из мета-анализов сообщают о мутациях в гене *COL1A2 rs42524*, расположенном на хромосоме 7q22.1 в когорте пациентов с разорвавшимися ВЧАА. Данный ген ответственен за эластический слой артерий головного мозга, в частности синтез коллагена типа 1, обеспечивающего прочность стенки сосуда [22].

Нельзя исключать и роль провоспалительных компонентов в развитии МАГМ. Так, повышенный уровень интерлейкина 6 (ИЛ6) ингибирует синтез коллагена, увеличивая тем самым хрупкость сосуда и риск дилатации аневризмы. Ряд зарубежных авторов подчеркивают увеличение ИЛ6 в спинномозговой жидкости и плазме у пациентов с САК. Кроме того, данный провоспалительный цитокин может быть частью системного воспалительного ответа в острой фазе после САК [20, 22, 25].

При выборе хирургической тактики коррекции данного состояния, полностью исключалось консервативное ведение в связи с высоким риском разрыва других ВЧАА и развитием необратимых осложнений.

В настоящее время главным принципом лечения МАГМ является выключение разорвавшейся ВЧАА; с этой целью используются эндоваскулярный или открытый микрохирургический методы [16, 26]. Заключение о выборе наиболее прогностической опции коррекции сопряжено

с общим состоянием больного и анатомической доступностью того или иного метода. Эндоваскулярная эмболизация в данной ситуации оказалась невозможной в связи с анатомическими предпосылками к неудачному исходу процедуры (миллиарные размеры нескольких ВЧАА), наличием САК. Кроме того, эндоваскулярная эмболизация аневризмы ПСА-ПМА требует стент-поддержки и послеоперационного приема клопидогреля, что повышает риск геморагических осложнений и разрыв других ВЧАА.

При выборе открытого микрохирургического вмешательства в виде клипирования МАГМ принималось во внимание одностороннее расположение последних (в пределах одного каротидного бассейна), а также учитывались такие интраоперационные факторы развития неблагоприятных событий, как возможность разрыва других аневризм, временное клипирование более 20 минут, гипотония менее 70 мм.рт.ст., отек ГМ. Также исключалось наличие арахноидальных спаек и многокамерного строения ВЧАА, как важных предпосылок негативного оперативного исхода. По данным литературы, при применении открытой микрохирургической тактики объем операции сводится до клипирования одной разорвавшейся аневризмы при III-IV степени тяжести пациента по Н-Н. Однако при Н-Н I-II степени, как у оперированного пациента, необходимо клипировать все доступные аневризмы, что было выполнено в данном клиническом случае [15].

Помимо этого, имеются неоспоримые данные, что последствием САК является церебральный вазоспазм [4], который в послеоперационном периоде корректируется ЗН терапией (triple-h), включающей управляемую гипертензию, гипертонемию и гемодилюцию. При клипировании лишь одной разорвавшейся аневризмы ПМА-ПСА, применение ЗН терапии спровоцировало бы разрыв остальных миллиарных аневризм, поэтому было принято решение об исключении из кровотока всех МАГМ.

Открытый микрохирургический доступ является оправданным, если он позволяет исключить ВЧАА из кровотока с минимальным риском осложнений для пациента, что нашло свое подтверждение в данном клиническом случае [16].

Заключение

Вопросы оптимального выбора хирургической тактики в лечении пациентов с достаточ-

но редким заболеванием – МАГМ до сих пор окончательно не определены. В представленной клинической ситуации была показана возможность открытого экстренного микрохирургического лечения пациента молодого возраста с МАГМ с учетом ряда значимых факторов

риска. Описанная операция характеризуется высоким техническим уровнем сложности. Ее реализация позволила предотвратить инвалидизацию, а также риск фатального исхода заболевания у крайне сложного для курации пациента.

Литература / References:

1. Krylov VV, Godkov IM, Genov PG. Intraoperative risk factors in surgery of intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 2009; 2: 24-33. Russian (Крылов В.В., Годков И.М., Генов П.Г. Интраоперационные факторы риска в хирургии церебральных аневризм // Нейрохирургия. 2009. № 2. С. 24-33).
2. Nikitin AI, Pavlov OA, Kandyba DV, Landik SA, Svistov DV. Treatment patients with multiple cerebral aneurysms in the acute period of hemorrhage: the choice of surgical tactics. *Bulletin of Russian Military Medical Academy*. 2011; 3(35): 79-82. Russian (Никитин А.И., Павлов О.А., Кандыба Д.В., Ландик С.А., Свистов Д.В. Лечение пациентов с множественными аневризмами головного мозга в остром периоде кровоизлияния: выбор хирургической тактики // Вестн. Российской военно-медицинской академии. 2011. № 3 (35). С. 79-82).
3. Pyatykop VA, Kotlyarevskiy YuA, Kutovoy IA, Sergienko YuG, Pshenichnyi AA, Polyakh IA. Endovascular treatment of complex cerebral arterial aneurysms. *Endovascular Neuroimaging Surgery*. 2014; 4(10): 26-34. Russian (Пятикоп В.А., Котляревский Ю.А., Кутовой И.А., Сергиенко Ю.Г., Пшеничный А.А., Полях И.А. Эндovasкулярное лечение сложных случаев артериальных аневризм сосудов головного мозга // Эндovasкулярна нейроренгенхирургия. 2014. № 4 (10). С. 26-34).
4. Khejreddin AS, Filatov JuM, Jakovlev SB, Eliava ShSh, Belousova OB, Arustamjan SR, Bukharin EJ, Kaftanov AN, Mikeladze KG. The surgical treatment outcomes at patients with multiple cerebral aneurysms. *Neurosurgery*. 2012; 4: 40-47. Russian (Хейреддин А.С., Филатов Ю.М., Яковлев С.Б., Элива Ш.Ш., Белоусова О.Б., Арустамян С.Р. и др. Результаты хирургического лечения множественных аневризм сосудов головного мозга // Нейрохирургия. 2012. № 4. С. 40-47).
5. Alg VS, Sofat R, Houlden H, Werring DJ. Genetic risk factors for intracranial aneurysms: a meta-analysis in more than 116,000 individuals. *Neurology*. 2013; 80 (23): 2154-2165.
6. Backes D, Rinkel GJ, Laban KG, Algra A, Vergouwen MD. Patient- and Aneurysm-Specific Risk Factors for Intracranial Aneurysm Growth: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2016; 47 (4): 951-957.
7. Brinjikji W, Zhu YQ, Lanzino G, Cloft HJ, Murad MH, Wang Z et al. Risk Factors for Growth of Intracranial Aneurysms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am. J. Neuroradiol*. 2016; 37 (4): 615-620.
8. Fogelholm R, Hernesniemi J, Vapalahti M. Impact of early surgery on outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A population-based study. *Stroke*. 1993; 24 (11): 1649-1654.
9. Gaetani P, Tartara F, Pignatti P, Tancioni F, Rodriguez y Baena R, De Benedetti F. Cisternal CSF levels of cytokines after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res*. 1998; 20 (4): 337-342.
10. Hashimoto T, Meng H, Young WL. Intracranial aneurysms: links among inflammation, hemodynamics and vascular remodeling. *Neurol. Res*. 2006; 28 (4): 372-380.
11. Hashimoto T, Pittet JF. Angiopoietin-2: modulator of vascular permeability in acute lung injury? *PLoS Med*. 2006; 3 (3): e113.
12. Huhtakangas J, Lehto H, Seppä K, Kivisaari R, Niemelä M, Hernesniemi J. et al. Long-Term Excess Mortality After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Patients With Multiple Aneurysms at Risk. *Stroke*. 2015; 46 (7): 1813-1818.
13. Jagadeesan BD, Delgado Almandoz JE, Kadkhodayan Y, Derdeyn CP, Cross DT 3rd, Chicoine MR et al. Size and anatomic location of ruptured intracranial aneurysms in patients with single and multiple aneurysms: a retrospective study from a single center. *J. Neurointerv. Surg*. 2014; 6 (3): 169-174.
14. Jeon P, Kim BM, Kim DJ, Kim DI, Suh SH. Treatment of multiple intracranial aneurysms with 1-stage coiling. *Am. J. Neuroradiol*. 2014; 35 (6): 1170-1173.
15. Juvela S. Risk factors for multiple intracranial aneurysms. *Stroke*. 2000; 31 (2): 392-397.
16. Low SK, Takahashi A, Cha PC, Zembutsu H, Kamatani N, Kubo M et al. Genome-wide association study for intracranial aneurysm in the Japanese population identifies three candidate susceptible loci and a functional genetic variant at EDNRA. *Hum. Mol. Genet*. 2012; 21 (9): 2102-2110.
17. Osuka K, Suzuki Y, Tanazawa T, Hattori K, Yamamoto N, Takayasu M et al. Interleukin-6 and development of vasospasm after subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 1998; 140 (9): 943-951.
18. Rinkel GJ, Algra A. Long-term outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurol*. 2011; 10 (4): 349-356.
19. Rinne J, Hernesniemi J, Niskanen M, Vapalahti M. Management outcome for multiple intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 1995; 36 (1): 31-37.
20. Stehbens WE. Etiology of intracranial berry aneurysms. *J. Neurosurg*. 1989; 70 (6): 823-831.
21. Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2011; 10 (7): 626-636.
22. Weir B, Disney L, Karrison T. Sizes of ruptured and unruptured aneurysms in relation to their sites and the ages of patients. *J. Neurosurg*. 2002; 96 (1): 64-70.
23. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, Meissner I, Brown RD Jr, Piepgras DG et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*. 2003; 362 (9378): 103-110.
24. Yasuno K, Bakircioğlu M, Low SK, Bilgüvar K, Gaál E, Ruigrok YM et al. Common variant near the endothelin receptor type A (EDNRA) gene is associated with intracranial aneurysm risk. *Proc Natl. Acad. Sci. USA*. 2011; 108 (49): 19707-19712.
25. Shin YW, Jung KH, Moon J, Lee ST, Lee SK, Chu K et al. Site-Specific Relationship Between Intracranial Aneurysm and Aortic Aneurysm. *Stroke*. 2015; 46 (7): 1993-1996.

Сведения об авторах

Казанцев Антон Николаевич – ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», сердечно-сосудистый хирург, младший научный сотрудник лаборатории реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза.

Вклад в статью: первый ассистент на операции, написание текста статьи.

Мионов Андрей Владимирович – ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша». Заведующий отделением нейрохирургии.

Вклад в статью: выполнение операции.

Тарасов Роман Сергеевич – ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Д.м.н., заведующий лабораторией реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза.

Вклад в статью: стилистическая, грамматическая правка.

Шабаетв Амин Рашитович – ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша». Нейрохирург.

Вклад в статью: второй ассистент на операции.

Фирсов Никита Константинович – ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша». Нейрохирург.

Вклад в статью: дежурный врач, подготовка документации, иллюстраций.

Рубан Елена Владимировна – ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша». Невролог.

Вклад в статью: лечащий врач, ведение в послеоперационном периоде, стилистическая правка.

Корреспонденцию адресовать:

Казанцев Антон Николаевич
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6
E-mail: dr.antonio.kazantsev@mail.ru

Authors

Dr. Anton N. Kazantsev, MD, Junior Researcher, Laboratory for Reconstructive Surgery of Polyvascular Disease, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: performed the surgery and provided the medical care; wrote the article.

Dr. Andrey V. Mironov, MD, Head of the Neurosurgery Unit, Kemerovo Cardiology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: performed the surgery and provided the medical care.

Dr. Roman S. Tarasov, MD, PhD, Head of the Laboratory for Reconstructive Surgery of Polyvascular Disease, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: provided the medical care; wrote the article.

Dr. Amin R. Shabaev, MD, Neurosurgeon, Neurosurgery Unit, Kemerovo Cardiology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: performed the surgery and provided the medical care.

Dr. Nikita K. Firsov, MD, Neurosurgeon, Neurosurgery Unit, Kemerovo Cardiology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: performed the surgery and provided the medical care.

Dr. Elena V. Ruban, MD, Neurologist, Neurosurgery Unit, Kemerovo Cardiology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: provided the medical care.

Acknowledgements: There was no funding for this article.

Corresponding author:

Dr. Anton N. Kazantsev,
Sosnovy Boulevard 6, Kemerovo, 650002,
Russian Federation
E-mail: dr.antonio.kazantsev@mail.ru

Статья поступила: 3.05.17 г.

Принята в печать: 23.05.17 г.

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 2016 г.

Учредитель: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ISSN 2500-0764

Воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия не допускается. Авторские материалы могут не отражать точку зрения редакции. Ответственность за достоверность информации в рекламных публикациях несет рекламодатель.

Полная версия журнала в электронном виде доступна на сайте Российской электронной библиотеки (www.elibrary.ru)

Периодичность: 4 раза в год. Подписано в печать 26.06.17 г.

Дата выхода в свет 28.06.17 г.

Печать офсетная. Тираж 950 шт. Заказ №643.

Адрес типографии: 650024, Кемеровская область, г. Кемерово, ул. Сибирская, д.35а, ООО "Флекс-АртПО", тел.: (3842) 35-21-19

Адрес редакции и издателя: 650056, Кемеровская область, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д.22а

Распространяется по подписке.

Подписной индекс П3593 в каталоге «Почта России».

Свободная цена

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Отправка статей

Для издания принимаются ранее не опубликованные статьи и другие материалы (обзоры, рецензии и т.д.), соответствующие тематике журнала. В редакцию направляются в электронном виде на адрес journal_author@kemsma.ru:

1) Электронный вариант статьи в текстовом редакторе MS Word.

2) Электронный вариант статьи с подписями всех авторов на последней странице в формате pdf.

Объем полного текста рукописи (оригинальные исследования, лекции, обзоры), в том числе таблицы и список литературы, не должен превышать 5000 слов. Объем статей, посвященных описанию клинических случаев – не более 3000 слов; краткие сообщения и письма в редакцию – в пределах 1500 слов.

Формат текста рукописи:

- шрифт Times New Roman, размер 14;
- междустрочный интервал – 1, абзацный отступ 1,25;
- поля – 2,5 см с каждой стороны страницы;
- текст статьи – выравнивание по ширине;
- графики – в редакторе Microsoft Word или в Microsoft Excel;
- фотографии и рисунки – в формате TIF с разрешением 300 точек, векторные изображения – в EPS, EMF, CDR;
- таблицы – в редакторе Microsoft Word, все границы в свойствах таблицы 0,5 pt, выравнивание по вертикали, в ячейках – по центру;
- нумерация страниц арабскими цифрами в нижнем правом углу, начиная с титульной.

Титульный лист статьи на русском и английском языках.

Резюме на русском и английском языках объемом не менее 250 слов должно быть структурировано: цель, материалы и методы, основные результаты и выводы. Далее следуют 5-8 ключевых слов, способствующих индексированию статьи в поисковых системах. В резюме обзора достаточно отразить основное его содержание.

Текст статьи. Оригинальная статья обычно имеет следующую композицию: введение, цель исследования, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение. В больших статьях главы «Результаты» и «Обсуждение» могут иметь подзаголовки. В обзорах, описаниях случаев возможна другая структура текста.

Раздел «Введение» содержит сведения об актуальности изучаемой проблемы, аргументы о необ-

ходимости исследования и его цель.

Раздел «Материал и методы» характеризует оригинальность и тип исследования, его планирование, контроль систематических ошибок, масштаб и продолжительность исследования, подход к набору участников исследования, критерии их включения и исключения, какие вмешательства оценивались и с чем их сравнивали, какие измерялись исходы и каким образом и т.д. Описываются методы, аппараты и все процедуры так, чтобы другие исследователи могли адекватно воспроизвести подобное исследование. Даются ссылки на общепринятые методы, кратко описываются оригинальные методы. Указываются все использованные лекарства и химические вещества, дозы и способы применения.

Описание процедуры статистического анализа является неотъемлемым компонентом раздела «Материал и методы». Необходимо привести полный перечень всех использованных статистических методов анализа и критериев проверки гипотез. Обязательно указывается принятый в данном исследовании критический уровень значимости «р». В каждом конкретном случае указывается фактическая величина достигнутого уровня значимости «р» для используемого статистического критерия. Кроме того, необходимо указывать конкретные значения полученных статистических критериев (например, критерий “Хи-квадрат” = 12,3 (число степеней свободы $df = 2$, $p = 0,0001$). Необходимо дать определение всем используемым статистическим терминам, сокращениям и символическим обозначениям (например, M – выборочное среднее, SEM – ошибка среднего, STD – выборочное стандартное отклонение, p – достигнутый уровень значимости). При использовании выражений типа $M \pm m$ необходимо указать значение каждого из символов, а также объем выборки (n). Если используемые статистические критерии имеют ограничения по их применению, необходимо указать, как проверялись эти ограничения и каковы результаты этих проверок (например, при использовании параметрических методов необходимо указать, как подтверждался факт нормальности распределения выборки). Если анализ данных производился с использованием статистического пакета программ, то необходимо указать название этого пакета, его версию и № лицензии.

В разделе «Результаты» в тексте, таблицах и иллюстрациях в логической последовательности приводятся результаты исследования. Следует

избегать дублирования одних и тех же результатов в тексте статьи и графическом материале (таблицы, диаграммы). Если средние значения параметров по группам наблюдения представлены столбиковыми диаграммами, рекомендуется указывать 95%-ный доверительный интервал для каждой средней. В таблице обязательно должно быть показано число наблюдений по каждому признаку, поскольку не у всех объектов исследования зачастую возможно измерение всех исследуемых признаков.

В разделе «Обсуждение» выделяются, акцентируются новые и наиболее важные аспекты исследования, обсуждаются области возможного применения полученных результатов и их ограничения. Соотносятся оригинальные результаты с другими исследованиями в этой же области. Важно проследить полученные результаты с целью исследования, необходимо избегать необоснованных выводов, не полностью вытекающих из полученных результатов. В обсуждение могут быть включены обоснованные рекомендации и краткое заключение.

Таблицы даются в тексте. Название таблицы выравнивается по центру страницы, номер таблицы – по правому краю страницы. При переносе таблицы на другую страницу следует переносить и шапку таблицы. Все цифры в таблице должны соответствовать приводимым в тексте.

Иллюстрации. Рисунки, графики, схемы, фотографии приводятся в тексте, фотографии и рисунки также представляются отдельными файлами в указанном выше формате, должны иметь подпись, содержащую номер иллюстрации.

Рисунки должны быть пронумерованы последовательно, в соответствии с порядком, в котором они впервые упоминаются в тексте. Рисунки не должны повторять материалов таблиц. Для ранее опубликованных иллюстраций необходимо указать оригинальный источник и представить письменное разрешение на воспроизведение от их автора (владельца).

Название иллюстрации, примечание и сноски должны быть продублированы на английском языке. Общее количество иллюстраций и таблиц в статье – не более 5.

Сокращения. Следует ограничиться общепринятыми сокращениями (ГОСТ 7.0.12-2011 для русского и ГОСТ 7.11-78 для иностранных европейских языков), избегая новых без достаточных на то оснований. Аббревиатуры расшифровываются при первом использовании терминов и остаются неизменными по всему тексту. Сокращения, аббревиатуры в таблице и диаграммах разъясняются в примечании.

Литература / References приводится после основного текста статьи *в порядке цитирования*. В тексте ссылки нумеруются в квадратных скобках: [1], [3-6], [8, 9]. Каждая ссылка в списке – с новой строки (колонкой). Авторы должны использовать не менее 15 литературных источников последних 5 лет. В обзорах допускается до 150 источников.

По правилам, учитывающим требования таких международных систем цитирования, как Web of Science и Scopus, список литературы должен быть представлен на русском и английском языках. За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут автор (ы).

Библиографическое описание на русском языке выполняется на основе ГОСТ Р 7.0.5-2008 («Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления»). Английская часть библиографического описания должна соответствовать формату, рекомендуемому Американской Национальной Организацией по Информационным стандартам (National Information Standards Organisation — NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) для баз данных (Library's MEDLINE/PubMed database) NLM:

В список литературы не включаются неопубликованные работы, учебники, учебные пособия, диссертации.

Сведения об авторах. После списка литературы в обязательном порядке в последовательности, которая определяется совместным решением авторов, указываются фамилия, имя, отчество всех авторов полностью; должность, полное название организации – место работы каждого автора в именительном падеже, вклад в статью. Корреспондентский почтовый и электронный адреса, телефон автора статьи для переписки. Сведения дублируются на английском, при этом должен быть указан вклад (contribution) в статью для каждого автора.

Выражение признательности (Acknowledgements). Информация об источниках финансирования, лица, внесшие вклад в выполнение работы, недостаточный для признания авторства (не принимающие на себя ответственность за содержание работы, но оказавшие техническую, финансовую, интеллектуальную помощь), должны быть перечислены (с их письменного согласия) в разделе «Выражение признательности» после текста статьи (Acknowledgements)

С примером оформления статьи можно ознакомиться на сайте журнала в разделе "Авторам"

Адрес сайта журнала:

<http://www.fcm.kemsma.ru/>