НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ

BULLETIN OF SIBERIAN MEDICINE

ISSN 1682-0363

6. 2015

Витраж в музее истории
Сибирского государственного
медицинского университета

На первой странице обложки:
Илья Репин. Хирург Е.В. Павлов в операционном зале. 1888.
Картон, масло. 27,8 x 40,3 см. Государственная Третьяковская
галерея, Москва

БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ

ISSN 1682-0363

Рецензируемый научно-практический журнал
Выходит 6 раз в год

Том 14, № 6, 2015

УЧРЕДИТЕЛЬ:
ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Журнал основан в 2001 году

Зарегистрирован в Министерстве РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций
Свидетельство регистрации ПИ № 77-7366 от 26.03.2001 г.

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в РФ, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук

Журнал включен в систему Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) и в международную справочную систему по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's International Periodicals Directory»

Подписной индекс 46319

Адрес редакции:
634050, г. Томск, пр. Ленина, 107.
Тел.: (3822) 51-41-53.
http://bulletin.tomsk.ru
E-mail: bulletin@bulletin.tomsk.ru
Зав. редакцией Е.М. Харитонова

Редактор А.В. Базавлук
Технический редактор О.А. Турчинович
Корректор Д.А. Пилипенко
Оригинал-макет издательства
«Печатная мануфактура»

ООО «Печатная мануфактура».
634055, г. Томск, а/я 3967.
Тел./факс: (3822) 49-31-19,
тел. (3822) 49-00-74.
E-mail: pechat@tomsk.ru

Лицензия ИД № 03931 от 07.02.2001 г.
Подписано в печать 22.12.2015 г.
Формат 60 × 84 1/8. Печать офсетная.
Бумага мелованная. Гарнитура «Мысль».
Печ. л. 18. Усл. печ. л. 16,73.
Уч.-изд. л. 19,8. Тираж 500 экз. Заказ № 526.

BULLETIN OF SIBERIAN MEDICINE

ISSN 1682-0363

Peer-reviewed scientific practical journal
Issued six times a year

Volume 14, No. 6, 2015

FOUNDED by
Siberian State Medical University,
the Ministry of Healthcare
of the Russian Federation

Founded in 2001

Registered in Ministry of the Russian Federation
for Affairs of the Press, Television
and Radio Broadcasting
and Mass Communication Media
Certificate PI No. 77-7366
dated to 26.03.2001

Bulletin of Siberian Medicine is included in the List of Leading Peer-Reviewed Scientific Journals Published in the RF, which publish main scientific results of doctor's and candidate's theses

Bulletin of Siberian Medicine is included in the Russian List of Journal Indexed and in the Ulrich's International Periodicals Directory

Subscription index 46319

Editorial Board:
107 Lenina Pr., Tomsk, 634050, RUSSIA.
Tel.: (+7-3822) 51-41-53.
http://bulletin.tomsk.ru
E-mail: bulletin@bulletin.tomsk.ru
Managing editor Ye.M. Kharitonova

Editor A.V. Bazavluk
Technical editor O.A. Turchinovich
Corrector D.A. Pilipenko
Makeup page by
Print Manufacture Publishers

Print Manufacture Publishers.
PO box 3967, Tomsk, 634055, RUSSIA.
Tel./fax: (+7-3822) 49-31-19,
tel. (+7-3822) 49-00-74.
E-mail: pechat@tomsk.ru

License ID No. 03931 dated to 07.02.2001
Passed for printing 22.12.2015
Format $60 \times 84^{1}/_{8}$. Offset.
Chroma paper.
500 copies. Order No. 526.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

УДК 618.6-06:616.895.4-055.2

ПОСЛЕРОДОВАЯ ДЕПРЕССИЯ – ЦЕНТРАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА ОХРАНЫ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ РАННЕГО МАТЕРИНСТВА

Корнетов Н.А.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

РЕЗЮМЕ

В перинаталогии психическое здоровье матери занимает такое же важное положение, как и уход за новорожденным ребенком. Несмотря на высокую распространенность и значение для общего развития детей, депрессии в большинстве случаев остаются непонятыми, нераспознанными и нелеченными.

Невнимание к проблемам, касающимся физического и психического здоровья женщин в репродуктивном периоде, влечет за собой серьезные негативные социальные и экономические последствия для всего общества. Статистическое сопоставление общего количества беременных, числа новорожденных в США в 2007 г. без учета случаев потери плода с аналогичными российскими данными, позволило рассчитать приблизительную распространенность послеродовых депрессий за тот же период. Предположительно вероятностное количество послеродовых депрессий составляет 15% в разных регионах мира, а диагностические критерии DSM-IV послеродовой депрессии репрезентативны для сравнения. При этих допущениях ежегодно в среднем около 260 тыс. из 1,6 млн российских рожениц по данным 2007 г. могут страдать послеродовой депрессией.

Для матерей наиболее частыми последствиями после родов являются нераспознанные и нелеченые депрессии, которые следует рассматривать в спектре аффективных расстройств в пиковый период репродуктивного периода женщин. Послеродовые депрессии могут увеличивать возможность наступления рецидивов депрессивного расстройства, а также переходов в хронические состояния. Употребление алкоголя и наркотиков является распространенным осложнением депрессии; риск самоубийства (особенно в период уменьшения выраженности наиболее тяжелых симптомов депрессии) повышается. Особое внимание во время послеродовой депрессии следует уделять таким симптомам, как вспыльчивость и раздражительность. Они могут стать причиной жестокого обращения с детьми.

В статье также представлены современные данные об эпидемиологии, этиологии, факторах риска возникновения послеродовых депрессий, их клинических проявлений, влиянии нелеченной материнской депрессии на развитие ребенка, терапии и образовательных модулях с целью распространения полидисциплинарного и межведомственного подхода при перинатальных проблемах охраны психического здоровья.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: перинатальная психиатрия, послеродовая депрессия, эпидемиология, скрининг, терапия, образовательные модули.

Введение

Проблемы, связанные с психическим здоровьем, для общества в целом трудно переоценить. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 10,5% общих потерь выражаются параметром длительности нетрудоспособности в течение жизни [41]. Данный показатель определяется суммарным числом лет, прожитых в состоянии нетрудоспособности в результате психоневрологических нарушений и расстройств. Аналогичные показатели, отражающие последствия онкологических, сердечных и цереброваскулярных заболеваний, значительно ниже. В дополнение к этому более 30% потерь сопряжены с последствиями, имеющими отношение

✉ *Корнетов Николай Алексеевич*, e-mail: korn@mail.tomsknet.ru

к поведению, – такими, например, как насилие, злоупотребление психоактивными веществами, заболевания, передаваемые половым путем, неполноценное или недостаточное питание, туберкулез, несчастные случаи и травмы [42, 63].

Перинатальная психиатрия

Все перечисленные данные проецируются и на репродуктивное психическое здоровье населения во всем мире. Женщины в репродуктивном периоде должны находиться в центре внимания политики государств, которые многими улучшающими качество жизни условиями могут способствовать увеличению рождаемости. Что касается врачей общемедицинской практики, клинических психологов, психотерапевтов и социальных работников здравоохранения, то они обязаны улучшить качество наблюдения, поддержки и профилактики в период беременности послеродовых депрессивных расстройств [4, 46].

Важно отметить, что в течение большей части XX в. темой послеродовых психических расстройств клиническая психиатрия пренебрегала. После длительного периода диагностического молчания был предложен термин «депрессия послеродового периода». Этим был подчеркнут особый характер данного расстройства [49]. Появление данного термина имело большое значение в возникновении нового направления – перинатальной психиатрии. Это понятие и в определенной степени его содержание было обосновано R. Kumar и K.M. Robson [38]. В их работе, имевшей принципиальное значение, было показано, что пуэрперальные психозы, вероятно, имеют органическое происхождение, в отличие от послеродовой депрессии (ПРД). Послеродовой психоз имеет распространенность 1 : 500–1 : 1000 новорожденных [57] и наиболее часто является острым клиническим проявлением биполярного аффективного расстройства и униполярной депрессии [21].

С каждым десятилетием роль женщин в общественной жизни возрастает в связи с вовлечением во все аспекты социальной деятельности. Их функции сложны и многогранны. Отчасти поэтому они подвержены более высокому риску психических расстройств [37]. В развивающихся странах и странах переходного периода женщинам все еще приходится противостоять значительной дискриминации по половому признаку и сопутствующей ей факторам, таким как бедность, голод или неполноценное питание, перегруженность работой, бытовое и сексуальное насилие, насилие над репродуктивной функцией [42]. Невнимание к проблемам, касающимся физического и психического здоровья женщин, влечет за собой серьезные негативные социальные и экономические последствия для всего общества [3].

В частности, ВОЗ [41] рекомендует общественному здравоохранению разрабатывать и программы практического обучения, охватывающие основные, связанные с психическим здоровьем проблемы, с которыми сталкиваются женщины в конкретной стране или регионе проживания. Для всех других групп населения важно знать, что в такие циклические периоды у женщин, как менструальный, беременность, послеродовый и перименопаузальный отличаются повышенной уязвимостью к психосоциальным стрессорам и высоким уровнем распространенности депрессии.

Один из основных образовательных модулей обучения посвящен оценке, распознаванию и лечению самых распространенных среди женщин психических расстройств. К ним относятся депрессивные, тревожные, соматоформные расстройства [4, 5, 14, 41]. К наиболее важным целям этих образовательных программ относится развенчание мифов, благодаря которым распространяются искаженные или фантастические данные о том, что психические расстройства якобы указывают на слабость или леность человека, распространена идея о «сглазе», «порче» женщины, если у нее имеются сложности с беременностью или возникновением послеродовой депрессии. В практическом отношении всем работникам здравоохранения, практикующим психологам, специалистам социальных служб, работающим со «случаем», необходимо уяснить диагностические критерии депрессивного эпизода в жизни человека. Затем следует детально разобрать тревожные и депрессивные симптомы в период беременности и после родов [4, 42]. Акцент для специалистов должен быть сделан на проведении интервью для выявления и оценки семейных случаев депрессивного и биполярного расстройства, суицидального анамнеза и суицидальных мыслей [40, 46, 52]. Необходимо изучение жизненных обстоятельств и психотравмирующих факторов, способствующих развитию психических расстройств; терапевтического использования лекарств; немедикаментозных подходов к лечению; определение порядка направления в амбулаторные учреждения; оценка доступных источников поддержки в семье и в более широком окружении; систематический контроль и катамнестические наблюдения [49, 50, 57].

Не меньшее значение имеет психологическое образование в связи со стигматизацией психическими расстройствами. Стигматизация (клеймо, пятно) определяет негативное социальное последствие диагноза психического расстройства, связанное со сложившимся в обществе стереотипом воспринимать его как постыдное, отторгающее, дискриминирующее [4]. У за-

болевшего, наряду с чувством стыда, неуверенности, страха оскорбления, выражено стремление скрыть свои симптомы, отгородиться и, тем самым, остаться в стороне от социальной жизни. Это лишает больного возможной терапевтической, семейной, социальной поддержки. Стигма, связанная с диагностикой психических расстройств, отрицательно влияет на желание пациентов обращаться к врачу, придерживаться режима терапии. Больной боится, и часто обосновано, что в последующем у него могут возникнуть сложности с устройством на работу, продвижением по службе и возможностями социального роста. Пациент также опасается возникновения в отношении его социального остракизма. Опрос врачей показал, что многие случаи не кодируются в медицинских картах как депрессия в связи с желанием (хотя бы отчасти) защитить пациента от стигматизации [5].

Женщины в репродуктивном периоде часто не осознают тяжести депрессивных проявлений. Несмотря на образовательные усилия, депрессия до сих пор рассматривается многими людьми как признак изъяна в темпераменте, эмоциональной слабости или недостатка силы воли. Поэтому многие считают, что у лиц с депрессией состояние может улучшиться, если они как следует постараются «взять себя в руки» [20, 42].

В России концепция развития перинатальных центров была сформирована 20 лет тому назад. Первоначально организационной новизной являлось то, что в учреждениях родовспоможения наряду с акушерскими отделениями создавались отделения второго этапа выхаживания, патологии и реанимации новорожденных. Это, в свою очередь, требовало развитие высококвалифицированной медицинской помощи, максимального приближения к женщине с осложненным течением беременности, плоду, к новорожденному в первые минуты и часы его жизни. С учетом накопленного опыта работы этих учреждений, а также в целях повышения эффективности и качества медицинской помощи беременным женщинам, роженицам, родильницам и новорожденным детям, для снижения материнской, перинатальной и младенческой смертности в Российской Федерации в 2004 г. был издан Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 9 декабря 2004 г. № 308 «О вопросах организации деятельности перинатальных центров».

К сожалению, проблема послеродовой депрессии не нашла должного отражения ни в приказе МЗ РФ, ни в созданных и создаваемых современных структурах этих центров. Между тем было установлено, что послеродовая депрессия (ПРД) является сложной в диагностике и трудно поддается лечению. Междисциплинарный подход более соответствует современным инновационным технологиям и целостному интегративно-антропологическому направлению [5] для предотвращения опасных для жизни последствий и профилактики психических и поведенческих расстройств у матерей и их детей. Мы считаем, что целевой аудиторией для обучения распознавания, тактики ведения и терапии депрессии в женских консультациях, родильных домах и перинатальных центрах являются акушеры-гинекологи, семейные врачи, практикующие психологи, медицинские сестры, а также социальные работники, психотерапевты и консультирующие психиатры. После обучения у врачей повышается уровень профессиональной компетентности в сфере охраны психического здоровья, что дает им большие возможности в понимании переживаний их пациентов и диагностики ПРД. Врачи также начинают более широко анализировать психологические и социальные последствия этого распространенного расстройства в ранний материнский период [2, 5, 15].

В соответствии с целевой региональной программой «Здоровый ребенок» Томской области с 2003 г. факультетом клинической психологии и социальной работы и вновь организованной кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии ФПК ППС СибГМУ впервые в России были созданы циклы тематического усовершенствования по тревожным и депрессивным расстройствам в период беременности и после родов.

Новые стимулы к выделению послеродовых депрессий

Такими стимулами стали развитие диагностических критериев для определения клинических границ психических расстройств в психиатрии в новых классификационных системах [6, 62]. В мировой эпидемиологии нарастали доказательства, что расстройства настроения у женщин наблюдаются в 2 раза чаще, чем у мужчин [7, 30], а частота первых депрессий достигает максимума в первые месяцы после рождения ребенка [46]. Особое внимание стало уделяться охране психического здоровья женщин, особенно в репродуктивный период, что обусловило исследование женского здоровья в общественном здравоохранении [42]. В клиническое описание ПРД большой вклад внес Rousseau [54]. Он установил одну из последовательностей такой депрессии. Женщины вначале начинают испытывать незнакомое им чувство сильнейшего беспокойства, как-будто оно охватывает всю голову, парализует чувства и поведение, вызывает медлительность и непосильную общую тяжесть, заставляет избегать каких-либо контактов. Женщина не может проявить внимание к ребенку и отказывается от ухода за ним. Имеются сведения о том, что стрессовая ситуация повышает риск

развития депрессии [59]. Было выявлено, что отсутствие интереса и удовольствия (ангедония) – основной диагностический критерий, который характеризует появление ПРД [18]. Депрессивное расстройство является одним из наиболее распространенных психических заболеваний в послеродовом периоде [57]. Среди многих исследований, посвященных расстройствам настроения, материнская ПРД остается актуальной проблемой в области общественного здравоохранения. Послеродовая «материнская хандра» – «бэби-блюз», или синдром третьего дня, является наиболее распространенным расстройством настроения и продолжается от 5 до 10 дней [30, 50]. Он наблюдается у 50–80% впервые родивших матерей [5]. Это расстройство настроения в основном характеризуется постоянным плачем без подавленности, лабильностью настроения [30–32, 39]. Проходит это состояние, как правило, через 5–10 дней в условиях благоприятного и теплого отношения окружения к роженице. Тем не менее, в 10% случаев послеродовый блюз является интенсивным и затяжным, и может быть отправной точкой для развития ПРД [30, 39, 58].

Эпидемиология расстройств настроения в пре- и постнатальный периоды

В эпидемиологических обзорных исследованиях было показано, что более 80% женщин репродуктивного возраста испытывают некоторые депрессивные расстройства настроения [35]. Частота ПРД в США – 10–20% [33, 46]. Согласно репрезентативным исследованиям, около 20% из 3000 амбулаторных пациенток акушерско-гинекологической практики обнаруживают психопатологические расстройства, которые в большинстве своем (77%) остаются нераспознанными. В период беременности эти расстройства выявляются примерно у 40% женщин, причем более половины от их числа (56%) составляют депрессии [57]. Частота депрессий значительно повышается при возникновении беременности в подростково-юношеском возрасте (15–17 лет). Показатели ПРД в этом возрасте более чем в 2 раза превышают показатель депрессий у зрелых матерей [33].

Таблица 1

Эпидемиология депрессивных расстройств и послеродовых психозов в период беременности и после родов, %

Депрессивные симптомы в период беременности	Послеродовый блюз, материнская «хандра»	Депрессивные симптомы во время беременности	Послеродовый психоз
25–35	50–85	10–20	0,1–0,2

Примечание. Цит. по Steiner M., Yonkers K., 1998 (с разрешения авторов) [57].

Риск депрессивного расстройства в течение 1-го мес после рождения ребенка в три раза выше по сравнению с их месячной распространенностью у небеременных за такой же период в общем населении [16]. Распространенность ПРД мало чем отличается в различных странах, несмотря на достаточно выраженные различия в обычаях, традициях и ритуалах, сопровождающих деторождение [18, 45]. Средняя распространенность непсихотической послеродовой депрессии, по результатам большого числа исследований, составляет 13% [37]. К сожалению, до 50% случаев постнатальных депрессивных расстройств не распознается [35].

В 2007 г. в США было 4,3 млн новорожденных. Эта статистика не включала случаев потери плода, в том числе выкидыши и мертворожденных. Национальный статистический отчет показал, что общее количество беременных женщин составляло около 6,4 млн. В США в среднем у 15% женщин после родов развивается депрессия. Это означает, что каждый год примерно 950 тыс. женщин страдают ПРД.

Поскольку в России, как мы уже подчеркнули выше, не исследована распространенность ПРД, можно сопоставить вероятностную статистику в сравнении со статистикой США, имея одни и те же исходные данные: общее число новорожденных, частоту беременности, исключение потери плода, в том числе выкидыши и мертворождения, национальный статистический отчет в те же годы. В 2007 г. в России было 1,6 млн новорожденных. При средних сопоставимых расчетах в частоте встречаемости ПРД в России она составляет 260 тыс. Полученные данные носят вероятностный характер. Они также основаны на обобщенной статистике и критериях депрессивного расстройства по DSM-IV [6]. Однако они косвенно указывают на необходимость разработки образовательных программ по изучению распространенности, факторов риска, тактики ведения беременных женщин с субсиндромальными и клиническими депрессивными и тревожными расстройствами и раннего материнского периода с высоким риском развития ПРД [2, 4].

Около 13% детей подвергаются воздействию материнской депрессии в течение первого года жизни [12, 22], которая формирует у них повышенный риск развития нарушения взаимодействия диады «мать–ребенок» [24]. Высокий уровень стресса, низкое качество взаимодействия матери и ребенка, и повышенная привязанность в начале жизни ребенка может негативно повлиять на развитие его мозга. Долгосрочные последствия могут проявляться, например, в возможностях ребенка регулировать эмоции и справляться со стрессом [26, 27]. Очевидная важность оценки послеродового периода для последующего развития предпо-

лагает, что материнская ПРД может иметь долгосрочные последствия для развития ребенка [56].

Этиология послеродовых расстройств настроения

Весь спектр постнатальных депрессивных изменений настроения можно рассматривать как интегративную комбинацию психологических, физиологических и эндокринных, воздействующих на физическую и психическую деятельность женщин. Изменения в настроении зависят от флуктуаций гормонов, связанных с беременностью и родами [9,48]. Наивысший подъем депрессивного настроения наступает в среднем на 5-й день после родов, что сочетается с сильными гормональными колебаниями. Аналогичные данные получены при исследовании гонадных гормонов и прогестерона [29]. Уровень кортизола в крови также может коррелировать с изменением настроения и ПРД. Однако гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система находится в состоянии физиологической гиперактивности (эффект потолка), которое, вероятно, и определяет гомональную нестабильность [28].

Нарушения обмена веществ в щитовидной железе (ЩЖ) может существенно изменить в зрелом мозге психические функции, влияющие на познание и эмоции [9]. Дисфункция ЩЖ часто связана с хроническими депрессивными состояниями [47]. Изменение уровня гормонов ЩЖ играет важную роль в метаболической активности мозга взрослого человека. В ряде случаев аффективные расстройства у женщин с ПРД связаны с заболеваниями ЩЖ [9]. Современные взгляды и исследования указывают на то что расстройства настроения и дисфункция ЩЖ, гормональные взаимоотношения прогестерона, эстрогена являются объединяющими факторами во время беременности и в послеродовой период [51, 53]. Сочетанность этих расстройств имеет негативные кратковременные и долгосрочные последствия для матерей и их младенцев. Гормоны ЩЖ оказывают многофакторное влияние на центральную нервную систему, что может приводить к значительным изменениям во время беременности. Однако не следует полагать, что эта проблема изучена до конца.

Реципрокные взаимоотношения между серотонинергической системой и гонадными гормонами в течение беременности и послеродового периода также еще недостаточно изучены [57]. Однако весьма вероятно, что послеродовое снижение гонадных гормонов у уязвимых к стрессу или генетически предрасположенных к депрессии женщин может вызывать изменения в каскаде серотонинового обмена, который играет лидирующую роль в возникновении ПРД [29, 56].

Дальнейшие доказательства биологического компонента послеродового изменения настроения, очевидно, основываются на изучении семейной истории. Распространенность ПРД у матерей, состоящих в близком родстве с женщинами, которые перенесли послеродовое расстройство настроения, более высока, чем в общей популяции [57]. Это может указывать на генетический или семейный компонент заболевания.

Большинство исследователей рассматривают взаимодействие молекулярной генетики человека и социальной окружающей среды в рамках классической модели диатез-стресса. При этом генетические вариации и средовые условия оцениваются как протективные или риск-факторы. Биологическая модель восприимчивости определяет, что некоторые люди имеют большую генетическую реактивность на стресс, что приводит к ухудшению состояния здоровья. Было получено, что наиболее генетически реактивными по риск-фактору к неблагоприятной окружающей среде являются женщины с ПРД [40].

Таким образом, этиологическими факторами ПРД являются:

– патология ЩЖ;

– реактивность гипоталамо-гипофихарно-адреналовой оси;

– реципрокные взаимоотношения между гипоталамо-гипофихарно-адреналовой осью и системой 5-НТ (серотониновые рецепторы);

– наследственность.

В итоге, по данным исследований, посвященных этиологии ПРД, не может быть сделан никакой объединяющий окончательный вывод. Наиболее вероятно, что свойственные аномальные реакции на гормональные изменения, а не сами изменения, ответственны за постнатальную депрессию. Результаты молекулярно-генетических исследований также находятся в уточнении различных моделей развития ПРД [27].

Факторы риска депрессивных расстройств в период беременности

Многократно повторяющиеся факторы риска были идентифицированы в попытке определить роль среды в проблеме возникновения ПРД [12, 57]. Условно они попадают в следующие категории:

1) социально-экономические факторы и негативные жизненные события;

2) психосоциальные стрессоры;

3) комплекс общемедицинских отрицательных факторов;

4) личностные особенности и психиатрические расстройства.

Приведенный перечень различных факторов риска ПРД носит обобщенный характер. Однако при более детальном разделении мы опирались на материалы некоторых авторитетных исследований и систематизировали их данные [5, 10, 12, 15, 46, 52, 57].

В результате с некоторой условностью по происхождению можно выделить: экстернальные, интернальные и смешанные факторы риска (рисунок).

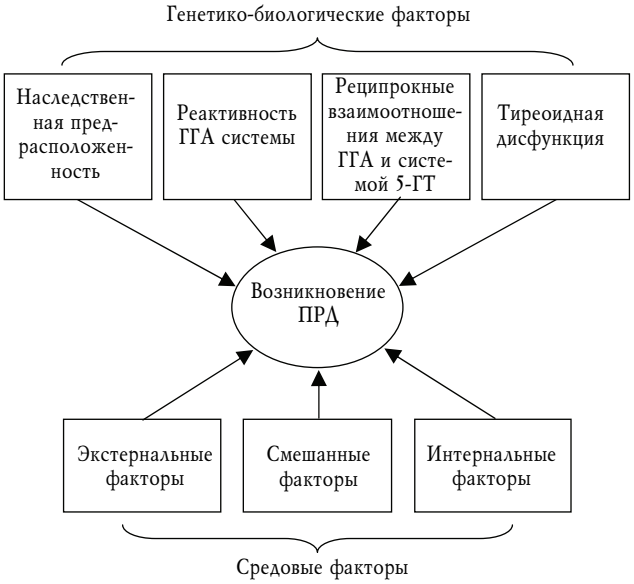


Схема воздействия причинных факторов формирования ПРД: ГГА – гипоталамо-гипофизарно-адреналовая система; система 5-ГТ – 5-гидрокситриптаминовая система (серотониновые рецепторы)

1. Экстернальный тип факторов риска. Профессиональная неустойчивость, плохие брачные отношения или плохие отношения с родной матерью, отсутствие социальной поддержки, неблагоприятные жизненные события, без поддержки родителей и близких людей [18], внезапные жизненные утраты.

2. Интернальный тип факторов риска. Амбивалентное отношение к беременности [37], дородовый пессимизм, неконтролируемая беременность (многократные роды), неопытность в контакте с детьми, выкидыш или аборт при предыдущей беременности, обсессивно-компульсивные черты характера, повышенная тревожность, панические реакции, попытки самоубийства или самоповреждения, семейные психиатрические расстройства, депрессивные расстройства в анамнезе или в семье, отсутствие брака, потребление наркотиков, алкоголя.

3. Смешанный тип факторов риска. Низкий образовательный ценз, нестабильные отношения между супругами, беременность, возникшая в период разрыва любовных отношений, развода, мертворождение или рождение «особенного» ребенка при предыдущей беременности, сложности в формировании родительских отношений.

Разнообразие в возникновении различных отрицательных событий очень велико. Острые реакции на стресс при отрицательных жизненных ситуациях следует классифицировать на легкие, умеренные, тяжелые и катастрофические. Кроме того оценка стрессового события соотносится с реакцией на стресс при которой можно определить степень выраженности индивидуальной уязвимости и адаптивных способностей. Острые стрессовые реакции при беременности часто развиваются до тревожных, депрессивных, смешанных субсиндромальных расстройств, что может существенно повысить вероятность ПРД, выступая дополнительным фактором психофизического истощения в период вынашивания плода.

Социально-психологические факторы являются важными коррелятами ПРД. Существует взаимосвязь между количеством отрицательных событий, считая с начала беременности до 9 нед после родов, и возникновением ПРД. Вместе с тем, поддержка со стороны семьи может снизить риск развития ПРД. При этом важную социальную поддержку оказывает супруг [25].

Для врачей различных специальностей, особенно педиатров, неонатологов, акушеров и гинекологов, а главное, для врачей этих специальностей, работающих в первичной медицинской сети, раннее распознавание ПРД и соответствующее лечение являются обязательными для здоровья матери и положительного развития отношений между матерью и ребенком.

В России большинство женщин не обращаются за помощью по поводу ПРД к психиатрам, поскольку система институционализма психиатрических больниц и максимально приближенных к ним психиатрических диспансеров не может быть рассчитана на качественную помощь таким пациентам. Однако в последнее время стали открываться специальные платные клиники с целью повышения качества обслуживания пациентов. Большинство матерей с ребенком находятся под непрерывным наблюдением детских поликлиник общественного здравоохранения. Они обычно имеют стабильный контакт взаимодействия с амбулаторными педиатрами и медицинскими сестрами. Врачи-педиатры имеют прекрасную возможность для распознавания и информирования женщин о возможности развития послеродовой депрессии. Однако образовательные программы медицинских вузов не предусматривают обучения навыкам диагностики и терапии депрессивных расстройств.

У женщин с развивающимися ПРД, как правило, существует постоянное чувство усталости и нарушения

сна, что ухудшает социальное функционирование. Для определения депрессивных симптомов, которые не дают им полноценно ощущать окружающую красоту, цвет, звуки и радостные жизненные события, этим матерям необходимо проводить первичную скрининговую диагностику депрессивных симптомов после родов. С этой целью используется специальный диагностический вопросник с высоким уровнем чувствительности – эдинбургская шкала ПРД (ESPD) [19]. EPDS была разработана в центрах здоровья Ливингстона и Эдинбурга.

Предыдущие исследования показали, что ПРД часто не распознается, и многие матери, страдающие данной патологией, не получают необходимую помощь. Эти женщины при нетяжелой депрессии могут справляться со своим ребенком и с домашними задачами. Ко многим вещам и делам, которые ранее были приятны, теперь интерес и удовольствие потеряны, что оказывает длительное негативное влияние на семейные отношения.

EPDS состоит из 10 кратких утверждений. Женщина подчеркивает один из четырех возможных вариантов ответа, который наиболее точно описывает состояние, испытываемое ею в течение прошедшей недели. Большинство матерей без особых затруднений заканчивают работу над шкалой EPDS за 5 мин. Результаты валидизации показали, что женщины, баллы которых составили значение выше среднего (12–13), вероятно, страдают ПРД различной степени тяжести. Тем не менее, шкала EPDS не должна быть главным диагностическим инструментом.

Для подтверждения диагноза необходимо выполнить процедуру клинической диагностики по МКБ-10 [62]. Шкала показывает самочувствие женщины в течение предыдущей недели, повторное обследование полезно провести через 2 нед. Врачу необходимо знать, как использовать шкалу, подсчитывать баллы. Он должен рассказать пациенту в нескольких фразах, как отвечать на предлагаемые вопросы скрининга.

Инструкции для пользователей:

1. Женщину после информированного согласия просят подчеркнуть ответ, который наиболее точно описывает состояние, которое она испытывала в течение предыдущей недели.

2. Необходимо ответить на все 10 вопросов.

3. Необходимо принять меры для избегания обсуждения вопросника женщинами между собой из-за идентификации возможных вариантов ответов.

4. Женщина должна выполнять работу над шкалой самостоятельно (при отсутствии проблем с навыками чтения и письма).

5. Шкала EPDS может применяться в течение 6–8 нед для выявления у женщин ПРД. Место проведения: детская клиника здоровья, перинатальные центры, в домашних условиях.

Эдинбургская шкала послеродовой депрессии[1]

ФИО:_____

Адрес: _____

Возраст Вашего ребенка: _____

Поскольку у Вас недавно родился ребенок, мы хотели бы знать, как Вы себя чувствуете. Пожалуйста, подчеркните тот ответ, который наиболее точно описывает Ваше состояние за прошедшую неделю (не только то, как Вы чувствуете себя сегодня).

Для примера – уже законченный вариант:

Я чувствовала себя счастливой (для иллюстрации в подсчеты баллов шкалы не входит):

– Да, все время
– Да, большинство времени
– Нет, не очень часто
– Нет, нисколько

Это означало бы: большую часть времени в течение прошедшей недели я чувствовала себя счастливой.

Пожалуйста, ответьте на следующие вопросы тем же самым способом.

Оценка каждого из 10 вопросов за прошедшие 7 дней:

1. Я была способна смеяться и видеть забавную сторону вещей:

– Да, как обычно
– Часто
– Очень редко
– Никогда

2. Я испытывала приятное ожидание в отношении будущих событий:

– Как обычно
– Реже, чем обычно
– Иногда
– Никогда

*3. Я испытывала чувство вины, когда дела шли не так, как надо:

– Да, большую часть времени
– Да, иногда
– Нет, редко
– Нет, никогда

4. Я испытывала беспокойство или тревогу по незначительной причине:

– Нет, никогда
– Едва ли когда-либо

[1] Использование данной методики возможно при соблюдении авторского права (которое остается за British Journal of Psychiatry), с указанием авторов, и литературного источника во всех воспроизведенных копиях. J.L. Cox, J.M. Holden, R. Sagovsky.

– Да, иногда
– Да, очень часто

5. Я чувствовала испуг или панику без веской причины:
– Да, довольно часто
– Да, иногда
– Нет, редко
– Нет, никогда

*6. Я не могу совладать со своими мыслями:
– Да, большую часть времени я не была способна справиться вообще
– Да, иногда я не была способна справиться
– Нет, большинство времени я справляюсь весьма хорошо
– Нет, я всегда могу совладать с ними

*7. Я была настолько несчастна, что испытывала расстройства сна:
– Да, большую часть времени
– Да, иногда
– Редко
– Нет, нисколько

*8. Я грустила или чувствовала себя несчастной:
– Да, большинство времени
– Да, весьма часто
– Не очень часто
– Нет, нисколько

*9. Я была настолько несчастна, что плакала, кричала:
– Да, большую часть времени
– Да, весьма часто
– Иногда
– Нет, никогда

*10. Мысль о нанесении вреда своему здоровью посещает меня:
– Да, весьма часто
– Иногда
– Едва ли когда-либо
– Никогда

Примечание. В соответствии с выбранными пунктами проставляются баллы от 0 до 3, по степени усиления признака. В пунктах, отмеченных звездочкой, баллы проставляются в обратном порядке (т.е. 3, 2, 1 и 0).

Итоговый результат вычисляется путем сложения баллов по всем 10 пунктам. Если количество баллов составляет от 5 до 11, то следует повторить скрининг через 2 нед.

Сумма в 12 баллов указывает на большую вероятность наличия депрессии, но не на ее тяжесть.

Если женщина набрала суммарно менее 12 баллов, но получила 3 или 2 балла в п. 10, следует провести ее полное психиатрическое обследование.

Клиника и особенности симптоматики депрессии у женщин

После родов 10–15% женщин переживают типичный депрессивный эпизод, но лишь у 3% этот диагноз устанавливается и проводится лечение [40]. Одна из причин такой диагностической недооценки кроется в ее атипичности, другая причина, вероятно, обусловлена слишком большой переоценкой и вниманием к физическому состоянию ребенка. Следует обращать внимание, что в конце беременности, во время родов будущая мать становится пассивной, теряет контроль над ситуацией. Одновременно возникает чувство тревожащей необычности, и некоторые женщины переносят данное состояние очень тяжело. Это состояние обостренной чувствительности было названо D.W. Winnicott «первичной материнской озабоченностью» [59].

Низкий уровень распознавания ПРД, возможно, определяется и тем, что матери тяжело допустить, что у нее может быть такое заболевание. Начало депрессии имеет определенные временные периоды после рождения ребенка. Часто ПРД возникает в конце первых 1–2 мес после родов. Начало характеризуется медленным, постепенным развитием с мерцанием симптоматики. По нашим эмпирическим наблюдениям, депрессия иногда проявляется после постепенного утяжеления послеродовой «хандры». Наиболее важные данные получены в результате исследования P.N. Nott [43]. Он показал, что главным являются выявление и частота возникновения новых «случаев» депрессивного настроения матери в период между 3-м и 9-м мес после рождения ребенка. Через 3 мес после его рождения чаще всего регистрируются такие симптомы, как раздражительность, подавленное настроение и тревога. По данным этого автора, симптоматика через 3, 9 и 15 мес аналогична. Полученные результаты подтверждают, что термин «ПРД», вероятно, наиболее соответствует для обозначения этих расстройств. Устойчивость таких расстройств была вызвана неблагоприятными социальными и семейными обстоятельствами. Комплекс симптомов депрессии сопровождается мрачным видением будущего и неспособностью осуществлять повседневную деятельность. Можно выдвинуть гипотезу о «физиологическом переломе» во взаимодействиях в течение 2-го и 3-го мес. В этот период мать испытывает чувство подавленности и уныния, усталость, связанную с недостаточным сном. К 9-му мес количество женщин с подавленным настроением больше по сравнению с 3-м, и такое положение сохраняется до 15-го мес. Наиболее высокая частота появления «новых случаев» приходится на 9-й мес

(18%), к 15-му этот показатель снижается до 9,5%. Согласно данным P.N. Nott, половина матерей с симптомами депрессии через 3 мес после родов не избавляются от них и через год, а устойчивость подобных расстройств вызвана неблагоприятными социальными и семейными обстоятельствами. Эти наблюдения позволяют высказать предположение о том, что следующий после родов год – время особой уязвимости матерей к психологическим переживанием.

Итак, причины ПРД многофакторные. Еще раз подчеркнем, что ПРД с ее некоторыми атипичными симптомами и клинически выраженная депрессия (депрессивный эпизод) требуют одинакового терапевтического подхода. В табл. 2 приведены основные диагностические критерии депрессивного эпизода, на которые следует ориентироваться при анализе описанной симптоматологии ПРД (табл. 2).

Симптоматология послеродовой депрессии

Клинико-психопатологическая картина ПРД складывается из трех основных симптомокомплексов (эмоциональные, соматические, когнитивные) и дополнительных признаков.

Эмоциональный симптомокомплекс включает длительное сниженное настроение: грусть, тоска, угнетение или печаль. Более выразительно выступают внутренняя пустота, «отсутствие чувств», болевые ощущения без определенной локализации; потеря интереса к ранее интересовавшим занятиям, отсутствие чувства удовольствия от жизни; сильные перепады настроения, слезливость, раздражительность, жалобы на «беспокойного ребенка». Депрессивное настроение качественно отличается от реакции горя и рассматривается патологически, когда оно непрерывно, болезненно, носит глубоко проникающий, всесторонне охватывающий характер и не соответствует жизненным обстоятельствам. Пессимистическая оценка окружающего закономерна даже при радостных событиях и не должна вводить в заблуждение. Уже упомянутый симптом утраты радости и удовольствия (ангедония) часто сопутствует печали, сниженному настроению. При ПРД снижение интереса и удовольствия к вещам и делам, которые раннее были приятны, часто выступает основным признаком этого типа депрессии.

Ангедония означает фундаментальный мотивационный дефицит в отношении любого рода активности. Практически ангедония проявляется в нежелании что-либо делать, в безразличии ко всему или почти ко всему, что ранее представляло интерес и удовольствие. Утрата всех приятных чувств приносит большое страдание молодой матери и переживается крайне болезненно. Резко притупляются или практически утрачиваются материнские чувства к ребенку. Их исчезновение порождает отчаяние, увеличивает чувство вины. Некоторых матерей ребенок только раздражает, им не хочется его ни видеть, ни слышать. Иногда матери бьют его, а затем из-за невозможности испытывать положительные эмоции обвиняют себя в бездушии и не любви.

При данном состоянии возникает так называемое болезненное бесчувствие. Это трудно понять близким людям, поскольку ощущение мучительного чувства утраты эмоций, невозможность воспринимать окружающий мир в светлых красках нельзя передать словами. Внутренняя пустота – тяжелый признак ПРД, который требует незамедлительного лечения. Следующий эмоциональный симптом – раздражительность, которая нередко проявляется в виде жалоб на «беспокойного ребенка». Раздражительность ассоциируется с чувством недовольства, беспокойством, напряжением, возбуждением, замечаниями окружающим, повышенным тоном. На высоте этой смешанной эмоции может возникнуть гнев, агрессия и то же время чувство обиды и ненависти. Мать обрушивает на ребенка замечания, нравоучения, окрики. Одна из депрессивных пациенток рассказала во время приема: «Я знаю, что я должна любить моего сына, но когда он подходит ко мне, я чувствую полную пустоту, раздражение и начинаю его бить. Понимая ужас всего происходящего, я плачу и ничего с собой не могу сделать... Я злобная и никчемная мать». Эти слова являются иллюстрацией симптомов ангедонии с анестезией чувств; от нарастающей несвойственной ей раздражительности до агрессии, а затем переживания чувств вины и неполноценности.

Частый плач, слезливость – эмоциональный симптом. При депрессии испытывается постоянное чувство близости слез. Частый плач или периоды рыданий возникают без понятной побудительной причины. Отсутствует чувство облегчения после плача. Многие матери говорят, что слезы у них стоят в глазах, и готовность расплакаться моментальная по пустяковому поводу или без внешних раздражителей.

Соматический симптомокомплекс. К нему прежде всего относятся нарушения сна: затрудненное засыпание, беспокойный сон, ранние пробуждения с неспособностью затем заснуть, укорочение продолжительности сна на 2 ч и более. Помимо известного «сторожевого» пункта при пробуждении матери на различные неясные для нее реакции ребенка, в данном случае расстройство сна не связано с внешними событиями. Следующий симптом касается изменения аппетита: чаще всего он сниженный и пища поглощается

механически без всякого желания или, наоборот, появляется повышенный аппетит, когда поедается все, что попадется под руку.

Снижение общей активности, вялость, утомляемость (анергия), чувство хронической усталости – характерный симптом депрессии. Вследствие утраты сил и энергии возникают трудности в уходе за ребенком и постоянное чувство бессилия. Обычно при выраженной постнатальной депрессии больные испытывают ощущение утраты способности встать и пойти или сильное мучение перед тем, как начать какую-либо физическую или интеллектуальную деятельность. Они склонны много времени проводить в постели, испытывая непомерную тяжесть во всем теле. Чувство психофизической утраты энергии характерны для депрессивных расстройств и часто являются первыми жалобами у матерей, ухаживающих за ребенком. При упорном характере ощущений усталости, слабости, разбитости и чувстве потери энергии, отсутствия сил и истощения, даже если они сочетаются с характерными для конкретного соматического заболевания болевыми ощущениями или другими симптомами, следует рассмотреть эти жалобы наряду с другими симптомами депрессивного расстройства. Различные болевые ощущения, не имеющие под собой четких доказательств их соматической природы также характерны для ПРД. Жалобы на боли чаще всего предъявляются врачам общемедицинской практики.

Когнитивный симптомокомплекс. При обращении к врачу чаще всего вербально и невербально на первый план выступает тревога. У женщин с ПРД постоянно возникают чрезмерное беспокойство, беспричинное волнение, страхи. Отмечается также излишняя концентрация на собственном здоровье, увеличении массы тела. Часто объектом тревоги становится ребенок. Тревога дезорганизует, а депрессия затрудняет сам процесс мышления. Возникают снижение ясности мышления, неспособность сосредоточиться, затруднения в принятии решений, склонность к сомнениям, неуверенность в действиях и поступках. При более выраженной ПРД развиваются чувство вины, неполноценности и, соответственно, негативные мысли: женщина может считать себя «плохой матерью», опасаться быть названной «плохой матерью», если она признает, что ее переживания не соответствуют общепризнанному понятию «материнское счастье». Часто возникают чувство отчаяния и бессилия, которые заставляют думать о ее неспособности справиться с рутинной ответственностью. Ухудшение в выполнении ежедневных обязанностей по уходу за ребенком и домашней деятельности может порождать мысли, что она «сходит с ума», и страхи, что из-за этого у нее заберут ребенка.

Дополнительные признаки. При распознавании ПРД необходимо по данным функционирования личности оценить тяжесть состояния. Степень выраженности депрессии определяется нарушениями повседневного функционирования, включая уход за ребенком, общением с окружающими, и близкими в семье.

Влияние депрессии после родов и ее последствия

Послеродовые депрессии, которые не были выявлены и остались нелеченными, могут отрицательно влиять на развитие ребенка, искажать адекватную связь в диаде «мать-ребенок» и повышать риск депрессивных или тревожных симптомов у детей в более позднем возрасте. Таким образом, ПРД является потенциальным фактором риска для последующего развития ребенка, и даже спустя год после родов у части матерей сохраняется депрессия, которая оказывает отрицательное воздействие на эмоциональное, когнитивное, социальное развитие ребенка [13]. При нелеченной депрессии обнаруживается задержка психомоторного развития у ребенка в возрасте 15 мес [33]. Детальные исследования показали, что посредником связи между пренатальной депрессией и неблагоприятными исходами у новорожденных является изменение у беременных функции симпатической нервной системы, которые могут вызывать увеличение сосудосуживающих эффектов и снижение кровотока плода [11]. Женщины с ПРД воспринимают своего ребенка как более беспокойного и надоедливого. Нарушение формирующихся отношений «мать-ребенок» с помощью видеоаппаратуры установило этиологическую связь между депрессией у матери и ранней дисгармонией взаимодействия, которая у новорожденного проявлялась в виде негативизма [16].

Для матерей наиболее частыми последствиями являются нелеченые депрессии после родов, которые следует рассматривать как текущие эпизоды депрессии. Они увеличивают вероятность наступления рецидивов с переходом в рекуррентную или хроническую депрессию. Алкоголизация или употребление наркотиков является распространенным осложнением депрессии; риск самоубийства (особенно в период уменьшения выраженности наиболее тяжелых симптомов депрессии) повышается. Особое внимание следует уделять таким симптомам во время ПРД и в ее резидуальном периоде, как вспыльчивость и раздражительность. Они могут стать причиной жестокого обращения с детьми.

Классификация психических и поведенческих расстройств, связанных с послеродовым периодом

Согласно МКБ-10, ПРД диагностируется по критериям депрессивного расстройства, которое кодируется шифрами F32.X–F33.9. В табл. 2 в адаптированной форме представлены основные из данных критериев диагностики депрессивного эпизода, которые изложены для врачей общей медицинской практики.

Таблица 2

Диагностические критерии депрессивного эпизода

Общие критерии	Основные симптомы	Дополнительные симптомы
Депрессивный эпизод должен длиться не менее 2 нед. Отсутствие в анамнезе гипоманиакальных или маниакальных симптомов, соответствующих критериям гипоманиакального или маниакального эпизода, биполярного аффективного расстройства. Развитие депрессивного эпизода нельзя связать с употреблением психоактивных веществ. Развитие депрессивного эпизода нельзя связать с каким-либо органическим психическим расстройством	Депрессивное настроение, не характерное для данного индивида, существующее большую часть дня, почти каждый день, сильно зависящее от обстоятельств и продолжающееся в течение как минимум 2 нед. Потеря интересов или удовольствия от деятельности, обычно приятной для данного индивида. Упадок сил или повышенная утомляемость	Неуверенность в себе или снижение самооценки. Необоснованное самообвинение или чрезмерное и неуместное чувство вины. Повторяющиеся мысли о смерти или самоубийстве или любые проявления суицидального поведения. Признаки затруднений в мышлении или концентрации внимания, такие как нерешительность и склонность к сомнениям или соответствующие жалобы. Мрачные и пессимистические ожидания от будущего. Любые нарушения сна. Изменение аппетита (снижение или повышение) с соответствующим изменением массы тела

Цит. по: The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva,WHO, 1992.

Эти коды определяют разные степени выраженности по клиническому проявлению, тяжести и течению депрессивного расстройства, например рекуррентная постнатальная депрессия (F33.X). Четвертый знак уточняет клинические особенности, которые указывают на специфический тип психического расстройства. В конечном счете, диагноз состоит из двух кодов: 1) F32.X – депрессивный эпизод с уточнением клинических особенностей; 2) O99.3 – психические расстройства и болезни нервной системы, осложненные беременностью, родами и послеродовым периодом. В случае диагностики послеродовых психозов, большая часть из которых проявляет себя по клиническим критериям как биполярное аффективное расстройство, они будут кодироваться как аффективные расстройства настроения F30.X–F31.X. Следует подчеркнуть, что после родов встречаются и другие психические расстройства. Кроме ПРД, по меньшей мере у 75% женщин с регулярными менструальными циклами сообщают о предменструальных симптомах, 3–8% страдают предменструальным дисфорическим расстройством [57]. Диагноз перименопаузальных изменений настроения отдельно не выделен в МКБ-10 [62], но они включают в себя заметное депрессивное настроение, тревогу, напряжение, аффективную лабильность, когнитивные нарушения, раздражительность, вялость, пищевые пристрастия и соматические симптомы, такие как болезненность молочных желез или головные боли.

Профилактика, тактика ведения и терапия послеродовых депрессий

Превентивные мероприятия в отношении ПРД необходимо начинать с контроля рождаемости. Поскольку факторы семейной структуры доступны планированию (количество детей, промежутки между родами, в какой-то мере возраст родителей ко времени рождения детей), они дают возможность профилактики. Регулирование родов должно учитывать эмоциональное состояние женщин, мировоззрение, отношения в семье. Большое значение имеет формирование позитивных установок для планирования беременности [22].

На занятиях по подготовке к родам важно подчеркивать необходимость разделенной ответственности при выполнении соответствующих рекомендаций, которые будут в дальнейшем выполняться все более независимо и регулярно, что приведет к успешным родам. Врачу необходимо использовать весь свой авторитет как специалиста, чтобы убедить женщину сделать первый шаг в выполнении всех рекомендаций при подготовке к родам. Комплайенс у беременных женщин достаточно низкий, поэтому необходимо постоянно повторять правила поведения и не допускать отклонений от здорового и стабильного режима. Следует стремиться к тому, чтобы поддержка больше осуществлялась мужем, родителями, близкими родственниками, друзьями или группами самопомощи. Социальная интегрированность в общество, активный образ жизни, соблюдение режима труда и отдыха, разнообразное питание, избегание негативной информации, концентрация на подготовке к появлению ребенка имеют большое значение для нормального, приносящего удовольствие течения беременности [41, 43].

Главными компонентами в профилактике депрессивных расстройств в послеродовом периоде являются идентификация женщин с факторами риска, адекватное психологическое сопровождение и образовательная программа. При внимательном отношении

к беременным женщинам с колебаниями настроения и факторами риска развития ПРД число последних понижается. В современных женских консультациях, а также при наличии клинических психологов в родильных домах является вполне доступной поддерживающая психотерапия, особенно в перинатальных центрах. Исходя из тенденции к профилактической ориентации ПРД, тактика ведения и методы лечения депрессивных расстройств должны строиться на многопрофильном подходе и биопсихосоциальных моделях; проведении индивидуальных, семейных и групповых образовательных программах; при возможности межличностной психотерапии [45].

Психофармакотерапия послеродовых депрессий

При развитии депрессивных расстройств, связанных с рождением ребенка, обычно руководствуются теми же принципами лечения, которые используются при обычной терапии депрессий. Следует основываться на мультидисциплинарном межведомственном подходах в оказании помощи, включающем психотерапевтическое, психофармакологическое и психосоциальное воздействия. Эти подходы значительно улучшают комплексную терапию ПРД.

Антидепрессанты являются основными препаратами при терапии депрессивных расстройств. При ПРД должен быть взвешен риск степени страданий и последствий для матери и ребенка от перенесенной депрессии и необходимость лечения, чтобы избежать этих последствий при учете тератогенности препаратов и грудного вскармливания [57]. При решении о терапии антидепрессантами требуются ответы, как осуществлять партнерское взаимодействие с женщиной, страдающей ПРД. Эти вопросы можно сформулировать следующим образом: «Какие существуют риски для матери и ребенка, если материнская депрессия неадекватно лечится?»; «Насколько сильно желание матери кормить грудью ребенка?»; «Каковы недостатки питания младенца, если он не получает материнское молоко?»; «Какова вероятность риска для ребенка, если он получает антидепрессант через грудное молоко?». Изучение психологических методов имеет значение в терапии ПРД. Тремя методами, недирективное консультирование, когнитивно-поведенческая терапия и психодинамическая терапия, были сопоставлены в их сравнении при психотерапии ПРД. По сравнению с контролем, все три психотерапевтических метода оказали значительное влияние на депрессивное настроение, которое было выражено по Эдинбургской шкале ПРД. Наиболее эффективна была межличностная психодинамическая терапия, которая показала более быструю редукцию депрессивных симптомов по структурированному клиническому интервью международной классификационной системы. Однако при длительной терапии психологическими методами не удалось показать их лучшую эффективность по сравнению со спонтанной ремиссией. Эти виды лечения также не смогли снизить последующие эпизоды ПРД. [17] Конечно, психотерапия является эффективной в лечении ПРД, но она не широкодоступна [45]. Результаты сочетания терапии антидепрессанта и психотерапии являются оптимальными в лечении депрессий, но это комплексное лечение не может получить широкого распространения у беременных женщин и кормящих матерей. Поэтому в первичной медицинской помощи рекомендуется поддерживающая разговорная терапия с элементами образовательной программы в отношении симптомов и признаков депрессии и возможности их ослабления в ежедневном качественном периодах сна и бодрствования.

Таким образом, необходимо рассмотреть преимущества антидепрессивной терапии в период грудного вскармливания ребенка, если у матери развилась депрессивное расстройство. Лишать ребенка в этих случаях преимуществ грудного вскармливания, если молоко матери представляет собой идеальный основной источник питательных веществ и обеспечивает лучшую иммунологическую и антиоксидантную защиту, и для ребенка и для матери нецелесообразно. Женщинам настоятельно рекомендуется кормить ребенка грудью, когда это возможно. Американская академия педиатрии и Всемирная организация здравоохранения считают, что необходимо исключительное использование грудного молока в течение 6 мес, с использованием заменителей молока только для тех младенцев, у которых не может быть грудного вскармливания [23, 34].

В настоящее время доказано, что большинство ПРД необходимо лечить. Женщины с предыдущим эпизодом послеродовой депрессии составляют группу высокого риска (до 25%) для последующих эпизодов рецидива ДПР [61], а 20% матерей продолжают страдать через год после рождения ребенка [37]. При назначении антидепрессантов женщинам и матерям, страдающим ПРД, осуществляющим грудное вскармливание, необходимо определить возможные последствия лекарственного неблагоприятного действия, что касается обычно клинической фармакологии в целом: 1) тератогенность; 2) возможность появления перинатальных синдромов (неонатальной токсичности); 3) послеродовые поведенческие последствия.

Результаты различных работ, обобщенных в практическом руководстве по биологической терапии униполярного депрессивного расстройства, показали, что

селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), которые часто применяются в общемедицинской практике, с осторожностью и при тщательным клиническим наблюдением могут назначаться для лечения материнской депрессии при грудном вскармливании ребенка. Эти антидепрессанты имеют минимальную тератогенность, не создают повышенного риска дисгенезий органов, не увеличивают вероятность внутриутробной гибели или рождения ребенка с серьезными пороками развития [23]. Рандомизированные контролируемые испытания показывают, что СИОЗС являются эффективными в лечении ПРД [8]. К сертонинергическим антидепрессантам относятся шесть антидепрессантов, которые представлены в табл. 3. Стартовые дозы могут быть терапевтическими во время всего периода лечения.

В некоторых случаях возникает вопрос о том, что эффективное лечение антидепрессантами во время беременности может быть продолжено или нет, когда мать хочет кормить грудью. Прекращение антидепрессивной терапии, переход на прием другого препарата следует избегать в этом уязвимом репродуктивном периоде. Таким образом, проблему детской безопасности в послеродовом периоде желательно принимать во внимание уже тогда, когда лечение женщиной начато, независимо от того, происходит это до или во время беременности.

Для женщин с умеренной и тяжелой постнатальной депрессией, а в некоторых случаях и с тревожным расстройством, СИОЗС, как правило, является наиболее подходящим выбором для терапии. Кроме того, для женщин, которые раннее перенесли ПРД или получали лечение антидепрессантами во время беременности, эти же антидепрессанты являются предпочтительным методом лечения для профилактики рецидивов. Что касается выбора конкретного антидепрессанта, то, как правило, отдают предпочтение пароксетину и сертралину перед другими СИОЗС в связи с низким воздействием на детей этих препаратов, включая данные о дозах СИОЗС у младенцев и их плазменные концентрации после выделения из грудного молока [60]. Эти авторы также подчеркнули некоторые важные для клиницистов практические рекомендации. Они указали, что пароксетин может иметь определенные недостатки, связанные с тактикой ведения женщин фертильного возраста в целом. Во-первых, если мать нуждается в длительном лечении, а затем забеременела снова, пароксетин, не является лучшим выбором из-за риска сердечных дефектов. Во-вторых, риск синдрома отмены может быть выше, чем при лечении другими СИОЗС, если нарушается прием доз с пропусками в несколько дней. Рекомендуется, когда это возможно избегать назначения флуоксетина и циталопрама или использовать с осторожностью в связи с их более высоким их уровнем концентрации в младенческой плазме, чем у других препаратов и возможного риска развития побочных эффектов у ребенка [35]. Однако если мать ранее получала флуокссетин или циталопрам и лечение было эффективным, или если она использовала один из этих препаратов во время беременности, этот антидепрессант также может быть применяться для лечения в послеродовом периоде.

Таблица 3

Основные антидепрессанты первой линии терапии ПРД

Название	Начальная доза, мг/сут	Терапевтическая доза, мг/сут	Клинические указания
1. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)			
Сертралин (золофт)	50	50–150	Ингибитор реаптейка допамина и серотонина. Возможны ранние и временные диарея и тошнота. Низкое взаимодействие с лекарствами
Пароксетин (паксил)	12,5–20	20–40	Выраженный антихолинергический и антигистаминный побочный эффект (п/э). Риск седации, прибавка массы тела, сухость во рту. Короткий T1/2. Большая вероятность перехода в маниакальный синдром. Высокое взаимодействие с лекарствами
Флуоксетин (прозак)	20	20–40	Большой T1/2. Идеален для лиц с нестабильными жалобами. Относительно недорогой. Высокое взаимодействие с лекарствами.
Флувоксамин (феварин)	50	50–150	Редко назначается из-за частых п/э: тошноты, рвоты, иногда головной боли. П/э снижаются, если прием осуществляется на ночь
Циталопрам (ципрамил)	20	20–40	Мягкие п/э, низкое взаимодействие с лекарствами
Эсциталопрам (ципралекс)	10	10–20	Хорошая переносимость

Примечание. Абсолютными показаниями к антидепрессивной терапии при ПРД являются искусственное вскармливание при отсутствии молока у матери. При большой депрессии с выраженной симптоматикой индивидуально определяется возможность применения серотонинергических антидепрессантов в малых стартовых дозах при кормлении грудью с учетом взвешивания пользы и риска.

Материнская «хандра», или «послеродовый блюз»

По мере нового понимания послеродового депрессивного расстройства и его разновидностей у женщин были выделены кратковременные или переходные депрессивные симптомы, которые называют материнской «хандрой», «послеродовым блюзом», «материнским блюзом». Эти эмоционально нестабильные транзиторные состояния обычно достигают своей максимальной выраженности в первые дни после родов и наблюдается у 75% рожениц [23]. Хотя «послеродовый блюз» и сопровождается периодами снижения настроения, слезливостью, нарушением сна, аппетита, беспокойством и раздражительностью, он не требует специального лечения. Очевидно, он является общей психофизиологической реакцией для всего организма, и требует только ободряющего отношения акушера или гинеколога и теплого понимающего отношения супруга и родственников.

Легкий депрессивный эпизод. Если нет нарушений лактации, то необходимо проводить «межличностную терапию». У врачей первичной медицинской помощи имеются ограничения во времени при приеме матерей. В таком случае всегда есть соблазн прервать рассказ женщины и опрашивать самому, нежели предоставить пациентке шанс самостоятельно описать симптомы. Эта часть интервью может длиться до нескольких минут, в течение которых врач старается поддерживать беседу, задает раскрывающие вопросы, которые дают женщине свободу в описании симптомов. При условии поощрения пациента врач может переходить к прицельным, прямым вопросам и начинает контролировать ход интервью. Клиническое интервьюирование во врачебной практике не имеет тенденции следовать жестким схемам, изучаемым в медицинском вузе. Его содержание может касаться личных вопросов о семье и вопросов, допускающих в большей степени описание соматических симптомов. Время от времени врачу необходимо говорить поддерживающие, ободряющие слова пациентке. В общей клинической медицине существует ошибочное суждение о том, что при проведении оценки психического состояния пациента необходимы какие-то особые, совершенно отличительные от других навыков опроса в клинической медицине. Врачи с высокой психологической чувствительностью добиваются большего успеха в клинической практике. Для общемедицинского обследования, в том числе для распознавания депрессии основной принцип, который улучшает диагностику и терапевтический контакт – исследовать состояние «вместе с пациентом», а не «вместо пациента», сохраняя на протяжении всей беседы чувствительность, сенсорную остроту восприятия и «вчувствование» в переживание (эмпатия). Этот принцип с невербальными сигналами понимания всех жалоб и страданий пациента необходимы для более точной оценки эмоционального состояния матери и повышения комплайентности в тех рекомендациях, которые будут предписаны в обобщающей части беседы. При легком депрессивном эпизоде с первого визита следует не назначать сертонинергические антидепрессанты, а рекомендовать следующее: вовлечение супруга в уход за ребенком; сон 7–9 ч в сутки; занятия в группе поддержки; физическую зарядку, массаж утром, прогулки перед сном; один раз в неделю лыжные прогулки или плавание. Важно общение с подругами, хотя бы по телефону.

По нашему мнению, если мать не может выполнять такой режим или испытывает затруднения в уходе за ребенком, то рекомендуется антидепрессивная терапия СИОЗС.

Умеренный депрессивный эпизод. Наличие лактации и грудное вскармливание в России является противопоказанием к применению серотонинергических антидепрессантов. Если депрессия ложится на мать тяжелым психофизическим грузом и выражено препятствует уходу за ребенком, имеется основание рассмотреть прерывание грудного вскармливания с переходом на искусственное. В этих случаях ПРД лечится по общепринятым стандартам тяжелой клинически выраженной депрессии. Перед назначением антидепрессанта следует получить от пациентки информированное согласие, рассказать об оценке риска и уровне безопасности его применения. После тщательного взвешивания всех показаний к лечению и согласия пациентки необходимо подчеркнуть, что процесс лечения и его эффективность заключаются в разделенной ответственности. Нерегулярный прием препарата, пропуски визитов, могут хронифицировать ПРД, поэтому между врачом и пациенткой требуется партнерское развитие «терапевтического альянса», что повышает сотрудничество. Еженедельное использование эдинбургской шкалы депрессии может превратить визит пациентки в совместное исследование, которое будет развивать терапевтический процесс.

Во время визитов следует обсуждать малейшие проявления тревоги или сопровождающие ПРД негативные контекстуальные факторы, чтобы понизить их вирулентность действия. Прекращение антидепрессивной терапии, переход на прием другого препарата следует избегать. Приведенный нами анализ зарубежных исследований показал, что начинать антидепрессивную терапию ПРД предпочтительно с сертралина в дозе 50 мг/сут или пароксетина в дозе 20 мг/сут, по-

скольку в настоящее время опыт их применения наиболее высок [60]. В случае их отсутствия и необходимости в лечении депрессии безотлагательно можно использовать с осторожностью любой другой серотонинергический антидепрессант, кроме флуоксетина. Этот препарат имеет длительный период выведения при стабильном лечении – 4–6 сут, а активный метаболит – норфлуоксетин – 4–16 сут. Таким образом, препарат обладает выраженным кумулятивным эффектом, что не показано при лечении ПРД [36]. Также как и лечение депрессивного расстройства в первичной медицинской сети, ПРД имеет три фазы терапии. Острая фаза терапии в среднем может длиться от 8 до 12 нед. С самого начала терапии мать должна быть обучена врачом ежедневному мониторингу за состоянием ребенка. Особое внимание следует уделять особенностям ухода матери за ребенком, искусственному кормлению и сну. При каких-либо изменениях, если имеется повод для беспокойства, женщина должна сообщить о них врачу.

Преимущество монотерапии ПРД серотониергическими антидепрессантами заключается в простоте тактики ведения: ежедневный утренний прием 1 таблетки с однократным еженедельным визитом в первые 6 нед к врачу; минимизация побочных эффектов; практическое отсутствие взаимодействия с другими препаратами; легкая оценка преимущества или недостатка в действии антидепрессанта; максимальная безопасность и эффективность; улучшение течения и реакции на базисную терапию сопутствующих соматических заболеваний; значительное улучшение качества жизни. После 6 нед терапии наступает эффект с редукцией депрессивных симптомов до 50% от исходной симптоматики, если пациентка принимала лекарство ежедневно в адекватной дозе и диагноз был поставлен правильно.

При возникновении ремиссии следует начинать «непрерывную» фазу продолжающейся терапии для сохранения достигнутой ремиссии. Во время этой фазы терапии рекомендуется посещать врача один раз в 1–2 мес, продолжая прием препарата в той же дозе. Если у пациентки отсутствуют симптомы в течение 6 мес, произошло выздоровление от перенесенной ПРД. Выздоровление относится к однократным эпизодам болезни, и не подразумевает, что у пациентки может возникнуть рецидив депрессивного расстройства в послеродовом и других периодах жизни. Поэтому современные стандарты нацелены на долгосрочное поддерживающее лечение с целью профилактики нового эпизода депрессии. Прием антидепрессанта следует продолжать 2 года для профилактики возникновения повторного депрессивного эпизода [2]. В случае отказа пациентки от поддерживающей терапии, она должна быть предупреждена о высоком риске повторности (рецидива) депрессивного эпизода. После повторной депрессии и достижения ремиссии поддерживающая терапия длится 5 лет.

Тяжелый депрессивный эпизод. Все или почти все симптомы развернуты в выраженной степени. При тяжелом депрессивном эпизоде маловероятно, чтобы пациентка продолжала социальную, трудовую и домашнюю деятельность. При сильном беспокойстве или заторможенности она вряд ли сможет описать другие симптомы, и тогда диагноз оправдан. Если симптомы особенно тяжелые, а начало острое, то диагноз также оправдан при длительности такого состояния менее 1 нед. В случае, если депрессия тяжелая, возникают сложности или даже невозможность в выполнении домашних обязанностей, включая уход за ребенком, несоблюдение элементарного ухода за собой, суицидальные мысли.

Тяжелая степень депрессии и (или) выявление суицидальных мыслей, а также мыслей нанести вред ребенку являются показанием к неотложной госпитализации в психиатрический стационар. При таком состоянии мать растеряна, она часто не может планировать определенные вещи или погружается только в деятельность, связанную с ребенком. При этом возникает ошибочное толкование обычных реакций ребенка, которые могут интерпретироваться матерью как отрицательное поведение. С одной стороны, у таких матерей возникает социальная изоляция, с другой – зависимое поведение.

При нарастании тяжести меланхолическая депрессия перерастает в бредовую психотическую. Появляется дезориентация, спутанность сознания, заторможенность, галлюцинации. Бредовые идеи сопровождаются душевной болью, мучением, тоской, самообвинением. Если такое состояние началось или трансформировалось в маниакальный эпизод с гиперактивностью, неутомимостью, бредовой убежденностью о знатном или высоком происхождении, следует диагностировать послеродовый психоз в форме биполярного расстройства I типа. Во всех этих случаях необходима консультация психиатра и решение вопроса о госпитализации в психиатрическую клинику.

Итак, мы описали основные расстройства настроения после родов. Наряду с этим выделены критерии, при которых диагноз ПРД правомерен. К ним относятся:

1) симптомы, не соответствующие другим заболеваниям;

2) симптомы, не являющиеся следствием употребления психоактивных (наркотических) веществ;

3) симптомы, не являющиеся результатом утраты актуального близкого человека;

4) симптомы, не являющиеся следствием препятствий, возникающих в результате отношений, в школе, на работе, при социальном общении;

5) отсутствие при ПРД гипоманиакальных и маниакальных состояний в анамнезе, а также у родственников 1-й степени родства.

Заключение

Депрессия, возникающая после родов, – самое распространенное психиатрическое осложнение деторождения, которое часто является непризнанным, нераспознанным и очень редко подвергается адекватной терапии. Помимо предрасположенности к депрессивному расстройству, многие психосоциальные стрессоры могут оказывать влияние на развитие ПРД.

Большим риском для развития послеродовой депрессии являются предшествующие депрессии и нежеланный ребенок в анамнезе. Нераспознанные и нелеченные материнские депрессии могут иметь негативное влияние для эмоционального, психомоторного, когнитивного развития детей, а также для возможности формирования здоровой связи «мать–ребенок» Искаженные связи с матерью часто становятся основой возникновения тревожных или депрессивных симптомов у детей и подростков.

Несмотря на потенциально вредные последствия послеродовой депрессии для матери и ее ребенка женщины часто не хотят обращаться за профессиональной помощью, опасаясь стигмы психического расстройства, или они могут не захотеть начать лечение антидепрессантами из-за опасений по поводу безопасности их приема для ребенка в период лактации и грудного кормления ребенка.

Диагностика и правильная тактика введения послеродовой депрессии является важной частью адекватной медицинской помощи. Для предотвращения неблагоприятных исходов, связанных с депрессией, и их влияния на ребенка важно, чтобы все работники здравоохранения и практикующие медсестры знали о специфических признаках и симптомах депрессии, а также владели соответствующими методами скрининговой диагностики и лечения согласно современным стандартам доказательной медицины.

Период родов, очевидно, следует рассматривать не только как рождение ребенка, но и рождение матери, которой предстоит выполнить свою эволюционно-биологическую миссию. Для выполнения этой главной для рода человеческого миссии социально-психологические и медицинские сообщества разных стран могут косвенно повлиять на государственную политику в сфере охраны психического здоровья и поддержки женщин в их репродуктивном периоде.

Литература

1. *Депрессивные* расстройства при соматических заболеваниях / пер. с англ. под общ. ред. Н.А. Корнетова. Киев: Сфера, 2002. 69 с. (Образовательная программа по депрессивным расстройствам ВПА/ПТД. Модуль 2).
2. *Корнетов Н.А.* Депрессивные расстройства у женщин в условиях социально- кризисной ситуации в обществе // Сиб. вестн. психиатрии и наркологии. 1999. № 1. С. 25–29.
3. *Корнетов Н.А., Корнетов А.Н., Воеводин И.В., Казанцева Н.В.* Распознавание и тактика ведения тревожных и депрессивных нарушений в период беременности и после родов: метод. пособие / под ред. проф. Н.А. Корнетова. Томск, СибГМУ, 2003.
4. *Никитюк Б.А., Корнетов Н.А.* Интегративная биомедицинская антропология. Томск: Изд-во Том. ун-та. 1998. 182 с.
5. *Смулевич А.Б.* Депрессии, связанные с репродуктивным циклом женщин // Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М., 2003. С. 157–162.
6. *American* Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders (4rd edn) (DSM-IV). Washington, DC: APA. 1994.
7. *Appleby L., Warner R., Whitton A., Fairagher B.* Attitudes toward motherhood in postnatal depression: development of the maternal attitudes questionnaire // J. Psychosom. Res. 1997. V. 43. P. 351–358.
8. *Appleby L., Hirst E., Marshall S., Keeling F., Brind J., Butterworth T., Lole J.* The treatment of postnatal depression by health visitors: impact of brief training on skills and clinical practice // J. Affect. Disord. 2003. Dec. V. 77, № 3. P. 261–266.
9. *Basraon S., Costantine M.M.* Mood disorders in pregnant women with thyroid dysfunction // Clin. Obstet. Gynecol. 2011. Sep. V. 54, № 3. P. 506–514.
10. *Beck C.T.* Predictors of postpartum depression: An update // Nurs. Res. 2001. V. 50. P. 275–285.
11. *Braithwaite E.C., Ramchandani P.G., Lane T.A., Murphy S.E.* Symptoms of prenatal depression are associated with raised salivary alpha-amylase levels // Psychoneuroendocrinology. 2015. Jun. 26. V. 60. P. 163–172. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.06.0.
12. *Breese J., Beal J.M., Saunders B., Hill E.N., Payton M.E., Watson G.H.* Risk Factors for Postpartum Depression: A Retrospective Investigation // J. Reprod. Med. 2008. V. 53, P. 166–170.
13. *Chabrol H., Coroner N., Rusibane S., Séjourné N.* Prévention du blues du post-partum: étude pilote. Gynecol. Obstet. Fertil. 2007, V. 35, P. 1242–1244.
14. *Chu K.M., Emasealu O.V., Hu Z., O'Donnell F.L., Clark L.L.* Risk of mental health disorders following an initial diagnosis of postpartum depression, active component, U.S. Armed. Forces, 1998–2010 // MSMR. 2015. June. V. 22, № 6, P. 6–12.
15. *Clare C.A, Yeh J.* Postpartum depression in special populations: a review // Obstet. Gynecol. SurV. 2012. May. V. 6, № 75. P. 313–23.
16. *Cohn J.F., Campbell S.B., Matias R., Hopkins J.* Face-to-face interactions of postpartum depressed and nondepressed mother-infant pairs at 2 months // Dev. Psychol. 1990. V. 26. P. 15–23.
17. *Cooper P.J., Murray L., Wilson A.* Controlled trial of the short- and long-term effect of psychological treatment of

post-partum depression // Br. J. Psychiatry. 2003. V. 182. P. 412–419.
18. *Cox J.L.* Perinatal psychiatry: East is East and West is West // Br. J. Psychiatry. 1994. Mar. V. 164, № 3. P. 420–426.
19. *Cox J.L., Holden J.M., Sagovsky R.* Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale // Br. J. Psychiatry. 1987. Jun. 150. P. 782–786.
20. *Cristescu T., Behrman S., Jones S.V., Chouliaras L, Ebmeier K.P.* Bevigilant for perinatal mental health problems // Practitioner. 2015. Mar. V. 259 (1780). P. 19–23, 2–3.
21. *Dean C., Willams P.J., Brockihgton I.F.* Is puerperal psychosis the same as bipolar manic-depressive disorders? A family study // Psychol. Med. 1989, V. 18. P. 637–647.
22. *Downey G., Coyne J.C.* Children of depressed parents: an integrative review // Psychological Bulletin. 1990. V. 108. P. 50–76.
23. *Gartner L.M, Morton J., Lawrence R.A., Naylor A.J., O'Hare D., Schanler R.J., Eidelman A.I.* American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk // Pediatrics. 2005. Feb. V. 115.P. 296–306.
24. *Gjerdingen D.K., Center B.A.* First-time parents' prenatal to postpartum changes in health, and the relation of postpartum health to work and partner characteristics // J. Am. Board Fam. Pract. 2003. Jul-Aug. V. 16, № 4. P. 304–311.
25. *Goodman S.H., Gotlib I.H.* Risk for psychopathology in the children of depressed mothers: a developmental model for understanding mechanisms of transmission // Psychol. Rev. 1999. V. 106. P. 458–490.
26. *Gotlib I.H., Whiffen V.E., Wallace P.M., Mount J.H.* Prospective investigation of postpartum depression: factors involved in onset and recovery // J. Abnorm. Psychol. 1991. May. V. 100, № 2. P. 122–132.
27. *Gutiérrez-Zotes A., Labad J., Martín-Santos R., García-Esteve L., Gelabert E., Jover M., Guillamat R., Mayoral F., Gornemann I., Canellas F., Gratacós M., Guitart M., Roca M., Costas J., Luis Ivorra J., Navinés R., de Diego-Otero Y., Vilella E., Sanjuan J.* Coping strategies and postpartum depressive symptoms: A structural equation modelling approach // Eur. Psychiatry. 2015. Jun 30. pii: S0924-9338 V. 15. 00127-3. doi: 10.1016/j.eurpsy.2015.06.001.
28. *Harris B.A.* A hormonal component to postnatal depression // Brit. J. Psychiatry. 1993. V. 163. P. 403–405.
29. *Haros B.* Biological and hormonal aspects of postpartum depressed mood // Br. J. Psychiatry. 1994. V. 164. P. 288–292.
30. *Hau F.W., Levy V.A.* The maternity blues and Hong Kong Chinese women: an exploratory study // J. Affect. Disord. 2003. V. 75. P. 197–203.
31. *Jawaher M., Fadoua C., Sonda T., Ines F., Belhsan B.A., Mohamed G., Imene B., Abdellaziz J.* Postpartum depression: prevalence and risk factors. Prospective Study concerning 302 Tunisian parturients // La tunisie Medicale. 2014. V. 92, № 10. P. 615–621.
32. *Jouppe J.* A propos du post-partum blues // Ann. Med. Psychol. 2007. V. 165. P. 749–767.
33. *Kelly R.H., Zatzick D.F., Anders J.F.* The detection and treatment of psychiatric disorders and substance use among pregnant women cared for in obstetrics // Am. J. Psychiat. 2001. V. 158. P. 213–219.
34. *Kendall-Tackett K.* The new paradigm for depression in new mothers: current findings on maternal depression, breastfeeding and resiliency across the lifespan // Breastfeed Rev. 2015. Mar. 23, № 1. P. 7–10.
35. *Kessler RC, Berglund P, Demler O ve ark.* The epidemiology of major depressive disorder. Results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) // JAMA. 2003. 289. P. 3095–3105.
36. *Kristensen J.H, Ilett K.F., Hackett L.P., Yapp P., Paech M., Begg E.J.* Distribution and excretion of fluoxetine and norfluoxetine in human milk // Br. J. Clin. Pharmacol. 1999. Oct. V. 48, № 4. P. 521–527.
37. *Kumar R.* Neurotic disorders in childbearing women // J.F. Brockington, R. Kumar eds. Motherhood and mental illness. London: Academic Press, 1982.
38. *Kumar R., Robson K.M.* A prospective study of emotional disorders in childbearing women // Br. J. Psychiatry. 1984. № 14. P. 35–47.
39. *M'Bailara K., Swendsen J., Glatigny-Dallay E. et al.* Le baby blues: caractérisation clinique et influence de variables psycho-sociales // Encephale. 2005. V. 31. P. 331–336.
40. *Mitchell C., Notterman D., Brooks-Gunn J., Hobcraft J., Garfinkel I., Jaeger K., Kotenko I., McLanahan S.* Role of mother's genes and environment in postpartum depression // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011. May 17. V. 108, № 20. P. 8189–8193.
41. *Murray C.J.L., Lopez A.D.* The Global Burden of Disease: A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1996.
42. *Nations* for Mental Health: A Focus on Women / M.K. Gomel. Division of Mental Health and Prevention of Substance Abuse. World Health Organization. Geneva, Switzerland, 1997.
43. *Nott P.N.* Extent, timing and persistence of emotional disorders following childbirth // Br. J. Psychiatry. 1987, V. 151, P. 523–527.
44. *O'Brien L.M., Boath E., Hodgson R., Cox J.L.* The long-term follow-up of women treated for postnatal depression at a specialist day hospital compared to routine primary care // Int. J. Psychiatry in Clin. Pract. 2002. V. 6, № 4. P. 199–203.
45. *O'Hara MW.* Postpartum depression: identification and measurement in a cross cultural context // Cox J., Holden J. eds. Perinatal psychiatry use and misuse of the Edinburgh Postnatal Depression Scale. London: The Royal college of psychiatrists; 1994. P. 145–168.
46. *O'Hara M.W.* Postpartum depression: what we know // J. Clin. Psychol. 2009. Dec. V. 65, № 12. P. 1258–1269.
47. *O'Hara M.W., Swain A.M.* Rates and risk of postpartum depression: a meta-analysis // Int. Rev. Psychiatry. 1996. № 8. P. 37–54.
48. *Oretti R.G., Hunter C., Lazarus J.H., Parkes A.B., Harris B.* Antenatal depression and thyroid antibodies // Biol. Psychiatry. 1997. Jun 1. V. 41, № 11. P. 1143–1146.
49. *Pitt B.* Atypical depression following childbirth // Br. J. Psychiatry. 1968. V. 114, № 516, P. 1325–1335.
50. *Pitt B.* Maternity blues // Br. J. Psychiatry. 1973. V. 122. P. 431–433.
51. *Riecher-Rossler A, de Geyter C.* The forthcoming role of treatment with estrogens in mental health // Swiss. Med. Wkly. 2007. V. 137. P. 565–572.
52. *Robertson E., Grace S., Wallington T., Stearte D.E.* Antenatal risk factors for postpartum depression: a synthesis of recent literature // Gen. Hosp. Psychiatry. V. 26. P. 289–295.
53. *Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L. et al.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial // JAMA. 2002. V. 288. P. 321–333.
54. *Rousseau P.* La depression postnatale: un risque de 90. negligence neglige par la societe. Communication personnelle, 1994.
55. *Schore A.N.* The experience-dependent maturation of a regulatory system in the orbital prefrontal cortex and the origin of developmental psychopathology // Dev. Psychopathol. 1996. № 8. P. 59–87.

56. *Schore A.N.* Effects of a secure attachment relationship on right brain development, affect regulation, and infant mental health // Infant. Ment. Health. J. 2001. V. 22. P. 7–66.
57. *Steiner M., Yonkers K.* Depression in Women. Martin Dunitz Ltd, 1998.
58. *Teissedre F, Chabrol H.* Etude de l'EPDS (Echelle postnatale d'Edinburgh) chez 859 mères: dépistage des mères à risque de développer une dépression du postpartum // Encephale. 2004. V. 30. P. 376–81.
59. *Winnicott D.W.* La preoccupation maternelle primaire. 1956. In De la pediatrie a la psychanalyse. Paris: Payot, 1969. P. 168–174.
60. *Wisner K.L., Findling R.L., Perel J.M.* Paroxetine in breast milk // Am. J. Psychiatry. 2001. Jan. V. 158, № 1. P. 144–145.
61. *Wisner K.L., Perel J.M., Peindl K.S., Hanusa B.H., Findling R.L., Rapport D.* Prevention of recurrent postpartum depression: a randomized clinical trial // J. Clin. Psychiatry. 2001. Feb. V. 62, № 2. P. 82–86.
62. *World* Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva, WHO, 1992.
63. *World* Health Organization, United Nations Population Fund, Key Centre for Women's Health in Society. Mental health aspects of women's reproductive health: a global review of the literature. World Health Organization, 2009.

Поступила в редакцию 20.08.2015 г.

Утверждена к печати 13.11.2015 г.

Корнетов Николай Алексеевич (✉) – заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии ФПК и ППС СибГМУ (г. Томск).

✉ **Корнетов Николай Алексеевич**, e-mail: korn@mail.tomsknet.ru

---

POSTPARTUM DEPRESSION – THE CENTRAL PROBLEM OF MENTAL HEALTH OF EARLY MOTHERHOOD

Kornetov N.A.

Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Perinatal mental health of the mother occupies a central position in healthcare, the same as caring for a newborn baby. Maternal depression is the lead pathology of postpartum period. Despite the high prevalence and importance to the overall development of children, most cases of depression are unappreciated, unrecognized and untreated.

Inattention to issues which are related to physical and mental health of women, leads to severe negative social and economic consequences for society. Statistical comparison of the total number of pregnant women, the number of births in the United States in 2007, excluding cases of fetal loss, including stillbirths and miscarriages with similar Russian data allowed to calculate the approximate prevalence of postpartum depression in the same period. Presumable probability of postpartum depression is 15% in different regions of the world, and the diagnostic criteria of DSM-IV for postpartum depression are representative for comparison. Considering these assumptions, according to 2007 each year about 260,000 out of 1 mln. 600,000 of Russian women in childbirth may suffer from post-natal depression. The results have a probabilistic character.

For the mothers the consequences of unrecognized and untreated depression after childbirth are the most frequent. It should be seen as a depressive episode or recurrent depressive disorder which has a singular coloring due to the appearance in the peak period of reproductive age of women. Postpartum depression may increase the possibility of occurrence of relapse of a depressive disorder as well as the transition to a state of chronic depression. Alcoholism or drug use is a common complication of depression; the risk of suicide increases, especially during the time of reducing the severity of the most severe symptoms of depression, though it is below the prevalence of suicide among the population. Particular attention should be paid to such symptoms as instability in mood and irritability as during the postpartum depression and in its residual period. They can cause child abuse.

This paper also presents current data on the epidemiology, etiology, risk factors for postpartum depression, its clinical manifestations, the influence of untreated maternal depression on child development, therapy and educational modules to spread multidisciplinary and inter-agency approach in perinatal mental health problems.

KEY WORDS: perinatal psychiatry, postpartum depression, prevalence, screening, therapy, educational modules.

***Bulletin of Siberian Medicine*, 2015, vol. 14, no. 6, pp.**

References

1. *Depressivnye rasstrojstva pri somaticheskih zabolevaniyah (Obrazovatel'naja programma po depressivnym rasstrojstvam VPA/PTD. Modul' 2)* [Depressive disorders in somatic diseases. Russian Translation Under the total]. Ed. by N.A. Kornetov. Kiev, Sphere Publ., 2002. 69 p. (WPA/PTD Educational Program on Depressive Disorders. Module 2) (in Russian).
2. Kornetov N.A. Depressivnye rasstroystva u zhenschin v usloviyah social'no-krizisnoy situacii v obschestve [Depressive disorders in women in the socio-crisis situation in society]. *Sibirskiy vestnik psihiatrii i narkologii – Siberian Gerald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*, 1999, no. 1, pp. 25–29 (in Russian).
3. Kornetov N.A., Kornetov A.N., Voevodin I.V., Kazantseva N.V. *Raspoznavanie i taktika vedeniya trevozhnyh i depressivnyh narushenii v period beremennosti i posle rodov* [Recognition and tactics of anxiety and depressive disorders during pregnancy and after childbirth]. Ed. by prof. N.A. Kornetov. Tomsk, SSMU Publ., 2003 (in Russian).
4. Nikitiuk B.A., Kornetov N.A. I*ntegrativnaya biomedicinskaya antropologiya* [Integrative biomedical anthropology]. Tomsk, Tomsk State University Publ., 1998. 182 p. (in Russian).
5. Smulevich A.B. Depressii, svyazannye s reproduktivnym ciklom zhenshhin [Depression associated with the reproductive cycle of women]. *Depressii pri somaticheskih i psihicheskih zabolevanijah* [Depression in somatic and mental illnessDepression associated with the reproductive cycle of women]. Moscow, 2003, pp. 157–162 (in Russian).
6. *American Psychiatric Association.* Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorders (4rd edn) (DSM-IV). Washington, DC, APA, 1994.
7. Appleby L., Warner R., Whitton A., Fairagher B. Attitudes toward motherhood in postnatal depression: development of the maternal attitudes questionnaire. *J. Psychosom. Res.*, 1997, vol. 43, pp. 351–358.
8. Appleby L., Hirst E., Marshall S., Keeling F., Brind J., Butterworth T., Lole J. The treatment of postnatal depression by health visitors: impact of brief training on skills and clinical practice. *J. Affect. Disord.,* 2003, Dec., vol. 77, no. 3, pp. 261–266.
9. Basraon S., Costantine M.M. Mood disorders in pregnant women with thyroid dysfunction. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2011, Sep., vol. 54, no. 3, pp. 506–514.
10. Beck C.T. Predictors of postpartum depression: An update. *Nurs. Res.*, 2001, 50, pp. 275–285.
11. Braithwaite E.C., Ramchandani P.G., Lane T.A., Murphy S.E. Symptoms of prenatal depression are associated with raised salivary alpha-amylase levels. *Psychoneuroendocrinology*, 2015, Jun 26, vol. 60, pp. 163–172. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.06.0.
12. Breese J., Beal J.M., Saunders B., Hill E.N., Payton M.E., Watson G.H. Risk Factors for Postpartum Depression: A Retrospective Investigation. *J. Reprod. Med.*, 2008, vol. 53, pp. 166–170.
13. Chabrol H., Coroner N., Rusibane S., Séjourné N. Prévention du blues du post-partum: étude pilote. *Gynecol. Obstet. Fertil.*, 2007, vol. 35, pp. 1242–1244.
14. Chu K.M., Emasealu O.V., Hu Z., O'Donnell F.L., Clark L.L. Risk of mental health disorders following an initial diagnosis of postpartum depression, active component, U.S. Armed. Forces, 1998–2010. *MSMR*, 2015, June, vol. 22, no. 6, pp. 6–12.
15. Clare C.A, Yeh J. Postpartum depression in special populations: a review. *Obstet. Gynecol. SurV*, 2012, May, vol. 6, no. 75, pp. 313–23.
16. Cohn J.F., Campbell S.B., Matias R., Hopkins J. Face-to-face interactions of postpartum depressed and nondepressed mother-infant pairs at 2 months. *Dev. Psychol.*, 1990, vol. 26, pp. 15–23.
17. Cooper P.J., Murray L., Wilson A. Controlled trial of the short- and long-term effect of psychological treatment of post-partum depression. *Br. J. Psychiatry*, 2003, vol. 182, pp. 412–419.
18. Cox J.L. Perinatal psychiatry: East is East and West is West. *Br. J. Psychiatry*, 1994, Mar., vol. 164, no. 3, pp. 420–426.
19. Cox J.L., Holden J.M., Sagovsky R. Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br. J. Psychiatry*, 1987, Jun., 150, pp. 782–786.
20. Cristescu T., Behrman S., Jones S.V., Chouliaras L, Ebmeier K.P. Bevigilant for perinatal mental health problems. *Practitioner*, 2015, Mar., vol. 259 (1780), pp. 19–23, 2–3.
21. Dean C., Willams P.J., Brockihgton I.F. Is puerperal psychosis the same as bipolar manic-depressive disorders? A family study. Psychol. Med., 1989, vol. 18, pp. 637–647.
22. Downey G., Coyne J.C. Children of depressed parents: an integrative review. *Psychological Bulletin*, 1990, vol. 108, pp. 50–76.
23. Gartner L.M, Morton J., Lawrence R.A., Naylor A.J., O'Hare D., Schanler R.J., Eidelman A.I. American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*, 2005, Feb., vol. 115, pp. 296–306.
24. Gjerdingen D.K., Center B.A. First-time parents' prenatal to postpartum changes in health, and the relation of postpartum health to work and partner characteristics. *J. Am. Board Fam. Pract.*, 2003, Jul-Aug, vol. 16, no. 4, pp. 304–311.
25. Goodman S.H., Gotlib I.H. Risk for psychopathology in the children of depressed mothers: a developmental model for understanding mechanisms of transmission. *Psychol. Rev.*, 1999, vol. 106, pp. 458–490.
26. Gotlib I.H., Whiffen V.E., Wallace P.M., Mount J.H. Prospective investigation of postpartum depression: factors involved in onset and recovery. *J. Abnorm. Psychol.*, 1991, May, vol. 100, no. 2, pp. 122–132.
27. Gutiйrrez-Zotes A., Labad J., Martín-Santos R., García-Esteve L., Gelabert E., Jover M., Guillamat R., Mayoral F., Gornemann I., Canellas F., Gratacós M., Guitart M., Roca M., Costas J., Luis Ivorra J., Navinés R., de Diego-Otero Y.,

Vilella E., Sanjuan J. Coping strategies and postpartum depressive symptoms: A structural equation modelling approach. *Eur. Psychiatry*, 2015, Jun 30, pii: S0924-9338 vol. 15, 00127-3. doi: 10.1016/j.eurpsy.2015.06.001.
28. Harris B.A. A hormonal component to postnatal depression. *Brit. J. Psychiatry*, 1993, vol. 163, pp. 403–405.
29. Haros B. Biological and hormonal aspects of postpartum depressed mood. *Br. J. Psychiatry*, 1994, vol. 164, pp. 288–292.
30. Hau F.W., Levy V.A. The maternity blues and Hong Kong Chinese women: an exploratory study. *J. Affect. Disord.*, 2003, vol. 75, pp. 197–203.
31. Jawaher M., Fadoua C., Sonda T., Ines F., Belhsan B.A., Mohamed G., Imene B., Abdellaziz J. Postpartum depresssion: prevalence and risk factors. Prospective Study concerning 302 Tunisian parturients. *La tunisie Medicale*, 2014, vol. 92, no. 10, pp. 615–621.
32. Jouppe J. A propos du post-partum blues. *Ann. Med. Psychol.*, 2007, vol. 165, pp. 749–767.
33. Kelly R.H., Zatzick D.F., Anders J.F. The detection and treatment of psychiatric disorders and substance use among pregnant women cared for in obstetrics. *Am. J. Psychiat.*, 2001, vol. 158, pp. 213–219.
34. Kendall-Tackett K. The new paradigm for depression in new mothers: current findings on maternal depression, breastfeeding and resiliency across the lifespan. *Breastfeed Rev.*, 2015, Mar., 23, no. 1, pp. 7–10.
35. Kessler R.C., Berglund P., Demler O ve ark. The epidemiology of major depressive disorder. Results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*, 2003, 289, pp. 3095–3105.
36. Kristensen J.H, Ilett K.F., Hackett L.P., Yapp P., Paech M., Begg E.J. Distribution and excretion of fluoxetine and norfluoxetine in human milk. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1999, Oct., vol. 48, no. 4, pp. 521–527.
37. Kumar R. Neurotic disorders in childbearing women. In J.F. Brockington, R. Kumar eds. *Motherhood and mental illness*. London, Academic Press, 1982.
38. Kumar R., Robson K.M. A prospective study of emotional disorders in childbearing women. *Br. J. Psychiatry*, 1984, no. 14, pp. 35–47.
39. M'Bailara K., Swendsen J., Glatigny-Dallay E. et al. Le baby blues: caractérisation clinique et influence de variables psycho-sociales. *Encephale*, 2005, vol. 31, pp. 331–336.
40. Mitchell C., Notterman D., Brooks-Gunn J., Hobcraft J., Garfinkel I., Jaeger K., Kotenko I., McLanahan S. Role of mother's genes and environment in postpartum depression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, May 17, vol. 108, no. 20, pp. 8189–8193.
41. Murray C.J.L., Lopez A.D. *The Global Burden of Disease: A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Cambridge, MA, Harvard University Press, 1996.
42. *Nations for Mental Health: A Focus on Women*. M.K. Gomel. Division of Mental Health and Prevention of Substance Abuse. World Health Organization. Geneva, Switzerland, 1997.
43. Nott P.N. Extent, timing and persistence of emotional disorders following childbirth. *Br. J. Psychiatry*, 1987, vol. 151, pp. 523–527.
44. O'Brien L.M., Boath E., Hodgson R., Cox J.L. The long-term follow-up of women treated for postnatal depression at a specialist day hospital compared to routine primary care. *Int. J. Psychiatry in Clin. Pract.*, 2002, vol. 6, no. 4, pp. 199–203.
45. O'Hara MW. Postpartum depression: identification and measurement in a cross cultural context. In: Cox J., Holden J., eds. P*erinatal psychiatry use and misuse of the Edinburgh Postnatal Depression Scale*. London: The Royal college of psychiatrists, 1994, pp. 145–68.
46. O'Hara M.W. Postpartum depression: what we know. *J. Clin. Psychol.*, 2009, Dec., vol. 65, no. 12, pp. 1258–1269.
47. O'Hara M.W., Swain A.M. Rates and risk of postpartum depression: a meta-analysis. Int. Rev. Psychiatry, 1996, no. 8, pp. 37–54.
48. Oretti R.G., Hunter C., Lazarus J.H., Parkes A.B., Harris B. Antenatal depression and thyroid antibodies. *Biol. Psychiatry*, 1997, Jun 1, vol. 41, no. 11, pp. 1143–1146.
49. Pitt B. Atypical depression following childbirth. *Br. J. Psychiatry.*, 1968, vol. 114, no. 516, pp. 1325–1335.
50. Pitt B. Maternity blues. *Br. J. Psychiatry*, 1973, vol. 122, pp. 431–433.
51. Riecher-Rossler A, de Geyter C. The forthcoming role of treatment with estrogens in mental health. *Swiss. Med. Wkly*, 2007, vol. 137, pp. 565–572.
52. Robertson E., Grace S., Wallington T. Stearte D.E. Antenatal risk factors for postpartum depression: a synthesis of recent literature. *Gen. Hosp. Psychiatry*, vol. 26, pp. 289–295.
53. Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L. et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 2002, vol. 288, pp. 321–333.
54. Rousseau P. *La depression postnatale: un risque de 90. negligence neglige par la societe*. Communication personnelle, 1994.
55. Schore A.N. The experience-dependent maturation of a regulatory system in the orbital prefrontal cortex and the origin of developmental psychopathology. *Dev. Psychopathol.*, 1996, no. 8, pp. 59–87.
56. Schore A.N. Effects of a secure attachment relationship on right brain development, affect regulation, and infant mental health. *Infant. Ment. Health. J.*, 2001, vol. 22, pp. 7–66.
57. Steiner M., Yonkers K. *Depression in Women*. Martin Dunitz Ltd, 1998.
58. Teissedre F, Chabrol H. Etude de l'EPDS (Echelle postnatale d'Edinburgh) chez 859 mères: dépistage des mères à risque de développer une dépression du postpartum. *Encephale*, 2004, vol. 30, pp. 376–81.
59. Winnicott D.W. La preoccupation maternelle primaire. 1956. *In De la pediatrie a la psychanalyse*. Paris, Payot, 1969, pp. 168–174.
60. Wisner K.L., Findling R.L., Perel J.M Paroxetine in breast milk. *Am. J. Psychiatry*, 2001, Jan., vol. 158, no. 1, pp. 144–145.
61. Wisner K.L., Perel J.M., Peindl K.S., Hanusa B.H., Findling R.L., Rapport D. Prevention of recurrent postpartum depression: a randomized clinical trial. *J. Clin. Psychiatry*, 2001, Feb., vol. 62, no. 2, pp. 82–86.
62. *World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva, WHO, 1992.
63. *World Health Organization, United Nations Population Fund, Key Centre for Women's Health in Society*. Mental health aspects of women's reproductive health: a global review of the literature. World Health Organization, 2009.

Kornetov Nikolay A. (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Kornetov Nikolay A.**, e-mail: korn@mail.tomsknet.ru

УДК 591.435:616.35-089.87: 599.742.13

СТРОЕНИЕ АНАЛЬНОГО КАНАЛА И АНАЛЬНЫХ СФИНКТЕРОВ СОБАК В НОРМЕ И ПОСЛЕ ПРОКТЭКТОМИИ С НИЗВЕДЕНИЕМ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

Баширов С.Р.[1], Трифонов М.Н.[2], Гайдаш А.А.[3], Тихонов В.И.[1]

[1] *Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск*
[2] *Филиал № 3 ФГКУ «412 ВГ» Министерства обороны РФ, г. Майкоп*
[3] *Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург*

РЕЗЮМЕ

С помощью гистостереометрии изучено строение анального канала и анальных сфинктеров собак в норме и после проктэктомии с низведением ободочной кишки, формированием неоануса и неосфинктера. Искусственный сфинктер при неизбежных процессах атрофии гладкой мускулатуры позволяет сохранить не менее половины объема гладкой мускулатуры, аналогичной количеству во внутреннем сфинктере, необходимой для восстановления функции непроизвольного держания после проктэктомии. Неоанус из слизисто-подслизистого слоя низведенной ободочной кишки приобретал типичный сглаженный рельеф с появлением вертикальных складок по типу анальных морганьевых колонн и вместе с перианальной кожей был тесно связанным с подкожной порцией наружного сфинктера и искусственным гладкомышечным сфинктером.

Таким образом, экспериментальная модель внутреннего сфинктера и неоануса, созданная путем низведения слизистой и формирования гладкомышечной манжеты, очень напоминает в количественном и качественном выражении строение анального канала и анальных сфинктеров собак и может использоваться в клинической практике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: анальный канал, анальные сфинктеры собак, проктэктомия, неоанус, неосфинктер, гистостереометрия.

Введение

Повышенное внимание хирургов к способам моделирования функции держания после радикальных резекций прямой кишки с удалением части сфинктерного аппарата связано с большой практической значимостью данной проблемы [1–4]. Следует признать, что выполнение низведения ободочной кишки в промежность, лишенную ампулы и полноценного сфинктерного аппарата, дискредитирует достоинства восстановительного подхода. В таком случае соустье низведенной кишки с промежностью превращается в банальную колостому со свойственным ей непроизвольным выделением кала и газа.

Исследования последних лет, посвященные профилактике инконтиненции после сверхнизких резекций прямой кишки, показали, что использование поперечнополосатых мышц для создания искусственного сфинктера уступает в результативности неосфинктеру из собственной мышечной оболочки ободочной кишки. При этом можно встретить абсолютно противоположные точки зрения в отношении эффективности гладкомышечного сфинктера низведенной кишки. Разночтения возникают вследствие отсутствия экспериментальных исследований о характере морфологических изменений сформированного сфинктера в послеоперационном периоде. А как можно судить о морфогенезе искусственного сфинктера, если недостаточно данных о нормальном строении анального канала и сфинктерного аппарата экспериментальных животных?

Цель исследования – изучить строение анального канала и анальных сфинктеров собак в норме и после проктэктомии с низведением ободочной кишки.

Материал и методы

Экспериментальные исследования выполнены на 8 беспородных собаках с соблюдением правил проведения работ с использованием животных. В основной группе ($n = 6$) выполняли проктэктомию с резекцией

✉ *Баширов Сергей Рафаэльевич,* тел. 8-905-991-6769;
e-mail: bars-tomsk@rambler.ru

внутреннего сфинктера и элементов глубокой порции наружного сфинктера, низведение ободочной кишки, формирование гладкомышечного сфинктера, резервуара и гладкомышечного лоскута-леватора в промежностном отделе низводимой кишки (рис. 1). Животные основной группы были разделены на три серии в зависимости от сроков эксперимента: 10, 30 и 180 сут (по две собаки в каждой серии).

В качестве контроля исследовали нормальное строение анального канала и анальных сфинктеров двух здоровых половозрелых собак.

Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по Ван-Гизону. Световую микроскопию производили на микроскопе «Carl Zeiss Jena» с мультивидеокамерой Digital Micro и программой оцифровки Aver MEDIA EZ-Capture (Германия). Оптическую систему калибровали с помощью объект-микрометра и проводили морфометрические исследования оцифрованных гистологических препаратов в редакторе Adobe Photoshop CS с использованием окулярной морфометрической сетки С.А. Салтыкова. С каждого препарата выполнялось 20–50 цифровых снимков (.bmp, .jpg, .tif). Окулярную сетку С.А. Салтыкова, представляющую собой 20 симметрично расположенных равносторонних треугольников, образующих в области вершин 60 равноудаленных точек нулевой толщины с одинаковой плотностью на всех участках решетки, накладывали на снимки препаратов в случайном порядке по 5 раз. Число тестовых точек составило 125000.

Морфологические изменения модели гладкомышечного сфинктера и неоануса низведенной кишки после проктэктомии сравнивали с аналогичными структурами промежностного отдела прямой кишки неоперированных собак. Характеристику каждого участка производили, подразделяя его на составляющие элементы: эпителиальная пластинка, гладкая мускулатура, соединительная ткань, свободный интерстиций, функционирующие сосуды (с просветом), облитерированные сосуды, лимфатические фолликулы.

Результаты морфометрии подвергали статистической обработке.

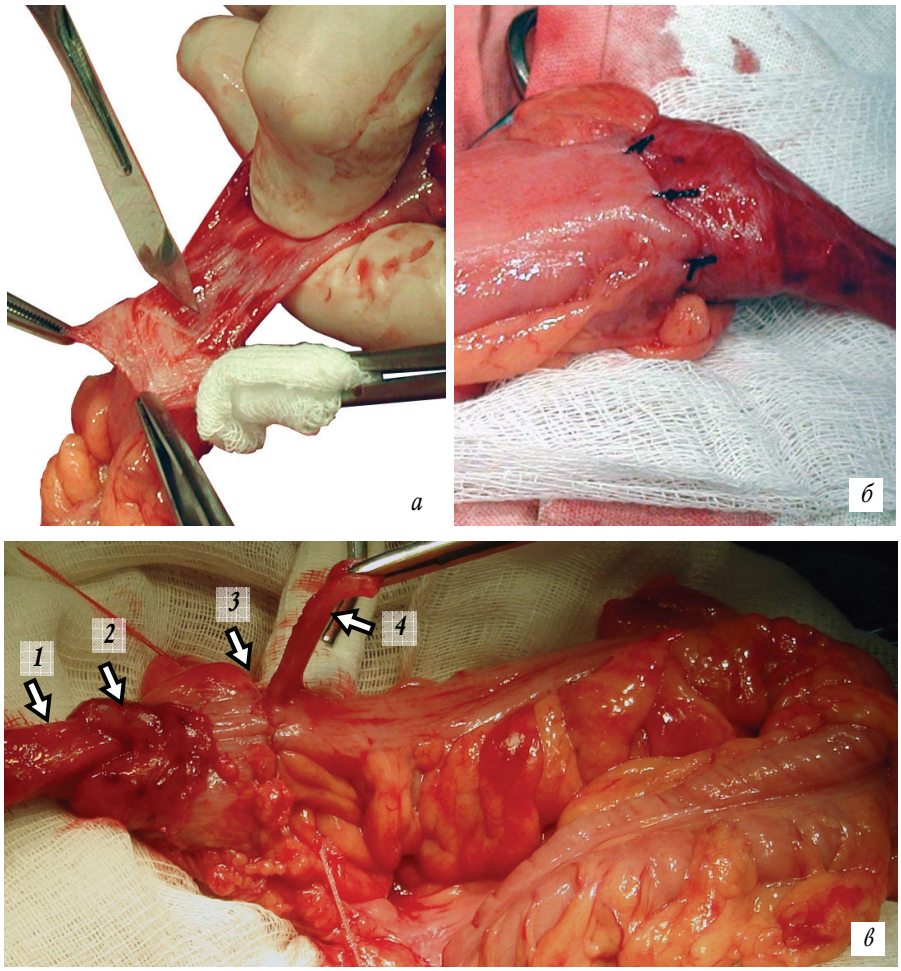


Рис. 1. Формирование гладкомышечного сфинктера (*а*, *б*) в промежностном отделе низводимой ободочной кишки (*в*): *1* – оголенная подслизистая оболочка; *2* – гладкомышечный сфинктер; *3* – резервуар из поперечно ушитой подслизистой площадки; *4* – гладкомышечный лоскут-леватор

Результаты

В контрольной группе здоровых неоперированных собак, по данным морфометрии, объемная фракция слизистой оболочки (*tunica mucosa*) промежностного отдела прямой кишки составила (2,07 ± 0,14) % (таблица). Она была представлена криптами, которые постепенно исчезали по мере приближения к зубчатой линии. При более детальном изучении кишечных крипт было выявлено, что объемная доля энтероцитов с исчерченной каемкой, энтерохромаффинных и кишечных клеток с ацидофильной зернистостью составила (23,92 ± 0,59) %, бокаловидных клеток – (12,40 ± 0,45) %.

Под эпителием находилась слабовыраженная базальная мембрана, за которой располагалась рыхлая волокнистая неоформленная соединительная ткань собственной пластинки слизистой оболочки. В ее строме присутствовали отдельные гладкие мышечные клетки, нервные волокна, лимфатические и кровеносные сосуды. Объемная доля функционирующих кровеносных сосудов (с просветом) составила (1,75 ± 0,18) %. Среди мышечных волокон и сосудисто-нервных пучков располагалась рыхлая волокнистая неоформленная соединительная ткань и компактизированные коллагеновые волокна с объемной долей в препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, (53,40 ± 0,69) %. Мышечная пластинка слизистой состояла из плотно уложенных в косом и продольном направлениях мышечных волокон, продолжающихся до промежностного отдела прямой кишки. Далее она распадалась на отдельные мышечно-эластические пучки.

Рельеф слизистой оболочки прямой кишки характеризовался многочисленными поперечными складками в ампулярном отделе и продольными – в анальном канале. На слизистой анального канала в столбчатой зоне определялось несколько продольных складок (столбы Морганьи). В этой зоне происходила смена однослойного цилиндрического эпителия слизистой нижнеампулярного отдела прямой кишки на многослойный кубический (рис. 2, *а*). В следующей промежуточной зоне эти столбы соединялись, образуя короткую зону гладкой слизистой оболочки (*haemorrhoidalis*). Здесь определялся многослойный плоский неороговевающий эпителий, отделенный от ороговевающего белой линией Хилтона (linea *alba s. Hiltoni*). Ниже располагалась кожная зона, представленная многослойным плоским ороговевающим эпителием. Переход от многослойного кубического эпителия к многослойному плоскому неороговевающему совершается резко в виде зигзагообразной линии (linea *anorectales*), переход в эпителий кожного типа был постепенным (рис. 2, *а*).

Самое большое скопление рыхлой неоформленной волокнистой соединительной ткани было отмечено в подслизистом слое (*tunica subserosa*) промежностного отдела прямой кишки. Объемная доля волокнистых структур вместе с соединительной тканью мышечного слоя в препаратах, окрашенных по Ван-Гизону, составило (70,57 ± 0,58) % (таблица). Подслизистое сосудисто-нервное сплетение было представлено функционирующими ((2,11 ± 0,14) %) и облитерированными ((0,34 ± 0,05) %) кровеносными сосудами, пластинчатыми нервными тельцами. Здесь же можно было найти лимфатические фолликулы с объемной фракцией (0,04 ± 0,01) %, а также сальные и потовые железы, расположенные в кожной зоне. Доля свободного интерстиция была небольшой (5,41 ± 0,22) % (таблица).

Для моделирования анального канала в основной группе собак после проктэктомии была использована обнаженная подслизистая оболочка низведенной кишки длиной 25–30 мм, оставшаяся после отсепарирования серозномышечной манжеты. Подслизистую оболочку фиксировали по линии резекции перианальной кожи 6–8 узловыми швами вокруг сформированного сфинктерного аппарата. При этом вкол иглы производили со стороны кожи через основание подслизистого слоя сразу за мышечным жомом и завершали захватом в области дистального края серозно-мышечной оболочки (рис. 3, *а*). После иссечения избытка кишки нити поочередно завязывали, образуя над уровнем кожи валик из подслизистой оболочки (рис. 3, *б*).

Динамика содержания клеточных структур в области гладкомышечной манжеты (при окраске гематоксилином и эозином), %

Параметр	Контроль	Основная группа		
		Низведение, 10-е сут	Низведение 30-е сут	Низведение 6 мес
Эпителиальная пластинка	2,07 ± 0,14	5,87 ± 0,23	6,20 ± 0,23	7,51 ± 0,17
Коллагеновые волокна	67,30 ± 0,46	35,83 ± 0,46	37,55 ± 0,47	54,29 ± 0,32
	70,57 ± 0,58*	26,40 ± 0,56*	50,95 ± 0,64*	47,85 ± 0,64*
Гладкая мускулатура	22,73 ± 0,41	48,66 ± 0,48	38,98 ± 0,48	25,38 ± 0,28
Свободный интерстиций	5,41 ± 0,22	7,28 ± 0,25	16,32 ± 0,36	11,02 ± 0,20
Сосуды с просветом	2,11 ± 0,14	1,00 ± 0,097	0,34 ± 0,06	0,76 ± 0,06
Сосуды облитерированные	0,34 ± 0,05	0,13 ± 0,03	0,09 ± 0,03	0,55 ± 0,07
Лимфатический фолликул	0,04 ± 0,02	1,33 ± 0,11	0,53 ± 0,07	0,46 ± 0,04

* Значения, полученные с препаратов, окрашенных пикрофуксином по Ван-Гизону.

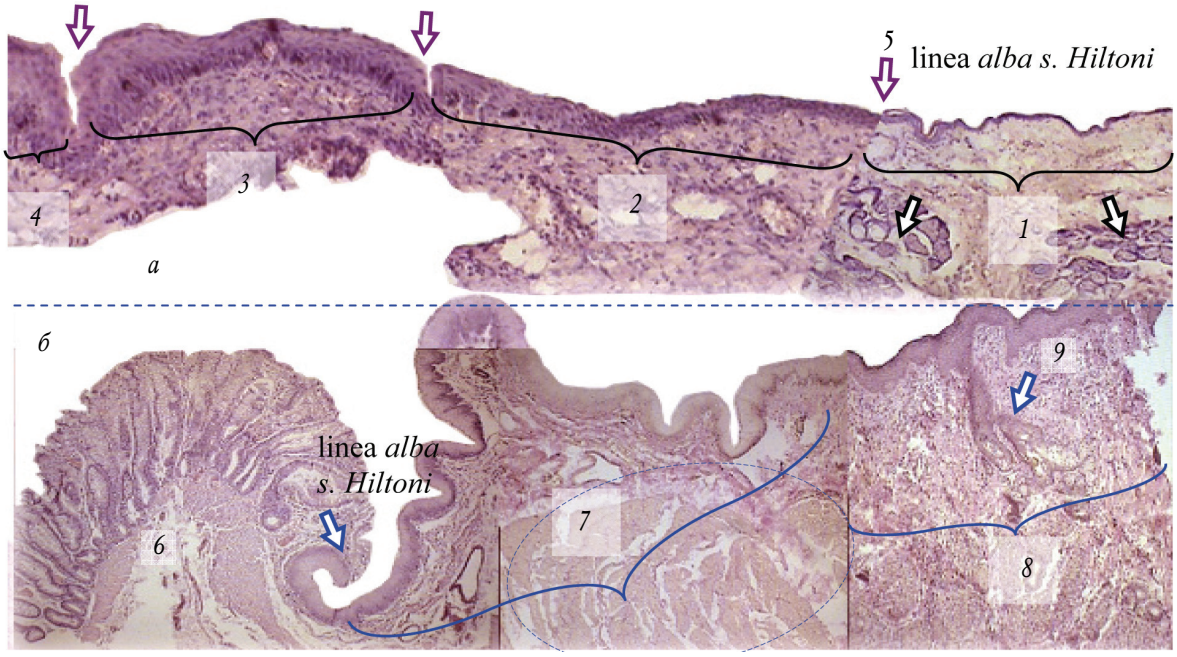


Рис. 2. Строение анального канала группы контроля (*а*) и промежностного отдела низведенной кишки животных основной группы через 180 сут (*б*): *1* – многослойный плоский ороговевающий эпителий с железами (отмечены стрелками); *2* – многослойный плоский неороговевающий эпителий; *3* – кубический эпителий; *4* – цилиндрический эпителий; *5* – linea *alba s. Hiltoni*; *6* – колокутанный анастомоз по типу кроющего пласта с склерозированным и гипертрофированным подслизистым слоем и резкой сменой эпителия в зоне соустья (отмечено стрелкой); *7* – подкожная порция наружного сфинктера, окруженная плоским неороговевающим эпителием; *8* – многослойный плоский ороговевающий эпителий с железами (*9*). Окраска гематоксилином и эозином (*а*), пикрофуксином по Ван-Гизону (*б*)

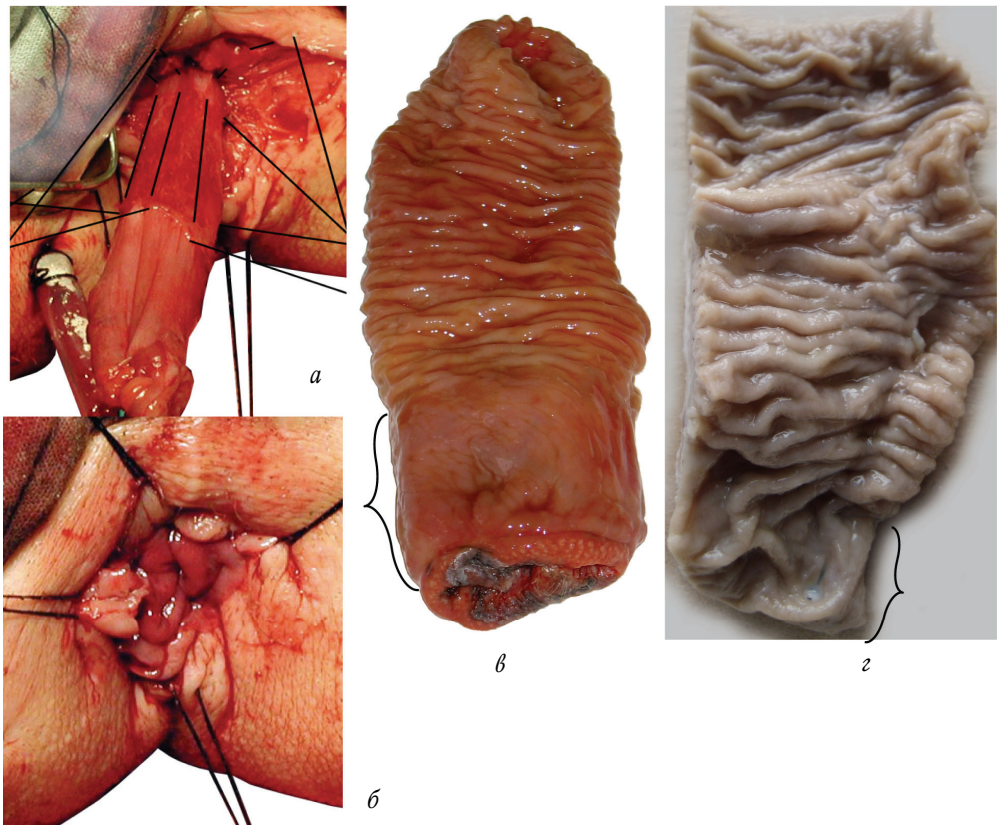


Рис. 3. Анальный канал низведенной ободочной кишки: *а* – узловые швы на подслизистом участке кишки; *б* – неоанус кишки; *в* – препарат низведенной кишки на 30-е сут (зона высокого давления отмечена фигурной скобкой); *г* – анальный канал низведенной кишки с продольными складками (отмечен фигурной скобкой) через 180 сут эксперимента

В отдаленном послеоперационном периоде слизистая оболочка промежностного отдела низведенной кишки четко отличалась от ампулярного отдела сглаженным рельефом и появлением коротких вертикальных складок подобно анальным столбам или морганиевым колоннам (рис. 3, *в*, *г*). Так же как и в группе контроля, промежностный отдел имел четкую макроскопическую границу, но в данном случае не за счет смены эпителия, а по причине изменения рельефа. Подобные изменения были обусловлены появлением зоны высокого давления вследствие тонуса искусственной гладкомышечной манжетки и наружного сфинктера.

Регенерация эпителия неоануса в зоне анальных сфинктеров проходила в несколько стадий (см. рис. 2, *б*). На ранних сроках в области перехода цилиндрического эпителия крипт низведенной кишки в плоский ороговевающий эпителий перианальной кожи отчетливо прослеживался деэпителизированный участок фибриноидного некроза, окруженный лимфогранулоцитарным валом.

К 30-м сут зона некроза замещалась грануляционной тканью, происходило восстановление высоты крипт с гипертрофией и уплотнением коллагеновых волокон подслизистого слоя. На поверхности низведенной биологической подложки из избытка подслизистого слоя с развитой сетью кровеносных сосудов осуществлялась регенерация эпителия по типу гиперплазии с формированием кроющего пласта или образованием псевдопапиллярных структур. В результате в области узкого соединительно-тканного рубца определялась четкая граница между кишечным эпителием низведенной кишки и многослойным плоским ороговевающим эпителием перианальной кожи по типу белой линии Хилтона (linea *alba s. Hiltoni)* (см. рис. 2, *б*). Именно поэтому динамика изменений эпителиальной пластинки низведенной слизистой характеризовалась закономерным увеличением объема по сравнению с анодермой группы контроля (таблица). К 180-м сут эксперимента слизистая и подслизистая оболочки промежностной части низведенной кишки вместе с перианальной кожей становились тесно связанными с подкожной порцией наружного сфинктера и искусственной гладкомышечной манжетой – именно так, как это отмечено было в контроле (см. рис. 2).

Мышечная оболочка промежностного отдела прямой кишки (*tunica muscularis*) здоровых собак была представлена компактно расположенными наружным продольным и внутренним циркулярным слоями. Объемная фракция мышечной ткани вместе с собственной мышечной пластинкой слизистой составила (22,73 ± 0,41) %. Особенностью продольного слоя кишки было равномерное распределение его в стенке ампулы без теней. В промежностном отделе циркулярный мышечный слой располагался отдельно от продольного (рис. 4). На этом участке он утолщался, образуя внутренний сфинктер, охватывающий верхние две трети анального канала. Нижнюю и среднюю треть занимал наружный сфинктер. Поверхностно находилась его подкожная часть, затем поверхностная и глубокая порции.

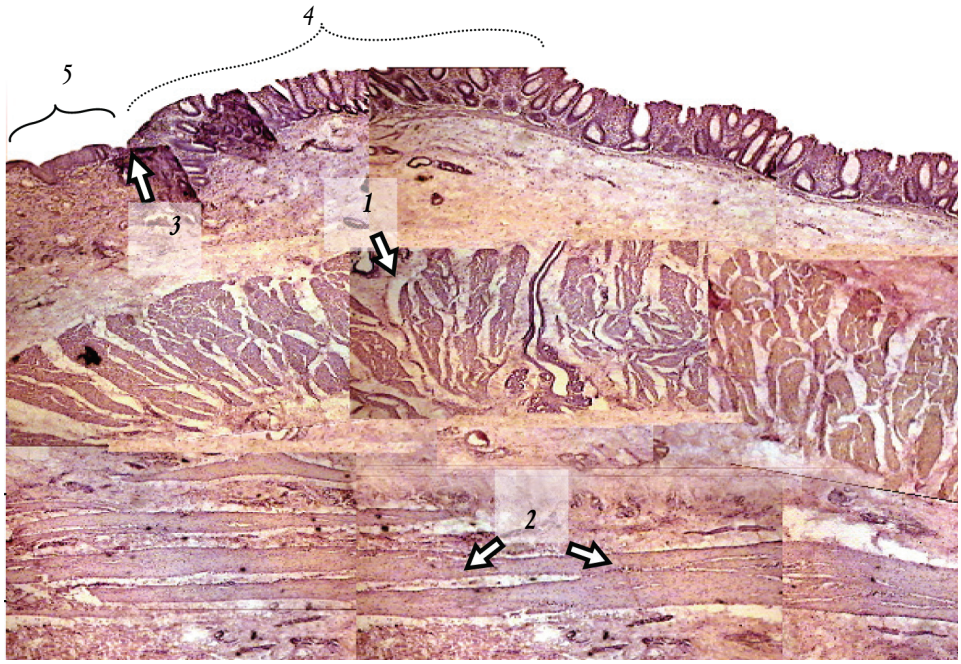


Рис. 4. Внутренний сфинктер собаки (контроль): *1* – циркулярно расположенные мышечные пучки внутреннего сфинктера; *2* – продольная мышца анального канала; *3* – зона перехода многослойного кубического эпителия (*4*) в многослойный плоский неороговевающий эпителий анодермы (*5*)

Наружный сфинктер животных был представлен поперечно-полосатой мускулатурой, разделенной на отдельные пучки продольно ориентированными гладкомышечными и соединительнотканными волокнами, источником которых был мышечный слой прямой кишки (рис. 5). На отдельных участках гладкие волокна сливались с поперечно-полосатыми. Это смешанное образование из гладких и поперечно-полосатых мышечных клеток формировало общую продольную мышцу, расположенную между внутренним и наружным сфинктерами. Между утолщением циркулярного слоя кишки и порциями наружного сфинктера определялся компактизированный слой соединительной ткани, который вместе с мышечными волокнами пенетрировал оба сфинктера, образуя связку Паркса (ligament of Parks) (рис. 5).

В основной группе после проктэктомии для восстановления утраченного внутреннего сфинктера на конце низводимой кишки формировали искусственный неосфинктер путем циркулярного отсепарирования серозномышечной оболочки высотой 14–16 мм от подслизистой основы и фиксации ее в форме манжеты (см. рис. 1). Поэтому на 10-е сут эксперимента фракция гладкой мускулатуры искусственного сфинктера, образованная из дубликатуры мышечной оболочки, в два раза превосходила аналогичный объем внутреннего сфинктера контрольной группы (рис. 6). Закономерным было и то, что в течение 1-го мес в области

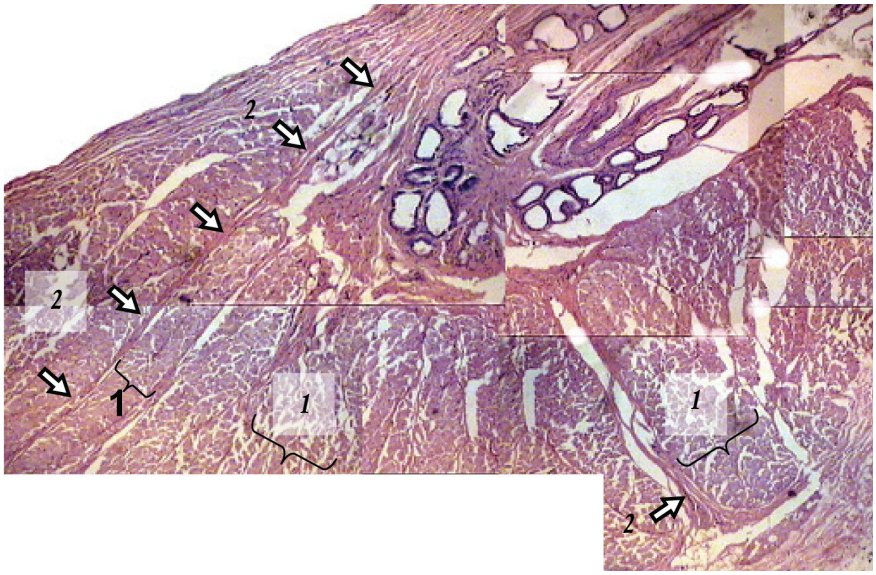


Рис. 5. Наружный сфинктер собаки (*контроль*): поперечно-полосатые мышечные пучки наружного сфинктера (*1*), разделенные прослойками гладкомышечных волокон (*2*) (ligament of Parks)

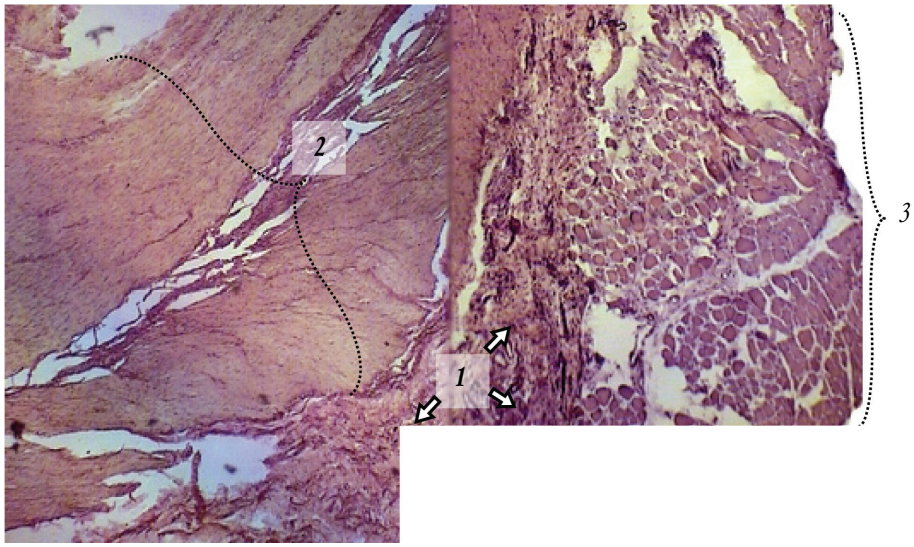


Рис. 6. Область контакта (*1*) гладкомышечного жома (*2*) и наружного сфинктера (*3*) (10-е сут эксперимента). Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону

неосфинктера определялся отек, подтвержденный увеличением фракции свободного интерстициального пространства на 55% с уменьшением к концу наблюдений на 32% (см. таблицу).

В ходе изучения динамики гладкой мускулатуры в искусственном сфинктере было отмечено уменьшение ее объема в среднем на 19% к 30-м сут и на 47% – к 180-м сут наблюдений. На этом фоне в течение 1-го мес эксперимента зарегистрировано трехкратное снижение фракции функционирующих кровеносных сосудов с (1,00 ± 0,097) до (0,34 ± 0,06) %. Именно это и послужило основной причиной обнаруженных нами атрофических изменений мышечной пластинки неосфинктера вследствие недостаточного кровоснабжения промежностного отдела низведенной кишки. Одновременно с ишемической атрофией мышечной ткани был отмечен прогрессирующий рост коллагеновой фракции с (35,83 ± 0,46) до (54,29 ± 0,32) %, хотя и не превышающий в конечном счете показатели в группе контроля. В дальнейшем параллельно протекающий процесс неоангиогенеза в виде двукратного увеличения фракции функционирующих сосудов с (0,34 ± 0,06) до (0,76 ± 0,06) % замедлил прогрессирование ишемической атрофии гладкой мускулатуры и обеспечил сохранение основной массы сформированного сфинктера к 6-му мес наблюдений.

Таким образом, экспериментальная модель внутреннего сфинктера и неоануса, созданная путем низведения слизистой и формирования гладкомышечной манжеты, очень напоминает строение анального канала и анальных сфинктеров собак и может использоваться в клинической практике. Однако в результате недостаточного кровообращения промежностного отдела низведенной кишки из-за натяжения и деформирующего фиброза в полости малого таза остается не менее половины объемной массы гладкой мускулатуры ((25,38 ± 0,28) %), аналогичной количеству во внутреннем анальном сфинктере ((22,73 ± 0,41) %) в норме. Сохранение необходимого объема гладкой мускулатуры неофинктера является обязательным условием для восстановления непроизвольного компонента держания после проктэктомии с удалением части сфинктерного аппарата и низведением ободочной кишки.

Выводы

1. Анальный канал собак (контроль) характеризовался наличием морганьевых колонн в виде нескольких продольных складок слизистой оболочки, где происходила смена однослойного цилиндрического эпителия нижнеампулярного отдела на многослойный кубический, который затем резко переходил в многослойный плоский неороговевающий эпителий, а далее – постепенно в ороговевающий эпителий кожи.

2. Низведенный после проктэктомии слизисто-подслизистый слой ободочной кишки собак (основная группа) приобретал характерный сглаженный рельеф с появлением вертикальных складок по типу анальных морганьевых колонн и вместе с перианальной кожей становился тесно связанным с подкожной порцией наружного сфинктера и искусственной гладкомышечной манжетой. При этом переход эпителия низведенной кишки в многослойный плоский ороговевающий происходил так же резко, как и в группе контроля.

3. Внутренний сфинктер собак (контроль) представлял собой утолщение циркулярного слоя гладкой мышечной оболочки прямой кишки. Продольный мышечный слой располагался отдельно от циркулярного и в межсфинктерном пространстве распадался на мышечно-эластические пучки, разделяющие поперечно-полосатую мускулатуру наружного сфинктера на порции.

4. Искусственный сфинктер собак (основная группа) при неизбежных процессах атрофии гладкой мускулатуры из-за натяжения, дефицита кровообращения и деформирующего фиброза в полости малого таза позволяет сохранить не менее половины объема гладкой мускулатуры, аналогичной количеству во внутреннем сфинктере контрольной группе, необходимой для восстановления функции непроизвольного держания после проктэктомии.

Литература

1. *Давыдов М.И., Патютко Ю.И., Личиницер М.Р., Расулов А.О., Ткачев С.И., Подлужный Д.В., Алиев В.А., Татаев И.Ш., Овчинникова А.И.* Современная лечебная тактика при раке прямой кишки с синхронными отдаленными метастазами (клиническое наблюдение) // Онкологическая колопроктология. 2014. № 1. С. 33–39.
2. *Жерлов Г.К., Баширов С.Р.* Резервуарные и сфинктеромоделирующие технологии в хирургии рака прямой кишки. Новосибирск: Наука, 2008. 184 с.
3. *Пикунов Д.Ю., Кашников В.Н., Джанаев Ю.А., Рыбаков Е.Г.* Отдаленные результаты сохранения элементов наружного сфинктера при нижнеампулярном раке прямой кишки // Клиническая онкология. 2011. № 1. С. 43–46.
4. *Пикунов Д.Ю., Шелыгин Ю.А.* Место пластических операций в лечении нижнеампулярного рака прямой кишки // Онкологическая колопроктология. 2011. № 1. С. 8–13.

Поступила в редакцию 16.06.2015 г.
Утверждена к печати 13.11.2015 г.

Баширов Сергей Рафаэльевич (✉) – д-р мед. наук, профессор кафедры общей хирургии СибГМУ (г. Томск).

Трифонов Максим Николаевич – соискатель кафедры общей хирургии СибГМУ (г. Томск), начальник хирургического отделения филиала № 3 «412 ВГ» МО РФ (г. Майкоп).

Гайдаш Александр Александрович – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник отдела организации НР и подготовки НПК ВМА МО РФ (г. Санкт-Петербург).

Тихонов Виктор Иванович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей хирургии СибГМУ (г. Томск).

✉ **Баширов Сергей Рафаэльевич**, тел. 8-905-991-6769; e-mail: bars-tomsk@rambler.ru

STRUCTURE OF THE ANAL CANAL AND ANAL SPHINCTER DOGS IN NORM AND AFTER PROCTECTOMY WITH BRINGING DOWN THE COLON

Bashirov S.R.[1], Trifonov M.N.[3], Gaidash A.A.[2], Tikhonov V.I.[1]

[1] *Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation*
[2] *Branch no. 3 FSPI "412 Military Hospital" Ministry of Defense of Russia, Maykop, Russian Federation*
[3] *Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation*

ABSTRACT

With gistostereometry study the structure of the anal canal and anal sphincter dogs in norm and after proctectomy with bringing down the colon, forming neoanus and neosphinkter. The artificial sphincter is the inevitable process of smooth muscle atrophy can save at least half the volume of smooth muscle, similar to the number in the internal sphincter needed to restore function after holding involuntary proctectomy. Neoanus of mucous and submucosal colon relegated acquired typical smooth relief with the advent of the vertical pleats on the type of anal columns of Morgagni and with the perianal skin was closely associated with the subcutaneous portion of the external sphincter smooth muscle and an artificial sphincter. Thus, the experimental model of the internal sphincter and neoanus created by bringing down the mucous and the formation of smooth cuffs, very similar in quantitative and qualitative terms, the structure of the anal canal and anal sphincter dogs and can be used in clinical practice.

KEY WORDS: anal canal, anal sphincter dogs, proctectomy, neoanus, neosphinkter, gistostereometry.

***Bulletin of Siberian Medicine*, 2015, vol. 14, no. 6, pp. 25–32**

References

1. Davydov M.I., Patyutko Y.I., Lichinitser M.R., Rasulov A.O., Tkachev S.I., Podluzhny D.V., Aliev V.A., Tataev I.Sh., Ovchinnikova A.I. Sovremennaya lechebnaya taktika pri rake pryamoy kishki s sinhronnymi otdalennymi metastazami (klinicheskoe nablyudenie) [Modern medical tactic in rectal cancer with synchronous distant metastases (clinical observation)]. *Onkologicheskaya koloproktologiya – Oncological Coloproctology*, 2014, no. 1, pp. 33–39 (in Russian).
2. Zherlov G.K., Bashirov S.R. *Rezervuarnye i sfinkteromodeliruyushhie tehnologii v hirurgii raka pryamoy kishki* [Reservoir and sphincterotomies technologies in surgery for rectal cancer]. Novosibirsk, Science Publ., 2008. 184 p. (in Russian).
3. Pikunov D.Y., Kashnikov V.N., Dzhanayev Yu.A., Rybakov Ye.G. Otdalennye rezul'taty sohraneniya elementov naruzhnogo sfinktera pri nizhneampulyarnom rake pryamoy kishki [Long-term results of preservation elements of the external sphincter at low rectal cancer]. *Klinicheskaya onkologiya –Clinical Oncology*, 2011, no. 1, pp. 43–46 (in Russian).
4. Pikunov D.Yu., Shelygin Yu.A. Mesto plasticheskih operaciy v lechenii nizhneampulyarnogo raka prjamoy kishki [Place plastic surgery in the treatment of low colorectal cancer]. *Onkologicheskaya koloproktologiya – Oncological Coloproctology*, 2011, no. 1, pp. 8–13 (in Russian).

Bashirov Sergey R. (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Trifonov Maxim N., Branch no. 3 FSPI "412 Military Hospital" Ministry of Defense of Russia, Maykop, Russian Federation.

Gaidash Alexander.A., Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation.

Tikhonov Viktor I., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Bashirov Sergey R.**, Ph. +7-905-991-6769; e-mail: bars-tomsk@rambler.ru

УДК 575.1:616-002.5

НОВЫЕ ГЕНЫ-КАНДИДАТЫ ПОДВЕРЖЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗУ, УСТАНОВЛЕННЫЕ С ПОМОЩЬЮ ПОСТРОЕНИЯ И АНАЛИЗА АССОЦИАТИВНЫХ СЕТЕЙ

Брагина Е.Ю.[1], Рудко А.А.[1], Тийс Е.С.[2], Иванисенко В.А.[2], Фрейдин М.Б.[1]

[1] *ФГБНУ «НИИ медицинской генетики», г. Томск*
[2] *ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», г. Новосибирск*

РЕЗЮМЕ

Туберкулез (ТБ) является распространенным заболеванием, развитие которого вызвано инфекцией *Mycobacterium tuberculosis* при модифицирующем влиянии наследственных и средовых факторов. Накопленные к настоящему времени геномные данные способствуют пониманию наследственных основ развития заболевания с использованием новых методологических подходов, в том числе анализа ассоциативных сетей.

В настоящем исследовании выполнены реконструкция и анализ ассоциативной сети, представляющей собой молекулярно-генетические взаимосвязи между белками и генами, участвующими в развитии ТБ. Преимущественно в ассоциативной сети находятся хорошо изученные белки и гены, способные оказывать решающее значение в повышении эффективности иммунного ответа организма человека против патогена. Однако, благодаря данному подходу, выявлено 12 новых генов, кодирующих соответствующие белки в ассоциативной сети, полиморфизм которых не изучен в связи с развитием ТБ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: туберкулез, ассоциативные сети, гены, полиморфизм.

Введение

Изучение факторов восприимчивости человека инфекции, вызванной патогенными микроорганизмами, в частности *Mycobacterium tuberculosis*, является важным и достаточно продуктивно развивающимся направлением генетических исследований, в основе которого лежит определение патологических вариантов генов, реализующих развитие туберкулеза (ТБ), с целью дальнейшей разработки мер для борьбы с инфекцией. Для этого широко используются исследования как отдельных генов-кандидатов, а также более масштабный полногеномный ассоциативный скрининг. Генетико-эпидемиологические исследования свидетельствуют о важности генетической компоненты восприимчивости ТБ, которые в большинстве случаев плохо воспроизводятся, и на сегодняшний день единичны примеры убедительного влияния отдельных генов на развитие ТБ.

Современные технологии и инструменты анализа генома человека позволяют более детально оценить значимость генетической изменчивости в развитии инфекционного заболевания [1]. Все большую актуальность приобретают методы и подходы, позволяющие интегрировать гетерогенную информацию об особенностях связи генов с заболеванием [2]. Достижения в этом направлении предлагают системное изучение молекулярной сложности заболевания, которое не редуцирует описание этиологии болезней до простых линейных моделей, а рассматривает биологию человека как сложную сеть многих взаимодействующих генов и белков, а возмущения в сети – наследственные или приобретенные генетические мутации и экологические модификации, являющиеся причиной патологического фенотипа. Ряд исследований, использующих методологию генных сетей, позволили выявить новые причинные гены развития заболеваний, таких как рак молочной железы [3], наследственная атаксия [4] и др. Становится очевидным, что изучение патологических процессов и создание эффективных терапевтических средств лечения многофакторных заболеваний, в том числе инфекционных, невоз-

✉ *Брагина Елена Юрьевна*, тел. 8 (3822) 51-31-46;
e-mail: elena.bragina72@gmail.com

можно без использования знаний о функционировании молекулярно-генетических сетей.

Цель исследования – поиск белков и генов, ассоциированных с развитием ТБ, с использованием реконструкции и анализа ассоциативных сетей.

Материал и методы

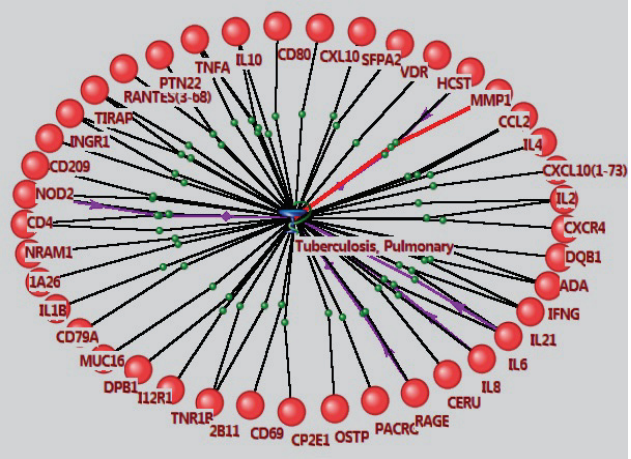
На первом этапе исследования выполнена реконструкция ассоциативной сети путем поискового запроса англоязычного названия заболевания «*Tuberculosis pulmonary*». Ассоциативная сеть, представляющая собой молекулярно-генетические взаимосвязи между белками и генами, связанными с ТБ, реконструирована с помощью программы ANDSystem, разработанной в Институте цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск) для автоматической экстракции фактов и знаний о взаимосвязях между белками, генами, метаболитами, микроРНК, клеточными компонентами, молекулярными процессами иих ассоциациях с заболеваниями [5]. Экстракции данных в ANDSystem осуществляются с помощью метода компьютерного лингвистического анализа текстов (метод text-mining) из базы знаний ANDCell (последнее обновление – март 2012 г.), которые затем визуализируются с помощью программы ANDVisio.С учетом информации, содержащейся в базе данных ANDSystem на момент проведения исследования, построенная ассоциативная сеть содержит около 131 различных белков и генов, связанных с ТБ, и более чем 180 взаимодействий между ними.

На втором этапе была проведена экспертная оценка, необходимость которой связана с наличием лишь частичной «формализованности» написания текста научных публикаций. С помощью экспертной оценки, учитывающей такие параметры, как: участие белка в патогенезе ТБ; верное распознавание наименования белка; верный контекст; статистическая значимость ассоциаций белка с заболеванием ($p \leq 0{,}05$), сеть была редуцирована таким образом, что в ней остались только самые значимые объекты и связи между ними.

На третьем этапе исследования, используя базы данных Ensembl (http://www.ensembl.org/index.html), NCBI (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/) иHuGENavigator (http://www.hugenavigator.net), была выполнена оценка изученности полиморфизма генов из ассоциативной сети с ТБ и другими иммунными заболеваниями.

Результаты и обсуждение

Ассоциативная сеть после экспертной оценки содержит 41 белок и отражает наиболее значимые взаимодействия с различными белками и генами при ТБ (рисунок). Выявленные белки и гены могут быть объединены в функциональные группы, такие как компоненты



Ассоциативная сеть для ТБ после экспертной оценки: – белки; – заболевание; линии и стрелки с точкой – взаимодействия

иммунного ответа, системы детоксикации/метаболизма ксенобиотиков, транскрипционные факторы. Для большинства белков и генов ассоциация с заболеванием описана в значительном количестве публикаций, в то же время некоторым посвящены единичные работы. Не изучена связь с полиморфизмом 12 генов, кодирующих соответствующие белки в ассоциативной сети, и развитием ТБ (таблица).

В настоящее время наиболее подробно в связи с ТБ и другими инфекционными болезнями изучены гены и белки, представленные в полученной ассоциативной сети, связанные симмунным ответом и распознаванием патогенов (*HLA-DP, HLA-DQ, IL1B, IL2, IL4, IL6, IL8, IL10, IL12B, TNFA, IFNG, IFNGR1, IL12RB1, TNFRSF1B, TIRAP,NOD2, MBL,SFTPA2B, CTLA4, PTPN22*). Это является следствием доминирования подхода генов-кандидатов в анализе наследственных основ ТБ. Иммунный ответ включает распознавание патогена, активирование макрофагов, гранулематозный процесс, другие процессы хронического воспаления, и эффективность защитной реакции на патоген определяет дальнейшие иммунные реакции. В настоящее время накоплены данные о многих генах, чьи белковые продукты вовлечены в иммунный ответ на бактериальные патогены, что отражено в исследуемой ассоциативной сети ТБ.

В то же время для некоторых белков в ассоциативной сети, несмотря на их явную биологическую роль в развитии ТБ, к настоящему времени не выполнено генетических исследований. Например, ген *HCST* (*DAP10*) кодирует трансмембранный сигнальный адаптер, содержащий YxxM мотив в цитоплазматическом домене. Соответствующий белок может образовывать часть распознающего рецепторного комплекса с лектинподобным рецептором NKG2D.

Новые гены-кандидаты подверженности туберкулезу, установленные с помощью анализа ассоциативной сети				
Ген	Идентификатор гена по базе данных NCBI	Хромосомная локализация	Продукт гена	Ассоциация с другими иммунозависимыми заболеваниями
ADA	100	20q13.12	Аденозинаминаза	Бронхиальная астма[6]; сахарныйдиабет 1-го типа; клинические проявления сахарного диабета 2-го типа (гиперлипидемия, высокий индекс массы тела) [7]
CD69	969	12p13.31	Антиген ранней активации	Сахарный диабет 1-го типа [8]
CD80	941	3q13.33	Антиген	экзема у детей [9]; уровень АЛТ при гепатите С [10]
CP	1356	3q23-q25	Церулоплазмин	Не изучена
CXCR4	7852	2q22.1	Хемокиновый рецептор	WHIM синдром [OMIM #193670]
HCST	10870	19q13.12	Трансмембранный сигнальный адаптер	Не изучена
MUC16	94025	19p13.2	Муцин	Рак яичников у европеоидов[11]
PACRG	135138	6q26	Паркин-корегулятор	Лепра [12]
AGER	177	6p21.32	Мультилигандовый рецептор	Осложнения при сахарном диабете [13]
CD4	920	12p13.31	Гликопротеин	ВИЧ [14]
CD79A	973	19q13.2	Антиген	Проявления остеопороза [15]
SPP1	6696	4q22.1	Остеопонтин	Сахарный диабет 1-го типа [16]

Как часть данного комплекса этот протеин активирует фосфатидилинозитол-3-киназа зависимые сигнальные пути через цитоплазматический YxxM мотив. Этот рецепторный комплекс играет важную роль в выживании и пролиферации клеток путем активации NK и Т-клеточного ответа. Дефицит сигнальной субъединицы DAP10 у мышей, зараженных микобактерией туберкулеза, приводит к снижению цитотоксичности CD8 Т-клеток вследствие нарушения высвобождения цитотоксичных гранул [17]. Ген, кодирующий субъединицу DAP10, интересен с точки зрения исследования не только подверженности, но формирования клинических особенностей течения ТБ. Однако полиморфизм этого гена в развитии инфекционного заболевания пока не изучен.

Ген *ADA* кодирует фермент аденозиндезаминазу, который катализирует гидролиз аденозина в инозин. Известно, что недостаток аденозиндезаминазы, связанный с дефектами в гене *ADA*, является причиной тяжелого наследственного иммунодефицита(OMIM #102700), при котором наблюдается дисфункция В- и Т-лимфоцитов с ослабленным клеточным иммунитетом, а также снижение производства иммуноглобулинов. Высокий уровень фермента наблюдается у наиболее тяжелых пациентов с ТБ, имеющих значительную степень деструктивных и инфильтративных изменений [18]. В настоящее время полиморфизм этого гена в развитии ТБ не изучен.

Ген *CP* кодирует белок церулоплазмин – металлопротеин, связывающий большую часть меди в плазме крови, и участвующий в окислении Fe(II)-трансферина до Fe(III)-трансферина. Церулоплазмин относится к белкам острой фазы воспаления, повышенные уровни ионов меди и церулоплазмина выявляются у пациентов с ТБ легких [19]. Мутации в этом гене приводят к развитию наследственного заболевания ацерулоплазминемии. У китайцев обнаружена связь гаплотипа, образованного восемью тесно сцепленными вариантами, с болезнью Паркинсона [20].

Ген *CD69* кодирует трансмембранный гликопротеин типа II. Выявлена ассоциация экспрессии гена *CD69* с проявлением местного воспаления [21]. Экспрессия соответствующего белка индуцируется при активации Т-лимфоцитов, что также может играть определенную роль в пролиферации. В NKT клетках I типа у пациентов с ТБ, также как у ВИЧ-инфицированных пациентов наблюдается повышенная экспрессия *CD69* [22]. Несмотря на значимость этого маркера в иммунном ответе, данные об исследовании соответствующего гена в развитии иммунозависимых заболеваний единичны. Так, в полногеномном ассоциативном исследовании выявлена роль гена *CD69* в развитии сахарного диабета 1-го типа [23]. Полиморфизм данного гена в развитии ТБ к настоящему времени не изучен.

Продукт гена *AGER* – член суперсемейства иммуноглобулинов молекул клеточной поверхности – является мультилигандовым рецептором и взаимодействует с различными молекулами, задействованными в гомеостазе, развитии, воспалении. Полиморфизм данного гена связан с развитием осложнений при сахарном диабете [24], гипертензией [25]. Отмечается влияние генетических изменений наболее тяжелое течение муковисцидоза [26]. Повышенная экспрессия *AGER* отмечается у пациентов с легочным ТБ [27]. Однако исследований данного гена в развитии ТБ и его клинических особенностей на сегодняшний день не представлено.

Остеопонтин, кодируемый геном *SPP1*, относится к провоспалительным цитокинам, вовлеченным

преимущественно в иммунный ответ Th1-типа. Высокий уровень остеопонтина выявляется в сыворотке крови пациентов с ТБ [28]. Различная экспрессия этого гена обнаружена в здоровых и инфицированных микобактерией клетках [29], таким образом, *SPP1* может быть рассмотрен как новый ген-кандидат подверженности ТБ.

Анализ ассоциативной сети также позволил выявить ряд важных для ТБ молекул, включая CD4 [30], CD79A [31], CD80 [32], MUC16 [33], полиморфизм генов которых до настоящего времени не изучен в отношении этого заболевания.

Заключение

Патофизиологические механизмы развития ТБ сложны и до конца не определены, что мешает разработке эффективных стратегий для лечения или профилактики заболевания. Нормальная функция макрофагов и Th1-клеточного иммунитета важны, чтобы сдерживать микобактериальную инфекцию, но недостаточны, чтобы элиминировать микобактерии из организма. Микобактерии могут оставаться в латентном состоянии в гранулемах в течение многих десятилетий. Адаптивный Th1-иммунитет, индуцированный вакцинацией, не является достаточно эффективным для предотвращения активации латентного ТБ. Очевидно, что посредством сложной реализации Th2- и Th1-иммунитета, происходит активация латентного ТБ, молекулярные механизмы которой до конца не изучены.

Для поиска потенциальных молекулярных кандидатов подверженности ТБ в исследовании использована отечественная программная система для реконструкции ассоциативных сетей ANDSystem. Использование этой системы позволило выделить из массива опубликованных к настоящему моменту данных наиболее значимые белки и гены, нарушения в которых являются важными для развития инфекционного процесса. Следует отметить, что благодаря анализу ассоциативной сети установлены не только белки, гены которых хорошо изучены в отношении развития ТБ в разных популяциях человека, но также и белки, важные для развития ТБ, полиморфизм генов которых изучен в меньшей степени или вообще не изучен, например, гены *HCST* (*DAP10*), *CD69, SFTPA2B, AGER, SPP1,CD4,CD79A* и др. Полученные данные дают ориентир для дальнейшего экспериментального исследования пациентов с разными формами ТБ.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 15-15-00074).

Литература

1. *Meyer C.G., Thye T.* Host genetic studies in adult pulmonary tuberculosis // Semin. Immunol. 2014. V. 26, № 6. P. 445–453. doi: 10.1016/j.smim.2014.09.005.
2. *Barabбsi A.L., Gulbahce N., Loscalzo J.* Network medicine: a network-based approach to human disease // Nat. Rev. Genet. 2011. V. 12, № 1. P. 56–68. doi: 10.1038/nrg2918.
3. *Pujana M.A., Han J.D., Starita L.M. et al.* Network modeling links breast cancer susceptibility and centrosome dysfunction // Nat. Genet. 2007. V. 39, № 11. P. 1338–1349.
4. *Lim J., Hao T., Shaw C. et al.* A protein-protein interaction network for human inherited ataxias and disorders of Purkinje cell degeneration // Cell. 2006. V. 125, № 4. P. 801–814.
5. *Ivanisenko V.A., Saik O.V., Ivanisenko N.V. et al.* ANDSystem: an Associative Network Discovery System for automated literature mining in the field of biology // BMC Syst. Biol. 2015. V. 9. Suppl 2:S2. doi: 10.1186/1752-0509-9-S2-S2.
6. *Gloria-Bottini F., Ronchetti F., Ammendola L., Bottini N.* Adenosine deaminase polymorphism and the relationship of total immunoglobulin E with skin prick test: a study on school children // Allergy Asthma Proc. 2006. V. 27, № 2. P. 115–118.
7. *Bottini N., Gloria-Bottini F., Borgiani P., Antonacci E., Lucarelli P., Bottini E.* Type 2 diabetes and the genetics of signal transduction: a study of interaction between adenosine deaminase and acid phosphatase locus 1 polymorphisms // Metabolism. 2004. V. 53, № 8. P. 995–1001.
8. *Reddy M.V., Wang H., Liu S. et al.* Association between type 1 diabetes and GWAS SNPs in the southeast US Caucasian population // Genes Immun. 2011. V. 12, № 3. P. 208–212. doi: 10.1038/gene.2010.70.
9. *Sharma S., Poon A., Himes BE. et al.* Association of variants in innate immune genes with asthma and eczema // Pediatr. Allergy Immunol. 2012. V. 23, № 4. P. 315–323. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01243.x.
10. *Saito T., Ji G., Shinzawa H. et al.* Genetic variations in humans associated with differences in the course of hepatitis C // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2004. V. 317, № 2. P. 335–341.
11. *Williams K.A., Terry K.L., Tworoger S.S., Vitonis A.F., Titus L.J., Cramer D.W.* Polymorphisms of MUC16 (CA125) and MUC1 (CA15.3) in relation to ovarian cancer risk and survival // PLoS One. 2014. V. 9, № 2P. e88334. doi: 10.1371/journal.pone.0088334.
12. *Mira M.T., Alcans A., Nguyen V.T. et al.* Susceptibility to leprosy is associated with PARK2 and PACRG // Nature. V. 427, № 6975. P. 636–640.
13. *Hudson B.I., Stickland M.H., Futers T.S., Grant P.J.* Effects of novel polymorphisms in the RAGE gene on transcriptional regulation and their association with diabetic retinopathy // Diabetes. 2001. V. 50, № 6. P. 1505–1511.
14. *Hennig B.J., Velez-Edwards D.R., Schim van der Loeff M.F., Bisseye C., Edwards T.L.* CD4 intragenic SNPs associate with HIV-2 plasma viral load and CD4 count in a community-based study from Guinea-Bissau, West Africa // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 2011. V. 56, № 1. P. 1–8. doi: 10.1097/QAI.0b013e3181f638ed.
15. *Pineda B., Serna E., Laguna-Fernбndez A. et al.* Gene expression profile induced by ovariectomy in bone marrow of mice: a functional approach to identify new candidate genes associated to osteoporosis risk in women // Bone. 2014. V. 65. P. 33–41. doi: 10.1016/j.bone.2014.05.001.
16. *Chiocchetti A., Orilieri E., Cappellano G. et al.* The osteopontin gene +1239A/C single nucleotide polymorphism is associated with type 1 diabetes mellitus in the Italian popula-

tion // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. 2010. V. 23, № 1. P. 263–269.
17. *Hessmann M., Rausch A., Rьckerl D. et al.* DAP10 contributes to CD8(+) T cell-mediated cytotoxic effector mechanisms during Mycobacterium tuberculosis infection // Immunobiology. 2011. V. 216, № 5. P. 639–647. doi: 10.1016/j.imbio.2010.09.010.
18. *Balasaniants GS., Titarenko OT., D'iakova MN.* Diagnostic and prognostic significance of adenosine deaminase in acutely progressive pulmonary tuberculosis // Probl.Tuberk. 2001. V. 8. P. 46–49.
19. *Cernat R.I., Mihaescu T., Vornicu M., Vione D., Olariu R.I., Arsene C.* Serum trace metal and ceruloplasmin variability in individuals treated for pulmonary tuberculosis // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. 2011. V. 15, № 9. P. 1239–1245. doi: 10.5588/ijtld.10.0445.
20. *Zhao N., Xiao J., Zheng Z. et al.* Single-nucleotide polymorphisms and haplotypes of non-coding area in the *CP* gene are correlated with Parkinson's disease // Neurosci. Bull. 2015. V. 31, № 2. P. 245–256. doi: 10.1007/s12264-014-1512-6.
21. *Непша О.С.* Молекулярно-генетическое исследование местного иммунитета при вагинитах: автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 2012. 26 с.
22. *Montoya C.J., Cataco J.C., Ramirez Z., Rugeles M.T., Wilson S.B., Landay A.L.* Invariant NKT cells from HIV-1 or *Mycobacterium tuberculosis*-infected patients express an activated phenotype // Clin. Immunol. 2008. V. 127, № 1. P. 1–6. doi: 10.1016/j.clim.2007.12.006.
23. *Barrett J.C., Clayton D.G., Concannon P. et al.* Type 1 Diabetes Genetics Consortium. Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes // Nat. Genet. 2009. V. 41, № 6. P. 703–707. doi: 10.1038/ng.381.
24. *Hudson B.I., Stickland M.H., Futers T.S., Grant P.J.* Effects of novel polymorphisms in the RAGE gene on transcriptional regulation and their association with diabetic retinopathy // Diabetes. 2001. V. 50, № 6. P. 1505–1511.
25. *Yang S., Wang H., Yang Y. et al.* Association study of AGER gene polymorphism and hypertension in Han Chinese population // Gene. 2012. V. 498, № 2. P. 311–316. doi: 10.1016/j.gene.2012.01.080.
26. *Beucher J., Boлlle P.Y., Busson P.F., Muselet-Charlier C., Clement A., Corvol H.* French C F Modifier Gene Study Investigators. AGER -429T/C is associated with an increased lung disease severity in cystic fibrosis // PLoS One. 2012. V. 7, № 7. P. e41913.
27. *Arce-Mendoza A., Rodriguez-de Ita J., Salinas-Carmona M.C., Rosas-Taraco A.G.* Expression of CD64, CD206, and RAGE in adherent cells of diabetic patients infected with *Mycobacterium tuberculosis* // Arch. Med. Res. 2008. V. 39, № 3. P. 306–311. doi: 10.1016/j.arcmed.2007.11.013.
28. *Amer G.A., El-Gazzar A.G.* Circulating interleukin-18 and osteopontin in pulmonary tuberculosis patients and their correlation with disease activity // Egyptian J. of Med. Microbiology. 2008. V. 17. P. 405–410.
29. *Wang J.P. Rought S.E., Corbeil J., Guiney D.G.* Gene expression profiling detects patterns of human macrophage responses following *Mycobacterium tuberculosis* infection // FEMS Immunol. Med.Microbiol. 2003. V. 39. P. 163–172.
30. *Saunders B.M., Frank A.A., Orme I.M., Cooper A.M.* CD4 is required for the development of a protective granulomatous response to pulmonary tuberculosis // Cell Immunol. 2002. V. 216, № 1–2. P. 65–72.
31. *Mizusawa M., Kawamura M., Takamori M. et al.* Increased synthesis of anti-tuberculous glycolipid immunoglobulin G (IgG) and IgA with cavity formation in patients with pulmonary tuberculosis // Clin. Vaccine Immunol. 2008. V. 15, № 3. P. 544–548. doi: 10.1128/CVI.00355-07.
32. *Temchura O.V., Seniukov V.V., Pronkina N.V., Romanov V.V., Petrenko T.I., Kozhevnikov V.S.* An association of the reduction in the count of T1 cells in the peripheral blood of patients with pulmonary tuberculosis with the lower monocytic expression of costimulatory CD80 molecules // ProblTuberkBoleznLegk. 2007. № 2. P. 25–28.
33. *Fortъn J., Martнn-Dбvila P., Mьndez R. et al.* Ca-125: a useful marker to distinguish pulmonary tuberculosis from other pulmonary infections // Open Respir. Med. J. 2009. V. 3. P. 123–127. doi: 10.2174/1874306400903010123.

Поступила в редакцию 09.07.2015 г.

Утверждена к печати 13.11.2015 г.

Брагина Елена Юрьевна (✉) – канд. биол. наук, науч. сотрудник лаборатории популяционной генетики НИИ медицинской генетики (г. Томск).

Рудко Алексей Анатольевич – канд. мед. наук, гл. врач клиники НИИ медицинской генетики (г. Томск).

Тийс Евгений Сергеевич – мл. науч. сотрудник лаборатории компьютерной протеомики, Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск).

Иванисенко Владимир Александрович – канд. биол. наук, зав. лабораторией компьютерной протеомики, Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск).

Фрейдин Максим Борисович – д-р биол. наук, ст. науч. сотрудник лаборатории популяционной генетики НИИ медицинской генетики (г. Томск).

✉ **Брагина Елена Юрьевна**, тел. 8 (3822) 51-31-46; e-mail: elena.bragina72@gmail.com

NEW CANDIDATE GENES FOR SUSCEPTIBILITY TO TUBERCULOSIS IDENTIFIED THROUGH THE CONSTRUCTION AND ANALYSIS OF ASSOCIATIVE NETWORKS

Bragina Ye.Yu.[1], Rudko A.A.[1], Tiys Ye.S.[2], Ivanisenko V.A.[2], Freidin M.B.[1]

[1] *Research Institute for Medical Genetics, Tomsk, Russian Federation*
[2] *Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics The Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation*

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is a common disease caused by infection of *Mycobacterium tuberculosis* and influenced by host hereditary and environmental factors. Accumulated genomic data obtained through the use of new methodological approaches, including analysis of associative networks, contribute to the understanding of the hereditary basis of the disease.

In the current study, we carried out the reconstruction and analysis of associative network representing molecular genetic links between proteins/genes involved in the development of TB. In the associative network, well studied proteins and genes with a decisive importance in the efficiency of the human immune response against a pathogen predominated. However, this approach identified 12 new genes encoding for the respective proteins in the associative network polymorphismsof which has not been studied regarding the development of TB.

KEY WORDS: tuberculosis, associative networks, genes, polymorphism.

***Bulletin of Siberian Medicine*, 2015, vol. 14, no. 6, pp. 33–39**

References

1. Meyer C.G., Thye T. Host genetic studies in adult pulmonary tuberculosis. *Semin. Immunol.*, 2014, vol. 26, no. 6, pp. 445–453. doi: 10.1016/j.smim.2014.09.005.
2. Barabási A.L., Gulbahce N., Loscalzo J. Network medicine: a network-based approach to human disease. *Nat. Rev. Genet.*, 2011, vol. 12, no. 1, pp. 56–68. doi: 10.1038/nrg2918.
3. Pujana M.A., Han J.D., Starita L.M. et al. Network modeling links breast cancer susceptibility and centrosome dysfunction. *Nat. Genet.*, 2007, vol. 39, no. 11, pp. 1338–1349.
4. Lim J., Hao T., Shaw C. et al. A protein-protein interaction network for human inherited ataxias and disorders of Purkinje cell degeneration. *Cell*, 2006, vol. 125, no. 4, pp. 801–814.
5. Ivanisenko V.A., Saik O.V., Ivanisenko N.V. et al. ANDSystem: an Associative Network Discovery System for automated literature mining in the field of biology. *BMC Syst. Biol.*, 2015, vol. 9, suppl 2: S2. doi: 10.1186/1752-0509-9-S2-S2.
6. Gloria-Bottini F., Ronchetti F., Ammendola L., Bottini N. Adenosine deaminase polymorphism and the relationship of total immunoglobulin E with skin prick test: a study on school children. *Allergy Asthma Proc.*, 2006, vol. 27, no. 2, pp. 115–118.
7. Bottini N., Gloria-Bottini F., Borgiani P., Antonacci E., Lucarelli P., Bottini E. Type 2 diabetes and the genetics of signal transduction: a study of interaction between adenosine deaminase and acid phosphatase locus 1 polymorphisms. *Metabolism*, 2004, vol. 53, no. 8, pp. 995–1001.
8. Reddy M.V., Wang H., Liu S. et al. Association between type 1 diabetes and GWAS SNPs in the southeast US Caucasian population. *Genes Immun.*, 2011, vol. 12, no. 3, pp. 208–212. doi: 10.1038/gene.2010.70.
9. Sharma S., Poon A., Himes BE., Lasky-Su J., Sordillo J.E. et al. Association of variants in innate immune genes with asthma and eczema. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2012, vol. 23, no. 4, pp. 315–323. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01243.x.
10. Saito T., Ji G., Shinzawa H., Okumoto K., Hattori E. et al. Genetic variations in humans associated with differences in the course of hepatitis C. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2004, vol. 317, no. 2, pp. 335–341.
11. Williams K.A., Terry K.L., Tworoger S.S., Vitonis A.F., Titus L.J., Cramer D.W. Polymorphisms of MUC16 (CA125) and MUC1 (CA15.3) in relation to ovarian cancer risk and survival. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 2, pp. e88334. doi: 10.1371/journal.pone.0088334.
12. Mira M.T., Alcaïs A., Nguyen V.T. et al. Susceptibility to leprosy is associated with PARK2 and PACRG. *Nature*, vol. 427, no. 6975, pp. 636–640.
13. Hudson B.I., Stickland M.H., Futers T.S., Grant P.J. Effects of novel polymorphisms in the RAGE gene on transcriptional regulation and their association with diabetic retinopathy. *Diabetes*, 2001, vol. 50, no. 6, pp. 1505–1511.
14. Hennig B.J., Velez-Edwards D.R., Schim van der Loeff M.F., Bisseye C., Edwards T.L. CD4 intragenic SNPs associate with HIV-2 plasma viral load and CD4 count in a community-based study from Guinea-Bissau, West Africa. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2011, vol. 56, no. 1, pp. 1–8. doi: 10.1097/QAI.0b013e3181f638ed.
15. Pineda B., Serna E., Laguna-Fernández A. et al. Gene expression profile induced by ovariectomy in bone marrow of mice: a functional approach to identify new candidate genes associated to osteoporosis risk in women. *Bone*, 2014, vol. 65, pp. 33–41. doi: 10.1016/j.bone.2014.05.001.

16. Chiocchetti A., Orilieri E., Cappellano G. et al. The osteopontin gene +1239A/C single nucleotide polymorphism is associated with type 1 diabetes mellitus in the Italian population. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 2010, vol. 23, no. 1, pp. 263–269.
17. Hessmann M., Rausch A., Rьckerl D. et al. DAP10 contributes to CD8(+) T cell-mediated cytotoxic effector mechanisms during *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Immunobiology*, 2011, vol. 216, no. 5, pp. 639–647. doi: 10.1016/j.imbio.2010.09.010.
18. Balasaniants GS., Titarenko OT., D'iakova MN. Diagnostic and prognostic significance of adenosine deaminase in acutely progressive pulmonary tuberculosis. *Probl. Tuberk.*, 2001, vol. 8, pp. 46–49.
19. Cernat R.I., Mihaescu T., Vornicu M., Vione D., Olariu R.I., Arsene C. Serum trace metal and ceruloplasmin variability in individuals treated for pulmonary tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2011, vol. 15, no. 9, pp. 1239–1245. doi: 10.5588/ijtld.10.0445.
20. Zhao N., Xiao J., Zheng Z. et al. Single-nucleotide polymorphisms and haplotypes of non-coding area in the CP gene are correlated with Parkinson's disease. *Neurosci. Bull.*, 2015, vol. 31, no. 2, pp. 245–256. doi: 10.1007/s12264-014-1512-6.
21. Nepsha OS. *Molecularno-geneticheskoye issledovaniye mestnogo immuniteta pri vaginitah*. Avtoreph. dis. kand. boil. nauk [Molecular-genetics study of local immunity of vaginitis]. Moscow, 2012. 26 p. (in Russian).
22. Montoya C.J., Cataco J.C., Ramirez Z., Rugeles M.T., Wilson S.B., Landay A.L. Invariant NKT cellsfrom HIV-1 or *Mycobacterium tuberculosis*-infected patients express an activated phenotype. *Clin. Immunol.*, 2008, vol. 127, no. 1, pp. 1–6. doi: 10.1016/j.clim.2007.12.006.
23. Barrett J.C., Clayton D.G., Concannon P. et al. Type 1 Diabetes Genetics Consortium. Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *Nat. Genet.*, 2009, vol. 41, no. 6, pp. 703–707. doi: 10.1038/ng.381.
24. Hudson B.I., Stickland M.H., Futers T.S., Grant P.J. Effects of novel polymorphisms in the RAGE gene on transcriptional regulation and their association with diabetic retinopathy. *Diabetes*, 2001, vol. 50, no. 6, pp. 1505–1511.
25. Yang S., Wang H., Yang Y. et al. Association study of AGER gene polymorphism and hypertension in Han Chinese population. *Gene*, 2012, vol. 498, no. 2, pp. 311–316. doi: 10.1016/j.gene.2012.01.080.
26. Beucher J., Boлlle P.Y., Busson P.F., Muselet-Charlier C., Clement A., Corvol H. French C F Modifier Gene Study Investigators. AGER -429T/C is associated with an increased lung disease severity in cystic fibrosis. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 7, pp. e41913.
27. Arce-Mendoza A., Rodriguez-de Ita J., Salinas-Carmona M.C., Rosas-Taraco A.G. Expression of CD64, CD206, and RAGE in adherent cells of diabetic patients infected with Mycobacterium tuberculosis. *Arch. Med. Res.*, 2008, vol. 39, no. 3, pp. 306–311. doi: 10.1016/j.arcmed.2007.11.013.
28. Amer G.A., El-Gazzar A.G. Circulating interleukin-18 and osteopontin in pulmonary tuberculosis patients and their correlation with disease activity. *Egyptian J. of Med. Microbiology*, 2008, vol. 17, pp. 405–410.
29. Wang J.P. Rought S.E., Corbeil J., Guiney D.G. Gene expression profiling detects patterns of human macrophage responses following Mycobacterium tuberculosis infection. FEMS Immunol. *Med. Microbiol.*, 2003, vol. 39, pp. 163–172.
30. Saunders B.M., Frank A.A., Orme I.M., Cooper A.M. CD4 is required for the development of a protective granulomatous response to pulmonary tuberculosis. *Cell Immunol.*, 2002, vol. 216, no. 1–2, pp. 65–72.
31. Mizusawa M., Kawamura M., Takamori M. et al. Increased synthesis of anti-tuberculous glycolipid immunoglobulin G (IgG) and IgA with cavity formation in patients with pulmonary tuberculosis. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2008, vol. 15, no. 3, pp. 544–548. doi: 10.1128/CVI.00355-07.
32. Temchura O.V., Seniukov V.V., Pronkina N.V., Romanov V.V., Petrenko T.I., Kozhevnikov V.S. An association of the reduction in the count of T1 cells in the peripheral blood of patients with pulmonary tuberculosis with the lower monocytic expression of costimulatory CD80 molecules. *Probl. Tuberk. Bolezn. Legk.*, 2007, no. 2, pp. 25–28.
33. Fortъn J., Martнn-Dбvila P., Mйndez R. et al. Ca-125: a useful marker to distinguish pulmonary tuberculosis from other pulmonary infections. *Open Respir. Med. J.*, 2009, vol. 3, pp. 123–127. doi: 10.2174/1874306400903010123.

Bragina Yelena Yu. (✉), Research Institute for Medical Genetics, Tomsk, Russian Federation.

Rudko Aleksey A., Research Institute for Medical Genetics, Tomsk, Russian Federation.

Tiys Yevgeny S., Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics The Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation.

Ivanisenko Vladimir A., Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics The Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation.

Freidin Maksim B., Research Institute for Medical Genetics, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Bragina Yelena Yu.**, Ph. +7 (3822) 51-31-46; e-mail: elena.bragina72@gmail.com

УДК 616-056.2-053.6(571.16)

ОСОБЕННОСТИ ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ПОДРОСТКОВ В ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ

Деев И.А.[1], Коломеец И.Л.[1], Камалтынова Е.М.[1], Куликов Е.С.[1], Левко А.Н.[1], Фёдорова О.С.[1], Куликова К.В.[1], Юркова В.И.[2]

[1] *Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск*
[2] *ГБУЗ НСО «Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи, г. Новосибирск*

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить особенности физического развития подростков, проживающих в Томской области.

Материал и методы. В настоящем исследовании проанализированы результаты диспансеризации подростков в возрасте 13–16 лет, проведенной в рамках распоряжения Департамента здравоохранения Томской области № 299 от 18.07.2011 (7120 человек, средний возраст (13,98 ± 0,04) года). Проводили измерение длины и массы тела (данные фиксировали с точностью до 0,1 кг и 0,1 см соответственно), окружности груди и головы с точностью до 0,1 см. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали как соотношение вес (кг) / рост ($м^2$). Статистическую обработку результатов проводили при помощи пакета программ Statistica for Windows 10.0 и программного продукта StatCalc 6.0.

Результаты. Средний рост включенных в исследование подростков составил (163,10 ± 0,09) см, юноши имели более высокий рост при сравнении с девушками ((165,34 ± 0,15) и (160,87 ± 0,11) см, $p < 0,001$). Средняя масса тела участников исследования составила (53,99 ± 0,13) кг (юноши – (55,28 ± 0,20) кг, девушки – (52,72 ± 0,17) кг, $p < 0,001$). При сравнении со средними антропометрическими российскими показателями выявлено, что ростовые показатели подростков, а также масса тела юношей Томской области превышали аналогичные средние показатели по России. Средний показатель окружности груди у мальчиков составил (79,26 ± 0,30) см, у девочек – (79,99 ± 0,13) см, окружности головы – (55,43 ± 0,07) и (54,77 ± 0,04) см соответственно, $p < 0,01$. При сравнении с общероссийскими показателями выявлены более высокие показатели окружности головы и груди у подростков Томской области. Среднее значение ИМТ у подростков составило (20,20 ± 0,04) кг/$м^2$, (девушки – (20,32 ± 0,07), юноши – (20,08 ± 0,06) кг/$м^2$). Стратификация детей по ИМТ в зависимости от пола и района проживания выявила ассоциацию ожирения с мужским полом и городским образом жизни.

Заключение. Проведенное исследование позволило выявить региональные особенности физического развития детей. Антропометрические показатели подростков в Томской области характеризуется более высокими данными роста, массы тела, окружности груди и головы в сравнении с аналогичными параметрами в РФ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: подростки, физическое развитие, индекс массы тела, ожирение.

Введение

Физическое развитие растущего организма является одним из основных показателей здоровья ребенка. Подчиняясь общебиологическим закономерностям, физическое развитие зависит от различных внешнесредовых факторов и используется как показатель санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Социальные, гигиенические, экологические и другие изменения, происходящие в обществе, представляют научный интерес при изучении причинно-следственных связей в формировании здоровья детей и подростков. Так, избыточная масса тела и ожирение у подростков ассоциированы с развитием экономики страны, например, по состоянию на 2011 г., распространенность избыточной массы тела составила 15%

✉ *Коломеец Иван Леонидович*, тел. 8-923-404-2370;
e-mail: ivan.l.kolomeets@gmail.com

в странах с высоким уровнем доходов и имела тенденцию к росту в развивающихся странах Африки и Азии – 7 и 5% соответственно [1–3]. Наряду с подростками, имевшими избыточную массу тела и ожирение, часть детей имели дефицит массы тела, задержку роста и истощение, которые преобладали в развивающихся странах. Парадокс этих крайностей часто называют «двойным бременем недоедания» и в значительной степени связывают с особенностями питания [4–9].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) считает ожирение у детей серьезной проблемой общественного здравоохранения XXI в. в связи с его многочисленными вредными последствиями для здоровья [10, 11]. Дефицит веса также связан с негативными последствиями для здоровья и остается серьезной проблемой в развивающихся странах, несмотря на активизацию усилий по ее решению [6, 12–16]. По данным, опубликованным в 2002 г., среди детского населения число лиц, страдающих ожирением, за последние десятилетия увеличилось в два и более раза. Так, в Бразилии за период 1975–1997 гг. доля детей, имевших избыток массы тела, увеличилась с 4,1 до 13,9%; в Китае с 6,4 до 7,7% (1991–1997); в США к 1994 г. показатели достигли 25,6% в сравнении с 15,4% в 1974 г. [17].

В последние годы, по данным отечественных и зарубежных исследований, отмечается однонаправленная тенденция – увеличение длины и массы тела, окружности грудной клетки и головы у детей и подростков [17–20]. В этой связи своевременная оценка физического развития, как важного показателя состояния здоровья, способствующего раннему выявлению негативного влияния на организм биологических и социальных факторов, является актуальной задачей практического здравоохранения. Мониторинг антропометрических показателей остается актуальным, особенно с учетом наблюдающейся в последние десятилетия тенденции к увеличению доли детей с отклонениями в физическом развитии и неуклонным ростом распространенности избытка массы тела и ожирения [21].

Вслед за первым годом жизни, подростковый возраст является вторым наиболее критичным периодом физического развития [22]. Именно в этом периоде формируются основные болезни взрослых и поэтому важно иметь представление о физическом развитии подростков и факторах риска, оказывающих влияние на его параметры. Показатели физического развития хорошо изучены в развитых странах мира, в то время как данные, полученные в различных регионах России, зачастую трудно сопоставимы между собой и часто не полно отражают суть проблемы. Данный факт является поводом для дальнейшего изучения распространенности избыточной массы тела, ожирения, дефицита массы тела у подростков в разных регионах РФ на репрезентативных выборках. Кроме того, известно, что многие показатели здоровья варьируют в зависимости от социально-экономического положения и места проживания детей – город и сельская местность [2].

Методология оценки физического развития находится в непрерывном процессе совершенствования, при этом простота и доступность антропометрических измерений, информативность получаемых данных, придают ему наряду с показателями заболеваемости и медико-демографическими данными значение объективного критерия санитарно-гигиенического благополучия населения.

Цель исследования – изучить особенности физического развития подростков в городских и сельских популяциях, проживающих в Томской области.

Климатогеографическая характеристика региона исследования

Томская область – субъект Российской Федерации, который входит в состав Сибирского федерального округа. В Томской области выделяют 4 городских округа, 16 муниципальных районов, 3 городских и 118 сельских поселений, 576 сельских населенных пунктов. Население области – 1047,45 тыс. человек, из них 70,2% – городское. Основная часть населения – русские (90,8%). Плотность населения – 3,3 человека на 1 км^2.

Материал и методы

Данные для анализа сформированы на основании результатов диспансеризации подростков, проведенной в рамках распоряжения Департамента здравоохранения Томской области № 299 от 18.07.2011 г., в котором представлен алгоритм проведения углубленной диспансеризации данной категории детей. В ходе обследования подростки проходили осмотр врачами-специалистами (детский хирург, кардиолог, невролог, ортопед, уролог, офтальмолог, оториноларинголог и др.), в рамках которого проводилось измерение антропометрических показателей, ряд лабораторных и функциональных исследований. Всего в исследование были включены данные 7120 подростков (49,87% – юноши, 50,13 – девушки), проживающих в Томской области, средний возраст которых составил (13,98 ± 0,04) года.

С целью исключения систематических ошибок, связанных с вмешивающимися факторами при анализе причинно-следственных связей, сформированы достаточные по объему группы (более 1000 школьников

в каждой), сопоставимые по всем признакам (пол, возраст, этнос и т.д.).

В исследование включались подростки в возрасте от 13 до 16 лет, находившиеся на момент проведения обследования в школе и не имевшие критериев исключения: отсутствие информированного согласия родителей и негативная реакция подростков на проведение обследования.

Основные процедуры исследования проводились на базе общеобразовательных средних школ Томска и Томской области.

Антропометрические измерения выполнялись медицинскими работниками, обладающими соответствующими навыками. Массу тела и рост измеряли и фиксировали с точностью до 0,1 кг и 0,1 см соответственно [10, 11]. Взвешивание проводили на напольных весах, масса была корригирована: в том случае, когда ребенок был одет в легкую одежду, отнимали 100 г, или 500 г в случае более тяжелой одежды.

Измерение роста проводили в положении стоя при помощи ростомера. Обследуемый становился на площадку ростомера, спиной к вертикальной стойке, выпрямившись, прикасаясь к стойке затылком, межлопаточной областью, ягодицами и пятками, скользящая горизонтальная планка прикладывалась к голове без надавливания.

Измерение окружности головы выполняли через наиболее выступающие точки затылочного бугра и надбровные дуги медицинской сантиметровой лентой. Измерение окружности грудной клетки осуществляли в положении стоя, при опущенных вниз руках и спокойном дыхании, сантиметровую ленту накладывали горизонтально, сзади под углами лопаток, спереди по около сосковым кружкам, а у девушек под молочными железами.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали как соотношение вес (кг) / рост (м^2). Данные, включенные в статистическую обработку, в зависимости от значения ИМТ были стратифицированы на пять основных групп. Критериями стратификации являлись значения весо-ростового соотношения для детей, разработанные Международной целевой группой по ожирению (IOTF – International Obesity Task Force), а также нормативы ВОЗ, предложенные для детей и подростков в возрасте 5–19 лет (табл. 1) [12–14].

Статистическую обработку результатов проводили при помощи пакета программ Statistica 10.0 for Windows и программного продукта StatCalc 6.0. Для сравнения частот качественных признаков использовали критерий χ^2, количественных и полуколичественных признаков в попарно не связанных выборках – *U*-критерий Манна–Уитни. Качественные признаки представлены в виде абсолютных или относительных (%) частот, количественные в виде $X \pm x$, где X – среднее арифметическое, x – ошибка среднего. Вероятность развития признака определялась методом отношения шансов (OR – Odds Ratio). Разницу значений считали значимой при $p < 0,05$.

Таблица 1

Распределение группы по ИМТ для подростков 14 лет согласно данным ВОЗ

Пол	ИМТ				
	Абсолютный дефицит массы тела	Недостаток массы тела	Нормальные показатели	Избыток массы тела	Ожирение различной степени
Мальчики	Менее 14	14,0–15,3	15,4–22,6	22,7–27,2	Более 27,2
Девочки	Менее 14,3	14,3–15,4	15,5–21,8	21,9–25,6	Более 25,6

Результаты

У включенных в исследование подростков средний рост составил (163,10 ± 0,09) см. Установлены статистически значимые различия среднего роста у подростков, проживающих в районах с различным уровнем урбанизации: наибольшие показатели зарегистрированы в городе ((164,69 ± 0,14) см), наименьшие – ((161,46 ± 0,17) см) – в сельской местности ($p < 0,001$). В крупных муниципальных районах средний рост школьников составил (162,09 ± 0,22) см ($p = 0,001$ при сравнении с городскими и сельскими районами). Выявлены гендерные различия показателя: юноши имели более высокий рост в сравнении с девушками – ((165,34 ± 0,15) и (160,87 ± 0,11) см соответственно, $p < 0,001$), данная тенденция не зависела от региона проживания.

Средняя масса тела обследованных составила (53,99 ± 0,13) кг, у юношей – (55,28 ± 0,2) кг, у девушек – (52,72 ± 0,17) кг ($p < 0,0001$). Статистически значимые различия выявлены у подростков, проживающих в городских, сельских районах и в условиях крупного муниципалитета ((55,24 ± 0,20), (53,42 ± 0,22) и (52,03 ± 0,28) кг соответственно, $p < 0,05$).

Основные показатели, характеризующие физическое развитие подростков, были распределены в центильные ряды, представленные в табл. 2. Разница между минимальным и максимальным значением роста у мальчиков составила 35 см (от 146 до 181 см), у девочек – 24 см (от 149 до 173 см). Минимальная зафиксированная масса тела у юношей – 37 кг, максимальная – 82 кг; у девушек – 38 и 76 кг соответственно. Распределение ИМТ от 15,5 до 28,3 кг/м^2 у юношей и от 15,6 до 28,6 кг/м^2 у девушек (рис. 1).

Среднее значение ИМТ у подростков составило (20,20 ± 0,04) кг/м^2, при этом показатель у девушек статистически значимо превышал ИМТ юношей ((20,32 ± 0,07) против (20,08 ± 0,06) кг/м^2, $p < 0,0001$).

Таблица 2

Центильные величины основных показателей физического развития

Параметр	Центильный ряд						
	3	10	25	50	75	90	97
	Юноши						
Рост, см	146,0	153,0	160,0	166,0	171,0	176,0	181,0
Масса тела, кг	37,0	41,2	47,2	54,0	61,5	70,0	82,8
ИМТ	15,5	16,7	17,7	19,5	21,5	24,2	28,3
Окружность головы, см	52,0	53,0	54,0	56,0	57,0	58,0	59,0
Окружность груди, см	66,0	70,5	74,0	78,0	83,0	88,9	95,8
	Девушки						
Рост, см	149,0	152,0	157,0	161,0	165,0	169,0	173,0
Масса тела, кг	38,0	41,7	46,0	51,6	57,3	65,0	76,0
ИМТ	15,6	16,8	18,1	19,7	21,9	24,6	28,6
Окружность головы, см	52,0	52,5	54,0	55,0	56,0	57,0	58,0
Окружность груди, см	68,0	72,0	75,8	79,2	84,0	88,0	94,0

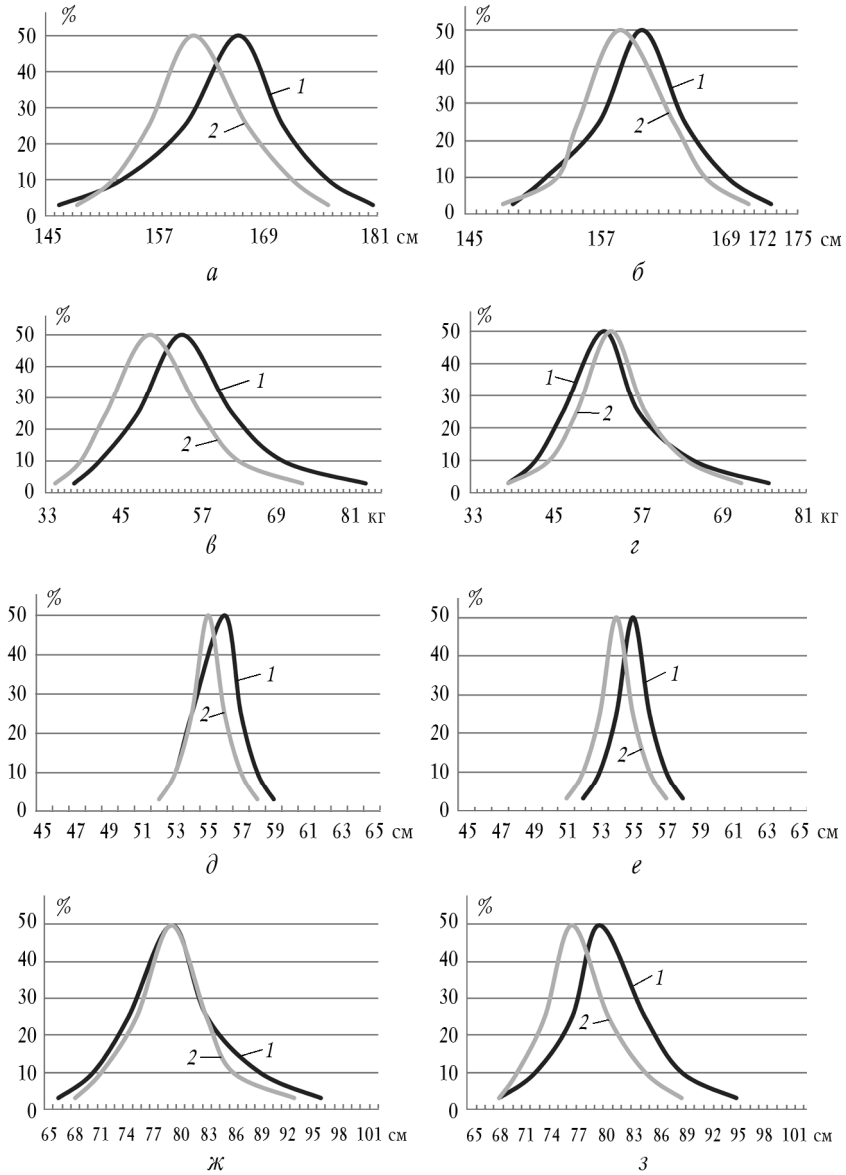


Рис. 1. Распределения антропометрических показателей среди подростков: *а* – рост у юношей; *б* – рост у девушек; *в* – масса тела у юношей; *г* – масса тела у девушек; *д* – окружность головы у юношей; *е* – окружность головы у девушек; *ж* – окружность груди у юношей; *з* – окружность груди у девушек; *1* – Томская область; *2* – Россия

У жителей крупных муниципальных районов ИМТ имел достоверно меньшее значение в сравнении с жителями города и села ((19,69 ± 0,08) кг/м^2, p = 0,001). У подростков сельской местности выявлены наибольшие показатели ИМТ ((20,40 ± 0,07) кг/м^2, p < 0,05).

Нормальные показатели весо-ростового индекса имели 77,0% детей, 14,9% – избыток массы тела, у 5,2% выявлено ожирение различной степени выраженности (рис. 2). Статистический анализ ИМТ в зависимости от пола показал, что девочки достоверно чаще имели нормальные показатели в сравнении с юношами (79,2 и 75,44% соответственно, p = 0,001). Стратификация детей по ИМТ в зависимости от пола и района проживания выявила ассоциацию ожирения с мужским полом и городским образом жизни (рис. 1). Так, вероятность избытка массы тела у мальчиков в 1,21 раза больше в сравнении с девочками (Odds Ratio (OR) 1,21; Confidence Interval (CI 95%) 1,08–1,37, p = 0,001).

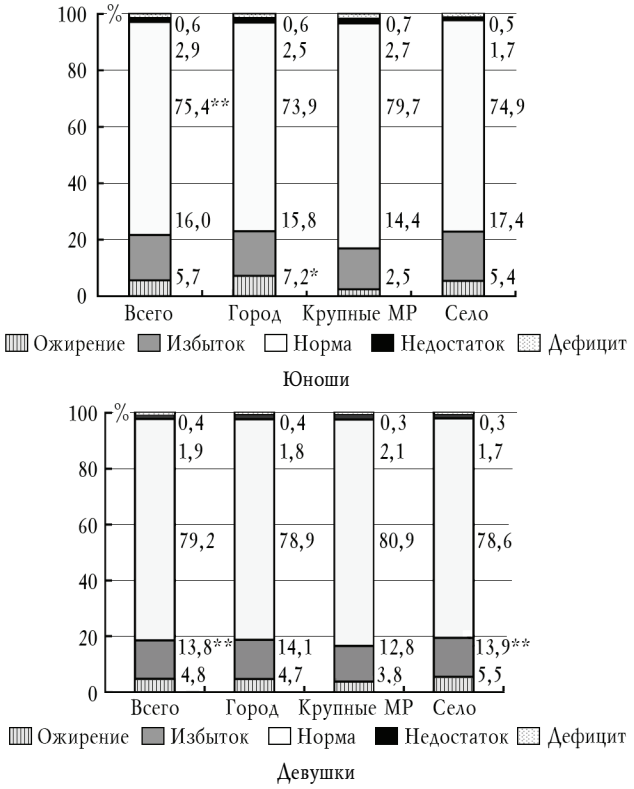


Рис. 2. Распределение ИМТ в зависимости от пола и места проживания: МР – муниципальные районы; * – p < 0,01 при сравнении показателя в зависимости от региона проживания; ** – p < 0,01 при сравнении аналогичных показателей в зависимости от пола респондентов

Жители города в 1,31 раз чаще имели ожирение (OR 1,31; CI 95% 1,06–1,62, p = 0,01).

При этом результат многомерного статистического анализа, показал увеличение более чем в 1,5 раза вероятности формирования ожирения у мальчиков, проживающих в городе (OR 1,58; CI 95% 1,17–2,15, p = 0,002).

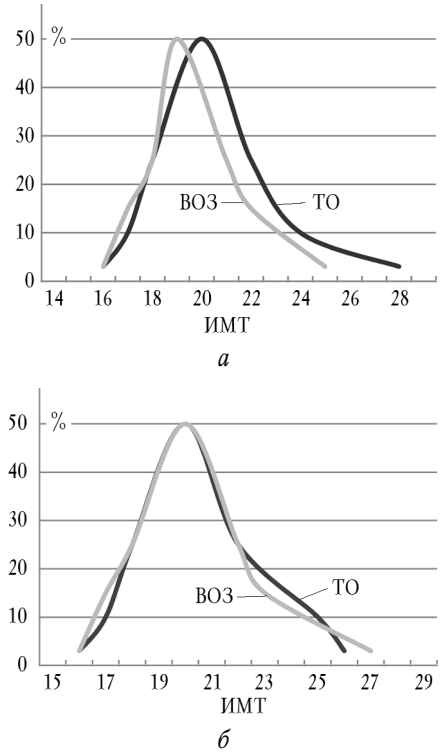


Рис. 3. Центильное распределения ИМТ среди подростков: *а* – юноши; *б* – девушки; ТО – Томская область; ВОЗ – Всемирная организация здравоохрарения

Обсуждение

В ходе исследования установлено, что средний рост юношей составил (165,34 ± 0,15) см, девушек (160,87 ± ± 0,11) см, превысив средние значения этих показателей по России (161,2 и 159,0 см соответственно) [23, 24]. Наиболее высокие показатели длины тела отмечены у подростков, проживающих в городе, в сравнении с их сверстниками из муниципальных и сельских районов.

Средний показатель массы тела подростков установлен на уровне (53,99 ± 0,13) кг. При этом масса тела юношей превышала аналогичные показатели по стране (54 и 48,8 кг), в то время как для девочек имела место обратная тенденция (51,6 кг в Томской области и 52,8 кг по России) [23, 24].

Средний уровень ИМТ подростков Томской области составил (20,20 ± 0,04) кг/м^2, что в сравнении с показателями, представленными экспертами ВОЗ, демонстрирует тенденцию к более высоким значениям как в целом в популяции, так и для юношей и девушек соответственно (19,47 и 19,00 кг/м^2 для лиц мужского пола; 19,72 и 19,60 кг/м^2 – женского пола).

Средний показатель окружности груди у юношей составил (79,26 ± 0,3) см, у девушек – (79,99 ± 0,13) см. При сравнении с общероссийскими показателями, выявлена тенденция к увеличению окружности груди у подростков Томской области.

Средний показатель окружности головы, как одного из основных антропометрических показателей физического развития детей и подростков, составил (55,11 ± 0,04) см, и статистически значимо различался у представителей разного пола – (55,43 ± 0,07) см у юношей и (54,77 ± 0,04) см – у девушек, $p = 0,0001$). Величина окружности головы у подростков Томской области превысила аналогичные показатели, представленные в официальных документах, в России [23, 24].

Заключение

Таким образом, анализ данных, полученных в ходе диспансеризации, показал, что физическое развитие подростов в Томской области характеризуется более высокими данными роста, массы тела, окружности груди и головы в сравнении со средними параметрами подростков по стране. Выявлены региональные особенности физического развития детей, заключающиеся в том, что подростки – жители города, имели более высокие показатели росто-весового соотношения, в сравнении с их сверстниками, проживающими в муниципальных и сельских районах области. У юношей в 1,21 раза чаще регистрировали избыток массы тела в сравнении с девушками, в то же время юноши в городе в 1,5 раза чаще имели ожирение различной степени выраженности.

По данным диспансеризации подростков Томской области, выявлены особенности физического развития, отличные от данных официальной статистики в стране. Учитывая, что основные биологические закономерности изменения антропометрических показателей формируются при постоянном взаимодействии с факторами окружающей среды, интерпретировать результаты выявленные в ходе исследования, как региональные особенности роста и развития детей сложно, что вероятно, связано с отсутствием современных, обновленных нормативов физического развития детей и подростков в целом по стране, а не по отдельно взятым регионам.

Литература

1. *Ho T.F., Yip W.C., Tay J.S., Rajan U.* Social class distribution of obese Chinese children // J. Singapore Paediatr. Soc. 1991. V. 33. P. 55–58.
2. *Ji C.Y., Cheng T.O.* Prevalence and geographic distribution of childhood obesity in China in 2005 // Int. J. Cardiol. 2008. V. 131 (1). P. 1–8.
3. *Black R.E., Victora C.G., Walker S.P., Bhutta Z.A., Christian P., de Onis M., Ezzati M., Grantham-McGregor S., Katz J., Martorell R., Uauy R.* Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries // Lancet. 2013. V. 382. P. 427–451.
4. *Ergo A., Gwatkin D.R., Shekar M.* What difference do the new WHO child growth standards make for the prevalence and socioeconomic distribution of undernutrition? // Food. Nutr. Bull. 2009. V. 30 (1). P. 3–15.
5. *Marriott B.P., White A., Hadden L., Davies J.C., Wallingford J.C.* World Health Organization (WHO) infant and young child feeding indicators: associations with growth measures in 14 low-income countries // Matern. Child. Nutr. 2012. V. 8 (3). P. 354–370.
6. *McDonald C.M., Olofin I., Flaxman S., Fawzi W.W., Spiegelman D., Caulfield L.E., Black R.E., Ezzati M., Danaei G.* The effect of multiple anthropometric deficits on child mortality: meta-analysis of individual data in 10 prospective studies from developing countries // Am. J. Clin. Nutr. 2013. V. 97 (4). P. 896–901.
7. *Wells J.C.* Obesity as malnutrition: the role of capitalism in the obesity global epidemic // Am. J. Hum. Biol. 2012. V. 24 (3). P. 261–276.
8. *Delisle H.F., Receveur O., Agueh V., Nishida C.* Pilot project of the Nutrition-Friendly School Initiative (NFSI) in Ouagadougou, Burkina Faso and Cotonou, Benin, in West Africa // Glob. Health. Promot. 2013. V. 20 (1). P. 39–49.
9. *Tanumihardjo S.A., Anderson C., Kaufer-Horwitz M., Bode L., Emenaker N.J., Haqq A.M., Satia J.A., Silver H.J., Stadler D.D.* Poverty, obesity, and malnutrition: an international perspective recognizing the paradox // J. Am. Diet. Assoc. 2007. V. 107 (11), P. 1966–1972.
10. *Park M.H., Falconer C., Viner R.M., Kinra S.* The impact of childhood obesity on morbidity and mortality in adulthood: a systematic review // Obes. Rev. 2012. V. 13 (11). P. 985–1000.
11. *Reilly J.J., Kelly J.* Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: systematic review // Int. J. Obes. 2011. V. 35 (7). P. 891–898.
12. 12. *Bovet P., Kizirian N., Madeleine G., Blossner M., Chiolero A.* Prevalence of thinness in children and adolescents in the Seychelles: comparison of two international growth references // Nutr. J. 2011. V. 10. P. 65.
13. *Craig E., Reilly J., Bland R.* Body fatness or anthropometry for assessment of unhealthy weight status? Comparison between methods in South African children and adolescents // Public. Health. Nutr. 2013. V. 16 (11). P. 2005–2013.
14. *Dabone C., Delisle H.F., Receveur O.* Poor nutritional status of schoolchildren in urban and peri-urban areas of Ouagadougou (Burkina Faso) // Nutr. J. 2011. V. 10. P. 34.
15. *Muller O., Krawinkel M.* Malnutrition and health in developing countries // CMAJ. 2005. V. 173 (3). P. 279–286.
16. *Gillespie S., Haddad L., Mannar V., Menon P., Nisbett N.* The politics of reducing malnutrition: building commitment and accelerating progress // Lancet. 2013. V. 382 (9891). P. 552–569.
17. *Wang Y., Monteiro C., Popkin B.M.* Trends of obesity and underweight in older children and adolescents in the United States, Brazil, China, and Russia // Am. J. Clin. Nutr. 2002. Jun. V. 75, № 6. P. 971.
18. *Goblke B., Woelfle J.* Growth and puberty in German children: is there still a positive secular trend? // Dtsch. Arztebl. Int. 2009. Jun. V. 106, № 23. P. 377.
19. *Simsek F., Ulukol B., Gulnar S.B.* The secular trends in height and weight of Turkish school children during 1993–2003 // Child. Care Health Dev. 2005. Jul. V. 31, № 4, P. 441.
20. *Padez C.* Secular trend in stature in the Portuguese population (1904–2000) // Ann. Hum. Biol. 2003. May–Jun. V. 30, № 3, P. 262.
21. *De Onis M., Onyango A.W., Borghi E., Siyam A., Nishida C., Siekmann J.* Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents // Bull. World Health Organ. 2007. Sep. V. 85, № 9. P. 660.
22. *Adesina A.F., Peterside O., Anochie I., Akani N.A.* Weight status of adolescents in secondary schools in port Harcourt using Body Mass Index (BMI) // Ital. J. Pediatr. 2012. V. 38. P. 31.

23. *Геппе Н.А., Подчерняева Н.С.* Пропедевтика детских болезней Учебник для студенток медицинских вузов. М.: ГЭОТАР-Медия, 2008. 464 с.

24. *Воронцов И.М., Мазурин А.В.* Пропедевтика детских болезней: учеб. для студентов мед. вузов. 3-е изд., доп. и перераб. СПб.: Фолиант, 2009. 1008 с.

Поступила в редакцию 30.10.2015 г.

Утверждена к печати 13.11.2015 г.

Деев Иван Анатольевич – д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ (г. Томск).

Коломеец Иван Леонидович (✉) – аспирант кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ (г. Томск).

Камалтынова Елена Михайловна – д-р мед. наук, доцент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ (г. Томск).

Куликов Евгений Сергеевич – д-р мед. наук, доцент кафедры общей врачебной практики поликлинической терапии ФПК и ППС СибГМУ (г. Томск).

Левко Алёна Николаевна – советник при ректорате СибГМУ (г. Томск).

Фёдорова Ольга Сергеевна – д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ (г. Томск).

Куликова Кристина Викторовна – аспирант кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ (г. Томск).

Юркова Виктория Игоревна – врач-педиатр ГБУЗ НСО ГДКБ СМП (г. Новосибирск).

✉ **Коломеец Иван Леонидович**, тел. 8-923-404-2370; e-mail: ivan.l.kolomeets@gmail.com

FEATURES OF THE MAIN INDICATORS OF THE PHYSICAL DEVELOPMENT OF TEENAGERS IN THE TOMSK REGION

Deyev I.A.[1], Kolomeyets I.L.[1], Kamaltynova Ye.M.[1], Kulikov Ye.S.[1], Levko A.N.[1], Fyodorova O.S.[1], Kulikova K.V.[1], Yurkova V.I.[2]

[1] *Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation*
[2] *City Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Novosibirsk, Russian Federation*

ABSTRACT

Objective. To study the physical growth and development of adolescents (aged 13–16 years) living in the Tomsk region.

Material and Methods. This study is a framework (№299 from 18.07.2011) of the Department of Health Care of Tomsk region, we analyzed the results of medical examinations of adolescents (n = 7120, average age 13.98 ± 0.04, 49.87% – boys). Measurements of height and weight, the circumference of the chest and head (data rounded to 0.1 kg and 0.1 cm, respectively) are taken. The body mass index (BMI) is calculated as the ratio of weight (kg) / height^2 (m^2). Statistical analysis was performed using the software package Statistica for Windows 10.0 and the software StatCalc 6.0.

Results. Average height of adolescents is (163.10 ± 0.09) cm. On Average boys are taller than girls ((165.34 ± 0.15) cm and (160.87 ± 0.11) cm, $p < 0.001$). The body weight is (53.99 ± 0.13) kg (boys – (55.28 ± 0.20) kg, girls – (52.72 ± 0.17) kg, $p < 0.001$). Boys chest circumference is (79.26 ± 0.30) cm, girls is (79.99 ± 0.13) cm, head circumference are (55.43 ± 0.07) cm and (54.77 ± 0.04) cm, respectively ($p < 0.01$). The results show difference between Tomsk boys and rest of the Russia Federation. The average BMI is (20.20 ± 0.04) kg/m^2 (girls – (20.32 ± 0.07), boys – (20.08 ± 0.06) kg/m^2). The urban lifestyle in Tomsk Region leads to boys obesity.

Conclusion. The study revealed the regional physical growth and development characteristics. Anthropometric data in Tomsk region adolescents are higher than the same data in RF.

KEY WORDS: adolescents, physical development, body mass index, obesity.

Bulletin of Siberian Medicine, 2015, vol. 14, no. 6, pp. 40–47

References

1. Ho T.F., Yip W.C., Tay J.S., Rajan U. Social class distribution of obese Chinese children. *J. Singapore Paediatr. Soc.*, 1991, vol. 33, pp. 55–58.
2. Ji C.Y., Cheng T.O. Prevalence and geographic distribution of childhood obesity in China in 2005. *Int. J. Cardiol.*, 2008, vol. 131 (1), pp. 1–8.
3. Black R.E., Victora C.G., Walker S.P., Bhutta Z.A., Christian P., de Onis M., Ezzati M., Grantham-McGregor S., Katz J., Martorell R., Uauy R. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet*, 2013, vol. 382, pp. 427–451.
4. Ergo A., Gwatkin D.R., Shekar M. What difference do the new WHO child growth standards make for the prevalence and socioeconomic distribution of undernutrition? *Food. Nutr. Bull.*, 2009, vol. 30 (1), pp. 3–15.
5. Marriott B.P., White A., Hadden L., Davies J.C., Wallingford J.C. World Health Organization (WHO) infant and young child feeding indicators: associations with growth measures in 14 low-income countries. *Matern. Child. Nutr.*, 2012, vol. 8 (3), pp. 354–370.
6. McDonald C.M., Olofin I., Flaxman S., Fawzi W.W., Spiegelman D., Caulfield L.E., Black R.E., Ezzati M., Danaei G. The effect of multiple anthropometric deficits on child mortality: meta-analysis of individual data in 10 prospective studies from developing countries. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2013, vol. 97 (4), pp. 896–901.
7. Wells J.C. Obesity as malnutrition: the role of capitalism in the obesity global epidemic. *Am. J. Hum. Biol.*, 2012, vol. 24 (3), pp. 261–276.
8. Delisle H.F., Receveur O., Agueh V., Nishida C. Pilot project of the Nutrition-Friendly School Initiative (NFSI) in Ouagadougou, Burkina Faso and Cotonou, Benin, in West Africa. *Glob. Health. Promot.*, 2013, vol. 20 (1), pp. 39–49.
9. Tanumihardjo S.A., Anderson C., Kaufer-Horwitz M., Bode L., Emenaker N.J., Haqq A.M., Satia J.A., Silver H.J., Stadler D.D. Poverty, obesity, and malnutrition: an international perspective recognizing the paradox. *J. Am. Diet. Assoc.*, 2007, vol. 107 (11), pp. 1966–1972.
10. Park M.H., Falconer C., Viner R.M., Kinra S. The impact of childhood obesity on morbidity and mortality in adulthood: a systematic review. *Obes. Rev.*, 2012, vol. 13 (11), pp. 985–1000.
11. Reilly J.J., Kelly J. Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: systematic review. *Int. J. Obes.*, 2011, vol. 35 (7), pp. 891–898.
12. Bovet P., Kizirian N., Madeleine G., Blossner M., Chiolero A. Prevalence of thinness in children and adolescents in the Seychelles: comparison of two international growth references. *Nutr. J.*, 2011, vol. 10, pp. 65.
13. Craig E., Reilly J., Bland R. Body fatness or anthropometry for assessment of unhealthy weight status? Comparison between methods in South African children and adolescents. *Public. Health. Nutr.*, 2013, vol. 16 (11), pp. 2005–2013.
14. Dabone C., Delisle H.F., Receveur O. Poor nutritional status of schoolchildren in urban and peri-urban areas of Ouagadougou (Burkina Faso). *Nutr. J.*, 2011, vol. 10, pp. 34.
15. Muller O., Krawinkel M. Malnutrition and health in developing countries. CMAJ, 2005, vol. 173(3), pp. 279–286.
16. Gillespie S., Haddad L., Mannar V., Menon P., Nisbett N. The politics of reducing malnutrition: building commitment and accelerating progress. *Lancet*, 2013, vol. 382 (9891), pp. 552–569.
17. Wang Y., Monteiro C., Popkin B.M. Trends of obesity and underweight in older children and adolescents in the United States, Brazil, China, and Russia. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2002, Jun, vol. 75, no. 6, pp. 971.
18. Gohlke B., Woelfle J. Growth and puberty in German children: is there still a positive secular trend? *Dtsch. Arztebl. Int.*, 2009, Jun, vol. 106, no. 23, pp. 377.
19. Simsek F., Ulukol B., Gulnar S.B. The secular trends in height and weight of Turkish school children during 1993–2003. *Child. Care Health Dev.*, 2005, Jul, vol. 31, no. 4, pp. 441.
20. Padez C. Secular trend in stature in the Portuguese population (1904–2000). *Ann. Hum. Biol.*, 2003, May–Jun, vol. 30, no. 3, pp. 262.
21. De Onis M., Onyango A.W., Borghi E., Siyam A., Nishida C., Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull. World Health Organ*, 2007, Sep, vol. 85, no. 9, pp. 660.
22. Adesina A.F., Peterside O., Anochie I., Akani N.A. Weight status of adolescents in secondary schools in port Harcourt using Body Mass Index (BMI). *Ital. J. Pediatr.*, 2012, vol. 38, pp. 31.
23. Geppe N.A., Podchernyaeva N.S. *Propedevtika detskikh bolezney Uchebnik dlya studentok meditsinskikh vuzov* [Propaedeutics childhood diseases]. Moscow, GEOTAR-Mediya Publ., 2008. 464 p. (in Russian).
24. Vorontsov I.M., Mazurin A.V. *Propedevtika detskikh bolezney*: uchebnik dlya studentov med. vuzov 3-e izd., dop. i pererab [Propaedeutics childhood diseases]. St. Petersburg, Foliant, 2009. 1008 p. (in Russian).

Deyev Ivan A., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Kolomeyets Ivan L. (✉, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Kamaltynova Yelena M., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Kulikov Yevgeny S., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Levko Alyona N., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Fyodorova Olga S., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Kulikova Kristina V., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Yurkova Viktoriya I., City Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Novosibirsk, Russian Federation.

✉ **Kolomeyets Ivan L.**, Ph. +7-923-404-2370; e-mail: ivan.l.kolomeets@gmail.com

УДК 618.16-002.5-06:618.177:616.24-002.5-085-055.26

СОЦИАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК С ИЗОЛИРОВАННЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С БЕСПЛОДИЕМ, АКТИВНЫМ И КЛИНИЧЕСКИ ИЗЛЕЧЕННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ В СОЧЕТАНИИ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ

Мордык А.В.[1], Валеева Г.А.[1], Яковлева А.А.[1, 2], Пузырёва Л.В.[1, 2]

[1] *Омский государственный медицинский университет, г. Омск*
[2] *КУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер № 4», г. Омск*

РЕЗЮМЕ

В связи с высокой заболеваемостью туберкулезом женщин репродуктивного возраста было проведено исследование у 270 пациенток. В группу исследования вошли женщины с бесплодием и генитальным туберкулезом, беременные с активным туберкулезом легких, беременные с клинически излеченным туберкулезом органов дыхания. Семьи беременных женщин с активным туберкулезом легких часто были отнесены к категории социопатических, сами пациентки чаще имели венерические заболевания, ВИЧ-инфекцию, гепатиты.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: туберкулез легких, клиническое излечение туберкулеза, беременность, бесплодие, генитальный туберкулез, социальные факторы.

Введение

Заболеваемость туберкулезом (ТБ) на территории Российской Федерации постоянно снижается [9]. При этом среди больных ТБ доля женщин, преимущественно репродуктивного возраста, растет [1, 12]. Непредсказуемость ситуации по ТБ может быть связана с развивающейся по своим законам эпидемией ВИЧ-инфекции, вовлеченными в которую оказались большое количество женщин репродуктивного возраста, желающих стать матерями [5, 13, 14]. Генитальный ТБ у женщин всегда сочетается с бесплодием – первичным или вторичным [2, 6, 17]. Репродуктивный потенциал страны может пострадать из-за двух эпидемий – туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Невозможность иметь детей, с одной стороны, и обсуждение возможности рождения здорового потомства, с другой, – это две стороны проблемы ТБ, генитального и легочного [3, 4, 6].

Чрезвычайно важно в условиях соприкосновения проблем репродуктивного здоровья и ТБ решение вопроса о возможности сохранения беременности у пациенток с легочным ТБ и совершенствование диагностики генитального ТБ у больных с бесплодием, которое будет способствовать успешной своевременно начатой специфической терапии [2, 3, 8, 18]. Социальная составляющая проблемы ТБ крайне важна, в том числе и при решении репродуктивных проблем [19]. Пациентки с активным ТБ легких, забеременев, могут отказаться от специфической терапии, нанося вред себе и будущему ребенку [7, 8, 10, 11]. Социальный статус будущей матери с активным ТБ в части случаев делает наступившую беременность нежеланной из-за отсутствия средств [11], необходимых на последующее содержание матери и ребенка, неустроенности личной жизни женщины.

Цель исследования: определение особенностей социального статуса пациенток с бесплодием, связанным с генитальным туберкулезом, с активным и клинически излеченным туберкулезом в сочетании с беременностью, для совершенствования тактики ведения.

Материал и методы

Проведено поперечное сравнительное исследование, в которое включено 270 пациенток: 1-ю группу составили 64 женщины с бесплодием и установленным диагнозом генитального ТБ, 2-ю группу – 59 женщин с активным ТБ легких в сочетании с беременностью, 147 беременных пациенток с клинически излеченным ТБ органов дыхания (3-я группа). Длительность бесплодия пациенток 1-й группы на момент обследования

✉ *Мордык Анна Владимировна,* тел. 8 (3812) 40-45-15;
e-mail: amordik@mail.ru

варьировала от 2 до 17 лет, по медиане (*Me*; Q_1; Q_3) составив 6,0 (4,8–10,0) лет. Необходимо отметить, что наблюдение в общей лечебной сети и центрах планирования семьи и репродукции по поводу бесплодия у женщин в 1-й группе составляло 4,7 года (Me).

В 1-й группе пациенток с установленным диагнозом генитального ТБ у всех женщин отмечено поражение специфическим процессом придатков матки, туберкулезный сальпингоофорит, у большинства он был 2-сторонним (92,2%), в 10,9% случаев сочетался со специфическим поражением матки в виде туберкулезного эндометрита. Диагноз туберкулеза гениталий был подтвержден бактериологически в 10,9% случаев, молекулярно-генетически – в 12,5%, гистологически – 20,3% случаев, выставлялся на основании комплекса клинико-рентенологических данных и подтверждался результатом провокационной туберкулиновой пробы Коха и эффектом от специфической пробной терапии в 56,3% случаев.

Во 2-й группе пациенток с сочетанием активного ТБ легких и беременностью наиболее часто диагностировали инфильтративный ТБ (72,8%), у 10,1% – очаговый и у стольки же женщин – фиброзно-кавернозный ТБ, у 3,4% – туберкуломы, у 1,7% – милиарный и у 1,7% пациенток – диссеминированный ТБ. Распад легочной ткани наблюдался у 64,4%, бактериовыделение – у 50,8%, множественная лекарственная устойчивость возбудителя заболевания – у 26,6% беременных пациенток.

В 3-й группе пациенток с клиническим излечением ТБ органов дыхания и беременностью с момента излечения до наступления настоящей беременности прошло от 1 года до 7 лет. При этом, 66,7% пациенток перенесли инфильтративный туберкулез легких, 14,3% – очаговый ТБ, 8,1% – экссудативные плевриты туберкулезной этиологии, 4,1% – кавернозный или ограниченный фиброзно-кавернозный туберкулез, 3,4% – диссеминированный ТБ и 2,04% – туберкуломы.

При оценке социального статуса оценивались следующие критерии. К социально-сохранным были отнесены полные семьи с постоянным доходом. Социально-дезадаптированными считались неполные семьи, семьи с низким достатком. К социопатическим были отнесены семьи, в которых имелись лица, страдавшие алкоголизмом, наркоманией, находившиеся в местах лишения свободы или освободившиеся из них, а также семьи без постоянного дохода [15, 16]. Проводилась оценка гинекологической и экстрагенитальной патологии в сравниваемых группах женщин с выяснением ее отношения к социальному статусу пациенток.

Выполненная работа не ущемляла права, не подвергала опасности пациенток и осуществлялась с их информированного предварительного согласия на использование медицинской документации в научно-исследовательской работе, на основании приказа Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г. Каждая участница была извещена об анонимности исследования. Работа одобрена локальным этическим комитетом ОмГМА.

Статистическая обработка материала проведена с помощью пакетов прикладных программ «Статистика 6» (русифицированная версия). Для сравнения показателей в группах между собой использовались критерий χ^2. Статистическая значимость результатов выражалась в виде $p = 0,000$, результаты считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Возраст пациенток 1-й группы на момент обследования варьировал от 24 до 44 лет, по медиане (*Me*; Q_1; Q_3), составив 33 (30–37) года. Среди беременных женщин, больных ТБ легких, средний возраст составил 25,4 (от 18 до 39), а у пациенток с клиническим излечением специфического процесса в легких 28,09 (от 18 до 41 лет) ($p < 0,001$).

В 1-й группе социально-сохранных пациенток было большинство – 76,6%, социально-дезадаптированных – 18,7%, социопатических – 4,7%. Во 2-й группе, наоборот, женщин, проживавших в социопатических семьях, было 44,0%, социально-дезадаптированных – 47,5%, а социально-сохранных – лишь 8,5%. Среди женщин с клиническим излечением ТБ преобладал социально-сохранный контингент – 69,3%, доля социопатических составила 4,1%. При этом группы женщин с генитальным ТБ и беременностью после клинически излеченного туберкулеза не отличались по социальному статусу ($\chi^2 = 1,12$; $p = 0,7$), а группа больных с беременностью, наступившей на фоне активного ТБ имела более низкий социальный статус, достоверно отличавшийся от пациенток 1-й группы ($\chi^2 = 57,78$; $p = 0,001$) и 3-й группы ($\chi^2 = 62,58$; $p = 0,000$).

Среди пациенток с бесплодием, ассоциированным с генитальным ТБ, рабочих было 6,2%, служащих – 67,2%, не работающих – 26,6%. В группе беременных с активным ТБ наибольшее количество женщин были безработными – 83,1%, служащими – 10,2%, доля рабочих составила 6,7% ($\chi^2 = 39,35$; $p = 0,000$, в сравнении с 1-й группой). В 3-й группе безработных женщин было 27,8%, служащих – 47,0%, рабочих – 25,2%, что достоверно отличалось от 2-й группы ($\chi^2 = 52,06$; $p = 0,000$). По уровню занятости не отличались пациентки с генитальным и клинически излеченным ТБ ($\chi^2 = 0,03$; $p = 0,6$). Во всех группах отсутствовали студентки. В 1-й группе преобладали

женщины с высшим образованием – 70,3%, со среднеспециальным образованием было 26,6%, средним – 3,1%. Во 2-й и 3-й группах среднеспециальное образование имели большинство женщин – 71,2 и 68,0%, высшее – 3,4 и 26,5%, среднее встречалось чаще в 3-й группе – 5,5 и 25,4% (χ^2 = 82,5; p = 0,000). Группа беременных с активным ТБ отличалась по уровню образования от пациенток 1-й (χ^2 = 58,23; p = 0,000) и 3-й групп (χ^2 = 35,66; p = 0,000), по количеству женщин с средним образованием 1-я и 3-я группы женщин не отличались (χ^2 = 0,5; p = 0,8).

В 1-й группе у 71,8%, во 2-й – у 32,3%, а в 3-й – у 69,4% женщин вредные привычки отсутствовали (χ^2 = 36,1; p = 0,000). Курение отметили 28,2%, 55,9% (отличия 1–2 групп – χ^2 = 9,78; p = 0,001) и 23,8% (отличия 1–3-й групп – χ^2 = 0,44; p = 0,9; отличия 2–3-й групп – χ^2 = 19,64; p = 0,000) пациенток в группах соответственно. Алкоголизм и наркомания встречались только во 2-й и 3-й группах – у 11,9 и 2,8% женщин соответственно (χ^2 = 6,9; p = 0,009).

Гинекологический анамнез пациенток 1-й группы был отягощен как воспалительными, так и невоспалительными заболеваниями гениталий, в том числе дисгормональной природы. Среди перенесенных гинекологических заболеваний обращала внимание высокая частота хронических сальпингоофоритов (65,6%, χ^2 = 46,2; p = 0,000) и миомы матки (20,3%, χ^2 = 20,2; p = 0,000) у пациенток 1-й группы, пациентки 2-й и 3-й групп не различались по частоте хронических воспалительных процессов (χ^2 = 0,8; p = 0,9), наименьшее количество миом матки было выявлено у пациенток 3-й группы. Доброкачественные заболевания шейки матки встречались во всех группах, однако в группе беременных женщин с клинически излеченным ТБ легких их доля составила 44,2% (χ^2 = 5,1; p = 0,064), при этом частота не отличалась у пациенток 1-й и 2-й групп (χ^2 = 07,2; p = 0,9) и 2-й и 3-й групп (χ^2 = 1,28; p = 0,8), статистически значимые различия имели место между 1-й и 3-й группами (χ^2 = 34,9; p < 0,01). У 15,2% пациенток 2-й и 21,7% 3-й групп гинекологических заболеваний не выявлено.

На перенесенные ранее инфекции, передаваемые половым путем, указывали 28,1% пациенток 1-й группы и 39,5% женщин 3-й группы (χ^2 = 2,4; p = 0,7), во 2-й группе таких женщин было большинство – 79,6% (χ^2 = 37,7; p = 0,000), которое отличалось от 1-й (χ^2 = 32,7; p = 0,000) и 3-й групп (χ^2 = 27,23; p = 0,000). Среди инфектов наиболее часто встречались уреаплазмы (56,3; 45,8 и 19,0%), по их количеству статистически значимо отличались 1-я и 3-я группы (χ^2 = 29,2; p = 0,000) и 2-я и 3-я группы (χ^2 = 15,3; p = 0,001), не отличались 1-я и 2-я группы (χ^2 = ,35; p = 0,8). Следующими по частоте встречаемости были хламидии (17,1; 44,1 и 29,9%), группы попарно статистически значимо отличались по их встречаемости (p < 0,05). Трихомониаз с разной частотой имел место у пациенток сравниваемых групп (11,0; 40,7 и 23,8% соответственно), различия между парами групп были достоверными (p < 0,05). Среди пациенток 1-й группы с хламидийной инфекцией в анамнезе (3 женщины), лишь одна перенесла оперативное вмешательство – одностороннюю тубэктомию, гистологически верифицирован ТБ гениталий. Вирус папилломы человека был выявлен у 11,0; 32,2 и 19,7% женщин в группах сравнения, сифилис в анамнезе – у 6,3; 20,3 и 5,4% женщин в трех группах соответственно, при этом пациентки 2-й и 3-й групп не отличались по частоте папилломатозной инфекции (χ^2 = 0,8; p = 0,9), пациентки 1-й и 3-й групп – по частоте сифилиса (χ^2 = 0,05; p = 1,0).

Большинство женщин перенесли или имели на момент обследования различные экстрагенитальные заболевания, анализ которых выявил высокую частоту заболеваний органов пищеварения (гастрит, язва желудка, колит, ЖКБ, холецистит, панкреатит), у более половины пациенток 1-й группы, при этом по частоте этой патологии статистически значимо отличались между собой 1-я и 3-я (χ^2 = 20,39; p = 0,000) и 2-я и 3-я группы (χ^2 = 4,2; p = 0,004). Также обращает внимание высокая частота поражения мочевыделительной системы (цистит, пиелонефрит, мочекаменная болезнь) – 26,6; 20,3 и 19,7% в группах соответственно (p > 0,05). В группе женщин с клинически излеченным ТБ легких чаще регистрировались заболевания системы кровообращения (гипертоническая болезнь, варикозная болезнь вен нижних конечностей) у 19,7% с достоверными различиями по их частоте с 1-й (1,6%) группой (χ^2 = 12,06; p = 0,000), не достоверными со 2-й (%) группой (χ^2 = 1,8; p = 0,8), при это 1-я и 2-я группы также отличались между собой (χ^2 = 5,35; p = 0,04). В 3-й группе женщин с клинически излеченным ТБ и беременностью наибольшее количество было без соматической патологии (34,7%) (χ^2 = 43,5; p = 0,000), 1-я и 2-я группы по частоте соматической патологии между собой не различались (χ^2 = 0,2; p = 1,0).

В группе беременных женщин с активным ТБ легких чаще встречались вирусные гепатиты – 45,8% (p > 0,000) и ВИЧ-инфекция – 11,9% (p > 0,000). Вирусные гепатиты встречались редко у пациенток с генитальным ТБ, ассоциированном с бесплодием, и беременных с клинически излеченным ТБ (χ^2 = 3,06; p = 0,8), по их количеству женщины 1-й (χ^2 = 30,9; p = 0,000) и 3-й групп (χ^2 = 32,79; p = 0,000) отличались от пациенток 2-й группы с активным ТБ.

При оценке данных эпидемиологического анамнеза установлен контакт с больными ТБ в 31,3% случаев в 1-й группе, 83,1% – во 2-й группе и у 21,7% женщин в 3-й группе исследования ($\chi^2 = 25,7$; $p = 0,000$). По частоте наличия установленного контакта с больными туберкулезом 1-я и 2-я ($\chi^2 = 33,44$; $p = 0,000$) и 2-я и 3-я группы ($\chi^2 = 66,26$; $p = 0,000$) отличались, между пациентками с гентиальным и клинически излеченным легочным туберкулезом достоверных отличий не было ($\chi^2 = 2,15$; $p = 0,7$).

Заключение

Таким образом, при сравнении трех групп женщин с генитальным ТБ и бесплодием, с активным ТБ на фоне беременности и с клинически излеченным ТБ было выявлено, что наиболее неблагоприятными по социальному уровню оказались беременные с наличием активного специфического процесса в легких. Семьи женщин этой группе относились к категории социопатических, у пациенток было преимущественно лишь среднее образование, они часто являлись безработными, указывали на контакт с больным ТБ и имели вредные привычки не только в виде курения, но алкоголизма и наркомании у каждой пятой. Более половины женщин с активным ТБ легких указывали на наличие в анамнезе инфекций, передаваемых половым путем, каждая вторая их них имела вирусный гепатит, а каждая восьмая – ВИЧ-инфекцию.

Социальный статус и уровень образования пациенток с бесплодием, ассоциированным с генитальным ТБ, оказался наиболее высоким. Они были старше женщин, забеременевших на фоне активного и клинически излеченного ТБ органов дыхания. У этих женщин отсутствовали вредные привычки, у них чаще имела место различная экстрагенитальная патология, болезни органов дыхания, мочевыделительной системы, кровообращения, не связанные с социальным неблагополучием.

Данная статья подготовлена в рамках работы по гранту РГНФ «Социальные аспекты взаимодействия проблем репродуктивного здоровья и туберкулеза» № гос. регистрации 115042210032, 2015 г.

Литература

1. *Ветушенко С.А., Захарова Т.Г.* Результаты исследования изменения численности беременных туберкулезом в Красноярском крае и их социально-гигиенического статуса // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2014. Т. 14, № 5. С. 75–79.
2. *Глазкова И.В., Волкова Е.Н., Молчанова Л.Ф.* Факторы риска развития туберкулеза у женщин репродуктивного возраста // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2010. № 4. С. 23–26.
3. *Жученко О.Г., Габарник А.Е., Курносова И.С., Айдамирова Р.М., Зангиева З.А.* Репродуктивное здоровье у женщин при туберкулезе // Туберкулез и болезни легких. 2011. Т. 88, № 4. С. 148.
4. *Жученко О.Г., Радзинский В.Е.* Репродуктивное здоровье женщин с легочным и урогенительным туберкулезом // Проблемы туберкулеза. 2004. № 7 С. 58–62.
5. *Калачёва Г.А., Довгополюк Е.С., Мордык А.В., Плеханова М.А., Ситникова С.В., Кондря А.В., Николаева И.И.* Эпидемиологическая ситуация сочетанной патологии ВИЧ-инфекции, туберкулеза и наркомании в Сибирском федеральном округе // Сиб. мед. обозрение. 2011. Т. 72, № 6. С. 40–44.
6. *Клинышкова Т.В., Мордык А.В., Яковлева А.А.* О роли генитального туберкулеза при женском бесплодии // Вестн. Новосиб. гос. ун-та. Сер. Биология, клиническая медицина. 2011. Т. 9, № 2. С. 255–256.
7. *Кравченко Е.Н., Мордык А.В., Валеева Г.А., Пузырева Л.В.* Особенности течения беременности у женщин с туберкулезом в анамнезе // Жизнь без опасностей. Здоровье. Профилактика. Долголетие. 2014. № 1. С. 70–76.
8. *Кульчавеня Е.В., Рейхруд А.Т.* Туберкулез и беременность // Медицина и образование в Сибири. 2014. № 6. С. 20–25.
9. *Мордык А.В. Пузырева Л.В., Аксютина Л.П.* Современные международные и национальные концепции борьбы с туберкулезом // Дальневосточ. журн. инфекц. патологии. 2013. Т. 22, № 22. С. 92–97.
10. *Мордык А.В., Кравченко Е.Н., Валеева Г.А., Пузырева Л.В.* Особенности течения туберкулеза на фоне беременности // Кубан. науч. мед. вестник. 2014. № 2 (144). С. 87–91.
11. *Мордык А.В., Пузырева Л.В., Подкопаева Т.Г.* Социальный статус пациентов противотуберкулезного диспансера и его влияние на отношение к лечению // Социология медицины. 2011. № 2. С. 44–47.
12. *Нечаева О.Б., Кожекина Н.В.* Туберкулез у женщин детородного возраста в Свердловской области // Рос. мед. журнал. 2009. № 1. С. 6–8.
13. *Нечаева О.Б., Эйсмонт Н.В.* Влияние ВИЧ-инфекции на эпидемическую ситуацию по туберкулезу в Российской Федерации // Мед. алфавит. Эпидемиология и гигиена. 2012. № 4. С. 8–14.
14. *Сафонов А.Д., Копылова И.Ф., Конончук О.Н., Краснов А.В., Матущенко А.А., Шулькина Е.К.* Анализ эпидемиологических особенностей сочетанной формы туберкулеза и ВИЧ-инфекции на территориях, существенно отличающихся уровнем пораженности населения вирусом иммунодефицита человека // Омский науч. вестн. 2006. Т. 3, № 37, ч. III. С. 228–234.
15. *Солодников В.В.* Социология социально-дезадаптированной семьи. СПб.: Питер, 2007. 384 с.
16. *Солодников В.В., Панкратовой Н.В.* Социально дезадаптированная семья в контексте общественного мнения // Социол. исследования. 2004. № 6. С. 23–26.
17. *Шмельков А.В.* Генитальный туберкулез как одна из причин женского бесплодия // Вестн. РГМУ. 2006. С. 149.
18. *Khanna A., Agrawal A.* Markers of genital tuberculosis in infertility // Singapore Med. J. 2011. V. 52, № 12. P. 864–867.
19. *Mondal S.K., Dutta T.K.* A ten year clinicopathological study of female genital tuberculosis and impact on fertility // JNMA J. Nepal. Med. Assoc. 2009. V. 48, № 173. P. 52–57.

Поступила в редакцию 18.05.2015 г.

Утверждена к печати 13.11.2015 г.

Мордык Анна Владимировна (✉) – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой фтизиатрии и фтизиохирургии ОГМУ (г. Омск).

Валеева Галина Александровна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии последипломного образования ОГМУ (г. Омск).

Яковлева Анастасия Алексеевна – канд. мед. наук, врач-гинеколог КПТД № 4 (г. Омск).

Пузырёва Лариса Владимировна – канд. мед. наук, ассистент кафедры фтизиатрии и фтизиохирургии ОГМУ (г. Омск), зав. отделением для больных туберкулезом органов дыхания № 2 КПТД № 4 (г. Омск).

✉ **Мордык Анна Владимировна**, тел. 8 (3812) 40-45-15; e-mail: amordik@mail.ru

THE SOCIAL AND CLINICAL CHARACTERISTIC OF PATIENTS WITH THE ISOLATED GENITAL TUBERCULOSIS ASSOCIATED WITH INFERTILITY, THE ACTIVE AND CLINICALLY CURED TUBERCULOSIS OF RESPIRATORY ORGANS IN COMBINATION WITH PREGNANCY

Mordyk A.V.[1], Valeyeva G.A.[1], Yakovleva A.A.[1, 2], Puzyreva L.V.[1, 2]

[1] *Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation*
[2] *Clinical Antitubercular Clinic no. 4, Omsk, Russian Federation*

ABSTRACT

Due to the high incidence of tuberculosis of women of reproductive age research at 270 patients was conducted. The group of research included women with infertility and genital tuberculosis, pregnant women with active tuberculosis of lungs, pregnant women with clinically cured tuberculosis of respiratory organs. Pregnant women with tuberculosis of lungs were more often from sociopathic families, had venereal diseases, HIV infection, hepatitises.

KEY WORDS: tuberculosis of lungs, clinical treatment of tuberculosis, pregnancy, infertility, genital tuberculosis, social factors.

***Bulletin of Siberian Medicine*, 2015, vol. 14, no. 6, pp. 48–53**

References

1. Vetushenko S.A., Zaharova T.G. Rezul'taty issledovanija izmenenija chislennosti beremennyh tuberkulezom v Krasnojarskom krae i ih social'no-gigienicheskogo statusa [Results of the study changes in the number of pregnant women with tuberculosis in the Krasnoyarsk region and social and hygienic status]. *Rossijskiy vestnik akushera-ginekologa*, 2014, vol. 14, no. 5, pp. 75–79 (in Russian).
2. Glazkova I.V., Volkova E.N., Molchanova L.F. Faktory riska razvitija tuberkuleza u zhenshhin reproduktivnogo vozrasta [Risk factors for tuberculosis in women of reproductive age]. *Problemy tuberkuleza i boleznej legkih – Problems of Tuberculosis and Lung Diseases*, 2010, no. 4, pp. 23–26 (in Russian).
3. Zhuchenko O.G., Gabarnik A.E., Kurnosova I.S., Ajdamirova R.M., Zangieva Z.A. Reproduktivnoe zdorov'e u zhenshhin pri tuberkuleze [Reproductive health in women with tuberculosis]. *Tuberkulez i bolezni legkih – Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, vol. 88, no. 4, pp. 148 (in Russian).
4. Zhuchenko O.G., Radzinsky V.Ye. Reproduktivnoe zdorov'e zhenschin s ljogochnym i urogenitel'nym tuberkulyozom [Reproductive health of women with pulmonary tuberculosis and urogenitelnym]. *Problemy tuberkuleza*, 2004, no. 7, pp. 58–62.
5. Kalachyova G.A., Dovgopolyuk Ye.S., Mordyk A.V., Plekhanova M.A., Sitnikova S.V., Kondrya A.V., Nikolaeva I.I. Epidemiologicheskaya situatsiya sochetannoy patologii VICh-infekcii, tuberkuleza i narkomanii v Sibirskom federal'nom okruge [The epidemiological situation of comorbidity of HIV, tuberculosis and drug addiction in the Siberian Federal District]. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie – Siberian Medical Review*, 2011, vol. 72, no. 6, pp. 40–44 (in Russian).
6. Klinyshkova T.V., Mordyk A.V., Jakovleva A.A. O roli genital'nogo tuberkuleza pri zhenskom besplodii [On the role of genital tuberculosis in female infertility]. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina – Bulletin of the Novosibirsk State University. Series: Biology, Clinical Medicine*, 2011, vol. 9, no. 2, pp. 255–256 (in Russian).
7. Kravchenko Ye.N., Mordyk A.V., Valeyeva G.A., Puzyreva L.V. Osobennosti techeniya beremennosti u zhenshhin s tuberkulezom v anamneze [Features of pregnancy in women with a history of tuberculosis]. *Zhizn' bez opasnostej. Zdorov'e. Profilaktika. Dolgoletie*, 2014, no. 1, pp. 70–76 (in Russian).
8. Kul'chavenja E.V., Rejhrud A.T. Tuberkulez i beremennost' [Tuberculosis and pregnancy]. *Medicina i obrazovanie v Sibiri – Medicine and Education in Siberia*, 2014, no. 6, pp. 20–25 (in Russian).

9. Mordyk A.V. Puzyreva L.V., Aksyutina L.P. Sovremennye mezhdunarodnye i nacional'nye koncepcii bor'by s tuberkulezom [The modern concept of international and national TB]. *Dal'nevostochnyi zhurnal infekcionnoy patologii*, 2013, vol. 22, no 22, pp. 92–97 (in Russian).
10. Mordyk A.V., Kravchenko Ye.N., Valeyeva G.A., Puzyreva L.V. Osobennosti techeniya tuberkuleza na fone beremennosti [Peculiarities of tuberculosis on the background of pregnancy]. *Kubanskiy nauchnyj medicinskiy vestnik*, 2014, no. 2 (144), pp. 87–91 (in Russian).
11. Mordyk A.V., Puzyreva L.V., Podkopaeva T.G. Sotsial'nyj status patsientov protivotuberkuleznogo dispansera i ego vliyanie na otnoshenie k lecheniyu [Social status of patients of an antitubercular clinic and its influence on the relation to treatment]. *Sotsiologiya meditsiny*, 2011, no. 2, pp. 44–47 (in Russian).
12. Nechaeva O.B., Kozhekina N.V. Tuberkulez u zhenshhin detorodnogo vozrasta v Sverdlovskoy oblasti [Tuberculosis in women of childbearing age in the Sverdlovsk Region]. *Rossiyskiy medicinskiy zhurnal – Russian Medical Journal*, 2009, no. 1, pp. 6–8 (in Russian).
13. Nechaeva O.B., Ejsmont N.V. Vliyanie VICh-infekcii na epidemicheskuyu situaciyu po tuberkulezu v Rossiyskoy Federacii [The impact of HIV on the tuberculosis epidemic situation in the Russian Federation]. *Medicinskiy alfavit. Epidemiologiya i gigiena*, 2012, no. 4, pp. 8–14 (in Russian).
14. Safonov A.D., Kopylova I.F., Kononchuk O.N., Krasnov A.V., Matushhenko A.A., Shul'kina E.K. Analiz epidemiologicheskih osobennostey sochetannoy formy tuberkuleza i VICh-infekcii na territoriyah, sushhestvenno otlichayushhihsya urovnem porazhennosti naseleniya virusom immunodeficita cheloveka [Analysis of epidemiological characteristics of combined TB and HIV in the territories that are significantly different levels of the people affected by human immunodeficiency virus]. *Omskiy nauchnyj vestnik*, 2006, vol. 3, no. 37. part III, pp. 228–234 (in Russian).
15. Solodnikov V.V. Sociologiya social'no-dezadaptirovannoj sem'i [Sociology of social and maladjusted family]. St. Petersburg, Piter Publ., 2007. 384 p. (in Russian)
16. Solodnikov V.V., Pankratovoj N.V. Social'no dezadaptirovannaya sem'ya v kontekste obshhestvennogo mneniya [Marginalized family in the context of public opinion]. *Sociologicheskie issledovaniya – Sociological Studies*, 2004, no. 6, pp. 23–26 (in Russian).
17. Shmel'kov A.V. Genital'nyy tuberkulez kak odna iz prichin zhenskogo besplodiya [Genital tuberculosis as a cause of female infertility]. *Vestnik RGMU (Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta – Bulletin of Russian State Medical University)*, 2006, pp. 149 (in Russian).

Mordyk Anna V. (✉), Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation.

Valeyeva Galina A., Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation.

Yakovleva Anastasia A., Clinical Antitubercular Clinic no. 4, Omsk, Russian Federation.

Puzyreva Larisa V., Omsk State Medical University, Clinical Antitubercular Clinic no. 4, Omsk, Russian Federation.

✉ **Mordyk Anna V.**, Ph. +7 (3812) 40-45-15; e-mail: amordik@mail.ru

УДК 618.146/.16-007.61:578.52

РОЛЬ НЕОПТЕРИНА КАК ВОЗМОЖНОГО ДИАГНОСТИЧЕСКОГО МАРКЕРА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

Новикова Е.И.[1, 2], Новиков Д.Г.[1], Индутный А.В.[1]

[1] *Омский государственный медицинский университет, г. Омск*
[2] *БУЗОО «Клиническая медико-санитарная часть № 9», г. Омск*

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить диагностическое значение неоптерина как маркера дисфункции перитонеальных факторов иммунной защиты для оценки распространенности наружного генитального эндометриоза (НГЭ).

Материал и методы. Оценивались клинические данные и концентрация неоптерина в перитонеальной жидкости (ПЖ) и венозной крови у 16 пациенток с НГЭ и 10 пациенток с доброкачественными новообразованиями яичников.

Результаты. Не было получено статистически значимой взаимосвязи между концентрацией исследуемого маркера в венозной крови и клиническими данными. Выявлена корреляция между концентрацией неоптерина в ПЖ пациенток с НГЭ и болевым синдромом по шкале B'n'B ($r = 0,545$, $p = 0,044$) и шкале NRC($r = 0,362$ $p = 0,203$). Обнаружена взаимосвязь между концентрацией неоптерина в ПЖ пациенток с эндометриозом и распространенностью эндометриоза по шкале rAFS ($r = 0,598$, $p = 0,051$), распространенностью спаечного процесса при НГЭ по шкале rAFS ($r = 0,487$, $p = 0,128$).

Заключение. Таким образом, представляется возможным использовать определение концентрации неоптерина в ПЖ пациенток с НГЭ для комплексной оценки тяжести заболевания и прогнозирования распространения и рецидивирования процесса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неоптерин, наружный генитальный эндометриоз, перитонеальная жидкость.

Введение

Эндометриоз (ЭМ) представляет собой патологический процесс, характеризующийся разрастанием ткани, подобной эндометрию [6], вне пределов слизистой оболочки матки. Клинические проявления наружного генитального эндометриоза (НГЭ) являются одной из причин женского бесплодия, существенно снижают качество жизни пациенток [3, 21].

Важным фактором сохранения эндометриоидного очага является его микроокружение [19]. В соответствии с иммунной теорией развития ЭМ нарушение локальных факторов иммунной защиты перитонеальной жидкости (ПЖ) позволяет эндометриоидным гетеротопиям сохраняться на брюшине малого таза [4, 17]. Результаты ряда исследований показывают наличие изменений характера взаимодействия между имммунокомпетентными клетками у пациенток с ЭМ [5, 13, 25], в том числе при распространенном и рецидивирующем процессе. Однако диагностическая специфичность данных маркеров крайне низка, изменение их концентрации в биологических жидкостях может быть обусловлено множеством факторов, поэтому необходимо найти специфичный маркер развития и рецидивирования НГЭ [10]. В качестве предполагаемого маркера может рассматриваться неоптерин – белок, который выделяется макрофагами при стимуляции их интерфероном-гамма [11, 12]. По данным B. Melichar и соавт., повышенная концентрация неоптерина может быть связана с пониженной функцией лимфоцитов и уменьшением числа $CD4^+$ Т-клеток [14]. Определение концентрации этого белка возможно в различных биологических жидкостях: венозной крови, перитонеальной жидкости, содержимом жидкостных образований яичников.

Увеличение продукции неоптерина при ЭМ связано с нарушением функции перитонеальных защитных

✉ *Новикова Елена Игоревна,* тел.: 8-913-673-6456, 8 (3812) 58-22-28; e-mail: Elena.novikova.omsk@gmail.com

факторов, что обеспечивает сохранение эндометриоидных гетеротопий на брюшине малого таза [18]. По данным исследований J. Sikora и соавт., происходит повышение концентрации неоптерина в сыворотке крови пациенток с генитальным эндометриозом по сравнению со значениями этого показателя у здоровых женщин [20]. Изменение концентрации данного маркера в биологических жидкостях при ЭМ может свидетельствовать о распространенности и выраженности патологического процесса [2] и, следовательно, о риске рецидива заболевания. Зависимость концентрации неоптерина в биологических жидкостях от тяжести инвазивного процесса отражена в исследовании R. Sucher и соавт. По их данным, повышенная концентрация маркера в сыворотке крови, моче, асцитической жидкости пациентов со злокачественными опухолями коррелирует с уменьшением периода выживания пациента [23].

Цель исследования: определить диагностическое значение неоптерина как маркера дисфункции перитонеальных факторов иммунной защиты для оценки распространенности наружного генитального эндометриоза.

Материал и методы

Под наблюдением находились 26 пациенток, которым было проведено оперативное лечение по поводу доброкачественных заболеваний органов малого таза. Все женщины относились к репродуктивному возрасту. Отбор в группы сравнения осуществлялся методом стратифицированного случайного отбора.

Основную группу составили 16 пациенток (средний возраст (33,6 ± 7,9) года), оперированных по поводу НГЭ (N80.1, N80.2, N80.3). Критерии включения в основную группу: возраст 18–45 лет, морфологическое подтверждение диагноза НГЭ, отсутствие сопутствующих воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Группу сравнения составили 10 пациенток (средний возраст (32,8 ± 7,1) года) с доброкачественными новообразованиями яичников (D27). Критерии включения в группу сравнения: возраст 18–45 лет, морфологическое подтверждение доброкачественной кисты яичника (гистологические варианты новообразований: функциональные, серозные кисты яичников), отсутствие сопутствующих воспалительных и аутоиммунных заболеваний. У всех пациенток получено добровольное информированное согласие на проведение исследования. У каждой пациентки был собран семейный, наследственный анамнез, информация о профессиональной деятельности, образовании, перенесенных заболеваниях, менструальной функции, уточнены течение и исход предыдущих беременностей. По данным исследования не обнаружено статистически значимых различий между группами при оценке социального статуса (χ^2 с поправкой Йетса = 0,08, p = 0,774) и наличия вредных привычек (χ^2 с поправкой Йетса = 0,03, p = 0,854). Полученные данные позволяют судить об однородности исследуемых групп.

Больным обеих групп проводилось ультрасонографическое исследование органов малого таза по общепринятым методикам исследования. При оценке жалоб пациенток на тазовые боли мы использовали шкалы NRC (Numerical Rating Scale) и B'n'B (Biberoglu and Behrman), которые представляют собой визуальную субъективную оценку болевого синдрома [22]. Основное отличие шкалы B'n'B заключается в том, что она учитывает выраженность болевого синдрома в зависимости от фазы менструального цикла и половых контактов.

Интраоперационно определялась распространенность генитального эндометриоза, выраженность спаечного процесса в соответствии с классификацией Американского общества фертильности (rAFS), стадийность процесса по классификации Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии Российской академии медицинских наук (РАМН).

Взятие венозной крови для получения сыворотки проводили в вакуумную пробирку с разделительным гелем и активатором свертывания объемом 8 мл непосредственно в день операции, до начала хирургического вмешательства. Перитонеальную жидкость в объеме 2 мл у каждой пациентки забирали интраоперационно из ректовагинального кармана брюшины при помощи аквапуратора. Забор ПЖ проводили до начала хирургического удаления эндометриоидных очагов и немедленно помещали в пробирку с гепарином лития.

Образцы венозной крови центрифугировали через 30 мин от момента взятия в режиме – 3000 об/мин в течение 15 мин, образцы перитонеальной жидкости – сразу же после взятия в режиме – 2000 об/мин в течение 10 мин. После центрифугирования полученную сыворотку и супернатант перитонеальной жидкости аликвотировали и замораживали при температуре –70 °С.

В исследуемых образцах посредством иммуноферментного анализа определяли концентрацию неоптерина. Использовали тест-систему Neopterin ELISA Kit (IBL, Германия).

Статистическую обработку полученных данных проводили стандартными методами с помощью пакета Statistica 6.0 for Windows. Для оценки значимости различий между группами сравнения использовали критерии Манна–Уитни и χ^2 с поправкой Йетса (для малых выборок). Различия оценивали как значимые при $p < 0,05$. Коэффициент ранговой корреляции Спирме-

на применяли для определения взаимосвязи между концентрацией маркера и выраженностью болевого синдрома, распространенностью патологического и спаечного процессов.

Результаты и обсуждение

Значения концентрации неоптерина в биологических жидкостях пациенток исследуемых групп представлены в табл. 1. Статистически значимых различий между группами по концентрации исследуемого маркера в ПЖ ($U = 59$; $p = 0{,}948$) и венозной крови ($U = 67{,}5$; $p = 1{,}0$) не выявлено. Следовательно, невозможно использовать информацию о концентрации неопретина в биологических жидкостях для дифференциальной диагностики между ЭМ и другими доброкачественными новообразованиями яичников.

Концентрация неоптерина в биологических жидкостях у пациенток основной группы представлена в табл. 2. Как видно из таблицы, отсутствуют статистически значимые корреляции между концентрацией маркера в сыворотке крови и выраженностью болевого синдрома, распространенностью спаечного и патологического процессов. Безусловно, содержание неоптерина в крови обусловлено большим количеством независимых факторов [16], в том числе от недостатка определенных витаминов в рационе питания (B_6, B_{12}, C, D, E) [9]. Хронические воспалительные или аутоиммунные заболевания могут быть не диагностированы у конкретной пациентки, оказывая при этом влияние на изменение концентрации неопретина в крови [12]. Поэтому концентрацию неоптерина в сыворотке нельзя считать специфичным маркером наличия или тяжести ЭМ, в отличии от заболеваний, сопровождающимися системным нарушением иммунного ответа. Так, по данным M.M. Abu Shady и соавт., повышение содержания неоптерина в сыворотке крови может означать стимуляцию иммунного ответа у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом [7].

Таблица 1

Концентрация неоптерина в сыворотке и перитонеальной жидкости в группах сравнения

Содержание маркера в сыворотке, Me [25%; 75%]		Содержание маркера в перитонеальной жидкости, Me [25%; 75%]		Различия между группами (показатель Манна–Уитни): U; p		
А1 Основная группа, $n = 16$	Б1 Группа сравнения, $n = 10$	А2 Основная группа, $n = 16$	Б2 Группа сравнения, $n = 10$	Между А1 и А2	Между А1 и Б1	Между А2 и Б2
5,39 [4,37; 5,86]	5,01 [4,39; 6,02]	4,53 [2,87;5,22]	4,68 [4,17; 5,22]	78,0; $p = 0{,}152$	67,5; $p = 1{,}0$	59; $p = 0{,}948$

Таблица 2

Взаимосвязь концентрации неоптерина в биологических жидкостях и клинических симптомов у пациенток с наружным генитальным эндометриозом

Концентрация неоптерина	Клинический симптом			
	Выраженность болевого синдрома		Распространенность НГЭ, шкала rAFS	Выраженность спаечного процесса, шкала rAFS
	по шкале B'n'B	по шкале NRC		
В венозной крови	$r = 0{,}42$; $p = 0{,}12$	$r = 0{,}46$; $p = 0{,}09$	$r = 0{,}50$; $p = 0{,}06$	$r = 0{,}25$; $p = 0{,}36$
В перитонеальной жидкости	$r = 0{,}545$; $p = 0{,}04$	$r = 0{,}36$; $p = 0{,}20$	$r = 0{,}60$; $p = 0{,}05$	$r = 0{,}49$; $p = 0{,}13$

Примечание. r – коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

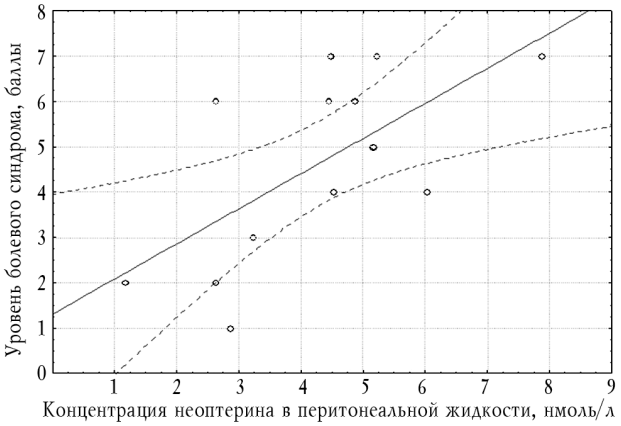


Рис. 1. Корреляция между болевым синдромом по шкале B'n'B и концентрацией неоптерина в перитонеальной жидкости у пациенток основной группы, $r = 0{,}545$, $p = 0{,}044$

Выявлена взаимосвязь между концентрацией исследуемого белка в ПЖ и уровнем болевого синдрома. Обнаружена положительная корреляция средней силы между болевым синдромом по шкале B'n'B и уровнем неоптерина в ПЖ пациенток с ЭМ ($r = 0{,}545$, $p = 0{,}04$) (рис. 1). Статистически значимой взаимосвязи между концентрацией маркера и уровнем болевого синдрома по шкале NRCне обнаружено ($r = 0{,}362$, $p = 0{,}20$). Выраженность болевого синдрома зависит от распространенности спаечного процесса при ЭМ и глубины инвазии [24]. При использовании шкалы B'n'B интенсивность боли оценивается как во время менструации, так и вне зависимости от нее, следовательно, данная шкала более полно отражает разнообразие болевого синдрома пациентки, по сравнению с градацией NRC и подобными.

Таблица 3

Распределение пациенток с НГЭ на группы в зависимости от концентрации неоптерина в перитонеальной жидкости ниже и выше медианы (4,53 нмоль/л)

Вариант распространенности НГЭ, количество случаев	Концентрация неоптерина, нмоль/л		Стадия НГЭ по шкале РАМН
	Меньше 4,53	Больше 4,53	
Одностороннее поражение яичника или малые формы эндометриоза тазовой брюшины	5	3	I, II
Двустороннее поражение яичников и (или) тазовой брюшины	1	6	III, IV

Примечание. χ^2 с поправкой Йетса = 1,89, p = 0,170.

При распределении пациенток с эндометриозом на группы в зависимости от уровня неоптерина в ПЖ (выше или ниже медианы – 4,53 нмоль/л) обращает на себя внимание преобладание в группе с низким уровнем рассматриваемого маркера малых форм ЭМ или одностороннего поражения яичников (табл. 3). В группе с повышенным содержанием неоптерина, по сравнению с медианой, преобладает двустороннее поражение яичников или односторонний процесс с вовлечением тазовой брюшины. Однако на основании полученных данных невозможно сделать вывод о связи содержания исследуемого белка и распространенности патологического процесса при НГЭ, поскольку эти различия не были статистически значимыми (χ^2 с поправкой Йетса = 1,89, p = 0,17).

По данным ряда научных исследований, изменение активности макрофагов у пациенток с эндометриозом может привести к большей распространенности и выраженности патологического процесса [18]. При исследовании зависимости между уровнем неоптерина в ПЖ пациенток с ЭМ и распространенностью эндометриоза выявлена положительная корреляция средней силы по шкале rAFS (r = 0,598, p = 0,05) (рис. 2). Образование эндометриоидной ткани подразумевает наличие устойчивого местного воспалительного ответа [8]. Повышение концентрации неоптерина в ПЖ может свидетельствовать о большей секретирующей активности макрофагов, которые выделяют медиаторы воспаления. Как следствие, запускается каскад воспалительных реакций, поддерживающий сохранение эндометриоидного очага. Интересным представляется поиск взаимосвязи между активностью макрофагов и выраженностью спаечного процесса при ЭМ. Доказано, что образование спаек при НГЭ зависит от состояния ПЖ и тазовой брюшины [1], при этом нарушение целостности брюшины не является обязательным условием [15]. Макрофаги тазовой брюшины дифференцируются в фибробласты, которые синтезируют и выделяют во внеклеточную среду коллагеновые волокна, образующие непрерывную соединительнотканную структуру, покрытую клетками мезотелия (спайка). Однако в нашем исследовании статистически значимой корреляции между концентрацией неоптерина в ПЖ пациенток с ЭМ и распространенностью спаечного процесса при ЭМ по шкале rAFS не обнаружено (r = 0,487, p = 0,13), что, вероятно, связано с малым числом выборки.

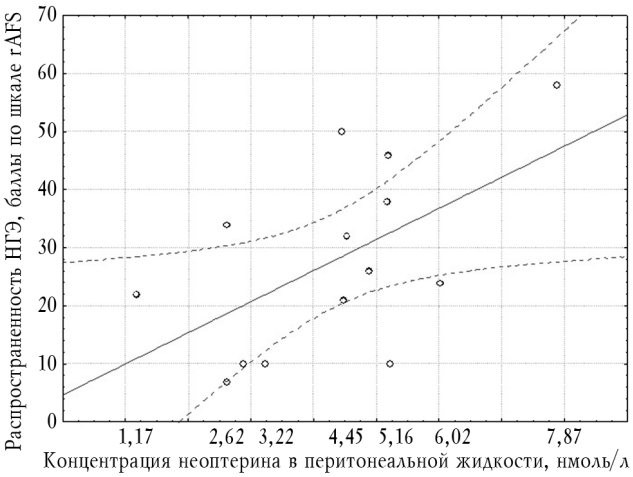


Рис. 2. Зависимость концентрации неоптерина в перитонеальной жидкости от распространенности эндометриоза по шкале rAFS, r = 0,598, p = 0,051

У пациентки с перфорацией эндометриоидной кисты наблюдалось значительное повышение концентрации неоптерина в ПЖ (статистический выброс – 24 нмоль/л) при его концентрации в крови у данной пациентки 5,08 нмоль/л, не выходящей за пределы 25–75% интервала значений, полученных в исследуемой группе (5,39 [4,37; 5,86] нмоль/л). Данный результат согласуется с предполагаемым механизмом распространения патологического процесса при НГЭ путем перфорации эндометриодных образований. При нарушении целостности эндометриоидной кисты неоптерин из ее полости попадает в малый таз, следовательно, его высокая концентрация в ПЖ у данной пациентки может свидетельствовать о повышенной концентрации неоптерина именно в полости эндометрииодной кисты. Это соответствует данным, полученным B. Melichar и соавт., которые указывают на повышенный уровень маркера в микроокружении опухоли [14].

Выводы

1. Выявленная корреляционная взаимосвязь между оценкой болевого синдрома по шкале B'n'B и концентрацией неоптерина позволяет применить данную шкалу для комплексной оценки выраженности НГЭ. Применение шкалы B'n'B также может быть одним из критериев ремиссии заболевания.

2. Одним из факторов, влияющих на распространенность НГЭ, выступает несовершенство неспецифических факторов перитонеальной защиты, в частности работы макрофагов, которое проявляется в прямой корреляционной зависимости концентрации неоптерина в перитоненальной жидкости от распространенности заболевания ($r = 0{,}598$, $p = 0{,}05$). Однако информация о концентрации неоптерина в биологических жидкостях не может быть использована для дифференциальной диагностики между эндометриозом и другими доброкачественными новообразованиями яичников ($U = 59$; $p = 0{,}95$).

3. Определение концентрации неоптерина в венозной крови пациенток с НГЭ не является критерием для прогнозирования тяжести заболевания. Необходимы дальнейшее изучение неспецифических перитонеальных факторов защиты у пациенток с НГЭ, поиск корреляционных взаимосвязей между концентрацией данных факторов в ПЖ и венозной крови для определения возможности малоинвазивной диагностики распространенности НГЭ.

Литература

1. *Бурлев В.А., Дубинская Е.Д., Ильясова Н.А. и др.* Ангиогенез и пролиферация в спайках брюшины малого таза у больных с перитонеальной формой эндометриоза // Проблемы репродукции. 2011. Т. 4. С. 10–18.
2. *Зорина В.Н., Промзелева Н.В., Третьякова Т.В., Баженова Л.Г., Рябичева Т.Г., Архипова С.В., Зорина Р.М.* Изменения цитокинового профиля, а также уровней белков транспортеров при пролиферативных заболеваниях придатков матки // Мед. иммунология. 2009. Т. 11. № 2–3. С. 185–190.
3. *Ищенко А.И., Кудрина Е.А.* Эндометриоз: современные аспекты. М.: МИА, 2008. 176 с.
4. *Кононов А.В., Мозговой С.И., Мозговая Е.И. и др.* Эндометриоз: теории происхождения // Омский науч. вестн. 2008. Т. 1. № 65. 32–36.
5. *Кундохова М.С.* Клинико-иммунологические критерии раннего прогнозирования рецидивов наружного генитального эндометриоза: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. 25 с.
6. *Эндометриоз:* диагностика, лечение и реабилитация: Федеральные клинические рекомендации по ведению больных / Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева, И.А. Аполихина и др. М., 2013. С. 65.
7. *Abu Shady M.M., Fathy H.A., Ali A. et al.* http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Youness% 20ER%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25727025 Association of neopterin as a marker of immune system activation and juvenile rheumatoid arthritis activity // J. Pediatr. (Rio J). 2015. Epub. ahead of print.
8. *Capobianco A., Rovere-Querini P.* Endometriosis, a disease of the macrophage // Front Immunol. 2013. V. 4. P. 9.
9. *Capuron L., Geisler S., Kurz K.A. et al.* Activated immune system and inflammation in healthy ageing: relevance for tryptophan and neopterinmetabolism // Curr. Pharm. Des. 2014. V. 20, № 38. P. 6048–57.
10. *Fassbender A., Vodolazkaia A., Saunders P. et al.* Biomarkers of endometriosis // Fertil. Steril. 2013. V. 99, № 4. P. 1135–1145.
11. *Gostner J.M., Becker K., Fuchs D. et al.* Redox regulation of the immune response // Redox Rep. 2013. V. 18, № 3. P. 88–94.
12. *Kozłowska-Murawska J., Obuchowicz A.K.* Clinical usefulness of neopterin // Wiad Lek. 2008. V. 61, № 10–12. P. 269–272.
13. *Lv D., Song H., Shi G.* Anti-TNF-alpha treatment for pelvic pain associated with endometriosis // Cochrane Database Syst. Rev. 2010. V. 3. CD008088.
14. *Melichar B., Solichova D., Freedman R.S.* Neopterin as an indicator of immune activation and prognosis in patients with gynecological malignancies // Int. J. Gynecol. Cancer. 2006. V. 16, № 1. P. 240–252.
15. *Nair A.S., Nair H.B., Lucidi R.S. et al.* Modeling the early endometriotic lesion: mesothelium-endometrial cell coculture increases endometrial invasion and alters mesothelial and endometrial gene transcription // Fertil Steril. 2008. V. 90, № 4. P. 1487–1495.
16. *Paddison J.S., Booth R.J., Fuchs D. et al.* Peritoneal inflammation and fatigue experiences following colorectal surgery: a pilot study // Psychoneuroendocrinology. 2008. V. 33, № 4. P. 446–54.
17. *Panel P., Renouvel F.* Management of endometriosis: clinical and biological assessment // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod (Paris). 2007. V. 36, № 2. P. 119–128.
18. *Riley C.F., Moen M.H., Videm V.* Inflammatory markers in endometriosis: reduced peritoneal neutrophil response in minimal endometriosis // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2007. V. 86, № 7. P. 877–881.
19. *Rizner T.L.* Diagnostic potential of peritoneal fluid biomarkers of endometriosis // Expert Rev. Mol. Diagn. 2015. V. 15, № 4. P. 557–580.
20. *Sikora J., Anasz-Kondera Z., Mielczarek-Palacz A.* Monocyte activity after stimulation by serum of women with endometriosis // Ginekol. Pol. 2007. V. 78, № 10. P. 772–776.
21. *Selcuk I., Bozdag G.* Recurrence of endometriosis; risk factors, mechanisms and biomarkers; review of the literature // J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc. 2013. V. 14, № 2. P. 98–103.
22. *Stull D.E., Wasiak R., Kreif N. et al.* Validation of the SF-36 in patients with endometriosis // Qual Life Res. 2014. V. 23, № 1. P. 103–117.
23. *Sucher R., Schroecksnadel K., Weiss G. et al.* Neopterin, a prognostic marker in human malignancies // Cancer Lett. 2010. V. 287, № 1. P. 13–22.
24. *Vercellini P., Fedele L., Aimi G. et al.* Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic painsymptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients // Hum. Reprod. 2007. V. 22, № 1. P. 266–271.
25. *Yeo S.G., Won Y.S., Lee H.Y. et al.* Increased expression of pattern recognition receptors and nitric oxide synthase in patients with endometriosis // Int. J. Med. Sci. 2013. V. 10, № 9. P. 1199–1208.

Поступила в редакцию 22.04.2015 г.

Утверждена к печати 13.11.2015 г.

Новикова Елена Игоревна (✉) – аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 2, ОГМУ, врач БУЗОО «Клиническая медико-санитарная часть № 9» (г. Омск).

Новиков Дмитрий Георгиевич – канд. мед. наук, зав. Центральной научной исследовательской лабораторией ОГМУ (г. Омск).

Индутный Антон Васильевич – д-р мед. наук, зав. кафедрой лабораторной диагностики ОГМУ (г. Омск).

✉ **Новикова Елена Игоревна**, тел.: 8-913-673-6456, 8 (3812) 58-22-28; e-mail: Elena.novikova.omsk@gmail.com

THE ROLE OF NEOPTERIN AS A POSSIBLE DIAGNOSTIC MARKER PREVALENCE EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS

Novikova Ye.I.[1, 2], Novikov D.G.[1], Indutny A.V.[1]

[1] *Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation*
[2] *Clinical Medical Unit no. 9, Omsk, Russian Federation*

ABSTRACT

Objective. Todetermine the diagnostic value of neopterin as a marker of dysfunction of peritoneal immune factors for estimating the severity of external genital endometriosis (EGE).

Material and methods. The concentration of neopterin in the peritoneal fluid (PF) and venous blood of 16 patients with EGE and 10 patients with benign ovarian cysts were evaluated.

Results. There wasn't significant relationship between the concentration of the neopterin in the venous blood and clinical data. There weren't significant relationship between the concentration of the neopterin in the venous blood and clinical data. There were the significant correlation between the concentration of neopterin in the PF of patients with EGE and pain by the B'n'B scale ($r = 0.545$, $p = 0.044$) and pain by NRC scale of ($r = 0.362$ $p = 0.203$). There were correlation between the concentration of neopterin in the PF of patients with EGE and the severity of endometriosis by rAFS scale ($r = 0.598$, $p = 0.051$), and between the neopterin concentration in PF and adhesions ($r = 0.487$, $p = 0.128$).

Conclusion. Thus, it is possible to use the the neopterin concentrations in the PF of patients with EGE as a marker of disease severity and as a predictor of recurrence endometriosis.

KEY WORDS: neopterin, external genital endometriosis, peritoneal fluid.

***Bulletin of Siberian Medicine*, 2015, vol. 14, no. 6, pp. 54–60**

References

1. Burlev V.A., Dubinskaya Ye.D., Il'yasova N.A. et al. Angiogenez i proliferaciya v spaikah bryushiny malogo taza u bol'nyh s peritoneal'noy formoy endometrioza [Angiogenesis and the proliferation of adhesions in the pelvic peritoneum in patients with peritoneal form of endometriosis]. *Problemy reprodukcii*, 2011, vol. 4, pp. 10–18. (in Russian).
2. Zorina V.N., Promzeleva N.V., Tretyakova T.V., Bazhenova L.G., Ryabicheva T.G. Izmeneniya citokinovogo profilya, a takzhe urovney belkov transporterov pri proliferativnyh zabolevaniyah pridatkov matki [Changes of Cytokine profile and transporter protein levels in proliferative disorders of uterine system]. *Medicinskaya immunologiya – Medical Immunology*, 2009, vol. 11, no. 2–3, pp. 185–190 (in Russian).
3. Ischenko A.I., Kudrina Ye.A. *Endometrioz: sovremennye aspekty* [Endometriosis: modern aspects]. Moscow, MIA Publ., 2008. 176 p. (in Russian).
4. Kononov A.V., Mozgovoy S.I., Mozgovaya Ye.I. et al. Endometrioz: teorii proishozhdeniya [Endometriosis: theories of origin]. *Omskiy nauchnyj vestnik – Omsk Scientific Bulletin*, 2008, vol. 1, no. 65, pp. 32–36. (in Russian).
5. Kundokhova M.S. *Kliniko-immunologicheskie kriterii rannego prognozirovaniya recidivov naruzhnogo genital'nogo endometrioza. Avtoref. dis. kand. med. nauk* [Clinical and immunological criteria for early prediction of recurrence of external genital endometriosis: Author. Dis. cand. med. Sci.]. Moscow, 2012. 25 p. (in Russian).
6. Adamyan L.V., Andreyeva Ye.N., Apolikhina I.A. et al. *Endometrioz: diagnostika, lechenie i reabilitaciya: Federal'nye klinicheskie rekomendacii po vedeniyu bol'nyh* [Endometriosis: diagnosis, treatment and rehabilitation: the Federal Clinical Guidelines for the Management of Patients]. Moscow, 2013. P. 65 (in Russian).
7. Abu Shady M.M., Fathy H.A., Ali A. et al. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Youness% 20 ER % 5 BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25727025 Association of neopterin as a marker of immune system activation and juvenile rheumatoid arthritis activity. *J. Pediatr*, (Rio J), 2015. Epub. ahead of print.

8. Capobianco A., Rovere-Querini P. Endometriosis, a disease of the macrophage. *Front Immunol.*, 2013, vol. 4, pp. 9.
9. Capuron L., Geisler S., Kurz K.A. et al. Activated immune system and inflammation in healthy ageing: relevance for tryptophan and neopterinmetabolism. *Curr. Pharm. Des.*, 2014, vol. 20, no. 38, pp. 6048–57.
10. Fassbender A., Vodolazkaia A., Saunders P. et al. Biomarkers of endometriosis. *Fertil. Steril.*, 2013, vol. 99, no. 4, pp. 1135–1145.
11. Gostner J.M., Becker K., Fuchs D. et al. Redox regulation of the immune response. *Redox Rep.*, 2013, vol. 18, no. 3, pp. 88–94.
12. Kozłowska-Murawska J., Obuchowicz A.K. Clinical usefulness of neopterin. *Wiad Lek.*, 2008, vol. 61, no. 10–12, pp. 269–272.
13. Lv D., Song H., Shi G. Anti-TNF-alpha treatment for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2010, vol. 3. CD008088.
14. Melichar B., Solichova D., Freedman R.S. Neopterin as an indicator of immune activation and prognosis in patients with gynecological malignancies. *Int. J. Gynecol. Cancer.*, 2006, vol. 16, no. 1, pp. 240–252.
15. Nair A.S., Nair H.B., Lucidi R.S. et al. Modeling the early endometriotic lesion: mesothelium-endometrial cell coculture increases endometrial invasion and alters mesothelial and endometrial gene transcription. *Fertil Steril.*, 2008, vol. 90, no. 4, pp. 1487–1495.
16. Paddison J.S., Booth R.J., Fuchs D. et al. Peritoneal inflammation and fatigue experiences following colorectal surgery: a pilot study. *Psychoneuroendocrinology*, 2008, vol. 33, no. 4, pp. 446–54.
17. Panel P., Renouvel F. Management of endometriosis: clinical and biological assessment. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod (Paris)*, 2007, vol. 36, no. 2, pp. 119–128.
18. Riley C.F., Moen M.H., Videm V. Inflammatory markers in endometriosis: reduced peritoneal neutrophil response in minimal endometriosis. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2007, vol. 86, no. 7, pp. 877–881.
19. Rizner T.L. Diagnostic potential of peritoneal fluid biomarkers of endometriosis. *Expert Rev. Mol. Diagn.*, 2015, vol. 15, no. 4, pp. 557–580.
20. Sikora J., Anasz-Kondera Z., Mielczarek-Palacz A. Monocyte activity after stimulation by serum of women with endometriosis. *Ginekol. Pol.*, 2007, vol. 78, no. 10, pp. 772–6.
21. Selcuk I., Bozdag G. Recurrence of endometriosis; risk factors, mechanisms and biomarkers; review of the literature. *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc.*, 2013, vol. 14, no. 2, pp. 98–103.
22. Stull D.E., Wasiak R., Kreif N. et al. Validation of the SF-36 in patients with endometriosis. *Qual Life Res.*, 2014, vol. 23, no. 1, pp. 103–117.
23. Sucher R., Schroecksnadel K., Weiss G. et al. Neopterin, a prognostic marker in human malignancies. *Cancer Lett.*, 2010, vol. 287, no. 1, pp. 13–22.
24. Vercellini P., Fedele L., Aimi G. et al. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic painsymptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. *Hum. Reprod.*, 2007, vol. 22, no. 1, pp. 266–271.
25. Yeo S.G., Won Y.S., Lee H.Y. et al. Increased expression of pattern recognition receptors and nitric oxide synthase in patients with endometriosis, *Int. J. Med. Sci.*, 2013, vol. 10, no. 9, pp. 1199–1208.

Novikova Yelena I. (✉), Omsk State Medical University, Clinical Medical Unit no. 9, Omsk, Russian Federation.

Novikov Dmitry G., Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation.

Indutny Anton V., Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation.

✉ **Novikova Yelena I.**, Ph.: +7-913-673-6456, +7 (3812) 58-22-28; e-mail: Elena.novikova.omsk@gmail.com

УДК 616-008.853.2-092.4:577.152.1.085

РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВ В РЕДОКС-РЕГУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ КАСПАЗЫ-3 В ЛИМФОЦИТАХ КРОВИ ПРИ ОКИСЛИТЕЛЬНОМ СТРЕССЕ *IN VITRO*

Носарева О.Л.[1], Степовая Е.А.[1], Рязанцева Н.В.[2, 3], Шахристова Е.В.[1], Веснина О.Н.[1], Новицкий В.В.[1]

[1] *Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск*
[2] *Сибирский федеральный университет, г. Красноярск*
[3] *Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск*

РЕЗЮМЕ

В основе патогенеза многих распространенных и социально-значимых заболеваний лежит формирование окислительного стресса. Лимфоциты крови являются клетками, обеспечивающими иммунологический контроль организма. В результате происходит контакт лимфоцитов крови с различными эндогенными и экзогенными факторами, что может приводить к интенсификации продукции активных форм кислорода, окислительной модификации макромолекул и изменению выживаемости клеток. Актуальным является расширение и углубление фундаментальных знаний об особенностях регуляции апоптоза лимфоцитов крови.

Цель исследования – установить взаимосвязь между изменением состояния системы глутатиона, уровнем карбонилирования, глутатионилирования белков и активностью каспазы-3 в лимфоцитах крови при окислительном стрессе *in vitro*.

Материал и методы. Материалом для исследования служили лимфоциты крови, культивированные с добавлением пероксида водорода в конечной концентрации 0,5 ммоль и (или) блокатора SH-групп протеинов N-этилмалеимида – 5 ммоль, протектора – 5 ммоль – 1,4-дитиоэритритола.

Методом спектрофотометрии определяли концентрацию восстановленного, окисленного и белково-связанного глутатиона, дополнительно рассчитывали величину соотношения восстановленной фракции тиола к окисленной. С помощью иммуно-ферментного анализа оценивали уровень карбонильных производных протеинов, активность каспазы-3 регистрировали спектрофлюориметрическим методом.

Результаты. Блокирование SH-групп протеинов в лимфоцитах крови при окислительном стрессе *in vitro* сопровождалось резким падением концентрации белково-связанного глутатиона на фоне увеличения содержания карбонильных производных белков и активности каспазы-3. Протекция SH-групп белков в лимфоцитах крови при окислительном стрессе *in vitro* сопровождалась возрастанием концентрации белково-связанного глутатиона, карбонильных производных протеинов при сопоставимых значениях активности изучаемого фермента.

Выводы. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что каспаза-3 и белково-связанный глутатион являются молекулярными мишенями селективного управления программированной клеточной гибелью.

Полученные показатели изменения активности каспазы-3 и концентрации белково-связанного глутатиона в лимфоцитах крови при окислительном стрессе *in vitro* могут быть использованы при разработке подходов таргетной терапии заболеваний, сопровождающихся дисрегуляцией апоптоза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лимфоциты крови, окислительный стресс, система глутатиона, редокс-статус клетки, окислительная модификация белков, каспаза-3.

Введение

Лимфоциты крови являются важным и неотъемлемым компонентом системы гомеостаза организма человека. На сегодняшний день установлено, что многие заболевания, связанные с вовлечением лимфоцитов крови в патологический процесс, сопровождаются наработкой активных форм кислорода (АФК), нарушением редокс-баланса клетки с последующим развитием окислительного стресса и дисрегуляцией апоптоза. Контакт лимфоцитов крови с другими клетками и

✉ *Носарева Ольга Леонидовна*, тел. 8-923-411-19-51; e-mail: olnosareva@yandex.ru

тканями организма, а также с различными эндогенными и экзогенными факторами может приводить к интенсификации продукции АФК, которые могут выступать в роли повреждающих агентов белковых молекул, липидов, ДНК клетки.

Одним из фундаментальных механизмов поддержания гомеостаза и регулирования деятельности клеток является апоптоз, который представляет собой активную форму гибели как физиологический механизм устранения функционально неполноценных, дефектных по рецепторному представительству клеток. К ключевым механизмам реализации апоптоза относят активацию каспазного каскада ферментов [1]. Каспазы – цистеиновые протеазы, представляющие собой потенциальные мишени для атаки АФК.

Для поддержания окислительно-восстановительного равновесия клетки большое значение имеют сопряженные эффекты глутатиона и НАДФН-зависимой глутатионредуктазы, осуществляющей его восстановление [2]. Одна из важных функций глутатиона в редокс-регуляции клетки связана с образованием смешанных дисульфидов с тиоловыми группами белков, что обеспечивает защиту функциональных SH-групп белков от дальнейшего необратимого окисления [3]. Акцепторами электронов в свободно-радикальных реакциях могут являться не только сульфгидрильные группы, но и карбоксильные, амидные, заряженные аминогруппы, пептидные и дисульфидные связи, а также ароматические радикалы аминокислот [4, 5], что приводит к изменению функциональной активности регуляторных белков.

Цель исследования – установить взаимосвязь между изменением состояния системы глутатиона, уровнем карбонилирования, глутатионилирования белков и активностью каспазы-3 в лимфоцитах крови при окислительном стрессе *in vitro*.

Материал и методы

В работе использовались лимфоциты, выделенные из фракции мононуклеарных лейкоцитов крови здоровых доноров (15 мужчин и 13 женщин в возрасте от 20 до 45 лет).

Выделение мононуклеарных лейкоцитов из венозной крови проводили методом градиентного центрифугирования с помощью Ficoll-Paque (Sigma-Aldrich, США) (ρ = 1,077 г/см^3) [6], а затем лимфоцитов – на градиенте Перколла (Sigma-Aldrich, США) (ρ = 1,130 г/см^3) [7]. Жизнеспособность клеток оценивали с помощью трипанового синего (Serva, США). Для постановки эксперимента использовались культуры клеток, содержащие не более 5% погибших клеток.

Для моделирования экспериментального окислительного стресса выделенные лимфоциты крови культивировали в стерильных условиях в полной питательной среде (90% RPMI-1640 («Вектор-Бест», Россия), 10% эмбриональной телячьей сыворотки (Invitrogen, США), инактивированной в течение 30 мин при температуре +56 °C, Hepes в концентрации 2 ммоль (Flow, Великобритания), гентамицин (100 мкг/мл) (KRKA, Словения) и L-глутамин (0,3 мг/мл) («Вектор-Бест», Россия)) в течение 18 ч в полуоткрытой системе при температуре +37 °C в атмосфере 5% CO_2 в присутствии пероксида водорода в конечной концентрации 0,5 ммоль [8]. Для установления роли окислительной модификации белков в регуляции функциональной активности каспазы-3 при экспериментальном окислительном стрессе изменяли редокс-статус изучаемых клеток с помощью блокатора SH-групп – N-этилмалеимид (NEM) (Sigma-Aldrich, США) в конечной концентрации 5 ммоль [9] и протектора SH-групп протеинов – 1,4-дитиоэритритол (DTE) (Sigma-Aldrich, США) в конечной концентрации 5 ммоль [10].

После инкубации лимфоциты крови трижды отмывали 0,01 моль натрий-фосфатным буфером (pH = 7,4) (Amresco, США), центрифугировали, ресуспендировали в буфере с добавлением 1%-го тритона X-100, выдерживали на льду и готовили лизат с сохранением стандартной концентрации клеток для определения уровня карбонильных производных белков и активности каспазы-3. Для определения содержания восстановленного, окисленного и белково-связанного глутатиона лизат лимфоцитов крови депротеинировали с 5%-м раствором сульфосалициловой кислоты.

Далее спектрофотометрически оценивали содержание восстановленного (GSH) и окисленного глутатиона (GSSG) методом ферментативной рециркуляции и блокирования SH-групп GSH винилпиридином (Wako, Япония). Для расчета концентрации глутатиона строили калибровочный график, используя раствор GSH и GSSG (Sigma-Aldrich, США) с концентрациями от 3 до 100 мкмоль [11]. Результаты представляли в нмоль/мг белка. Дополнительно рассчитывали величину соотношения GSH/GSSG как показатель редокс-статуса клетки.

Уровень белково-связанного глутатиона определяли спектрофотометрическим методом после предварительного его высвобождения 1%-м боргидратом натрия (Sigma-Aldrich, США) из связи с белками [12]. Результаты представляли в нмоль/мг белка.

Оценку содержания карбонильных производных белков проводили методом иммуно-ферментного анализа с использованием набора Carbonyl Proteine ELISA Kit (Immundiagnostik AG, Германия) согласно инструкции фирмы-производителя. Метод основан на реакции карбонильных производных белков с 2,4-ди-

нитрофенилгидразином. Результаты представляли в нмоль/мг белка.

Активность каспазы-3 определяли спектрофлюориметрическим методом по способности избирательного гидролиза синтетического тетрапептидного флюоригенного субстрата N-acetyl-(Asp-Glu-Val-Asp)-7-amino-4-methylcoumarin (Ac-DEVD-AMC) (Sigma-Aldrich, США) с образованием amino-4-methylcoumarin (AMC), который флюоресцировал в диапазоне длин волн 430–460 нм (максимум возбуждения флюоресценции при длине волны 380 нм). Результаты представляли в пмоль освобождаемого AMC/мин на 1 мг белка в пробе [13, 14].

Содержание белка в клетках определяли по взаимодействию красителя Кумасси голубого G-250 с остатками аминокислот лизина и аргинина белковых молекул [15], используя калибровочный график, построенный на основе стандартных растворов бычьего сывороточного альбумина с концентрациями от 1 до 10 мкг/100 мл.

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи программы Statistica 6,0 for Windows. Проверку нормальности распределения количественных показателей выполняли с использованием критерия Шапиро–Уилки. Достоверность различий оценивали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Данные представлены в виде медианы *Me*, верхнего и нижнего квартилей Q_1–Q_3. Наличие связи между показателями определяли с использованием корреляционного анализа по методу Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ [16].

Результаты и обсуждение

Повышение внутриклеточной генерации АФК в лимфоцитах крови приводит к нарушению баланса между про- и антиоксидантами. Активные формы кислорода, такие как супероксидный анион-радикал, перекись водорода, гидроксильный и пероксидный радикалы, синглентный кислород, гипохлорит, пероксинитрит могут выступать в качестве вторичных мессенджеров, принимающих сигнал от внешнего воздействия на клетку [17]. АФК также способны индуцировать окислительные повреждения основных макромолекул клетки, в первую очередь белков. Белки, подвергшиеся окислительной деструкции, изменяют свою функциональную активность и имеют более длительный период распада, по сравнению с продуктами липидной модификации, что делает эти протеины перспективным маркером интенсивности свободно-радикального окисления [18]. Важную роль в антиоксидантной защите и поддержании редокс-баланса клетки играют легко окисляемые пептиды, в состав которых входят SH-группы цистеина. Среди таких соединений первое место занимает трипептид глутатион [3].

При моделировании окислительного стресса *in vitro* в лимфоцитах крови было установлено статистически значимое увеличение содержания GSH (в 2,77 раза, $p < 0,05$), GSSG (в 1,54 раза, $p < 0,05$), белково-связанного глутатиона (в 2,80 раза, $p < 0,05$), нерепарируемых карбонильных производных белков (в 2,40 раза, $p < 0,05$), которое сопровождалось повышением активности каспазы-3 в 2,07 раза ($p < 0,05$) по сравнению с интактными клетками (таблица).

При оценке клеточного ответа на дополнительное внесение NEM и пероксида водорода в среду инкубации лимфоцитов крови было установлено статистически значимое снижение концентрации белково-связанного глутатиона (в 7,00 раза, $p < 0,05$) и величины соотношения GSH/GSSG (в 8,41 раза, $p < 0,05$) за счет резкого снижения концентрации GSH (в 41,60 раза, $p < 0,05$) и GSSG (в 5,66 раза, $p < 0,05$) на фоне увеличения концентрации карбонильных производных белков в 1,59 раза ($p < 0,05$) и активности каспазы-3 в 1,49 раза ($p < 0,05$) по сравнению с клетками в условиях окислительного стресса *in vitro*, а также статистически значимое снижение концентрации белково-связанного глутатиона в 9,50 раза ($p < 0,05$) на фоне увеличения концентрации карбонильных производных белков в 1,30 раза ($p < 0,05$) и активности каспазы-3 в 2,45 раза ($p < 0,05$) по сравнению с клетками в условиях блокирования SH-групп протеинов лимфоцитов крови (таблица). Полученные результаты указывают на активацию ферментативной активности эффекторной каспазы-3 в случае дополнительного внесения NEM в среду инкубации лимфоцитов крови в условиях окислительного стресса из-за накопления нерепарируемых карбонильных производных белков.

Дополнительное внесение DTE и пероксида водорода в среду инкубации лимфоцитов крови сопровождалось статистически значимым увеличением соотношения GSH/GSSG в 2,71 раза ($p < 0,05$) за счет снижения концентрации GSH в 1,61 раза ($p < 0,05$) и GSSG в 3,40 раза ($p < 0,05$) на фоне сопоставимых значений концентрации белково-связанного глутатиона, карбонильных производных белков и активности каспазы-3 по сравнению с клетками в условиях окислительного стресса *in vitro*, а также статистически значимым увеличением содержания как белково-связанного глутатиона в 1,57 раза ($p < 0,05$) за счет резкого снижения GSSG в 2,80 раза ($p < 0,05$), так и нерепарируемых карбонильных производных белков в 2,24 раза ($p < 0,05$) на фоне менее значительной активации каспазы-3 в 1,84 раза ($p < 0,05$) по сравнению

Содержание фракций глутатиона, окислительно-модифицированных производных белков и активность каспазы-3 в лимфоцитах крови и (или) в условиях окислительного стресса *in vitro*, при действии блокатора (N-этилмалеимид), протектора (1,4-дитиоэритритол) SH-групп протеинов (*Me* (Q_1–Q_3))

Группа	Показатель					
	Восстановленный глутатион (GSH), нмоль/мг белка	Окисленный глутатион (GSSG), нмоль/мг белка	GSH/ GSSG	Каспаза-3, пмоль/(мин · мг белка)	Белково-связанный глутатион, нмоль/мг белка	Карбонильные производные белков, нмоль/мг белка
Лимфоциты	0,75 (0,74–0,88)	0,11 (0,10–0,12)	7,17 (6,52–8,00)	108,44 (103,48–112,66)	0,05 (0,04–0,06)	0,149 (0,142–0,151)
Лимфоциты + N-этилмалеимид	0,25 (0,20–0,28)*	0,08 (0,05–0,10)	3,20 (2,60–3,79)*	136,46 (135,41–137,33)*	0,19 (0,12–0,29)*	0,437 (0,429–0,441)*
Лимфоциты + 1,4-дитио-эритритол	1,04 (0,51–1,15)	0,14 (0,12–0,17)	6,90 (4,77–7,33)	121,22 (120,90–122,73)*	0,07 (0,06–0,07)	0,164 (0,161–0,179)
Лимфоциты + H_2O_2	2,08 (1,52–2,16)*	0,17 (0,15–0,17)*	12,46 (10,71–12,78)*	224,16 (220,34–227,18)*	0,14 (0,13–0,15)*	0,359 (0,354–0,362)*
Лимфоциты + H_2O_2 + N-этил-малеимид	0,05 (0,04–0,06)▼,◊	0,03 (0,03–0,04)▼,◊	1,48 (1,22–1,99)▼,◊	334,67 (331,25–337,56)▼,◊	0,02 (0,017–0,023)▼,◊	0,572 (0,562–0,577)▼,◊
Лимфоциты + H_2O_2 + 1,4-дитио-эритритол	1,29 (1,25–1,33)▼,•	0,05 (0,04–0,07)▼,•	27,07 (19,68–32,02)▼,•	223,87 (221,56–226,09)•	0,11 (0,10–0,12)•	0,368 (0,362–0,374)•

Примечание. * – $p < 0,05$ уровень статистической значимости различий по сравнению с лимфоцитами крови; ▼ – $p < 0,05$ уровень значимости различий по сравнению с группой лимфоциты + H_2O_2; ◊ – $p < 0,05$ уровень значимости различий по сравнению с группой лимфоциты + N-этилмалеимид; • – $p < 0,05$ уровень значимости различий по сравнению с группой лимфоциты + 1,4-дитиоэритритол.

с клетками в условиях протекции SH-групп протеинов лимфоцитов крови (таблица). Участие глутатиона в активации каспазы-3 подтверждается наличием отрицательной корреляционной связи между белково-связанным глутатионом и активностью фермента ($r = -0,89$, $p < 0,05$) при добавлении протектора SH-групп в среду инкубации лимфоцитов крови.

Исходя из полученных данных, можно заключить, что компоненты системы глутатиона и окислительная модификация белков влияют на активацию эффекторной каспазы-3 в условиях изменения редокс-статуса лимфоцитов крови.

Заключение

Наличие цистеиновых остатков в строении каспазы-3 позволяет отнести ее к потенциальным молекулярным эффекторам, выступающим в качестве сенсоров АФК при изменении редокс-статуса лимфоцитов крови. Окисленная форма глутатиона, являясь высоко-реакционной молекулой, способна взаимодействовать с SH-группами белков, в том числе с каспазой-3, приводя к изменению функциональной активности.

Поиск подходов редокс-регуляции апоптоза, индуцированного окислительным стрессом, позволит повысить эффективность существующих методов патогенетической терапии большого числа социально-значимых заболеваний с вовлечением в процесс лимфоцитов крови и откроет широкие перспективы для молекулярных технологий селективного управления программированной клеточной гибелью.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского гуманитарного научного фонда в рамках научного проекта № 15-36-01289.

Литература

1. *Häcker H.G., Sisay M.T., Gütschow M.* Allosteric modulation of caspases // Pharmacology & therapeutics. 2011. 132 (2). P. 180–195.
2. *Кулинский В.И., Колесниченко Л.С.* Глутатион ядра клетки и его функции // Биомед. химия. 2010. Т. 56, № 6. С. 657–662.
3. *Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б., Ткачев В.О.* Некоторые принципы и механизмы редокс-регуляции // Кислород и антиоксиданты. 2009. № 1. С. 3–64.
4. *Дубинина Е.Е.* Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические аспекты. СПб.: Мед. пресса, 2006. 400 с.
5. *Иванов А.С.* Основные принципы конформационного разнообразия белков для медико-биологов // Биомед. химия. 2011, Т. 57, № 1. С. 31–60.
6. *Bignold L.P., Ferrante A.* Mechanism of separation of polymorphonuclear leukocytes from whole blood by the one-step Hypaque-Ficoll method // Journal of Immunological Methods. 1987. V. 96, № 1. P. 29–33.
7. *Ulmer A.J., Flad H.D.* Discontinuous density gradient separation of human mononuclear leukocytes using Percoll as gradient medium // Journal of Immunological Methods. 1979. V. 30, № 1. P. 1–10.
8. *Рязанцева Н.В., Степовая Е.А., Коновалова Е.В., Носарева О.Л., Наумова А,И., Орлов Д.С., Веснина О.Н.,*

Новицкий В.В. Моделирование окислительного стресса в лимфоцитах крови *in vitro* для изучения апоптоза опухолевых клеток линии Jurkat // Казанский мед. журн. 2013. Т. XCIV, № 5. С. 736–740.
9. *Brunelli L., Crow J.P., Beckman J.S.* The comparative toxicity of nitric oxide and peroxynitrite to *Escherichia coli* // Archives of biochemistry and biophysics. 1995. V. 316. P. 327–333.
10. *Sahaf B., Heydari K., Herzenberg L.A.* Lymphocyte surface thiol levels // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2003. V. 100, № 7. P. 4001–4005.
11. *Kojima S., Nakayama K., Ishida H.* Low dose gamma-rays activate immune functions via induction of glutathione and delay tumor growth // Journal of radiation research. 2004. V. 45, № 1. P. 33–39.
12. *Burchill B.R., Oliver J.M., Pearson C.B., Leinbach E.D., Berlin R.D.* Microtubule dynamics and glutathione metabolism in phagocytizing human polymorphonuclear leukocytes // Journal of Cell Biology. 1978. V. 76, № 2. P. 439–447.
13. *Cohen G.M.* Caspases: the executioners of apoptosis // The Biochemical Journal. 1997. V. 326. P. 1–16.
14. *Nicholson D.W.* Caspase structure, proteolytic substrates, and function during apoptotic cell death // Cell Death and Differentiation. 1999. № 6. P. 1028–1042.
15. *Bradford M.M.* A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding // Analytical Biochemistry. 1976. V. 7, № 1. P. 248–254.
16. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999. 459 с.
17. *Wang J.Y., Lee C.T., Wang J.Y.* Nitric oxide plays a dual role in the oxidative injury of cultured rat microglia but not astroglia // Neuroscience. 2014. V. 281. P. 164–177.
18. *Дубинина Е.Е., Пустыгина А.В.* Окислительная модификация протеинов, ее роль при патологических состояниях // Украинский биохим. журн. 2008. Т. 80, № 6. С. 5–18.

Поступила в редакцию 09.09.2015 г.
Утверждена к печати 13.11.2015 г.

Носарева Ольга Леонидовна (✉) – канд. мед. наук, доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики СибГМУ (г. Томск).

Степовая Елена Алексеевна – д-р мед. наук, профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики СибГМУ (г. Томск).

Рязанцева Наталья Владимировна – д-р мед. наук, профессор кафедры биофизики Института фундаментальной биологии и биотехнологии Сибирский федеральный университет (г. Красноярск); д-р мед. наук, профессор кафедры биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск).

Шахристова Евгения Викторовна – канд. мед. наук, руководитель научно-образовательного центра молекулярной медицины СибГМУ (г. Томск).

Веснина Оксана Николаевна – соискатель ученой степени кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

Новицкий Вячеслав Викторович – академик РАН, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

✉ **Носарева Ольга Леонидовна**, тел. 8-923-411-19-51; e-mail: olnosareva@yandex.ru

THE ROLE OF PROTEIN OXIDATIVE MODIFICATION IN REDOX-REGULATION OF CASPASE-3 ACTIVITY IN BLOOD LYMPHOCYTES DURING OXIDATIVE STRESS *IN VITRO*

Nosareva O.L.[1], Stepovaya Ye.A.[1], Ryazantseva N.V.[2, 3], Shakhristova Ye.V.[1], Vesnina O.N.[1], Novitsky V.V.[1]

[1] *Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation*
[2] *Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russian Federation*
[3] *Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation*

ABSTRACT

The formation of oxidative stress lies at the heart of many frequent and socially-important diseases. Blood lymphocytes are the cells which provide immunological control of our organism. As a result of their function implementation blood lymphocytes contact with different endogenic and exogenic factors, which can lead to active oxygen species production activation, macromolecules oxidative modification and to cell survival alteration. At the present time it is essential to expand and deepen the fundamental knowledge of blood lymphocytes apoptosis regulation peculiarities.

The research objective was to establish the interaction among alterations of glutathione system condition, carbonylation level, protein glutathionylation and caspase-3 activity in blood lymphocytes during oxidative stress *in vitro*.

Material and Methods. The material for research was blood lymphocytes cultivated with addition of hydrogen peroxide in final concentration of 0,5 mmol and/or protein SH-group inhibitor N-ethylmaleimide – 5 mmol, protector – 5 mmol – 1,4-dithioerythritol.

Reduced, oxidized and protein-bound glutathione concentration was measured by method of spectrophotometry, additionally, the ratio size of reduced to oxidized thiol fraction was estimated. With help of enzymoimmunoassay the level of protein carbonyl derivatives was evaluated; caspase-3 activity was registered by spectrofluorometric method.

Results. Protein SH-group blocking in blood lymphocytes during oxidative stress *in vitro* was accompanied by protein-bound glutathione concentration rapid decrease in connection with increase of protein carbonyl derivatives content and caspase-3 activity. Protein SH-group protection in blood lymphocytes during oxidative stress *in vitro* was accompanied by concentration increase of protein-bound glutathione and protein carbonyl derivatives under comparable values of enzyme activity under study.

Conclusion. The carried out research shows that caspase-3 and protein-bound glutathione are the molecular targets of selective control over programmed cell death.

The received indices of caspase-3 activity change and protein-bound glutathione concentration alteration in blood lymphocytes during oxidative stress in vitro can be used when elaborating target therapy approaches to diseases accompanied by apoptosis disregulation.

KEY WORDS: blood lymphocytes, oxidative stress, glutathione system, cell redox-status, oxidative protein modification, caspase-3.

***Bulletin of Siberian Medicine*, 2015, vol. 14, no. 6, pp. 61–67**

References

1. Häcker H.G., Sisay M.T., Gütschow M. Allosteric modulation of caspases. *Pharmacology & therapeutics*, 2011, 132 (2), pp. 180–195.
2. Kulinsky V.I., Kolesnichenko L.S. Glutation yadra kletki i ego funktsii [Nuclear glutathione and its functions]. *Biomeditsinskaya Khimiya*, 2010, vol. 56, no. 6, pp. 657–662. (in Russian).
3. Zenkov N.K. Men'shchikova Ye.B. Tkachev V.O. Nekotorye printsipy i mekhanizmy redoks-regulyatsii [Some of the principles and mechanisms of redox regulation]. *Kislorod i antioksidanty – Oxygen and Antioxidants*, 2009, no. 1, pp. 3–64 (in Russian).
4. Dubinina Ye.Ye. *Produkty metabolizma kisloroda v funktsional'noi aktivnosti kletok (zhizn' i smert', sozidanie i razrushenie). Fiziologicheskie i kliniko-biokhimicheskie aspekty* [Products of oxygen metabolism in the functional

activity of cells (life and death, creation and destruction). Physiological and clinical and biochemical aspects]. St. Petersburg, Meditsinskaya pressa Publ., 2006. 400 p. (in Russian).
5. Ivanov AS. Osnovnye printsipy konformatsionnogo raznoobraziya belkov dlya mediko-biologov [Basic principles of protein conformational diversity for medical biologists]. *Biomeditsinskaya khimiya – Biochemistry*, 2011, vol. 57, no. 1, pp. 31–60 (in Russian).
6. Bignold L.P., Ferrante A. Mechanism of separation of polymorphonuclear leukocytes from whole blood by the one-step Hypaque-Ficoll method. *Journal of Immunological Methods*, 1987, vol. 96, no. 1, pp. 29–33.
7. Ulmer A.J., Flad H.D. Discontinuous density gradient separation of human mononuclear leukocytes using Percoll as gradient medium. *Journal of Immunological Methods*, 1979, vol. 30, no. 1, pp. 1–10.
8. Ryazantseva N.V., Stepovaya E.A., Konovalova E.V., Nosareva O.L., Naumova A.I., Orlov D.S., Vesnina O.N., Novitskii V.V. Modelirovanie okislitel'nogo stressa v limfotsitakh krovi *in vitro* dlya izucheniya apoptoza opukholevyh kletok linii Jurkat [Modeling oxidative stress in the blood lymphocytes *in vitro* to study the apoptosis of tumor cell line Jurkat]. *Kazan Medical Journal – Kazan Medical Journal*, 2013, vol. XCIV, no. 5, pp. 736–740 (in Russian).
9. Brunelli L., Crow J.P., Beckman J.S. The comparative toxicity of nitric oxide and peroxynitrite to *Escherichia coli*. *Archives of biochemistry and biophysics*, 1995, vol. 316, pp. 327–333.
10. Sahaf B., Heydari K., Herzenberg L.A. Lymphocyte surface thiol levels. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2003, vol. 100, no. 7, pp. 4001–4005.
11. Kojima S., Nakayama K., Ishida H. Low dose gamma-rays activate immune functions via induction of glutathione and delay tumor growth. *Journal of radiation research*, 2004, vol. 45, no. 1, pp. 33–39.
12. Burchill B.R., Oliver J.M., Pearson C.B., Leinbach E.D., Berlin R.D. Microtubule dynamics and glutathione metabolism in phagocytizing human polymorphonuclear leukocytes. *Journal of Cell Biology*, 1978, vol. 76, no. 2, pp. 439–447.
13. Cohen G.M. Caspases: the executioners of apoptosis. *The Biochemical Journal*, 1997, vol. 326, pp. 1–16.
14. Nicholson D.W. Caspase structure, proteolytic substrates, and function during apoptotic cell death. *Cell Death and Differentiation*, 1999, no. 6, pp. 1028–1042.
15. Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Analytical Biochemistry*, 1976, vol. 7, no. 1, pp. 248–254.
16. Glanc S. *Mediko-biologicheskaja statistika* [Medico-biological statistics]. Moscow, Practice Publ., 1999. 459 p. (in Russian).
17. Wang J.Y., Lee C.T., Wang J.Y. Nitric oxide plays a dual role in the oxidative injury of cultured rat microglia but not astroglia. *Neuroscience*, 2014, vol. 281, pp. 164–177.
18. Dubinina Ye.Ye., Pustygina A.V. Okislitel'naya modifikaciya proteinov, ee rol' pri patologicheskih sostojaniyah [Oxidizing modification of proteins, its role at pathological states]. *Ukrainskiy biokhimicheskiy zhurnal – The Ukrainian Biochemical Journal*, 2008, vol. 80, no. 6, pp. 5–18 (in Russian).

Nosareva Olga L. (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Stepovaya Yelena A., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Ryazantseva Natalia V., Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russian Federation; Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Shakhristova Yevgenia V., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Vesnina Oksana N., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Novitsky Vyacheslav V., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Nosareva Olga L.**, Ph. +7-923-411-19-51; e-mail: olnosareva@yandex.ru

УДК 616.127-005.8-009.72:616.23/.24-002.2]-018.74

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ И ИНФАРКТЕ МИОКАРДА В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Попова М.А., Терентьева Н.Н., Долгополова Д.А., Маренина Т.В.

Сургутский государственный университет, г. Сургут

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – определить состояния эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), ассоциированной с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Материал и методы. В одномоментное исследование вошли 122 пациента с ИБС, ассоциированной с ХОБЛ, из которых 68 человек имели стабильную стенокардию без острых коронарных событий в анамнезе и 54 больных перенесли инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST). Группы сравнения составили 53 больных стабильной стенокардией и 51 пациент, перенесший ИМпST, без сопутствующей ХОБЛ. Критерии включения в исследование: мужской пол, возраст до 60 лет, верифицированные формы ИБС (стабильная стенокардия, ИМпST), а также документированная ХОБЛ вне обострения с объемом форсированного выдоха за 1 секунду более 30% в группах с сочетанием ИБС и ХОБЛ. Артериальная эндотелиальная функция была протестирована с помощью ультрасонографии высокого разрешения: диаметр плечевой артерии измеряли в состоянии покоя, после компрессии (эндотелийзависимая дилатация) и после приема нитроглицерина для сублингвального применения (эндотелийнезависимая дилатация).

Результаты. Установлено, что эндотелиальная дисфункция у больных острыми и хроническим формами ИБС в сочетании с ХОБЛ более выражена, чем при изолированной ИБС.

Заключение. Выраженная депрессия функционального сосудистого резерва у больных ИБС, ассоциированной с ХОБЛ, должна учитываться при проведении индивидуализированной терапии пациентов с обозначенной синтропией заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, инфаркт миокарда, хроническая обструктивная болезнь легких, эндотелийзависимая вазодилатация, эндотелиальная дисфункция.

Введение

Исследования последних лет показали, что эндотелиальная дисфункция является обязательным компонентом патогенеза практически всех сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз, артериальную гипертонию, ишемическую болезнь сердца (ИБС), хроническую сердечную недостаточность. Эндотелий участвует в регуляции сосудистого тонуса, воспалительных реакциях, аутоиммунных процессах, формировании тромбоза [1–5].

Не меньшее значение дисфункция эндотелия сосудов имеет в механизмах развития и прогрессирования хронических обструктивных заболеваний легких. В частности, в рамках концепции различных фенотипов хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмы в последние годы активно обсуждается роль хронической гипоксии в повреждении сосудистого эндотелия и изменении продукции эндогенных релаксирующих факторов – простациклина, простагландина E_2 и оксида азота [7–11]. Несмотря на большое количество публикаций в настоящее время остаются недостаточно изученными особенности эндотелийзависимой (ЭЗВД) и эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНЗВД) при сочетании ИБС и ХОБЛ. С практической точки зрения важное значение имеет оценка состояния вазорегулирующей функции эндотелия у больных с сочетанием острых и хронических клинических форм

✉ *Терентьева Надежда Николаевна,* тел. 8 (3462) 52-73-72; e-mail: nadyater@mail.ru

ИБС с ХОБЛ для определения тактики и контроля эффективности лечения данных категорий пациентов [12, 13].

Цель исследования – сравнительная оценка состояния эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации при сочетании острых и хронических форм ИБС с ХОБЛ.

Материал и методы

В одномоментное исследование, протокол которого был одобрен локальной этической комиссией БУ ВО «Сургутский государственный университет», выполненное на базе Сургутской окружной клинической больницы, вошли 122 пациента с ИБС, ассоциированной с ХОБЛ, из которых 68 человек имели стабильную стенокардию без острых коронарных событий в анамнезе (1-я группа) и 54 больных перенесли инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST; 2-я группа). Группы сравнения составили 53 больных стабильной стенокардией (3-я группа) и 51 пациент, перенесший ИМпST (4-я группа), без сопутствующей ХОБЛ. Ишемическую болезнь сердца и ее клиническую форму идентифицировали в соответствии с положениями Национального руководства по кардиологии [14], ХОБЛ – Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ [15].

Критериями включения в исследование являлись: мужской пол, возраст до 60 лет, верифицированные формы ИБС (стабильная стенокардия, ИМпST), а также документированная ХОБЛ вне обострения с ограничением скорости воздушного потока тяжелой степени и средней тяжести («постбронходилатационное» значение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) ≥30 и <80% от должного) в группах с сочетанием ИБС и ХОБЛ (интегральная оценка симптомов и спирометрических показателей позволила отнести пациентов к группам риска А и С). Критерии исключения: прием пролонгированных нитратов, сахарный диабет 2-го типа, почечная, печеночная недостаточность, онкологические, гематологические, ревматические заболевания, неконтролируемая артериальная гипертензия.

Наряду с рутинными методами исследования, принятыми в специализированных кардиологической и пульмонологической клиниках, на ультразвуковых аппаратах Acuson Sequoia S512 (Германия) и Aloka 5000 (Япония) проводилось изучение сосудодвигательной функции эндотелия плечевой артерии по методике, описанной D.S. Celermajer и соавт. [16]. В день исследования вазореактивности пациентам исключали курение, прием тонизирующих напитков и лекарственных препаратов. Прием лекарственных препаратов разрешали сразу после исследования, которое проводили в утренние часы. Объем лекарственной терапии у больных стабильной стенокардией и ИМпST был сопоставим (антиагреганты, β_1-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, статины), поскольку у больных ИМпST исследование проводили на 14–15-е сут пребывания в стационаре. У больных сопутствующей ХОБЛ в плановой терапии использовали преимущественно бронхолитики из группы М-холиноблокаторов и комбинированные препараты (короткодействующие β_2-агонисты с М-холиноблокаторами) по требованию.

Плечевую артерию визуализировали в продольном сечении линейным датчиком 7,5 МГц на 2 см проксимальнее локтевого сгиба. Диаметр плечевой артерии $D_{a.\ brachialis}$ (см) определяли линейным методом с использованием двух точек, устанавливаемых курсором по внутренней границе интимы передней и задней стенки в дуплексном режиме ультразвукового сканирования. Изображение сосуда синхронизировалось с электрокардиограммой, и величина диаметра плечевой артерии являлась средней по трем сердечным циклам. Измерения проводили в покое (после 15-минутного пребывания пациента в горизонтальном положении), во время реактивной гиперемии (эндотелийзависимый ответ) и после сублингвального приема 0,5 мг нитроглицерина (эндотелийнезависимый ответ). Потокзависимую дилатацию оценивали через 30, 60, 90 и 120 с после быстрой декомпрессии (в манжете, расположенной дистальнее изучаемого участка, в течение 5 мин создавали давление на 50 мм рт. ст. выше систолического) и считали нормальной при изменении (Δ, %) диаметра плечевой артерии более чем на 10% от исходного значения.

Анализировали допплеровские показатели кровотока в плечевой артерии: линейную V (см/с) и объемную V_{vol} (мл/мин) скорости кровотока до выполнения пробы, а также в первые секунды после снятия манжеты, когда происходит максимальный сдвиг напряжения на эндотелии. При исследовании в спектральном допплеровском режиме оценивали основные количественные параметры кровотока: пиковую систолическую V_{ps} (см/с) и конечную диастолическую V_{ed} (см/с) скорость кровотока, индекс периферического сопротивления ($RI = [V_{ps} - V_{ed}] / V_{ps}$), пульсативный индекс ($PI = [V_{ps} - V_{ed}]$ / ТАМХ; где ТАМХ – усредненная по времени максимальная скорость кровотока), систоло-диастолическое соотношение S/D; объемную скорость кровотока V_{vol} [16]. Изменение изучаемых показателей выражали в процентах относительно исходного уровня (Δ, %).

Способность к вазодилатации также оценивали по показателю чувствительности плечевой артерии

к напряжению сдвига на эндотелии. Напряжение сдвига на эндотелии вычисляли по формуле $\tau = 4\eta V / D$; где η – вязкость крови (в среднем 0,05 П), V – скорость кровотока и D – диаметр плечевой артерии в первые секунды гиперемии. Был проведен расчет исходного напряжение сдвига на эндотелии τ_0, напряжения сдвига при гиперемии τ_1, а также чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига K: $K = (\Delta D/D_0) / (\Delta\tau/\tau_o)$, где D_0 – исходный диаметр плечевой артерии; $\Delta\tau$ – изменение напряжения сдвига; ΔD – соответствующее ему изменение диаметра плечевой артерии. Величина K оценивалась в диапазоне от 0 до 1. Чем ближе к 1 значение K, тем лучше регуляция тонуса артерии в зависимости от изменения стимула. При $K = 0$ при любых изменениях τ диаметр артерии будет неизмененным, что означает полную утрату регуляции D по τ; при $K = 1$ должна наблюдаться идеальная регуляция D по τ [17].

После 15-минутного восстановительного периода выполняли пробу с нитроглицерином (измерения диаметра плечевой артерии и скорости кровотока проводили через 1, 2, 3, 4 и 5 мин после приема препарата), которую оценивали аналогичным образом.

Систематизация материала и статистические расчеты выполнены с применением пакета программ Statictica 8.0 (StatSoft, Inc.). Статистический анализ результатов предварялся проверкой непрерывных переменных на нормальность распределения с помощью графического представления выборок на фоне кривой Гаусса, а также критерия Шапиро–Уилка. Количественные непрерывные данные представлены в виде $M \pm SD$ (среднее ± стандартное отклонение), качественные бинарные – в виде n, % (число больных с данным признаком, процент от их количества в группе).

Проверку гипотезы о равенстве дисперсий осуществляли с помощью теста Левена. В связи с тем, что в большинстве случаев гипотеза о равенстве дисперсий была отвергнута ($p < 0,05$) статистическую значимость различий между независимыми количественными переменными оценивали с помощью непараметрического дисперсионного анализа – метода Краскела–Уоллиса (Kruskal–Wallis ANOVA). При вторичном (post hoc) анализе проводили парные сравнения групп с использованием U-критерия Манна–Уитни и поправки Бонферрони при оценке значения p (вероятность справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различия средних значений в группах). С учетом запланированного числа парных сравнений ($n = 3$) допустимая вероятность ошибки первого рода составила 1,7% ($p < 0,017$).

Сравнение частот бинарного признака в двух несвязанных группах проводили с помощью критерия χ^2. Поправка Йетса применялась, если абсолютные частоты в клетках таблицы частот были меньше 10.

Результаты и обсуждение

Как известно, нормальной реакцией плечевой артерии на увеличение скорости кровотока считается ее расширение не менее чем на 10% от исходной величины, а меньшие ее значения либо вазоконстрикцию принято считать патологической реакцией. В нашем исследовании только у 13 (19,1%) больных стабильной стенокардией и 3 (5,6%) пациентов, перенесших ИМпST на фоне ХОБЛ, реакция ЭЗВД была классифицирована как нормальная ($p = 0,053$). В 3-й группе нормальная реакция на пробу с реактивной гиперемией отмечена у 20 (37,7%) пациентов, в 4-й группе – у 11 (21,6%) ($p = 0,112$).

В 55 случаях (80,9%) у больных стабильной стенокардией и 51 пациента (94,4%), перенесшего ИМпST на фоне ХОБЛ, реакция ЭЗВД была определена как патологическая, которая включала недостаточную вазодилатацию (менее 10% или отсутствие вазодилатации) или извращенную реакцию сосудистого русла в виде констрикции плечевой артерии в ответ на увеличение скорости потока крови. В группах сравнения у пациентов без сопутствующих заболеваний патологические реакции встречались реже, чем на фоне ХОБЛ, и отмечены у 33 (62,3%) больных стабильной стенокардией ($p = 0,038$) и 40 (78,4%) больных ИМпST ($p = 0,034$).

При анализе структуры патологических потокиндуцированных реакций, зарегистрированных в ходе манжеточной пробы по D.S. Celermajer с соавт., отмечено, что у пациентов 2-й группы в 16 случаях (31,4%) наблюдалась вазоконстрикция, в 35 случаях (68,6%) – недостаточная вазодилатация. При стабильной стенокардии на фоне ХОБЛ реакция в виде вазоконстрикции наблюдалась статистически значимо реже – у 5 (9,1%) пациентов ($p = 0,008$), в то время как недостаточная вазодилатации регистрировалась у 50 (90,9%) пациентов 1-й группы. При этом у мужчин, перенесших ИМпST на фоне ХОБЛ, уже в условиях покоя были обнаружены более низкие величины кровотока в плечевой артерии, чем у больных 1, 3 и 4-й групп (табл. 1).

Следует отметить, что вазоконстрикторные реакции у пациентов 4-й группы наблюдались реже ($p = 0,029$), чем у больных 2-й группы, и зарегистрированы у 4 (10,0%) больных. При стабильной стенокардии вазоконстрикция на пробу с реактивной гиперемией отмечена в 4 случаях (12,1%), как и при сочетании стенокардии с ХОБЛ ($p = 0,928$).

Таблица 1

Изменение диаметра и основных показателей кровотока в плечевой артерии во время пробы D.S. Celermajer и соавт. ($M \pm SD$)

Показатель	Группа			
	1-я	2-я	3-я	4-я
$D_{a.\ brachialis}$, см	0,51 ± 0,04*	0,61 ± 0,05#	0,47 ± 0,03	0,55 ± 0,05^
ΔD, %	5,86 ± 0,34*	4,83 ± 0,41#	6,62 ± 0,24	5,98 ± 0,43^
V_{ps}, см/с	59,1 ± 3,6*	41,1 ± 9,2#	64,8 ± 3,9	46,4 ± 10,2^
ΔV_{ps}, %	91,9 ± 5,1*	106,3 ± 7,8#	86,7 ± 5,2	101,3 ± 8,7^
V_{ed}, см/с	4,96 ± 0,59*	3,89 ± 0,47#	5,82 ± 0,61	4,84 ± 0,32^
ΔV_{ed}, %	24,2 ± 8,6*	13,2 ± 5,4#	31,1 ± 5,4	15,8 ± 7,2^
V_{vol}, мл/мин	104,2 ± 7,8*	168,4 ± 14,8#	98,2 ± 47	149,9 ± 1,3^
ΔV_{vol}, %	427 ± 56*	398 ± 64#	481 ± 33	418 ± 31^
S/D, усл. ед.	16,6 ± 2,6*	11,2 ± 1,6#	18,9 ± 1,7	12,9 ± 1,3^
$\Delta S/D$, %	65,3 ± 11,3*	19,2 ± 7,3#	57,7 ± 10,3	22,1 ± 6,1^
PI, усл. ед.	4,08 ± 0,12*	3,86 ± 0,52#	4,81 ± 0,17	4,01 ± 0,21^
ΔPI, %	5,86 ± 2,79*	1,27 ± 0,51#	6,64 ± 2,79	2,06 ± 0,36^
RI, усл. ед.	0,91 ± 0,03*	0,99 ± 0,01#	0,87 ± 0,02	0,94 ± 0,02^
ΔRI, %	2,12 ± 1,06*	1,98 ± 0,72	2,34 ± 1,08	2,04 ± 0,64

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: статистическая значимость ($p < 0,017$) различий со значением показателя: * – в 3-й группе, ^ – во 2-й группе, # – в 1-й группе.

При межгрупповом анализе результатов манжеточной пробы по D.S. Celermajer с соавт. нами установлено, что у больных ИМпST, ассоциированной с ХОБЛ, наблюдалась большая степень депрессии функционального сосудистого резерва, нарушений показателей тонуса и эластичности плечевой артерии, а также меньшая степень прироста объемных параметров кровотока, чем у пациентов 1-й и 4-й групп (см. табл. 1). Очевидно, что статистически значимо более высокие значения прироста линейной скорости кровотока ΔV_{ps} у больных, перенесших ИМпST на фоне ХОБЛ, были обусловлены недостаточной поток-индуцированной вазодилатацией на фоне сосудистой ригидности (ΔPI, ΔRI).

При сочетании стабильной стенокардии и ХОБЛ у пациентов выявлено более выраженное снижение дилатации плечевой артерии на пробу с реактивной гиперемией, чем в группе лиц со стабильно хроническим течением ИБС без сопутствующей патологии. Это свидетельствует о том, что в условиях хронической гипоксии при сочетании как острых, так и хронических форм ИБС с ХОБЛ эндотелиальная дисфункция выражена в большей степени, чем при ИБС без сопутствующей патологии.

Оценка ЭНЗВД проведена с применением нитроглицерина, который, являясь экзогенным оксидом азота, действует непосредственно на мышечный слой сосудистой стенки. Нормальной ответной реакцией гладкомышечных сосудистых клеток на эндотелийнезависимый вазодилататор нитроглицерин считается увеличение диаметра плечевой артерии более чем на 15%. Нитроглицерин-индуцированная ЭНЗВД в обеих группах больных ИБС с сочетанием ХОБЛ, была менее выражена, чем в группах сравнения. Следует отметить, что прирост диаметра плечевой артерии в группе больных стабильной стенокардией был статистически значимо выше чем, у пациентов, перенесших ИМпST (табл. 2).

Таблица 2

Динамика основных показателей кровотока в плечевой артерии во время пробы с нитроглицерином ($M \pm SD$)

Показатель	Группа			
	1-я	2-я	3-я	4-я
ΔD, %	13,9 ± 1,4*	11,3 ± 1,2#	15,1 ± 0,8	12,9 ± 1,1^
ΔV_{ps}, %	12,4 ± 4,2*	17,3 ± 5,1#	10,2 ± 3,4	15,4 ± 4,4^
ΔV_{ed}, %	−22,5 ± 7,2*	−15,9 ± 7,2#	−26,1 ± 5,7	−17,4 ± 5,2^
ΔV_{vol}, %	41,5 ± 7,7*	36,5 ± 5,7#	44,8 ± 5,2	38,3 ± 1,3^
$\Delta S/D$, %	34,4 ± 7,4*	36,9 ± 8,6#	37,8 ± 5,4	38,5 ± 6,5^
ΔPI, %	4,81 ± 0,74*	2,82 ± 0,44#	4,54 ± 0,72	3,01 ± 0,57^
ΔRI, %	3,82 ± 0,62*	3,16 ± 0,62#	5,04 ± 0,76	3,56 ± 0,64^

При анализе динамики ЭНЗВД установлено, что у всех больных ИБС на фоне ХОБЛ наблюдалась отсроченная реакция на препарат с максимумом расширения артерии на 5-й мин от момента приема нитроглицерина. При индивидуальном анализе результатов пробы с нитроглицерином было установлено, что ЭНЗВД менее 15% наблюдалась у 24 (35,3%) пациентов с сочетанием стабильной стенокардии и ХОБЛ и у 36 (66,7%) пациентов, перенесших ИМпST на фоне ХОБЛ ($p = 0,001$). Полученные результаты согласуются с проведенными нами ранее исследованиями, где у больных ИБС нитроглицерин на пике пробы вызывал статистически значимо более слабое расширение сосудов, чем у здоровых лиц, и показывают, что при наличии хронической гипоксии, обусловленной ХОБЛ, эта тенденция сохраняется [18]. Следует отметить большую выраженность гемодинамических сдвигов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, развивающейся на Севере [19, 20].

При сравнении средних значений ЭНЗВД было выявлено, что больные ИБС, перенесшие ИМпST на фоне ХОБЛ, имели более низкие значения прироста диаметра плечевой артерии при пробе с нитроглицерином, чем больные без сопутствующих заболеваний. Такая же тенденция, но выраженная в меньшей степени, отмечена и при сочетании стабильной стенокардии с ХОБЛ по отношению к показателям ЭНЗВД у пациентов с хроническим течением ИБС без сопутствующей патологии. По-видимому, это связано с более глубокими органическими изменениями сосудистой стенки у пациентов с сочетанием ИБС и ХОБЛ, чем у больных с изолированной ИБС.

Как известно, поток-индуцированная вазодилатация при проведении пробы D.S. Celermajer с соавт. определяется двумя взаимосвязанными параметрами – степенью изменения скорости кровотока и диаметра изучаемой артерии. Для того чтобы оценить сразу оба

показателя было введено понятие чувствительности артерии к напряжению сдвига на эндотелии. Поскольку напряжение сдвига пропорционально произведению кровотока на вязкость крови, повышение вязкости крови либо кровотока должно, увеличивая напряжение сдвига, вызывать расширение артерий. Используя формулу, предложенную О.В. Ивановой с соавт. [17], был проведен расчет напряжения сдвига на эндотелии τ и чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига *K*. Последний показатель определяет, насколько идеальна регуляция диаметра артерии при изменении напряжения сдвига. В нашем исследовании в первые секунды после прекращения компрессии напряжения сдвига на эндотелии у пациентов 1-й и 2-й групп было статистически значимо выше, чем соответственно у больных 3-й и 4-й групп (табл. 3).

Таблица 3

Напряжение сдвига на эндотелии и чувствительность к напряжению сдвига ($M \pm SD$)

Показатель	Группа			
	1-я	2-я	3-я	4-я
τ, дин/см^2	67,5 ± 7,4*	69,2 ± 6,4	52,4 ± 8,2	56,8 ± 6,7*
K, усл. ед.	0,034 ± ± 0,007*	0,029 ± ± 0,008	0,052 ± ± 0,009	0,044 ± ± 0,009*

Чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига *K*, обусловленному увеличенным потоком крови, у больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ, была статистически значимо ниже, независимо от клинической формы ИБС. Это, очевидно, свидетельствует о том, что при органических атеросклеротических изменениях сосудов у больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ известный вазодилатирующий эффект хронической гипоксии нивелируется. Можно также предположить, что одной из причин снижения вазорегулирующей функции эндотелия является увеличение вязкости крови, сопровождающее хронический бронхообструктивный синдром, вследствие повышения гематокрита.

Выводы

1. Эндотелиальная дисфункция у больных острыми и хроническим формами ИБС в сочетании с ХОБЛ более выражена, чем при изолированной ИБС.

2. Депрессия функционального сосудистого резерва у больных ИБС, ассоциированной с ХОБЛ, должна учитываться при проведении индивидуализированной терапии пациентов с обозначенной синтропией заболеваний.

Литература

1. *Celermajer D.S.* Endothelial function: does it metter? Is it reversible? // J. Am. Coll. Cardiol. 1997. V. 30, № 2. P. 325–333.
2. *Park K.H., Park W.J.* Endothelial dysfunction: clinical implications in cardiovascular disease and therapeutic approaches // J. Korean Med. Sci. 2015. V. 30, № 9. P. 1213–1225.
3. *Bertoluci M.C., Cé G.V., da Silva A.M., Wainstein M.V., Boff W., Piñales M.* Endothelial dysfunction as a predictor of cardiovascular disease in type 1 diabetes // World J. Diabetes. 2015. V. 6, № 5. P. 679–692.
4. *Мельникова Ю.С., Макарова Т.П.* Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней // Казан. мед. журнал. 2015. Т. 96, № 4. С. 659–665.
5. *Иванов С.Н., Старовойтова Е.А., Огородова Л.М., Волкова Т.Г.* Роль эндотелиальной дисфункции в генезе сердечно-сосудистой патологии // Сиб. мед. журн. (Томск). 2007. Т. 22, № 1. С. 99–104.
6. *Иванов С.Н., Старовойтова Е.А., Огородова Л.М., Куликов Е.С.* Роль функционального состояния эндотелия в формировании легочной гипертензии у детей // Вопросы современной педиатрии. 2008. Т. 7, № 1. С. 91–95.
7. *Петровский Ф.И., Петровская Ю.А., Огородова Л.М., Серебров В.Ю., Камалтынова Е.М., Кобякова О.С., Сальников А.В.* Роль эндогенного оксида азота в регуляции атопического воспаления при бронхиальной астме у детей // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2001. № S1. С. 57–59.
8. *Макарова М.А., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г.* Гипоксемия как потенциальный фактор развития эндотелиальной дисфункции и артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. 2013. № 3. С. 36–40.
9. *Макарова М.А., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г.* Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: что первично? // Пульмонология. 2011. № 6. С. 73–79.
10. *Макарова М.А., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г.* Роль дисфункции эндотелия и ригидности артерий в патогенезе хронической обструктивной болезни легких // Терапевт. архив. 2012. Т. 84, № 3. С. 74–80.
11. *Кароли Н.А., Ребров А.П., Юдакова Ю.Н.* Дисфункция эндотелия сосудов у больных хроническими обструктивными болезнями легких // Проблемы туберкулеза и болезни легких. 2004. № 4. С. 25–28.
12. *Vukic D.A., Ruzic A., Samarzija M., Badovinac S., Kebler T., Jakopovic M.* Persistent endothelial dysfunction turns the frequent exacerbator COPD from respiratory disorder into a progressive pulmonary and systemic vascular disease // Med. Hypotheses. 2015. V. 84, № 2. P. 155–158.
13. *Campo G., Pavasini R., Malagщ M., Mascetti S., Biscaglia S., Ceconi C., Papi A., Contoli M.* Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management // Cardiovasc. Drugs Ther. 2015. V. 29, № 2. P. 147–157.
14. Кардиология: национальное руководство / Всероссийское научное общество кардиологов (М.); ред. Ю.Н. Беленков, Р.Г. Оганов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 1232 с.
15. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014 г.) / Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2014. 92 с.
16. *Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., Spiegelhalter D.J., Miller O.I., Sullivan I.D., Lloyd J.K., Deanfield J.E.* Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. 1992. V. 340. P. 1111–1115.
17. *Иванова О.В., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н., Атьков О.Ю., Карпов Ю.А.* Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на

эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертонией // Кардиология. 1998. № 3. С. 37–42.
18. *Попова М.А., Терентьева Н.Н.* Сравнительная эффективность ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента спираприла, фозиноприла и эналаприла в комплексной терапии больных с сочетанием ишемической болезни сердца, хронических обструктивных болезней легких и артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006. Т. 5, № 3. С. 32–38.
19. *Попова М.А.* Инфаркт миокарда на Севере: патогенез, клиника, диагностика, лечение. Сургут: изд-во СурГПИ, 2003. 180 с.
20. *Попова М.А., Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Катюхин В.Н.* Диастолическая дисфункция сердца на Севере. Сургут: Изд-во СурГУ, 2003. 93 с.

Поступила в редакцию 01.10.2015 г.
Утверждена к печати 13.11.2015 г.

Попова Марина Алексеевна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии Сургутского государственного университета (г. Сургут).

Терентьева Надежда Николаевна (✉) – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии Сургутского государственного университета (г. Сургут).

Долгополова Диана Анатольевна – преподаватель кафедры госпитальной терапии Сургутского государственного университета (г. Сургут).

Маренина Татьяна Валерьевна – ст. преподаватель кафедры госпитальной терапии Сургутского государственного университета (г. Сургут).

✉ **Терентьева Надежда Николаевна**, тел. 8 (3462) 52-73-72; e-mail: nadyater@mail.ru

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN STABLE ANGINA AND MYOCARDIAL INFARCTION COMBINED WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Popova M.A., Terentyeva N.N., Dolgopolova D.A., Marenina T.V.

Surgut State University, Surgut, Russian Federation

ABSTRACT

The research objective is to determine the state of endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilatation in patients with coronary heart disease (CHD) associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Material and methods. In the cross-sectional study included 122 patients with CHD associated with COPD: 68 people of them are patients with stable angina without acute coronary events in history and 54 patients with acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI). Comparison group comprised 53 patients with stable angina and 51 patients after STEMI without concomitant COPD. Patients were included if they met the following inclusion criteria: male, age <60 years, verified forms of CHD (stable angina, STEMI), documented with COPD without exacerbation and forced expiratory volume in 1 second > 30% in the groups with CHD and COPD. Arterial endothelial function was tested with high-resolution ultrasonography: brachial artery diameter was measured at rest, after flow increase (which causes endothelium-dependent dilatation), and after administration of sublingual nitroglycerin (an endothelium-independent dilator).

Results. We found that endothelial dysfunction in patients with acute and chronic forms of CHD in combination with COPD are more pronounced than in isolated CHD.

Conclusion. Expressed depression functional vascular reserve in patients with CHD associated with COPD, should be taken into account when conducting individualized therapy of these patients.

KEY WORDS: coronary heart disease, myocardial infarction, chronic obstructive pulmonary disease, endothelium-dependent vasodilation, endothelial dysfunction.

***Bulletin of Siberian Medicine*, 2015, vol. 14, no. 6, pp. 68–74**

References

1. Celermajer D.S. Endothelial function: does it metter? Is it reversible? *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1997, vol. 30, no. 2, pp. 325–333.
2. Park K.H., Park W.J. Endothelial dysfunction: clinical implications in cardiovascular disease and therapeutic approaches. *J. Korean Med. Sci.*, 2015, vol. 30, no. 9, pp. 1213–1225.
3. Bertoluci M.C., Cé G.V., da Silva A.M., Wainstein M.V., Boff W., Puñales M. Endothelial dysfunction as a predictor of cardiovascular disease in type 1 diabetes. *World J. Diabetes.,* 2015, vol. 6, no. 5. pp. 679–692.
4. Mel'nikova Yu.S., Makarova T.P. Jendotelial'naja disfunkcija kak central'noe zveno patogeneza hronicheskih boleznej [Endothelial dysfunction as the key link of chronic diseases pathogenesis]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal – Kazan Medical Journal*, 2015, vol. 96, no. 4, pp. 659–665 (in Russian).
5. Ivanov S.N., Starovoytova Ye.A., Ogorodova L.M., Volkova T.G. Rol' jendotelial'noj disfunkcii v geneze serdechno-sosudistoj patologii [Role of endothelial dysfunction in the genesis of cardiovascular pathology]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Tomsk) – Siberian Medical Journal,* 2007, vol. 22, no. 1, pp. 99–104 (in Russian).
6. Ivanov S.N., Starovoytova Ye.A., Ogorodova L.M., Kulikov E.S. Rol' funkcional'nogo sostojanija jendotelija v formirovanii legochnoj gipertenzii u detej [The role of endothelium functional status in pulmonary hypertension development among children]. *Voprosy sovremennoi pediatrii – Current Pediatrics,* 2008, vol. 7, no. 1, pp. 91–95 (in Russian).
7. Petrovsky F.I., Petrovskaya Yu.A., Ogorodova L.M., Serebrov V.Yu., Kamaltynova Ye.M., Kobyakova O.S., Sal'nikov A.V. Rol' jendogennogo oksida azota v reguljacii atopicheskogo vospalenija pri bronhial'noj astme u detej [Role of endogenous nitric oxide in the regulation of inflammation in atopic bronchial asthma among children]. *Byulleten' eksperimental'noy biolodii i meditsiny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine,* 2001, no. S1, pp. 57–59 (in Russian).
8. Makarova M.A., Avdeyev S.N., Chuchalin A.G. Gipoksemija kak potencial'nyj faktor razvitija jendotelial'noj disfunkcii i arterial'noj rigidnosti u bol'nyh hronicheskoj obstruktivnoj bolezn'ju legkih [Hypoxemia as a potential factor in the development of endothelial dysfunction and arterial rigidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya – Pulmonology,* 2013, no. 3, pp. 36–40 (in Russian).
9. Makarova M.A., Avdeyev S.N., Chuchalin A.G. Arterial'naja rigidnost' i jendotelial'naja disfunkcija u pacientov s hronicheskoj obstruktivnoj bolezn'ju legkih: chto pervichno? [Arterial rigidity and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: which comes first?]. *Pul'monologiya – Pulmonology,* 2011, no. 6, pp. 73–79 (in Russian).
10. Makarova M.A., Avdeev S.N., Chuchalin A.G. Rol' disfunkcii jendotelija i rigidnosti arterij v patogeneze hronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkih [The role of endothelial dysfunction and arterial rigidity in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease]. *Terapevticheskiy arkhiv – Therapeutic Archive,* 2012, vol. 84, no. 3, pp. 74–80 (in Russian).
11. Karoli N.A., Rebrov A.P., Yudakova Yu.N. Disfunkcija jendotelija sosudov u bol'nyh hronicheskimi obstruktivnymi boleznjami legkih [Dysfunction of vascular endothelium in patients with chronic obstructive lung diseases]. *Problemy tuberkuleza i boleznej legkih – Problems of tuberculosis and lung diseases*, 2004, no. 4, pp. 25–28 (in Russian).
12. Vukic D.A., Ruzic A., Samarzija M., Badovinac S., Kehler T., Jakopovic M. Persistent endothelial dysfunction turns the frequent exacerbator COPD from respiratory disorder into a progressive pulmonary and systemic vascular disease. *Med. Hypotheses.,* 2015, vol. 84, no. 2, pp. 155–158.
13. Campo G., Pavasini R., Malagщ M., Mascetti S., Biscaglia S., Ceconi C., Papi A., Contoli M. Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 2015, vol. 29, no. 2, pp. 147–157.
14. *Cardiology: the national guide.* Yu.N. Belenkov, R.G. Oganov eds. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2007. 1232 p. (in Russian).
15. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2014). Per s angl. pod red. A.S. Belevskogo. Moscow, Rossijskoe respiratornoe obshhestvo Publ., 2014. 92 p. (in Russian).
16. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., Spiegelhalter D.J., Miller O.I., Sullivan I.D., Lloyd J.K., Deanfield J.E. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.*, 1992, vol. 340, pp. 1111–1115.
17. Ivanova O.V., Rogoza A.N., Balahonova T.V., Soboleva G.N., At'kov O.Ju., Karpov Ju.A. Opredelenie chuvstvitel'nosti plechevoj arterii k naprjazheniju sdviga na jendotelii kak metod ocenki sostojanija jendotelijzavisimoj vazodilatacii s pomoshh'ju ul'trazvuka vysokogo razreshenija u bol'nyh s arterial'noj gipertoniej [Determination of the sensitivity of the brachial artery to shear stress on the endothelium as a method of assessing the state of endothelium-dependent vasodilation by ultrasound of high resolution in patients with arterial hypertension]. *Kardiologiia – Cardiology,* 1998, no. 3, pp. 37–42 (in Russian).
18. Popova M.A., Terentyeva N.N. Sravnitel'naja jeffektivnost' ingibitorov angiotenzin-prevrashhajushhego fermenta spiraprila, fozinoprila i jenalaprila v kompleksnoj terapii bol'nyh s sochetaniem ishemicheskoj bolezni serdca, hronicheskih obstruktivnyh boleznej legkih i arterial'noj gipertenzii [Comparative effectiveness of ACE inhibitors spirapril, fosinopril, and enalapril in complex therapy of patients with coronary heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, and arterial hypertension]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika – Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2006, vol. 5, no. 3, pp. 32–38 (in Russian).
19. Popova M.A. *Infarkt miokarda na Severe: patogenez, klinika, diagnostika, lechenie* [Myocardial infarction in the North: pathogenesis, clinic, diagnostics, treatment]. Surgut, SurGU Publ., 2003. 180 p. (in Russian).
20. Popova M.A., Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Katyukhin V.N. *Diastolicheskaja disfunkcija serdca na Severe* [Diastolic dysfunction of the heart in the North]. Surgut, SurGU Publ., 2003. 93 p. (in Russian).

Popova Marina A., Surgut State University, Surgut, Russian Federation.

Terentyeva Nadezhda N. (✉), Surgut State University, Surgut, Russian Federation.

Dolgopolova Diana A., Surgut State University, Surgut, Russian Federation.

Marenina Tatyana V., Surgut State University, Surgut, Russian Federation.

✉ **Terentyeva Nadezhda N.**, Ph. +7 (3462) 52-73-72; e-mail: nadyater@mail.ru

УДК 616.36-006-092.4:615.277.3:615.015.42

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ АРГЛАБИНА В КЛЕТОЧНОЙ КУЛЬТУРЕ ГЕПАТОМЫ

Ратькин А.В.[1], Пфаргер Ю.А.[1], Иванов В.В.[1], Адекенов С.М.[2], Кайдаш О.А.[1], Чучалин В.С.[1], Новицкий В.В.[1]

[1] *Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Россия*
[2] *АО «Международный научно-производственный холдинг „Фитохимия“», г. Караганда, Республика Казахстан*

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – оценить *in vitro* фармакологические эффекты сесквитерпенового γ-лактона арглабина в качестве потенциального гиполипидемического средства.

Материал и методы. Изучали влияние сесквитерпенового γ-лактона арглабина и гемфиброзила (препарат сравнения) на содержание липидов в клеточной культуре гепатомы крыс (hepatoma tissue culture – HTC) флуоресцентным методом с витальным красителем Nile Red при инкубации клеток с жировой эмульсией липофундином. Жизнеспособность клеток оценивали с помощью МТТ-теста и окрашиванием трипановым синим.

Результаты. Культивирование клеточной культуры гепатомы крыс (HTC) с арглабином и гемфиброзилом в концентрациях от 10 до 50 мкмоль и от 0,25 до 0,5 ммоль соответственно не оказывало цитотоксического действия. Жизнеспособность клеток HTC не изменялась по сравнению с соответствующим показателем контрольной культуры.

Экспериментальную гиперлипидемию в культуре гепатомы индуцировали добавлением в инкубационную среду жировой эмульсии липофундина в конечной концентрации 0,05%. Интенсивность флуоресценции Nile Red в клетках возрастала в 4 раза ($p < 0,05$), что свидетельствует о существенном накоплении липидов в цитозоле клеток. В этих условиях арглабин в концентрациях 75 и 100 мкмоль и гемфиброзил в диапазоне концентраций 0,25–1,0 ммоль снижали содержание липидов в клетках.

Заключение. На модели гиперлипидемии, индуцированной липофундином, добавление сесквитерпенового γ-лактона арглабина в инкубационную среду препятствует накоплению липидов в клетках HTC, о чем свидетельствует уменьшение флуоресценции Nile Red. Однако гиполипидемическое действие арглабина ассоциировано с цитотоксическим эффектом, характерным для противоопухолевых препаратов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сесквитерпеновый γ-лактон арглабин, гемфиброзил, гепатома крыс (HTC), гиполипидемическое действие.

Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (2015), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности населения и глобальной социально-значимой проблемой во всем мире. ССЗ представляют собой группу болезней сердца и кровеносных сосудов, которые часто связаны с наличием атерогенной дислипидемии [2, 13]. Атерогенная дислипидемия – это «липидная триада», которая представляет собой сочетание гипертриацилглицеридемии, низкого уровня холестерола в липопротеинах высокой плотности (ЛПВП) и повышенного содержания атерогенных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [2]. Для снижения риска развития ССЗ среди прочих факторов необходима лекарственная терапия, направленная на уменьшение уровня липидов в крови.

Несмотря на большое разнообразие синтетических гиполипидемических препаратов на фармацевтическом рынке, проблема терапии до настоящего времени полностью не решена [13]. Перспективным источником

✉ ***Ратькин Александр Валентинович,*** тел. 8-903-915-3991, 8 (3822) 90-11-01 (доб. 1800); e-mail: midodiclo@gmail.com

лекарственных средств этой группы являются вещества растительного происхождения, характеризующиеся фармакотерапевтическим потенциалом, низким уровнем побочных эффектов и хорошей переносимостью [11]. Среди веществ, продуцируемых растениями, активно изучаются сесквитерпеновые лактоны, для которых показана противоопухолевая, антиинвазивная, противовоспалительная, антималярийная, противовирусная, противобактериальная, противогрибковая активность [8, 17, 18]. Сесквитерпеновые γ-лактоны представляют собой класс химических соединений терпеноидной структуры [7, 8], которые подобно гиполипидемическим препаратам группы статинов содержат лактонное кольцо в своей структуре [8].

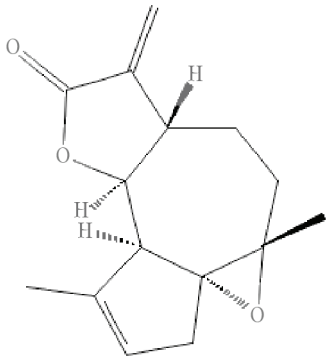
Арглабин – сесквитерпеновый γ-лактон, обладающий цитотоксической, противоопухолевой, радиосенсибилизирующей и иммуномодулирующей активностью [3, 6], зарегистрирован в ряде стран как лекарственный противоопухолевый препарат, например в Республике Казахстан (регистрационное удостоверение РК-ЛС-5 № 003950 от 12.1999 г.)

Печень играет важную роль в обмене липидов. Гепатоциты не только активно участвуют в развитии гиперлипидемии, но и выступают в роли мишени нарушений липидного обмена [2], однако культуру гепатоцитов невозможно поддерживать много поколений. В настоящее время для скрининговых исследований широко используются культуры клеток, поскольку они самовоспроизводятся, требуют меньших материальных затрат, и работа с ними не обременена этическими ограничениями [4]. Культура гепатомы крыс по биохимическим свойствам аналогична гепатоцитам, удобна для культивирования и генетически однородна. В связи с этим в качестве биологической модели для изучения гиполипидемического действия сесквитерпенового γ-лактона арглабина использовали клетки гепатомы крыс НТС.

Цель исследования – оценить *in vitro* фармакологические эффекты сесквитерпенового γ-лактона арглабина в качестве потенциального гиполипидемического средства.

Материал и методы

В исследовании использовали арглабин (1) – сесквитерпеновый лактон гвайанового типа выделенный в АО «Международный научно-производственный холдинг „Фитохимия“» из *Artemisia glabella* Kar. et Kir. (полынь гладкая). Субстанция зарегистрирована на территории Республики Казахстан, исследуемый образец соответствует требованиям АНД РК 42-1434-10, количественное содержание – 99,0%. В качестве препарата сравнения использовали гемфиброзил (Sigma-Aldrich, США).



(1)

Известно, что основным механизмом гиполипидемического действия фибратов, в том числе гемфиброзила, является снижение синтеза триацилглицеридов (ТАГ) и увеличение их гидролиза [12, 16]. Гемфиброзил, являясь агонистом рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором (PPAR), действует на ядерные рецепторы, увеличивая экспрессию генов, которые регулируют синтез ключевых ферментов липидного обмена и белков метаболизма липопротеинов [12]. Арглабин и гемфиброзил растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО) («ПанЭко», Россия).

Культивирование клеточной линии НТС. В эксперименте использовали перевиваемую клеточную культуру гепатомы крыс НТС, полученную из Института цитологии РАН (г. Санкт-Петербург). Клеточную культуру НТС культивировали в культуральных флаконах (SPL Life Science, Корея) до 70–80% конфлюэнтного монослоя (в течение 2 сут) в среде DMEM с L-глутамином («Биолот», Россия) и добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (PAA Laboratories, Австрия), 50 мкг/мл гентамицина («ПанЭко», Россия) (полная среда DMEM) при температуре 37 °С в CO_2-инкубаторе MCO-5AC (Sanyo, Япония) в атмосфере 95% воздуха и 5% CO_2. Через 48 ч в инкубационную среду добавляли арглабин и гемфиброзил в различных концентрациях (в контрольную пробу добавляли соответствующее количество ДМСО) и клетки культивировали 48 ч.

Моделирование экспериментальной гиперлипидемии на клеточной культуре НТС. После достижения клетками 70–80% конфлюэнтного монослоя (через 48 ч) для моделирования гиперлипидемии клетки инкубировали в присутствии жировой эмульсии – липофундине МСТ/ЛСТ в конечной концентрации 0,05% («Б. Браун Медикал», Россия), как описали E. Ilan и соавт. [10]. Липофундин добавляли перед внесением препаратов, в контрольную пробу вносили соответствующее количество ДМСО. Способность липофундина индуцировать гиперлипидемию показана не только на культуре первичных гепатоцитов *in vitro* [9], но и на экспериментах *in vivo* [14].

Оценка жизнеспособности клеток. Жизнеспособность клеточной линии НТС оценивали через 48 ч после внесения препаратов в культуральную среду двумя методами [5, 9, 15]: с использованием МТТ-теста, где в качестве реагента применяли соли тетразолия – 3-[4,5-диметилтиазолил-2-ел]-2,5-дифенилтетразолиум бромида (МТТ реагент) («ПанЭко», Россия), и с 0,1%-м трипановым синим. После инкубации с препаратами клетки снимали с планшета раствором трипсина-ЭДТА 0,5%-м с солями Хенкса («ПанЭко», Россия) и отмывали 1 раз в 1xPBS (pH 7,4) (Ambion, США). Количество восстановленного продукта – формазана измеряли на спектрофотометре СФ-2000 («ОКБ-Спектр», Россия) при длине волны 570 нм. Жизнеспособность в контрольной культуре клеток принимали за 100%. Количество клеток, окрашенных трипановым синим, подсчитывали в камере Горяева под световым микроскопом МИКМЕД-1 (Россия) с увеличением (7 ок. × 9 об.). Определяли процент неокрашенных (живых) клеток среди 100% посчитанных. Каждый опыт повторяли 6–7 раз.

Оценка содержания липидов в клетках. Содержание липидов в клеточной культуре НТС определяли флуоресцентным методом с витальным липофильным красителем Nile Red, который окрашивает капли липидов в цитозоле согласно протоколу [15]. Для этого клетки снимали с пластика раствором трипсин-ЭДТА через 48 ч после внесения препаратов в культуральную среду и отмывали 1 раз в 1xPBS (pH 7,4). Надосадочную жидкость аккуратно аспирировали, клетки инкубировали 30 мин с Nile Red (Sigma-Aldrich, США) в конечной концентрации 3 мкмоль. Затем клетки отмывали в 1xPBS (pH 7,4) и детектировали флуоресценцию Nile Red на микропланшетном ридере Infinite 200PRO (Tecan, Швейцария) при длине волны возбуждения 580 нм и эмиссии 630 нм. Каждый опыт повторяли 6 раз [5, 10, 15].

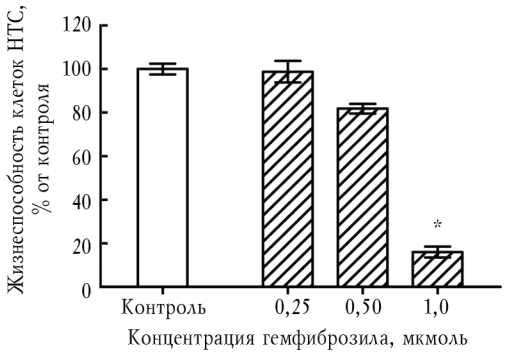
Статистическую обработку результатов измерений проводили с использованием программ Microsoft Excel (2007), GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, США) и SPSS Statistics 17.0 (IBM, США). Результаты представлены в виде выборочного среднего значения M и ошибки среднего m. Равенство выборочных средних проверяли с применением непараметрического U-критерия Манна–Уитни для малых групп. Статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

До исследования *in vitro* фармакологической активности арглабина предварительно проводили оценку жизнеспособности клеток при их инкубации в среде с различными концентрациями исследуемого сесквитерпенового лактона и препарата сравнения, поскольку многие сесквитерпеновые лактоны в зависимости от структуры обладают цитотоксическим действием [8, 18], а гиполипидемическое действие нужно исследовать при концентрациях ниже токсических.

Установлено, что жизнеспособность клеток НТС при культивировании с арглабином в концентрации от 10 до 50 мкмоль и гемфиброзилом в концентрации 0,25 ммоль не изменялась по сравнению с контрольной культурой ($p > 0,05$), и составляла при использовании метода окраски трипановым синим не менее (98,3 ± 1,3) %, а МТТ-теста – не менее (97,5 ± 2,5) % (рис. 1). При повышении концентрации арглабина в культуральной среде до 100 мкмоль жизнеспособность клеток резко снижалась по сравнению с контролем и составляла (28,4 ± 2,9) % ($p < 0,05$) (рис. 1, *а*). Препарат сравнения гемфиброзил оказывал цитотоксическое действие в концентрации 1 ммоль, при этом концентрация живых клеток составляла лишь (16,0 ± 2,5) % ($p < 0,05$) (рис. 1, *б*).

а



б

Рис. 1. Влияние арглабина (*а*) и гемфиброзила (*б*) на жизнеспособность клеток с применением МТТ-теста в клеточной культуре гепатомы крыс (НТС), $M \pm m$ ($n = 6$). Жизнеспособность клеток в контроле принимали за 100%: * – $p < 0,05$ статистически значимые различия по сравнению с контролем

Культивирование клеток гепатомы крыс с липофундином в конечной концентрации 0,05% в течение 48 ч приводило к увеличению содержания липидов в клетках

в 4,4 раза и составляла (48534 ± 1924) ед. флуоресценции, а в контроле – (10928 ± 967) ед. флуоресценции (рис. 2). Полученные данные согласуются с исследованиями E. Ilan и соавт., которые показали, что культивирование первичных крысиных гепатоцитов с липофундином приводит к накоплению триацилглицеролов и свободных жирных кислот в клетках [10].

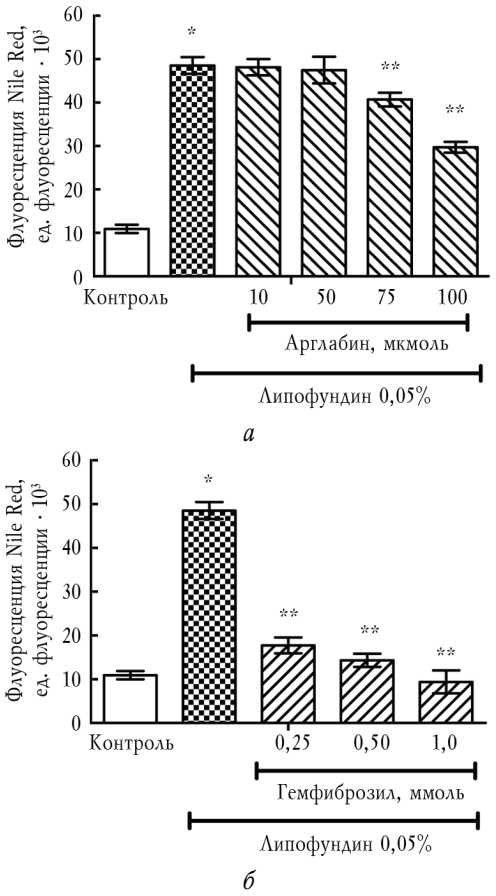


Рис. 2. Влияние арглабина (*а*) и гемфиброзила (*б*) на флуоресценцию Nile Red в клеточной культуре гепатомы крыс (НТС) при культивировании с 0,05% липофундином, $M \pm m$ ($n = 6$): * – $p < 0,05$ статистически значимые различия по сравнению с флуоресценцией контроля; ** – $p < 0,05$ статистически значимые различия по сравнению с флуоресценцией липофундина

Липофундин при введении экспериментальным животным вызывал повышение в крови уровня ТАГ, общего холестерола и холестерола в ЛПНП. Это обусловлено тем, что высокий уровень экзогенных ТАГ индуцирует синтез АпоВ-100 и холестерола в печени, который в свою очередь способствует образованию и секреции ЛПОНП [14].

На экспериментальной модели гиперлипидемии арглабин в концентрациях 75 и 100 мкмоль проявлял гиполипидемическое действие, при этом интенсивность флуоресценции Nile Red составляла (83,8 ± 3,3) % ($p < 0,05$) и (61,5 ± 3,4) % (рис. 2, *а*). Однако при этой концентрации арглабин уже оказывал цитотоксическое действие, и жизнеспособность клеток НТС клеток резко снижалась по сравнению с контролем и соответствовала (69,1 ± 2,5) % ($p < 0,05$) (рис. 1, *а*). Гемфиброзил уменьшал содержание липидов в клетках НТС на экспериментальной модели гиперлипидемии до (36,5 ± 3,7) % уже при концентрации 0,25 ммоль ($p < 0,05$) (рис. 2, *б*).

Заключение

С учетом полученных результатов для дальнейших углубленных исследований гиполипидемического действия на модели гиперлипидемии, вызванной липофундином *in vitro*, арглабин можно использовать в концентрациях от 10 до 50 мкмоль, а гемфиброзил – от 0,25 до 0,5 ммоль соответственно. Исследование арглабина в концентрации более 75 мкмоль в качестве гиполипидемического средства на модели гиперлипидемии сопряжено с токсическими свойствами в отношении культуры клеток. Токсические свойства арглабина, вероятнее всего, обусловлены его цитотостатической активностью, так как арглабин является противоопухолевым препаратом.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации, № НШ-4184.2014.7.

Литература

1. *Амосова Е.Н.* Гиполипидемическая терапия при ишемической болезни сердца // Укр. кардиол. журн. 2002. Т. 6. С. 13–18.
2. *Буеверова Е.Л., Драпкина О.М., Ивашкин В.Т.* Атерогенная дислипидемия и печень // Рос. мед. вести. 2008.Т. 13, № 1. С. 17–23.
3. *Вайнсон А.А., Мещерикова В.В., Касаткина Н.Н.* Изучение радиомодифицирующего действия препарата арглабин при локальном облучении перевивных опухолей и нормальной ткани (кожи) мышей // Рос. биотерапевт. журн. 2005. Т. 4, № 2. С. 32–34.
4. *Макаров М.С.* Флюоресценция в исследовании клеток: пути и возможности // Молекулярная медицина. 2013. № 4. С. 10–14.
5. *Ратькин А.В., Арыстан Л.И., Яковлева Ю.А., Иванов В.В., Рязанцева Н.В., Чучалин В.С., Адекенов С.М.* Влияние сесквитерпенового γ-лактона леукомизина на уровень триацилглицеролов в клетках крысиной гепатомы при экспериментальной модели гиперлипидемии // Сиб. мед. обозрение. 2014. Т. 1. С. 44–48.
6. *Рахимов К.Д.* Фармакологическое и доклиническое изучение нового противоопухолевого препарата арглабин // Рос. биотерапевт. журн. 2005. Т. 4, № 2. С. 15–17.
7. *Роднова Е.А., Иванов В.В., Ледюкова С.И., Чучалин В.С., Ратькин А.В., Рахимова Б.Б., Хабаров И.А., Адекенов С.М.* Гиполипидемическое действие леукомизина на модели острой гиперлипидемии, индуцированной этанолом // Бюл. сиб. медицины. 2013. Т. 12, № 1. С. 43–48.
8. *Chaturvedi D.* Sesquiterpene lactones: structural diversity and their biological activities // Research signpost. 2011. P. 313–334.

9. *Giri Sh., Nieber K. et al.* Telomerase activity and hepatic functions of rat embryonic liver progenitor cell in nanoscaffold-coated model bioreactor // Mol. Cell. Biochem. 2010. V. 336. P. 137–149.
10. *Ilan E., Tirosh O., Madar Z.* Triacylglycerol-mediated oxidative stress inhibits nitric oxide production in rat isolated hepatocytes // J. Nutr. 2005. V. 135, № 9. P. 2090–2095.
11. *Kumar D., Parcha V., Maithani A., Dhulia I.* Effect and evaluation of antihyperlipidemic activity guided isolated fraction from total methanol extract of Salvadoraoleoides (Decne.) in Triton WR-1339 Induced hyperlipidemic rats // Pharmacogn. Mag. 2012. V. 8, № 32. P. 314–318.
12. *Ozansoy G., Akin F.B.* Effects of gemfibrozil treatment on vascular reactivity of streptozotocin-diabetic rat aorta // J. Pharm. Pharmacol. 2004. V. 56. P. 241–246.
13. *Ramsey S., Gold E.S., Aderem A.* A systems biology approach to understanding atherosclerosis // EMBO Mol. Med. 2010. V. 2. P. 79–89.
14. *Roche L.D., Medina E.A., Perez A.F. et al.* Lipofundin-induced hyperlipidemia promotes oxidative stress and atherosclerotic lesions in New Zealand white rabbits // Int. J. Vasc. Med. 2012. V. 2012. P. 1–7.
15. *Shen Ch., Meng Q., Schmelzer E., Bader A.* Gel entrapment culture of rat hepatocytes for investigation of tetracycline-induced toxicity // Toxicol. Appl. Pharmacol. 2009. V. 238. P. 178–187.
16. *Umeda Y., Kako Yu., Mizutani K. et al.* Inhibitory action of gemfibrozil on cholesterol absorption in rat intestine // The Journal of Lipid Research. 2001. V. 42. P. 1214–1219.
17. *Wyrebska A., Gach K., Szemraj J., Szewczyk K., Hrabec E., Koszuk J., Janecki T., Janecka A.* Comparison of anti-invasive activity of parthenolide and 3-isopropyl-2-methyl-4-methyleneisoxazolidin-5-one (MZ-6) – a new compound with α-methylene-γ-lactone motif – on two breast cancer cell lines // Chem. Biol. Drug Des. 2013. V. 79. P. 112–120.
18. *Wyrebska A., Szymanski J., Gach K., Piekielna J., Koszuk J., Janecki T., Janecka A.* Apoptosis-mediated cytotoxic effects of parthenolide and the new synthetic analog MZ-6 on two breast cancer cell lines // Mol. Biol. Rep. 2013. V. 40. P. 1655–1663.

Поступила в редакцию 02.10.2015 г.

Утверждена к печати 13.11.2015 г.

Ратькин Александр Валентинович (✉) – канд. фарм. наук, доцент, доцент кафедры фармацевтической технологии СибГМУ (г. Томск).

Пфаргер Юлия Андреевна – аспирант кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

Иванов Владимир Владимирович – канд. биол. наук, доцент, доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии СибГМУ (г. Томск).

Адекенов Сергазы Мынжасарович – д-р хим. наук, академик НАН РК, председатель правления АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия» (г. Караганда, Республика Казахстан).

Кайдаш Ольга Александровна – аспирант кафедры фармакологии СибГМУ (г. Томск).

Чучалин Владимир Сергеевич – д-р фарм. наук, профессор, декан фармацевтического факультета, зав. кафедрой фармацевтической технологии СибГМУ (г. Томск).

Новицкий Вячеслав Викторович – заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, зав. кафедрой патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

✉ **Ратькин Александр Валентинович**, тел. 8-903-915-3991, 8 (3822) 90-11-01 (доб. 1800); e-mail: midodiclo@gmail.com

HYPOLIPIDEMIC EFFECT OF ARGLABIN IN HEPATOMA TISSUE CULTURE

Ratkin A.V.[1], Pfarger Yu.A.[1], Ivanov V.V.[1], Adekenov S.M.[2], Kaidash O.A.[1], Chuchalin V.S.[1], Novitsky V.V.[1]

[1] *Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation*
[2] *International Scientific-Industrial Holding "Phytochemistry", Karaganda, Kazakhstan*

ABSTRACT

Objective. Investigation of hypolipidemic effect of sesquiterpene γ-lactone Arglabin in hepatoma tissue culture (HTC).

Materials and methods. In this study we've evaluated the effect of sesquiterpene γ-lactone Arglabin and gemfibrozil (reference drug) on the lipid content in the hepatoma tissue culture (HTC) which were incubated with a fat emulsion "Lipofundin" by fluorescent method with vital dye Nile Red. The cell viability was investigated using the MTT-test and staining by Trypan blue.

Results. Cultivation of cell cultures of rat's hepatoma cell line HTC with Arglabin and gemfibrozil in concentrations from 10 to 50 μmol and from 0.25 to 0.5 mmol, respectively, had no cytotoxic effect. HTC cell viability did not change compared with the corresponding rate in the control culture.

Experimental hyperlipidemia in hepatoma culture was induced by the addition in the incubation medium of fat emulsion "Lipofundin" in a final concentration of 0.05 %. The fluorescence intensity of Nile Red in the cells was increased 4-fold ($p < 0.05$), which indicates a significant accumulation of lipids in the cytosol of

cells. In these steady-state Arglabin and gemfibrozil at concentrations 75–100 μM and 0.25–1.0 mM, respectively, reduced the content of lipid in cells.

Conclusion. In the model of hyperlipidemia induced by lipofundin, sesquiterpene γ-lactone Arglabin prevents the accumulation of lipids in the HTC cell line, as evidenced by a decrease in Nile Red fluorescence. However hypolipidemic effect of Arglabin is associated with cytotoxic effects, which is typical for anticancer drugs.

KEY WORDS: sesquiterpene γ-lactone Arglabin, gemfibrozil, hepatoma tissue culture (HTC), hypolipidemic effect.

***Bulletin of Siberian Medicine*, 2015, vol. 14, no. 6, pp. 75–80**

References

1. Amosova E.N. Gipolipidemicheskaja terapija pri ishemicheskoj bolezni serdca [Lipid-lowering therapy in coronary heart disease]. *Ukrainskiy kardiologicheskiy zhurnal – Ukrainian Journal of Cardiology*, 2002, no. 6, pp. 13–18 (in Russian).
2. Bueverova E.L., Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Aterogennaya dislipidemiya i pechen'. [Atherogenous dyslipidemia and liver]. *Rossiyskie meditsinskie vesti – Russian Medical News*, 2008, vol. 13, no. 1, pp. 17–23 (in Russian).
3. Vainson A.A., Meshherikova V.V., Kasatkina N.N. Izuchenie radiomodificirujushhego dejstvija preparata arglabin pri lokal'nom obluchenii perevivnyh opuholej i normal'noj tkani (kozhi) myshej [The study of radio-modifying effects of the drug Arglabin with local irradiation of transplanted tumors and normal skin of mice]. *Rossijskiy bioterapevticheskiy zhurnal – Russian Biotherapeutic Journal*, 2005, vol. 4, no. 2, pp. 32–34.
4. Makarov M.S. Flyuorestsentsiya v issledovanii kletok: puti i vozmozhnosti [Fluorescence in the study of cells: ways and means]. *Molekulyarnaya meditsina – Molecular Medicine*, 2013, no. 4, pp. 10–14 (in Russian).
5. Ratkin A.V., Arystan LI, Yakovleva Y.A., Ivanov V.V., Ryazantseva N., Chuchalin V.S., Adekenov S.M. Vlijanie seskviterpenovogo γ-laktona leukomizina na uroven' triacilglicerolov v kletkah krysinoj gepatomy pri jeksperimental'noj modeli giperlipidemii [Influence of sesquiterpene g-lactone leucomelaena on the level of triacylglycerols in the cells of rat hepatoma in experimental models hyperlipidemia]. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie – Siberian Medical Review*, 2014, no. 1, pp. 44–48 (in Russian).
6. Rahimov K.D. Farmakologicheskoe i doklinicheskoe izuchenie novogo protivoopuholevogo preparata arglabin [Pharmacological and preclinical study of a new anticancer drug Arglabin]. *Rossijskiy bioterapevticheskiy zhurnal – Russian Biotherapeutic Journal*, 2005, vol. 4, no. 2, pp. 15–17 (in Russian).
7. Rodnova E.A. Ivanov V.V., Lizukova S.R., Chuchalin V.S., Ratkin A.V., Rakhimov B.B., Khabarov I.A., Adekenov S.M. Gipolipidemicheskoe dejstvie leukomizina na modeli ostroj giperlipidemii, inducirovannoj jetanolom [Hypolipidemic effect leucomelaena on the model of acute hyperlipidemia induced by ethanol]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*, 2013, vol. 12, no. 1, pp. 43–48 (in Russian).
8. Chaturvedi D. Sesquiterpene lactones: structural diversity and their biological activities. *Research signpost*, 2011, pp. 313–334.
9. Giri Sh., Nieber K. et al. Telomerase activity and hepatic functions of rat embryonic liver progenitor cell in nanoscaffold-coated model bioreactor. *Mol. Cell. Biochem.*, 2010, vol. 336, pp. 137–149.
10. Ilan E., Tirosh O., Madar Z. Triacylglycerol-mediated oxidative stress inhibits nitric oxide production in rat isolated hepatocytes. *J. Nutr.*, 2005, vol. 135, no. 9, pp. 2090–2095.
11. Kumar D., Parcha V., Maithani A., Dhulia I. Effect and evaluation of antihyperlipidemic activity guided isolated fraction from total methanol extract of Salvadoraoleoides (Decne.) in Triton WR-1339 Induced hyperlipidemic rats. *Pharmacogn. Mag.*, 2012, vol. 8, no. 32, pp. 314–318.
12. Ozansoy G., Akin F.B. Effects of gemfibrozil treatment on vascular reactivity of streptozotocin-diabetic rat aorta. *J. Pharm. Pharmacol.*, 2004, vol. 56, pp. 241–246.
13. Ramsey S., Gold E.S., Aderem A. A systems biology approach to understanding atherosclerosis. *EMBO Mol. Med.*, 2010, vol. 2, pp. 79–89.
14. Roche L.D., Medina E.A., Perez A.F. et al. Lipofundin-induced hyperlipidemia promotes oxidative stress and atherosclerotic lesions in New Zealand white rabbits. *Int. J. Vasc. Med.*, 2012, vol. 2012, pp. 1–7.
15. Shen Ch., Meng Q., Schmelzer E., Bader A. Gel entrapment culture of rat hepatocytes for investigation of tetracycline-induced toxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2009. V. 238. P. 178–187.
16. Umeda Y., Kako Yu., Mizutani K. et al. Inhibitory action of gemfibrozil on cholesterol absorption in rat intestine. *The Journal of Lipid Research.*, 2001, vol. 42, pp. 1214–1219.
17. Wyrebska A., Gach K., Szemraj J., Szewczyk K., Hrabec E., Koszuk J., Janecki T., Janecka A. Comparison of anti-invasive activity of parthenolide and 3-isopropyl-2-methyl-4-methyleneisoxazolidin-5-one (MZ-6) – a new compound with α-methylene-γ-lactone motif – on two breast cancer cell lines. *Chem. Biol. Drug Des.*, 2013, vol. 79, pp. 112–120.
18. Wyrebska A., Szymanski J., Gach K., Piekielna J., Koszuk J., Janecki T., Janecka A. Apoptosis-mediated cytotoxic effects of parthenolide and the new synthetic analog MZ-6 on two breast cancer cell lines. *Mol. Biol. Rep.*, 2013, vol. 40, pp. 1655–1663.

Ratkin Aleksandr V. (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Pfarger Yuliya A., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Ivanov Vladimir V., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Adekenov Sergazy M., International Scientific-Industrial Holding "Phytochemistry", Karaganda, Kazakhstan.

Kaidash Olga A., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Chuchalin Vladimir S., State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Novitsky Vyacheslav V., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Ratkin Aleksandr V.**, Ph. +7-903-915-3991, 8 (3822) 90-11-01 (1800); e-mail: midodiclo@gmail.com

УДК 618.14-002-08-039.57:615.281.9

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ЭНДОМЕТРИТА НА ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

Черникова Л.Ю., Белоусов М.В.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

РЕЗЮМЕ

В ретроспективном исследовании проведен фармакоэпидемиологический и фармакоэкономический анализ лекарственной терапии эндометрита в специализированных лечебно-профилактических учреждениях города Томска в период 2013–2014 гг.

Оценена интенсивность назначения антибактериальных препаратов терапии эндометрита с помощью методологии ВОЗ ATC/DDD, рассчитаны показатели интенсивности потребления препаратов на курс лечения на одну пациентку. Более 70% установленных суточных доз приходилось на бета-лактамные и макролидные антибиотики. Для наиболее распространенных вариантов антибактериальной терапии данной нозологии установлены показатели клинической эффективности. Произведен расчет стоимости схем антибактериальной терапии, который показал, что стоимость лечения максимальна при сочетанной терапии цефтриаксоном и кларитромицином (4902 руб.); далее по убывающей следуют: амоксициллин/клавулановая кислота и рокситромицин (4658 руб.); бензилпенициллин и гентамицин (4231 руб.). Рассчитана экономическая эффективность антибактериальных схем лечения эндометрита методом «затраты – эффективность». Затраты на пациентку, достигшую ремиссии, составили при сочетанной терапии амоксициллином/клавулановой кислотой и рокситромицином 5416 руб., при терапии цефтриаксоном и кларитромицином – 6052 руб., при терапии бензилпенициллином и гентамицином – 14103 руб.

Результаты фармакоэкономической оценки показали, что наименее приемлемой схемой антибактериальной терапии эндометрита в условиях стационара является комбинация бензилпенициллина и гентамицина. Для антибактериальной терапии эндометрита могут быть рекомендованы комбинации амоксициллин/клавулановая кислота и рокситромицин и цефтриаксон + кларитромицин, для которых не было выявлено статистически значимых различий в клинической эффективности и стоимости антибактериальной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эндометрит, антибактериальная терапия, затраты.

Введение

Во многих странах анализ лекарственной терапии при различных инфекциях, в том числе и при инфекциях акушерско-гинекологического профиля является устоявшейся практикой. К инфекционной группе гинекологических заболеваний, встречающихся у женщин репродуктивного возраста, относится нозологическая форма воспалительных заболеваний органов малого таза, эндометрит. По данным зарубежных исследований, 17% пациенток с данным диагнозом нуждаются в стационарном лечении. Частота возникновения острого эндометрита не имеет тенденцию к снижению, а данный вид нозологии является одной из причин развития хронической формы заболевания, что впоследствии приводит к невынашиванию беременности и бесплодию [1, 2].

Особое место в стационарном лечении пациенток с эндометритом отводится антибактериальным препаратам. Оптимизации их использования при оказании гинекологической помощи способствует проведение фармакоэпидемиологической и фармакоэкономической оценки реальной клинической практики и сопоставление результатов такой оценки с существующими клиническими рекомендациями. Подобные методы анализа позволяют не только определить тенденции использования лекарственных препаратов, но и выявить существующие на уровне отдельных лечебно-профилактических учреждений проблемы, связанные с неэффективным применением лекарственных средств, и разработать пути их решения [3–5].

✉ ***Черникова Лариса Юрьевна,*** тел. 8-913-800-6909;
e-mail: lachernik@rambler.ru

Цель исследования – изучить состояние антибактериальной терапии у пациенток с эндометритом для формирования рациональных, с точки зрения фармакоэкономики, схем лечения.

Для определения путей повышения фармакоэкономической эффективности лечебного процесса были поставлены следующие задачи:

1) определение номенклатуры антибактериальных препаратов, использовавшихся для терапии эндометрита;

2) количественная оценка назначений антибактериальных препаратов;

3) оценка затрат на лекарственную терапию в денежном выражении;

4) определение клинической эффективности лекарственной терапии;

5) оценка эффективности затрат на схемы лечения эндометрита;

6) выбор оптимальной схемы терапии эндометрита.

Материал и методы

Объектом исследования явилась первичная медицинская документация специализированных гинекологических отделений г. Томска. Проведен ретроспективный анализ 320 историй болезни пациенток с диагнозом «острый эндометрит» и «подострый эндометрит» за период 2013–2014 гг.

Для количественной оценки потребления лекарственных средств при лечении эндометрита использовалась методология Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ATC/DDD, включающая в себя классификационную систему ATC (Anatomic Therapeutic Chemical Classification System) и специально созданную единицу измерения DDD (Defined Daily Dose – установленная суточная доза). По определению ВОЗ, DDD представляет собой среднюю поддерживающую дозу лекарственного средства при использовании его по основному показанию у взрослых. Источником информации об ATC-кодах и значениях DDD являлся Центр ВОЗ по методологии лекарственной статистики [6]. Показатель DDDs рассчитывался на 1 пациентку. Расчет производился по формуле

$$\mathrm{DDDs} = \left(\sum_{i=0}^{n} \frac{Q}{\mathrm{DDD}} \cdot \text{дни приема} \right) \Big/ N,$$

где DDDs – интенсивность потребления препарата на курс лечения при эндометрите на одну пациентку; Q – суточная доза препарата по назначению; DDD – установленная суточная доза препарата; N – число пациенток, получавших препарат.

Для сравнения альтернативных вариантов антибактериальной терапии эндометрита использовался метод фармакоэкономического анализа – «затраты/эффективность» [8].

Расчет коэффициента «затраты/эффективность» для антибактериальных схем лечения эндометрита вычислялся по формуле

$$K_{з/э} = \frac{\mathrm{DC}}{\mathrm{Ef}},$$

где $K_{з/э}$ – коэффициент «затраты – эффективность»; DC – прямые затраты; Ef – эффективность лечения.

Для расчета прямых медицинских затрат использовались тарифы Фонда обязательного медицинского страхования г. Томска на стационарное лечение [7]. Данные о стоимости лекарственных препаратов были взяты из прайс-листа регионального дистрибьютора «Протек» (31.12.2014 г.).

Расчет клинической эффективности схем фармакотерапии производился по формуле

$$\mathrm{Ef} = \frac{Ч_{в}}{Ч_{об}},$$

где Ef – эффективность схемы фармакотерапии; $Ч_{в}$ – число пациентов, у которых наблюдалась ремиссия после назначения схемы лечения; $Ч_{об}$ – общее число больных, получавших определенную схему фармакотерапии.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 for Windows. Количественные переменные представлены в виде медианы *Me* и межквартильного размаха (Q_1; Q_3). Для ряда количественных переменных применялись тест Краскела–Валлиса и метод парного сравнения по критерию Манна–Уитни с поправкой Бонферрони, для качественных переменных – точный критерий Фишера.

Результаты и обсуждение

В результате анализа врачебных назначений установлено, что для лечения эндометрита применялись 45 лекарственных препаратов из семи фармакотерапевтических групп, при этом 11 препаратов использовались для лечения осложнений и сопутствующих заболеваний. Среди всех фармакотерапевтических групп наибольший удельный вес (47,3%) составили противомикробные препараты. Далее в порядке убывания следуют: седативные средства (15,2%), диуретические средства (11,5%), спазмолитические средства (11,3%), анальгетики (5,4%), витаминные средства (5,2%), транквилизаторы (4,1%).

Для основных антибактериальных препаратов, рекомендуемых в терапии эндометрита, проведен анализ доз и длительности курсов терапии. Количественная оценка объемов потребления антибактериальных средств представлена в табл. 1.

Таблица 1

Интенсивность назначения антибактериальных препаратов при эндометрите

Торговое наименование препарата	Международное непатентованное наименование препарата	АТС-код	DDD, г	DDDs	Доля антибактериального препарата от общего числа DDDs, %
Эритромицин	Эритромицин	J01FA01	2,00	0,78	1,9
Бензилпенициллина натриевая соль	Бензилпенициллин	J01CE01	3,60	0,82	2,0
Гентамицина сульфат	Гентамицин	J01GB03	0,24	4,83	11,9
Амоксиклав	Амоксициллин/ клавулановая кислота	J01CR02	3,00	5,11	12,5
Ампициллина натриевая соль	Ампициллин	J01CA01	2,00	5,19	12,7
Фромилид	Кларитромицин	J01FA09	0,50	5,62	13,8
Лендацин	Цефтриаксон	J01DD04	2,00	5,69	14,0
Доксициклина гидрохлорид	Доксициклин	J01AA02	0,20*	6,09	14,9
Рокситромицин	Рокситромицин	J01FA06	0,30	6,61	16,2

* Доксициклин не имеет международного DDD, за DDD принята среднесуточная доза лекарственного препарата согласно инструкции по применению.

Расчет объема потребления антибактериальных препаратов (табл. 1) показал, что в назначениях на одну пациентку с эндометритом доминировал рокситромицин 6,61 DDDs, далее по уменьшению располагались: доксициклин 6,09 DDDs, цефтриаксон 5,69 DDDs, кларитромицин 5,62 DDDs, ампициллин 5,19 DDDs, амоксициллин/клавулановая кислота 5,11 DDDs, гентамицин 4,83 DDDs, бензилпенициллин 0,82 DDDs, эритромицин 0,78 DDDs.

Максимальная доля установленных суточных доз (41,3%) приходилась на бета-лактамные антибиотики, 31,9% от общего числа установленных суточных доз – на макролидные антибиотики, 14,9% – на тетрациклины, 11,9% – на аминогликозиды, назначаемые в комбинации с бета-лактамами. Важно отметить, что ингибиторозащищенные пенициллины рассматриваются в качестве препаратов первой линии при лечении нозологических форм воспалительных заболеваний органов малого таза [9].

Дальнейший анализ структуры назначений противомикробных препаратов показал, что в 92,5% случаев терапии эндометрита применялось комбинированное лечение. При лечении данной патологии наиболее часто назначали следующие комбинации антибактериальных препаратов: бензилпенициллин и гентамицин (38,3%); амоксициллин/клавулановая кислота и рокситромицин (27,2%), цефтриаксон и кларитромицин (20,4%). Другие варианты комбинированной терапии составили в сумме 14,1%.

Для наиболее часто используемых вариантов комбинированной антибактериальной терапии эндометрита были рассчитана стоимость схем лечения, показатели которой представлены в табл. 2.

Рассматриваемые выше схемы различались по продолжительности антибактериальной терапии. Методом парного сравнения антибактериальных схем с использованием теста Манна–Уитни по критерию «длительность антибактериальной терапии» обнаружено статистически значимое различие между схемами № 1 и 2 ($p = 0,020$) и схемами № 1 и 3 ($p = 0,034$). Для схем № 2 и 3 различия не были статистически значимы.

Расчет стоимости антибактериальной терапии для каждого из трех режимов лечения показал, что максимальной стоимостью характеризовалась схема № 2 (цефтриаксон и кларитромицин) – 4902 (4086; 4902) руб., стоимость лечения по схеме № 1 (амоксициллин/клавулановая кислота и рокситромицин) составила 4658 (4658; 5372) руб., по схеме № 3 (бензилпенициллин и гентамицин) – 4231 (3466; 4491) руб. Сравнение между собой схем № 1 и 2 и схем № 2 и 3 показало отсутствие статистически значимых различий в стоимости фармакотерапии, в то время как различия между схемами № 1 и 3 были статистически значимы ($p = 0,048$).

Рассматривать антибактериальные схемы лечения эндометрита с точки зрения экономической целесообразности можно после отбора препаратов с высокой эффективностью [8]. В данном исследовании оценка клинической эффективности схем антибактериальной терапии проводилась по доле больных с эндометритом, достигших ремиссии. Показатели эффективности анализируемых схем лечения эндометрита представлены в табл. 3.

Клиническая эффективность схем лечения препаратами антибактериального действия представлена следующим образом: максимальный клинический результат был установлен при применении схемы лечения № 1 (амоксициллин/клавулановая кислота и рокситромицин), – ремиссия была достигнута в 86% случаев.

Таблица 2

Стоимость схем лечения антибактериальными препаратами при эндометрите в условиях стационара

Антибактериальная терапия						Инструментарий и манипуляции		Стационарное лечение		Общая стоимость схемы в стационаре в расчете на одного больного на курс лечения, руб.
Наименование препарата	Форма выпуска	Разовая доза	Длительность назначения, дни	Количество, штук	Стоимость препаратов на одного больного на курс, руб.	Число манипуляций	Стоимость манипуляций на одного больного на курс, руб.	Стоимость 1 койко-дня, руб.	Стоимость стационарного лечения на одного больного на курс, руб.	
Схема № 1										
Амоксициллин/клаву-лановая кислота	Флакон	1,2 г	8* (8; 9)	15 (15; 18)	809 (809; 969)	15 (15; 18)	750,0 (750; 900)	310,0	2480 (2480; 2790)	4658 (4658; 5372)
Рокситромицин	Таблетка	0,15 г		16 (16; 18)	394 (394; 443)					
Растворитель для приготовления лекарственных форм (для инъекций)	Ампула	20 мл		15 (15; 18)	225 (225; 270)					
Итого стоимость препаратов, руб.			1428 (1428; 1682)							
Схема № 2										
Цефтриаксон	Флакон	2,0 г	6 (5, 6)	6 (5; 6)	2419 (2016; 2419)	6 (5; 6)	300 (250; 300)	310,0	1860 (1550; 1860)	4902 (4086; 4902)
Кларитромицин	Таблетка	0,5 г		12 (10; 12)	233 (194; 233)					
Растворитель для приготовления лекарственных форм (для инъекций)	Ампула	20 мл		6 (5; 6)	90 (75; 90)					
Итого стоимость препаратов, руб.			2742 (2285; 2742)							
Схема № 3										
Бензилпенициллин	Флакон	1000000 ЕД	7 (5; 7)	36 (29; 36)	219 (176; 219)	49 (44; 57)	1470 (1320; 1710)	310,0	2170 (1705; 2170)	4231 (3466; 4491)
Гентамицин	Ампула	1 мл		18 (15; 21)	58 (49; 68)					
Растворитель для приготовления лекарственных форм (для инъекций)	Ампула	10 мл		36 (29; 36)	314 (216; 324)					
Итого стоимость препаратов, руб.			591 (441; 611)							

* $p < 0,05$ – уровень статистической значимости различий между значениями в 1-й и 2-й и 1-й и 3-й группах.

Таблица 3

Показатели эффективности схем лечения эндометрита препаратами специфической терапии

Показатель	Схема лечения		
	Амоксициллин/ клавулановая кислота и рокситромицин (схема № 1)	Цефтриаксон и кларитромицин (схема № 2)	Бензилпенициллин и гентамицин (схема № 3)
Клиническая эффективность, %	86	81	30*
Границы 95%-го доверительного интервала	[73; 98]	[71; 92]	[24; 36]

* $p < 0,05$ – уровень статистической значимости различий между показателями при схеме № 3 и в сравнении со схемами № 1 и 2.

Клиническая эффективность схемы № 2 (цефтриаксон и кларитромицин) была несколько ниже и составила 81%, однако эти различия не были статистически значимы. Обращает на себя внимание тот факт, что клиническая эффективность наиболее широко применявшейся схемы № 3 (бензилпенициллин и гентамицин) была минимальной, составив 30%. Выявленные различия клинической эффективности схемы № 3 по сравнению с другими схемами были статистически значимы ($p = 0,025$).

С целью определения экономической эффективности антибактериального лечения эндометрита для ана-

лизируемых схем были рассчитаны коэффициенты «затраты – эффективность», представленные в табл. 4.

Таблица 4

Экономическая эффективность затрат на схему лечения эндометрита

Показатель	Схема лечения		
	Амоксициллин/клавуланова я кислота и рокситромицин (схема № 1)	Цефтриаксон и кларитромицин (схема № 2)	Бензилпенициллин и гентамицин (схема № 3)
Затраты, руб. на одну пациентку, достигшую ремиссии	5416	6052	14103

Расчет коэффициента «затраты – эффективность» показал, что для схемы № 3 характерны наибольшие затраты на достижение клинического результата (14103 руб. на пациентку, достигшую ремиссии). Экономическая эффективность схем № 1 и 2 существенно не различалась между собой и превосходила схему № 3 в 2,6 и 2,3 раза соответственно. Таким образом, с позиции анализа «затраты – эффективность» схемы № 1 и 2 являются основными вариантами для лечения пациенток с эндометритом в условиях стационара.

Заключение

Проведенный фармакоэпидемиологический и фармакоэкономический анализ антибактериальной терапии у пациенток с эндометритом на базе специализированных гинекологических отделений г. Томска позволил оценить структуру назначения антибактериальных препаратов при эндометрите и показал, что предпочтительными вариантами антибактериальной терапии эндометрита в условиях стационара являются комбинация амоксициллина/клавулановой кислоты с рокситромицином и комбинация цефтриаксона с кларитромицином.

Литература

1. *Довгань Е.В., Рафальский В.В.* Применение антибактериальных препаратов в акушерско-гинекологической практике в Российской Федерации: бренды vs генерики // Биомедицина. 2010. Т. 1, № 4 С. 82–87.
2. *Pitt C., Sanchez-Ramos L., Kaunitz A.M.* Adjunctive intravaginal metronidazole for the prevention of postcesarean endometritis: a randomized controlled trial // Obstetrics and Gynecology. 2001. № 98. P. 745–750.
3. *Каракулова Е.В., Лоскутова Е.Е., Ушкалова Е.А.* Менеджмент лекарственной помощи – современная парадигма фармацевтической практики // Бюл. сиб. медицины. 2012. Т. 11, № 6. С. 119–125.
4. *Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Куликов А.Ю.* Фармакоэкономика для организаторов здравоохранения. Алгоритм принятия решений на основе фармакоэкономической оценки // Фармакоэкономика. 2014. № 1. С. 5–12.
5. *Якушева Е.Н.* Оптимизация отбора лекарственных средств в формулярные перечни на основе гармонизации нормативных документов, клинико-фармакологического и фармакоэкономического анализа: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. С. 3.
6. *WHO* Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. URL:_http://www.whocc.no/atcddd (дата обращения 30.11.2014).
7. *Постановление* администрации Томской области от 25 декабря 2013 № 572 «Об утверждении областной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам Российской Федерации медицинской помощи на территории Томской области на 2014 год».
8. *Рудакова А.В., Хвещук П.Ф.* Современная фармакотерапия: доказательство эффективности. СПб.: ВМедА, 2002. 256 с.
9. *Рафальский В.В., Довгань Е.В., Иванян А.Н., Савраицкий А.Н.* Практика применения антимикробных препаратов у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза в Российской Федерации // Акушерство и гинекология. 2011. № 5. С. 88–93.
10. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М.: Медиа Сфера, 2006. 312 с.

Поступила в редакцию 21.09.2015 г.

Утверждена к печати 13.11.2015 г.

Черникова Лариса Юрьевна (✉) – преподаватель кафедры фармации ФПК и ППС СибГМУ (г. Томск).

Белоусов Михаил Валерьевич – д-р фарм. наук, профессор, зав. кафедрой фармации ФПК и ППС СибГМУ (г. Томск).

✉ **Черникова Лариса Юрьевна**, тел. 8-913-800-6909; e-mail: lachernik@rambler.ru

PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL AND PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF TREATMENT OF ENDOMETRIT IN-HOSPITAL

Chernikova L.Yu., Belousov M.V.

Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Pharmacoepidemiological and pharmacoeconomical analysis of endometrit drug therapy at special treatment-and-prophylactic institutions of the city of Tomsk.

Estimate the intensity of the appointment of antibacterial drugs endometrit therapy using the methodology of the WHO ATC/DDD, calculated indicators of the intensity of the consumption of drugs in the course of treatment per patient. It was shown that 70% of the established daily dose had to beta-lactam antibiotics and macrolide. For the most common options for antibiotic therapy established nosology of the indicators of clinical efficacy. The calculation of the cost of the schemes of antibiotic therapy, which showed that the cost of treatment is maximal during therapy with ceftriaxone + clarithromycin (4902 RUR); further descending follow: amoxicillin / clavulanic acid + roxithromycin (4658 RUR); benzylpenicillin and gentamicin (4231 RUR). Economic efficiency of antibacterial treatments endometritis a "cost – effectiveness". The cost of the patient, achieved remission, made during therapy with amoxicillin/clavulanic acid and roxithromycin (5416 RUR), During therapy with ceftriaxone and clarithromycin (6052 RUR), the treatment of benzylpenicillin and gentamicin (14420 RUR).

Pharmacoeconomic evaluation results showed that the least acceptable scheme of antibacterial therapy of endometrit in the hospital is the combination of benzyl penicillin and gentamicin. The antibiotic therapy for endometrit may be recommended by a combination of amoxicillin / clavulanic acid and roxithromycin and clarithromycin and ceftriaxone, for which there was no statistically significant differences in clinical efficacy and cost of antibiotic therapy.

KEY WORDS: endometrit, antibacterial therapy, costs.

***Bulletin of Siberian Medicine*, 2015, vol. 14, no. 6, pp. 81–86**

References

1. Dovgan Ye.V., Rafalsky V.V. Primenenie antibakterialnyh preparatov v akushersko ginekologicheskoy praktike v Rosiyskoy Federacii: brendy vs generiki [The use of antimicrobials in obstetric practice in Russian Federation: brands vs generics]. *Biomedicina – Biomedical*, 2010, vol. 1, no. 4, pp. 82–87 (in Russian).
2. Pitt C., Sanchez-Ramos L., Kaunitz A.M. Adjunctive intravaginal metronidazole for the prevention of postcesarean endometritis: a randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology*, 2001, no. 98, pp. 745–750.
3. Karakulova Ye.V., Loskutova Ye.Ye., Ushkalova Ye.A. Menedzhment lekarstvennoy pomochi-covremennaya paradigma farmacevticheskoy praktiki [Medicines management – modern paradigm for fharmacy practice]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*, 2012, vol. 11, no. 6, pp. 119–125 (in Russian).
4. Yagudina R.I., Serpik V.G., Kulikov A.Yu. Farmakoehkonomika dlya organizatorov zdravoohraneniya Algoritm prinyatiya reshenij na osnove farmakoehkonomicheskoj ocenki [Pharmacoeconomics for policy-makers. Algorithm-based decision pharmacoeconomic evaluation]. *Farmakoekonomika – Pharmacoeconomics*, 2014, no. 1, pp. 5–12 (in Russian).
5. Yakusheva Ye.N. Optimizatiya otbora lekarstvennyh sredstv v formulyarnye perechni na osnove garmonizatii norvativnyh dokumentov, kliniko-farmakologicheckogo i farmakoekonomicheskogo analiza. Avtoref. dis. dokt. med. nauk [Optimization of selection of drugs in the formulary lists based on harmonization of regulations, clinical and pharmacological and pharmaco-economic analysis. Author. dis. MD.]. Moscow, 2009. P. 3 (in Russian).
6. *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*. URL: http:// www.whocc.no/ atc ddd (accessed 30. November 2014).
7. Postanovlenie administracii Tomskoy oblasti ot 25 dekabrya 2013 no. 572 "Ob utverzhdenii oblastnoy programmy gosudarstvennyh garantiy besplatnogo okazaniya grazhdanam Rossijskoy Federacii medicinskoy pomoshchi na territorii Tomskoy oblasti na 2014 god" [Resolution the administration of the Tomsk region on 25 December 2013 no. 572 "On approval of the regional program of state guarantees of free provision citizens of the Russian Federation medical care in the Tomsk region in 2014."] (in Russian).
8. Rudakova A.V., Hveshchuk P.F. *Sovremennaya farmakoterapiya dokazatelstvo ehffektivnosti* [Modern pharmacotherapy: proof of efficacy]. St. Petersburg, VMedA Publ., 2002. 256 p. (in Russian).
9. Rafalsky V.V., Dovgan Ye.V., Ivanyan A.N., Sawicky A.N. Praktika primeneniya antimikrobnyh preparatov u zhenchin c vocpalitelnymi zabolevaniajmi organov malogo taza v Rossiyskoy Federacii [The practice of using antimicrobial agents in women with inflammatory diseases of the pelvic organs in the Russian Federation]. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, 2011, no. 5, pp. 88–93 (in Russian).
10. Rebrova O.Yu. Statisticheskiy analiz medicinskih dannyh Primenenie paketa prikladnyh programm Statistica [Statistical analysis of medical data. The use of the application package STATISTICA]. Moscow, Media Sfera Publ., 2006. 312 p. (in Russian).

Chernikova Larisa Yu. (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation. e-mail: lachernik@rambler.ru

Belousov Mikhail V., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Chernikova Larisa Yu.**, Ph. +7-913-800-6909; e-mail: lachernik@rambler.ru

УДК 616.345:616.351]-006:575.117.2:577.17

ЭКСПРЕССИЯ ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА 6 ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ: СВЯЗЬ С РЕЦЕПТОРОМ ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА, АДИПОНЕКТИНОМ И ЕГО РЕЦЕПТОРАМИ

Юнусова Н.В.[1, 2], Спирина Л.В.[1, 2], Афанасьев С.Г.[1], Кондакова И.В.[1]

[1] *Томский НИИ онкологии, г. Томск*
[2] *Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск*

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – изучить экспрессию белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста 6 (IGFBP-6), в ткани колоректального рака и проанализировать взаимосвязи с основными клинико-морфологическими параметрами, уровнем рецептора инсулиноподобного фактора роста (IGF-IR), уровнем адипонектина и его рецепторов (AdipoR1, AdipoR2).

Материал и методы. В исследование были включены 31 пациент с колоректальным раком и распространенностью опухолевого процесса $T_{2-4}N_{0-2}M_0$. Экспрессия IGFBP-6 анализировалась методом Вестерн блоттинг. Сывороточный уровень адипонектина, экспрессия AdipoR1, AdipoR2 в опухолевой ткани была оценена с помощью ELISA, экспрессию IGF-RI – методом проточной цитофлуориметрии.

Результаты. Обнаружена зависимость экспрессии IGFBP-6, а также AdipoR1, AdipoR2 от опухолевой инвазии и наличия лимфогенного метастазирования. У больных колоректальным раком не выявлена взаимосвязь экспрессии IGFBP-6, уровня сывороточного адипонектина, экспрессии рецепторов адипонектина AdipoR1, AdipoR2 с метаболическим синдромом.

Заключение. Положительные корреляционные взаимосвязи между экспрессией IGFBP-6 и уровнем рецептора адипонектина AdipoR1, экспрессией IGFBP-6 и AdipoR2, а также между экспрессией IGF-IR и AdipoR1 свидетельствуют о перекресте IGF-IR-опосредованного и адипонектин-опосредованных сигнальных путей в колоректальных карциномах.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: IGFBP-6, IGF-IR, адипонектин, рецепторы адипонектина, колоректальный рак.

Введение

Колоректальный рак занимает ведущее место в структуре онкологической патологии и характеризуется чрезвычайно высокими темпами прироста заболеваемости за последние 10 лет (до 29,96%) у лиц обоего пола. Несмотря на определенные достижения в хирургическом и комплексном лечении, а также применение таргетных препаратов при данной локализации рак ободочной кишки и рак прямой кишки в структуре смертности от злокачественных новообразований занимают в России 5–6-е место у мужчин и 3–4-е – у женщин) [2].

Выявление различных молекулярных механизмов опухолевой прогрессии является одним из перспективных подходов для улучшения прогноза при колоректальном раке. Известно, что большое количество клеточных процессов и молекулярных механизмов вовлечено в развитие рака. Среди наиболее важных механизмов обсуждается система инсулиноподобных факторов роста (ИФР-система), включающая инсулиноподобные факторы роста (IGF-I, IGF-II), шесть белков, связывающих инсулиноподобные факторы роста (IGFBPs), и тирозинкиназный рецептор IGF-IR [1, 10]. Известно, что IGF-I и IGF-II стимулируют пролиферацию, клеточную подвижность, дифференциацию и выживаемость во многих типах опухолевых клеток. Обсуждается роль белков системы IGFs в таких сложных процессах как опухолевая инвазия и метастазирование [5, 16]. Для ряда злокачественных опухолей IGF-II действует как аутокринный фактор роста. Повышенная экспрессия IGF-II по сравнению с нетрансформированной тканью выявлена во многих солидных опухолях, экспрессия IGF-II выявлялась чаще во многих злокачественных новообразованиях,

✉ *Юнусова Наталья Валерьевна,* тел.: 8 (3822) 51-45-98, 8-923-423-9879; e-mail: BochkarevaNV@oncology.tomsk.ru

чем IGF-I, и уровень экспрессии IGF-II был значительно выше [5, 14, 18]. В настоящее время IGFBP-6 позиционируется как уникальный среди других IGFBPs белок, имеющий в 20–100 раз более высокую аффинность к IGF-II, чем к IGF-I. Кроме того, у этого белка выявлены IGFs-независимые эффекты, такие как ингибирование неоангиогенеза и активация клеточной миграции [8, 12]. На экспериментальной модели колоректального рака было показано, что сниженная продукция IGFBP-6 ассоциировалась с активацией клеточной пролиферации [11].

Возникновение и прогрессирование рака ободочной кишки часто происходит на фоне метаболического синдрома (МС) [3, 4, 23]. Имеются литературные данные, позволяющие полагать, что влияние МС на опухолевые клетки опосредуется через гормоны жировой ткани (адипонектин, лептин, резистин) и их рецепторы, что обуславливает напрямую или посредством влияния на экспрессию или активацию ростовых и транскрипционных факторов активацию множества сигнальных путей, ответственных за процессы пролиферации, апоптоза, неоангиогенеза, клеточную подвижность, формирование инвазивного потенциала [13, 15, 19]. В данном аспекте перспективным является изучение взаимосвязей между экспрессией белков, связывающих ростовые факторы, и в частности IGFBP-6, с гормонами жировой ткани и их рецепторами.

Существуют определенные данные о перекресте IGF-IR-опосредованного и адипонектин-опосредованных сигнальных путей при раке молочной железы, причем эти пути различны в эстроген-позитивных и эстроген-негативных опухолях [13]. Однако в отношении колоректального рака такие сведения отсутствуют. Снижение сывороточного уровня важнейшего гормона жировой ткани адипонектина часто связаны с высоким риском развития колоректального рака [7]. Показано, что ассоциированное с ожирением снижение уровня адипонектина в сыворотке крови ведет к снижению уровня рецепторов адипонектина (AdipoR1 и AdipoR2), снижению чувствительности к адипонектину, и в конечном счете – к инсулинорезистентности и сахарному диабету 2-го типа [17, 23]. На модели колоректального рака было показано, что лептин индуцирует экспрессию IGF-I и IGFBP-6, в то время как экспрессия других IGFBPs ингибировалась лептином [9]. Наряду с некоторыми внутриклеточными мишенями-белками (субстрат инсулиного рецептора IRS-1, адапторный протеин (APPL-1) [13] исследование внеклеточных IGFBPs, в том числе IGFBP-6, может быть достаточно перспективно в плане выявления возможных взаимосвязей адипокин-опосредованных и IGF-IR-опосредованных сигнальных путей, вовлеченных в важнейшие процессы канцерогенеза.

Цель исследования – изучить экспрессию IGFBP-6 в ткани колоректального рака во взаимосвязи с клинико-морфологическими параметрами, а также с внутриопухолевой экспрессией IGF-IR, уровнем сывороточного адипонектина и его рецепторами.

Материал и методы

В исследование был включен 31 пациент (15 мужчин и 16 женщин) с колоректальным раком с распространенностью опухолевого процесса $T_{2-4}N_{0-2}M_0$ (табл. 1). Все больные получали лечение в 2013–2015 гг. в торакоабдоминальном отделении Томского НИИ онкологии. Из исследования были исключены больные с первично-множественными опухолями. Больным колоректальным раком на первом этапе проводили радикальное хирургическое вмешательство с периколярной лимфодисекцией, далее больным с метастатическим поражением лимфатических узлов (N_{1-2}) назначалась стандартная адьювантная химиотерапия. Основные клинико-морфологические параметры больных представлены в табл. 1. Распределение больных по распространенности опухолевого процесса, согласно классификации TNM (ВОЗ, 2009): $T_2N_0M_0$ – 9; $T_3N_0M_0$ – 4; $T_{4a}N_0M_0$ – 6; $T_2N_1M_0$ – 3; $T_3N_1M_0$ – 3; $T_{4a}N_1M_0$ – 3; $T_4N_2M_0$ – 3. Без лимфогенных метастазов (No) было 19 больных, с лимфогенными метастазами (N_{1-2}) – 12 больных.

Таблица 1

Половозрастная характеристика и основные клинико-морфологические параметры больных колоректальным раком

Показатель	$M \pm m$, абс. (%)
Средний возраст, лет	59,9 ± 1,89
Распределение по полу:	
мужчины	15 (48)
женщины	16 (52)
Локализация опухолевого процесса:	
ободочная кишка	20 (64)
ректосигмоидное сочленение и верхнеампулярный отдел прямой кишки	11 (36)
Степень дифференцировки опухоли:	
G1	4 (12,9)
G2	24 (77,4)
G3	3 (9,7)

В зависимости от наличия метаболических нарушений больные были разделены на две подгруппы: с МС и без МС. Критериями включения в группу с МС с учетом рекомендаций International Diabetes Federation (2005) являлся абдоминальный тип ожирения (окружность талии более 94 см у мужчин и более 80 см – у женщин – для представителей европеоидной расы) в сочетании, как минимум, с двумя из 4 дополнительных критериев: повышение уровня триглицеридов более 1,7 ммоль/л или проводимое ранее лечение дислипидемии; снижение уровня липопротеидов высокой

плотности (ЛПВП) менее 1,03 ммоль/л для мужчин и 1,29 ммоль/л – для женщин; повышение артериального давления (систолического более 130 мм рт. ст., или диастолического более 85 мм рт. ст., или проводимая терапия артериальной гипертензии); повышение уровня глюкозы крови натощак более 5,6 ммоль/л или нарушение толерантности к глюкозе, или выявленный сахарный диабет 2-го типа [1, 3].

Исследование антропометрических показателей включало: измерение роста, массы тела, окружности талии и бедер. Оценка степени ожирения проводилась на основании расчета индекса массы тела по стандартной формуле. Оценка состояния углеводного и липидного обмена включала определение уровня глюкозы глюкозооксидазным методом, общего холестерина, ЛПВП и триглицеридов с использованием реактивов фирмы Human (Германия) и ThermoScientific (Финляндия).

Уровень экспрессии IGFBP-6 в ткани рака и прилежащей нормальной ткани оценен с помощью метода Вестерн блоттинг с использованием коммерческих антител (Abcam, Великобритания) со стандартизацией результатов относительно содержания белка и экспрессии бета-актина (Santa Cruz, США). Анализ уровня экспрессии IGF-IR проводился методом проточной цитометрии на цитофлюориметре FACS Canto II (Becton Dickinson (BD), США). Хирургически удаленные образцы опухолей были дезинтегрированы. Суспензия клеток была получена на дезагрегирующем устройстве Medimachine (BD, США) по стандартной методике. Аликвоты подготовленных суспензий были проинкубированы с соответствующими первичными конъюгированными антителами (anti-CD221 (IGF-IR) PE и anti-cytokeratin 18 FITC (BD, Santa Cruze, США). Оценка результатов проводилась с помощью программы FACS Diva 6.1, результаты представлены как процент цитокератин 20-позитивных клеток, экспрессирующий IGF-IR. Исследование уровня сывороточного адипонектина, а также его рецепторов AdipoR1 и AdipoR2 выполнялось методом ELISA с использованием наборов Human Total Adiponectin (R&D, США), Human AdipoR1 и Human AdipoR2 (Cusabio, Китай). Определение уровня AdipoR1 и AdipoR2 проводилось в осветленных гомогенатах опухолей по ранее описанной методике [6]. Белок в гомогенатах определялся по Лоури.

Статистическую обработку результатов выполняли при помощи пакета программ Statistica 10.0. Все количественные данные представлены в таблицах в виде $M \pm m$ или Me (25%–75%), где M – среднее выборочное; m – ошибка среднего; Me – медиана выборки; (25%–75%) – квартили. Статистическую значимость различий проверяли при помощи U-критерия Вилкоксона–Манна–Уитни (в случае независимых совокупностей). Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Корреляционный анализ данных выполнен с расчетом коэффициентов корреляции Спирмена R, анализировались только значимые корреляционные связи ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Уровень экспрессии IGFBP-6 во взаимосвязи с основными клинико-морфологическоми параметрами представлен в табл. 2.

При определении IGFBP-6 на представленной в табл. 2 выборке видно, что экспрессия IGFBP-6 существенно колебалась в колоректальных карциномах. В большинстве случаев уровень IGFBP-6 в опухоли был выше, чем в нетрансформированной прилежащей ткани, однако в части опухолей он оказался ниже, чем в нетрансформированной ткани (табл. 2). На примере карцином желудка ранее было показано, что в 68% случаев экспрессия IGFBP-6, оцененная с помощью метода Вестерн блоттинг, была ниже, чем в нетрансформированной ткани [4]. По-видимому, необходим больший объем выборки для определения тренда в экспрессии IGFBP-6 в колоректальных карциномах. На данной выборке нами обнаружена связь экспрессии IGFBP-6 в колоректальных карциномах с поражением лимфатических узлов. При наличии лимфогенных метастазов уровень белка в опухоли снижался.

Таблица 2

Экспрессия IGFBP-6 в опухолевой ткани по отношению к нетрансформированной ткани, % (Me (25%–75%))

Показатель	IGFBP-6
Наличие МС (n = 15)	139 (67–310)
Отсутствие МС (n = 16)	103 (47–144)
Размер опухоли (опухолевая инвазия):	
T_2 (n = 12)	109 (63–141)
$T_3 + T_4$ (n = 19)	160,0 (47,5–299,0)
Вовлеченность лимфатических узлов:	
N_0 (n = 19)	141 (66–305)
N_{1-2} (n = 12)	63 (27–134)
	$p < 0,05$

Примечание. За 100% был взят уровень экспрессии в прилежащей нетрансформированной ткани.

Средний уровень экспрессии IGF-IR в ткани колоректального рака составил 73,8 (69,01–79,0) % статистически значимые различия в экспрессии данного белка в опухолевой ткани больных с МС и без МС отсутствовали, однако у больных с МС отмечалась тенденция к повышению экспрессии рецептора (табл. 3).

Таблица 3

Содержание цитокератин 20-позитивных клеток, экспрессирующих IGF-RI, в ткани колоректального рака, % от всех цитокератин-позитивных клеток (Me (25–75%))

С метаболическим синдромом	Без метаболического синдрома
75,8 (71,0–87,0)	67,0 (59,5–79,0)

Уровень сывороточного адипонектина и внутриопухолевая экспрессия его рецепторов AdipoR1 и AdipoR2 представлены в табл. 4.

Уровень рецепторов адипонектина AdipoR1 и AdipoR2 не зависел от МС, однако существенно зависел от наличия лимфогенных метастазов, а AdipoR1 – и от размера опухоли. Уровень обоих видов рецепторов снижался в ткани рака при наличии лимфогенных метастазов, уровень AdipoR1 снижался при увеличении размера опухоли. В отношении адипонектина и его рецепторов при колоректальном раке получены противоречивые данные, с одной стороны, о снижении сывороточного уровня адипонектина и, с другой стороны, повышении экспрессии как гена, так и самого протеина AdipoR1 в малигнизированной ткани по сравнению с нетрансформированной тканью [20–22]. Данные об экспрессии адипонектина и его рецепторов во взаимосвязи с опухолевой инвазией и лимфогенным метастазированием отсутствуют.

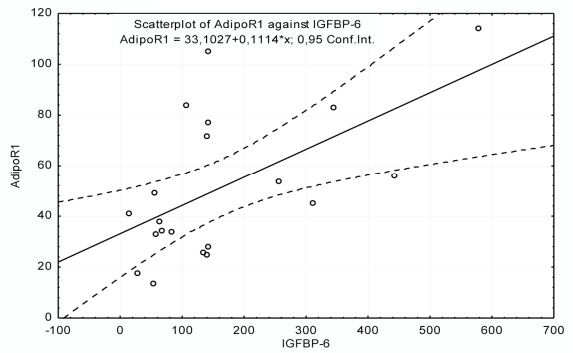
Ранее в наших исследованиях было показано, что у больных колоректальным раком в отличие, например, от больных раком эндометрия уровень основных гормонов жировой ткани лептина и адипонектина не ассоциировался с наличием МС [3, 4]. В настоящем исследовании показано, что уровень экспрессии всех трех видов рецепторов в опухолевой ткани больных колоректальным раком также не был связан с наличием МС, поэтому при проведении корреляционного анализа мы не выделяли подгруппы больных с МС и без МС. Данные корреляционного анализа в виде графиков рассеяния экспрессии IGFBP-6 от уровня AdipoR1 и AdipoR2, а также экспрессии IGF-IR от уровня AdipoR1 представлены на рисунке.

Таблица 4

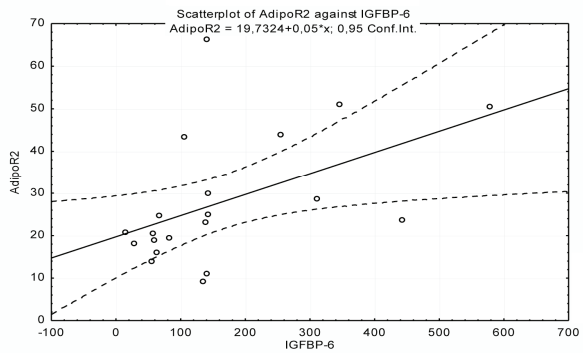
Уровень сывороточного адипонектина и его рецепторов в ткани колоректального рака во взаимосвязи с наличием МС, размером опухоли и наличием лимфогенных метастазов (*Me* (25%–75%))

Параметр	Адипонектин, мкг/мл	AdipoR1, нг/мг белка	AdipoR2, нг/мг белка
Наличие МС	9,1 (5,0–12,9)	56,4 (34,3–83,9)	26,6 (20,7–44,1)
Отсутствие МС	11,9 (9,8–12,9)	46,8 (38,1–79,0)	19,1 (17,2–45,0)
Размер опухоли (опухолевая инвазия):			
T_2	10,05 (9,1–10,9)	71,7 (50,1–90,0)	30,9 (18,1–54,3)
T_3 + T4	8,6 (5,0–13,0)	48,9 (34,2–53,7)	26,6 (17,5–44,0)
		$p < 0,05$	
Вовлеченность лимфатических узлов:			
N_0	10,6 (5,5–12,2)	64,3 (50,0–90,0)	35,0 (29,7–50,0)
N_{1-2}	9,1 (5,6–12,2)	47,0 (34,0–59,8)	20,7 (14,3–31,6)
		$p < 0,05$	$p < 0,05$

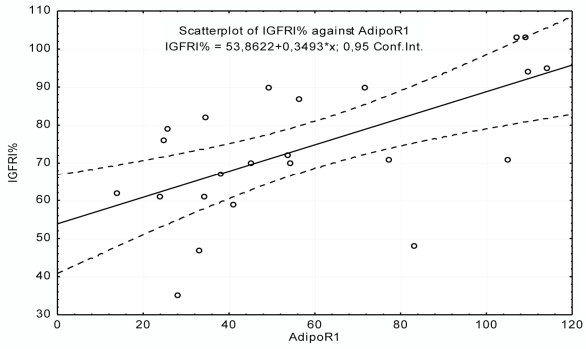
Примечание. AdipoR1 – рецептор адипонектина I, AdipoR2 – рецептор адипонектина II.



а



б



в

Графики рассеяния экспрессии IGFBP-6 от экспрессии AdipoR1 (*а*), экспрессии IGFBP-6 от экспрессии AdipoR2 (*б*), экспрессии IGF-IR от экспрессии AdipoR1 (*в*). Сплошная линия – линия тренда, пунктирные линии – границы 95%-го доверительного интервала

Выявлены положительные корреляционные связи между экспрессией IGFBP-6 и уровнем рецептора адипонектина AdipoR1 ($r = 0,57$, $p < 0,05$), экспрессией IGFBP-6 и AdipoR2 ($r = 0,64$, $p < 0,05$), а также между экспрессией IGF-IR и AdipoR1 ($r = 0,64$, $p < 0,05$).

Заключение

У больных колоректальным раком не обнаружена взаимосвязь экспрессии IGFBP-6, рецепторов адипонектина AdipoR1 и AdipoR2 с МС. Полученные результаты демонстрируют потенциальную вовлеченность IGFBP-6, рецепторов адипонектина AdipoR1 и AdipoR2 в процессы опухолевой инвазии и лимфогенного метастазирования. Выявленные положительные корреляционные взаимосвязи между экспрессией IGFBP-6 и уровнем рецептора адипонектина AdipoR1, экспрессией IGFBP-6 и AdipoR2, а также между экспрессией IGF-IR и AdipoR1 свидетельствуют о перекресте IGF-IR-опосредованного и адипонектин-опосредованных сигнальных путей в колоректальных карциномах.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 14–04–91150 ГФЕН_а).

Литература

1. *Бочкарева Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А., Мунтян А.Б.* Инсулиноподобные факторы роста в патогенезе и прогнозе рака яичников. // Сиб. онколог. журнал. 2011. № 3. С. 74–81.
2. *Злокачественные* новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2012. 260 с.
3. *Юнусова Н.В., Кондакова И.В., Афанасьев С.Г., Шатохина О.В., Ковалева Н.П., Фролова А.Е., Колегова Е.С.* Адипокины сыворотки крови и рецепторы адипокинов у больных раком ободочной кишки на фоне метаболического синдрома // Сиб. онколог. журнал. 2014. № 5. С. 24–28.
4. *Юнусова Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А., Афанасьев С.Г., Черньшова А.Л., Шатохина О.В., Фролова А.Е., Zhiwei Zhou, Wei Wang.* Адипокины и их рецепторы у больных раком эндометрия и ободочной кишки: связь с инвазией и метастазированием // Вопросы онкологи. 2015. Т. 61 (4). С. 619–623.
5. *Юнусова Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А., Виллерт А.Б.* Система инсулиноподобных факторов роста при метастазировании рака яичников: связь с p45 SER β-катенином // Молекулярная медицина. 2015. № 4. С. 17–22.
6. *Юнусова Н.В., Спирина Л.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А., Черньшова А.Л., Коваль В.Д., Недосеков В.В., Савенкова О.В.* Связь экспрессии металлопротеиназы PAPP-A с экспрессией ростовых и транскрипционных факторов при раке эндометрия // Известия РАН. Сер. Биологическая. 2013. № 3. С. 284–291.
7. *Ayyildiz T., Dolar E., Ugras N., Adim S.B., Yerci O.* Association of adiponectin receptor (Adipo-R1/-R2) expression and colorectal cancer // Asian Pac. J. Cancer Prev. 2014. V. 15 (21). P. 9385–9390.
8. *Bach L.A., Fu P., Yang Z.* Insulin-like growth factor-binding protein-6 and cancer // Clin. Sci. (Lond.). 2013. V. 124 (4). P. 215–229.
9. *Fenton J.I., Lavigne J.A., Perkins S.N., Liu H., Chandramouli G.V., Shih J.H., Hord N.G., Hursting S.D.* Microarray analysis reveals that leptin induces autocrine/paracrine cascades to promote survival and proliferation of colon epithelial cells in an Apc genotype-dependent fashion // Mol. Carcinog. 2008. V. 47 (1). P. 9–21.
10. *Firth S.M., Baxter R.C.* Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins // Endocr. Rev. 2002. V. 23. P. 824–854.
11. *Kim E.J., Schaffer B.S., Kang Y.H., Macdonald R.G., Park J.H.* Decreased production of insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP)-6 by transfection of colon cancer cells with an antisense IGFBP-6 cDNA construct leads to stimulation of cell proliferation // J. Gastroenterol. Hepatol. 2002. V. 17 (5). P. 563–570.
12. *Leng S.L., Leeding K.S., Whitehead R.H., Bach L.A.* Insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-6 inhibits IGF-II-induced but not basal proliferation and adhesion of LIM 1215 colon cancer cells. Mol. Cell. Endocrinol. 2001. Mar. 28. 174 (1–2). P. 121–127.
13. *Mauro L., Naimo G.D., Riccio E., Panno M.L., Ando S.* Cross-talk between adiponectin and IGF-RI in breast cancer // Frontiers in Oncology. 2015. V. 5. P. 1–8.
14. *Minniti C.P., Luan D., O'Grady C., Rosenfeld R.G., Oh Y., Helman L.J.* Insulin-like growth factor II overexpression in myoblasts induces phenotypic changes typical of the malignant phenotype // Cell Growth Differ. 1995. V. 6. P. 263–269.
15. *Ogunwobi O.O., Beales I.L.* The anti-apoptotic and growth stimulatory actions of leptin in human colon cancer cells involves activation of JNK mitogen activated protein kinase, JAK2 and PI3kinase/Akt // Int. J. Colorectal. Dis. 2007. V. 22(4). P. 401–409.
16. *Samani A.A., Yakar S., Leroith D.* et al. The role of the IGF system in cancer growth and metastasis: overview and recent insight // Endocrine Reviews. 2007. V. 28 (1). P. 20–47.
17. *Sandhu S.M., Dunger D.B., Giovannucci E.L.* Insulin, Insulin-like growth factor I, GF binding proteins, their biological interaction and colorectal cancer // J. of National Cancer Inst. 2002. V. 94 (13). P. 972–980.
18. *Spirina L.V., Yunusova N.V., Kondakova I.V., Koval V.D., Kolomiets L.A.* Association of growth factors, HIF-1 and NF-kB expression with proteasome in endometrial cancer // Molecular Biology Reports. 2012. V. 39 (9). P. 8655–8662.
19. *Sugiyama M., Takahashi H., Hosono K., Endo H., Kato S., Yoneda K., Nozaki Y., Fujita K., Yoneda M., Wada K., Nakagama H., Nakajima A.* Adiponectin inhibits colorectal cancer cell growth through the AMPK/mTOR pathway // Int. J. Oncol. 2009. Feb. 34 (2). P. 339–344.
20. *Tae C.H., Kim S.E., Jung S.A., Joo Y.H., Shim K.N., Jung H.K., Kim T.H., Cho M.S., Kim K.H., Kim J.S.* Involvement of adiponectin in early stage of colorectal carcinogenesis BMC // Cancer. 2014. Nov 5. 14:811. doi: 10.1186/1471-2407-14-811.
21. *Williams C., Nicholas M., Sozopoulos E. et al.* Adiponectin receptor expression is elevated in colorectal carcinomas but not in gastrointestinal stromal tumors // Endocr. Relat. Cancer. 2008. V. 15(1). P. 289–299.

22. *Yoneda K., Tomimoto A., Endo H. et al.* Expression of adiponectin receptors, AdipoR1 and AdipoR2, in normal colon epithelium and colon cancer tissue // Oncol. Rep. 2008. V. 20 (3). P. 479–483.

23. *Zhou J.-R., Blackburn G.L., Walker W.A.* Symposium introduction: metabolic syndrome and the onset of cancer // Am. J. Clin. Nutr. 2007. V. 86 (3). P. 817S–819S.

Поступила в редакцию 02.10.2015 г.

Утверждена к печати 13.11.2015 г.

Юнусова Наталья Валерьевна (✉) – д-р мед. наук, ст. науч. сотрудник лаборатории биохимии опухолей Томского НИИ онкологии (г. Томск).

Спирина Людмила Викторовна – д-р мед. наук, ст. науч. сотрудник лаборатории биохимии опухолей Томского НИИ онкологии (г. Томск).

Афанасьев Сергей Геннадьевич – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник торако-абдоминального отделения Томского НИИ онкологии (г. Томск).

Кондакова Ирина Викторовна – д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией биохимии опухолей Томского НИИ онкологии (г. Томск).

✉ **Юнусова Наталья Валерьевна**, тел.: 8 (3822) 51-45-98, 8-923-423-9879; e-mail: BochkarevaNV@oncology.tomsk.ru

EXPRESSION OF IGFBP-6 IN COLORECTAL CANCER: THE RELATION WITH INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR RECEPTOR, ADIPONECTIN LEVEL AND ITS RECEPTORS

Yunusova N.V.[1, 2], Spirina L.V.[1, 2], Afanasiev S.G.[1], Kondakova I.V.[1]

[1] *Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk, Russian Federation*
[2] *Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation*

ABSTRACT

The aim of the study was to investigate the expression of insulin-like growth factor binding protein 6 (IGFBP-6) in cancer tissues in relation with clinical and morphological parameters, IGF-IR expression, serum adiponectin level and its receptors (AdipoR1, AdipoR2) in patients with colorectal cancer.

Material and Methods. The study included 31 patients with colorectal cancer ($T_{2-4}N_{0-2}M_0$). Serum adiponectin level, AdipoR1 and AdipoR2 expression were evaluated with ELISA. IGF-IR expression was evaluated in tumor tissue by flow cytometry. IGFBP-6 expression was evaluated with Western blotting.

Results. The dependence of IGFBP-6 expression, AdipoR1, AdipoR2 on tumor invasion and lymph nodes status were revealed. There is no association IGFBP-6 expression, AdipoR1 and AdipoR2 expression and serum adiponectin level with metabolic syndrome. The revealed positive relationships between IGFBP-6 expression and AdipoR1 expression, between IGFBP-6 expression and AdipoR2 expression, between IGF-IR and AdipoR1 expression show cross-talk between IGF-IR and adiponectin/AdipoR1 pathways in colorectal carcinomas.

KEY WORDS: IGFBP-6, IGF-IR, adiponectin, adiponectin receptors, colorectal cancer.

Bulletin of Siberian Medicine, **2015**, vol. **14**, no. **6**, pp. **87–93**

References

1. Bochkareva N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., Muntyan A.B. Insulinopodobnye faktory rosta v patogeneze i prognoze raka yaichnikov [The system of insulin-like growth factors in pathogenesis and prognosis of epithelial ovarian cancer]. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal – Siberian Journal of Oncology*, 2011, no. 3, pp. 74–81 (in Russian).
2. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2010 godu (zabolevaemost' i smertnost') [Malignant neoplasms in Russia in 2010 (morbidity and mortality)]. Ed. by V.I. Chissov, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2012. 260 p. (in Russian).
3. Yunusova N.V., Kondakova I.V., Afanas'ev S.G., Shatokhina O.V., Kovaleva N.P., Frolova A.Ye., Kolegova Ye.S. Adipokiny syvorotki krovi i receptory adipokinov u bol'nyh rakom obodochnoy kishki na fone metabolicheskogo sindroma [Serum adipokines and adipokine receptors in colon cancer patients with metaboloc syndrom]. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal – Siberian Journal of Oncology*, 2014, no. 5, pp. 24–28 (in Russian).

4. Yunusova N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., Afanas'ev S.G., Chernyshova A.L., Shatokhina O.V., Frolova A.Ye., Zhiwei Zhou, Wei Wang. Adipokiny i ih receptory u bol'nyh rakom endometriya i obodochnoy kishki: svyaz' s invaziey i metastazirovaniem [Adipokines and their receptors in patients with endometrial cancer and colon cancer: relation to invasion and metastasis]. *Voprosy onkologii – Problems of Oncology*, 2015, vol. 61 (4), pp. 619–623 (in Russian).
5. Yunusova N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., Villert A.B. Sistema insulinopodobnyh faktorov rosta pri metastazirovanii raka yaichnikov: svjaz' s p45 SER β-kateninom [The insuline-like growth factor system in ovarian cancer metastasis: the relation with p45 ser β-catenin]. *Molekulyarnaya Meditsina – Molecular medicine*, 2015, no. 4, pp. 17–22 (in Russian).
6. Yunusova N.V., Spirina L.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., Chernyshova A.L., Koval' V.D., Nedosekov V.V., Savenkova O.V. Svyaz' ekspressii metalloproteinazy PAPP-A c ekspressiey rostovyh i transkripcionnyh faktorov pri rake endometriya [The relationship of the expression of the metalloproteinase PAPP-A and expression of growth and transcription factors in cancer of the endometrium]. *Izvestiya RAN. Ser. Biologicheskaya*, 2013, no. 3, pp. 284–291 (in Russian).
7. Ayyildiz T., Dolar E., Ugras N., Adim S.B., Yerci O. Association of adiponectin receptor (Adipo-R1/-R2) expression and colorectal cancer. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 2014, vol. 15 (21), pp. 9385–9390.
8. Bach L.A., Fu P., Yang Z. Insulin-like growth factor-binding protein-6 and cancer. *Clin. Sci. (Lond.)*, 2013, vol. 124 (4), pp. 215–229.
9. Fenton J.I., Lavigne J.A., Perkins S.N., Liu H., Chandramouli G.V., Shih J.H., Hord N.G., Hursting S.D. Microarray analysis reveals that leptin induces autocrine/paracrine cascades to promote survival and proliferation of colon epithelial cells in an Apc genotype-dependent fashion. *Mol. Carcinog.*, 2008, vol. 47 (1). P. 9–21.
10. Firth S.M., Baxter R.C. Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins. *Endocr. Rev.*, 2002, vol. 23, pp. 824–854.
11. Kim E.J., Schaffer B.S., Kang Y.H., Macdonald R.G., Park J.H. Decreased production of insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP)-6 by transfection of colon cancer cells with an antisense IGFBP-6 cDNA construct leads to stimulation of cell proliferation. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2002, vol. 17 (5), pp. 563–570.
12. Leng S.L., Leeding K.S., Whitehead R.H., Bach L.A. Insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-6 inhibits IGF-II-induced but not basal proliferation and adhesion of LIM 1215 colon cancer cells. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2001, Mar. 28, 174 (1–2), pp. 121–127.
13. Mauro L., Naimo G.D., Riccio E., Panno M.L., Ando S. Cross-talk between adiponectin and IGF-RI in breast cancer. *Frontiers in Oncology*, 2015, vol. 5, pp. 1–8.
14. Minniti C.P., Luan D., O'Grady C., Rosenfeld R.G., Oh Y., Helman L.J. Insulin-like growth factor II overexpression in myoblasts induces phenotypic changes typical of the malignant phenotype. *Cell Growth Differ.*, 1995, vol. 6, pp. 263–269.
15. Ogunwobi O.O., Beales I.L. The anti-apoptotic and growth stimulatory actions of leptin in human colon cancer cells involves activation of JNK mitogen activated protein kinase, JAK2 and PI3kinase/Akt. *Int. J. Colorectal. Dis.*, 2007, vol. 22(4), pp. 401–409.
16. Samani A.A., Yakar S., Leroith D. et al. The role of the IGF system in cancer growth and metastasis: overview and recent insight. *Endocrine Reviews*, 2007, vol. 28 (1), pp. 20–47.
17. Sandhu S.M., Dunger D.B., Giovannucci E.L. Insulin, Insulin-like growth factor I, GF binding proteins, their biological interaction and colorectal cancer. *J. of National Cancer Inst.*, 2002, vol. 94 (13), pp. 972–980.
18. Spirina L.V., Yunusova N.V., Kondakova I.V., Koval V.D., Kolomiets L.A. Association of growth factors, HIF-1 and NF-kB expression with proteasome in endometrial cancer. *Molecular Biology Reports*, 2012, vol. 39 (9), pp. 8655–8662.
19. Sugiyama M., Takahashi H., Hosono K., Endo H., Kato S., Yoneda K., Nozaki Y., Fujita K., Yoneda M., Wada K., Nakagama H., Nakajima A. Adiponectin inhibits colorectal cancer cell growth through the AMPK/mTOR pathway. *Int. J. Oncol.*, 2009, Feb. 34 (2), pp. 339–344.
20. Tae C.H., Kim S.E., Jung S.A., Joo Y.H., Shim K.N., Jung H.K., Kim T.H., Cho M.S., Kim K.H., Kim J.S. Involvement of adiponectin in early stage of colorectal carcinogenesis BMC. *Cancer*, 2014, Nov 5, 14, pp. 811. doi: 10.1186/1471-2407-14-811.
21. Williams C., Nicholas M., Sozopoulos E. et al. Adiponectin receptor expression is elevated in colorectal carcinomas but not in gastrointestinal stromal tumors. *Endocr. Relat. Cancer*, 2008, vol. 15(1), pp. 289–299.
22. Yoneda K., Tomimoto A., Endo H. et al. Expression of adiponectin receptors, AdipoR1 and AdipoR2, in normal colon epithelium and colon cancer tissue. *Oncol. Rep.*, 2008, vol. 20 (3), pp. 479–483.
23. Zhou J.-R., Blackburn G.L., Walker W.A. Symposium introduction: metabolic syndrome and the onset of cancer. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2007, vol. 86 (3), pp. 817S–819S.

Yunusova Natalia V. (✉), Tomsk Cancer Research Institute, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Spirina Lyudmila V., Tomsk Cancer Research Institute, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Afanasiev Sergey G., Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk, Russian Federation.

Kondakova Irina V., Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Yunusova Natalia V.**, Ph.: +7 (3822) 51-45-98, +7-923-423-9879; e-mail: BochkarevaNV@oncology.tomsk.ru

УДК 577.2:616/618-008-03

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КОМОРБИДНОСТИ

Брагина Е.Ю., Фрейдин М.Б.

ФГНУ «НИИ медицинской генетики», г. Томск

РЕЗЮМЕ

Обзор посвящен проблеме генетических основ коморбидности. Обозначены основные направления в исследовании коморбидности с использованием современных высокотехнологичных методов и подходов генетики, молекулярной биологии и биоинформатики. Приведены результаты исследований, показывающих генетическую специфичность в отношении комбинированных фенотипов, отличающуюся от изолированных болезней; рассматриваются вопросы межгенных и ген-средовых взаимодействий при коморбидных состояниях; обсуждается рольоднонуклеотидныхполиморфных вариантов и структурных вариаций генома с развитием коморбидных состояний. Приведены результаты собственного исследования общих генов для обратно коморбидных заболеваний, таких как бронхиальная астма и туберкулез.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: коморбидность, синтропия, дистропия, гены.

Введение

Термином «коморбидность» обозначают сочетание различных, преимущественно патологических, состояний, ухудшающее прогноз пациента. В 1970 г. профессор A. Feinstein предложил этот термин, изучая перспективы лечения рака у больных с разного рода сопутствующими хроническими нарушениями, включая ишемическую болезнь сердца, церебральный артериосклероз, нарушения функции легких и другие патологии [1]. В качестве особого варианта коморбидности может быть рассмотрено неслучайное сочетание болезней у индивидуума и его ближайших родственников, получившее название «синтропия», проявление которой обусловлено взаимодействием общих (синтропных) генов [2–4]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что синтропия – широко распространенное явление [11, 17–19], ярким примером которого служит частое сочетание сердечно-сосудистых, аллергических, аутоиммунных заболеваний.

В противоположность синтропии дистропия (обратная, отрицательная, противоположная коморбидность) проявляется взаимоисключением болезней на фенотипическом уровне [2–5]. В последнее время появились геномные и транскриптомные данные, указывающие на участие определенных (дистропных) генов в этих антагонистических отношениях между болезнями [6].

Исследования, посвященные многим аспектам проблемы коморбидности, активно развиваются, в ходе них уточняется роль генетических факторов в развитии разных форм феномена сочетания болезней, включая синтропию, дистропию, а также коморбидность менделевских и многофакторных болезней [7]. Знания о патологическом фенотипе с позиций часто и редко сочетающихся (соответственно, синтропных и дистропных) болезней, в совокупности с результатами высоко производительных исследований и возможностями современных аналитических инструментов, способствуют пониманию патогенетических механизмов многих заболеваний и развитию новых стратегий их профилактики и лечения.

Гены коморбидности

Для поиска причин совместного проявления патологических состояний применяются различные подходы, в том числе генетические. В последние несколько лет появились многие работы, оценивающие наборы генов, ассоциированных с сочетанными патологиями. Используя гипотезу генетической связи между многими болезнями, отраженной в понятии дизисом [8],

✉ *Брагина Елена Юрьевна*, тел. 8-913-823-4122;
e-mail: elena.bragina72@gmail.com

удается выявить не только общие генетические варианты, но и определить новые локусы восприимчивости для каждого из коморбидных состояний. Таким способом, основываясь на генетическом анализе отдельных сердечно-сосудистых фенотипов (липопротеины высокой/низкой плотности, триглицериды, С-реактивный белок), установлены новые варианты в генах *HS3ST1* и *ECHDC3*, вызывающие повышенный риск болезни Альцгеймера [9]. Следует отметить, что поиск общих генов представляет важные результаты не только в случае изучения коморбидных состояний, но и для болезней, имеющих общие фенотипические проявления (например, хроническая обструктивная болезнь легких и астма) [10].

Согласно эпидемиологическим данным, аллергические болезни, такие как аллергический ринит, атопический дерматит (АД), бронхиальная астма (БА), часто сочетаются у одного индивидуума или последовательно сменяют друг друга в онтогенезе. Последовательный характер развития этих заболеваний, начиная с экземы в детском возрасте и заканчивая более тяжелыми проявлениями аллергии в виде БА и аллергического ринита у взрослых пациентов, в аллергологии принято называть «атопическим маршем» [11]. Семейное накопление случаев аллергических заболеваний указывает на важную роль генетических факторов в их развитии. Аллергические заболевания характеризуются изменениями в одних и тех же генах, включая *HLA, IL33, IL1RL1, IL13, RAD50*, *C11orf30*, *LRRC32* [12–14], свидетельствуя тем самым, что данные заболевания можно рассматривать в качестве примера синтропии.

Еще одним примером синтропии является цепь последовательных сердечно-сосудистых (артериальная гипертония, гипертрофия левого желудочка, инфаркт миокарда, дислипидемия, сердечная недостаточность) и метаболических (сахарный диабет 2-го типа, ожирение) событий, возникающих при воздействии многих факторов и затрагивающих многие физиологические и метаболические механизмы [15]. Основываясь на анализе 2110 генов, связанных с вышеперечисленными состояниями, идентифицированы 16 общих (синтропных) генов сердечно-сосудистого континуума (*ABCA1, ACE, ADRB2, AGT, AGTR1, ApoA1, ApoE1, CETP, GNB3, IL6, LIPC, LPL, MTHFR, NOS3, SELE, TNF*) [16].

Аутоиммунные болезни также часто совместно реализуются у одного пациента, например, риск сахарного диабета 1-го типа значительно возрастает у пациентов с рассеянным склерозом в анамнезе [17], также в клинической практике наблюдается развитие аутоиммунного тиреоидита у пациентов с ревматоидным артритом [18], а среди больных целиакией чаще выявляется коморбидность с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и сахарным диабетом 1-го типа [19]. Результаты генетических исследований аутоиммунных заболеваний (целиакия, рассеянный склероз, псориаз, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, сахарный диабет 1-го типа) и болезни Крона, показали, что практически половина выявленных генетических маркеров (44%) связаны сразу с несколькими из этих болезней [20].

В последнее время клинические и эпидемиологические данные подтверждают связь между остеопорозом и развитием сердечно-сосудистой патологии [21], причем эти наблюдения отмечаются не только у возрастных, но и молодых пациентов, свидетельствуя о том, что помимо возраста существуют и другие общие патогенетические факторы этих заболеваний [22]. Использование антирезорбтивных лекарственных препаратов повышает риск сердечно-сосудистой патологии [23]. Положительный эффект статинов, инсулина и антигипертензивных средств на повышение костной массы подтверждает существование общих патофизиологических механизмов остеопороза и сердечно-сосудистых болезней [24]. Предположительно, в основе коморбидности сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений, связанных со снижением плотности и изменением микроструктуры костей, могут быть общие гены, вовлеченные в процессы атерогенеза и ремоделирования костной ткани, такие как *ApoE*, *OPG*, *TGFβ1, ERα, VDR* и многие другие [25].

Отмечена значительная коморбидность между биполярным расстройством и мигренью:у индивидов с биполярным расстройством значительно чаще встречается мигрень (24,8%), чем в популяции в целом (10,3%) [26]. Клиническая взаимообусловленность этих заболеваний к настоящему времени подкреплена генетическими данными об общих хромосомных регионах сцепления и отдельных генах, изменения в которых критичны для развития обеих болезней, например, гены кальциевых каналов*CACNA1A* и *CACNA1C* [27].

Коморбидность значительно распространена не только среди многофакторных болезней. Так, фенотипические и генетические связи между менделевскими и многофакторными болезнями обнаружены в работе D.R. Blair et al. (2013), и основаны на исследовании 110 млн медицинских записей пациентов. Авторы обнаружили сотни сопутствующих заболеваний, ассоциированных с менделевскими болезнями, и продемонстрировали, что гены менделевских болезней, в том числе определяют риск развития многофакторной патологии [28].

Альтернативные коморбидности отношения между болезнями человека, когда развитие одного заболевания

снижает или совсем исключает риск развития другой патологии, также становятся предметом генетических исследований.

Клинические проявления атопического дерматита (АД) и псориаза характеризуются эпидермальными дефектами, а также существенными нарушениями локальной и системной иммунологической реактивности. Несмотря на их высокую распространенность, АД и псориаз очень редко развиваются совместно у одного индивида. Полногеномные исследования выявляют высокую степень геномного перекрывания между локусами подверженности АД и псориазу, свидетельствуя о том, что в их развитие вовлечены общие молекулярные механизмы. В результате мета-анализа полногеномных исследований показано, что реализация либо АД, либо псориаза осуществляется благодаря антагонистическим эффектам в 6 общих геномных регионах, преимущественно за счет нарушений в генах эпидермальной дифференцировки и иммунного ответа. Наиболее значимый вариант rs6596086 в интроне гена *RAD50* (5q31.1)предрасполагает кАД и снижает риск развития псориаза (для АД OR = 1,17; для псориаза OR = 0,88, $p = 6{,}3 \cdot 10^{-7}$). Авторы предположили, что общие для АД и псориаза регионы в геноме могут нести отпечаток балансирующего отбора, так как выявленные общие гены с разными эффектами на развитие этих болезней в большинстве случаев связаны с адаптивными иммунологическими функциями [29].

В настоящее время показана эволюционная связь между разными классами болезней и получены доказательства эволюционного влияния на их сочетанность. Гены, относящиеся к гематологическим, иммунологическим и респираторным болезням, имеют высокий эволюционный темп, в то время как гены, влияющие на морфологические признаки, такие как анатомические структуры, обладают невысокими темпами эволюции. Значительная коморбидность наблюдается между заболеваниями, гены подверженности которым связывает схожий эволюционный темп [30]. Адаптивный отбор в пользу инверсии в регионе 16p11.2, широко распространенной в разных популяциях, начиная от 10% у жителей восточной части Африки до 49% у жителей северной Европы, накладывает отпечаток на развитие астмы у пациентов с ожирением [31].

Многочисленные исследования демонстрируют, что у лиц, страдающих нейродегенеративными расстройствами (болезнь Паркинсона, шизофрения, болезнь Альцгеймера), как правило, снижен риск онкологических заболеваний [32]. Этот очевидный противораковый эффект при многих важных нейродегенеративных патологиях обозначен термином «обратная коморбидность» [5]. Одним из возможных объяснений взаимоисключения нейроденегенеративного расстройства и рака является общий механизм, регулирующий выживание клеток. Предполагаемый механизм может быть связан с регуляцией переключения из состояния клеточной смерти (фенотип нейродегенеративного заболевания) в состояние выживаемости и деления (фенотип рака). В результате транскриптомного мета-анализа обнаружено значительное число общих генов, ассоциированных как с развитием рака, так и развитием нейродегенеративных заболеваний, включая гены, вовлеченные в PIN1-, Wnt- и p53-сигнальные пути; при этом гипо- или гиперэкспрессия генов зависела от типа патологии [6].

Приведенные выше примеры показывают, что основным результатом исследования коморбидности для патологий различных физиологических систем является общность наследственных факторов развития сочетанных болезней. Значимость отдельных нарушений в общих генах подтверждается также и в развитии редко сочетающихся заболеваний, предполагая, что одни и те же биологические механизмы могут действовать по-разному на развитие разных болезней.

Следствие межгенных и генно-средовых взаимодействий в контексте коморбидности

Из клинической практики хорошо известно, что коморбидность накладывает ощутимый отпечаток на многие проявления основного заболевания. Нередко эффекты наблюдаемых генетических ассоциаций для одной болезни проявляются только в случае ее коморбидности с другой патологией, показывая иным образом складывающиеся межгенные взаимодействия по сравнению с отдельными патологиями и модифицирующее влияние другой патологии в контексте коморбидности. Примером этого является связь инактивирующих мутаций R510X и 2282del4 гена филаггрина (*FLG*) с АД и БА, развивающейся на фоне АД, которая редко выявляется у пациентов, страдающих только астмой [33]. Недавно показана связь полиморфного варианта гена *KCNE4* (rs12621643) с аллергическим ринитом, но особенно интересным в свете коморбидности является тот факт, что манифестация БА может нивелировать эффект данного полиморфизма на развитие аллергического ринита [34]. Уменьшение риска развития БА, ассоциированного с полиморфизмом rs6737848 гена *SOCS5*, также является важным следствием модифицирующего влияния гельминтных инвазий, вызванных *O. felineus* в качестве средового фактора, на развитие аллергических болезней [35].

Ассоциации отдельных генных вариантов, предрасполагающих именно к сочетанному проявлению, которые в большинстве случаев не связаны с развити-

ем отдельных болезней, установлены в полногеномных ассоциативных работах у коморбидных пациентов с алкогольной зависимостью и депрессией [36], мигренью и биполярным расстройством [37]. В результате ассоциативного исследования генетического профиля пациентов, имеющих сочетание четырех патологических состояний (ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертония и гиперхолестеринемия), не найдено общих вариантов генов в сравнении с выборкой пациентов с одной патологией – ишемической болезни сердца [7]. Данные наблюдения предполагают этиологическую генетическую специфичность в отношении комбинированных фенотипов, отчасти отличающуюся от изолированных болезней.

К сожалению, подобного рода работы весьма затруднительны для обратно коморбидных заболеваний по той причине, что такие пациенты редко встречаются в клинической практике. Для поиска генов, способствующих подавлению одного заболевания в контексте другого, могут быть применимы другие методологии, например полногеномное/экзомное секвенирование пациентов и членов их семей. Недавно данный подход был применен для исследования пациентов с синдромом активации макрофагов (САМ) в сочетании с ювенильным артритом, в результате чего обнаружены редкие генетические изменения, значительно различающиеся между пациентами с ювенильным артритом в сочетании с САМ и без такого сочетания [38]. У 35,7% пациентов с ювенильным артритом, отягощенным САМ, в сравнении с 13,7% пациентов без САМ, выявлено гетерозиготное носительство вариантов генов (*LYST, MUNC13-4, STXBP2*), нарушения в которых приводят к дефекту механизмов Т-клеточной цитотоксичности.

Структурные вариации в геноме и коморбидность

В настоящее время накоплено много примеров связи однонуклеотидных полиморфизмов с развитием коморбидных состояний, которые пополняются сведениями о возможном вкладе структурных вариаций генома в процесс развития коморбидности. Растет количество сообщений об общих структурных изменениях генов, в частности вариаций по числу копий генов у пациентов с разными нарушениями развития головного мозга [39], что указывает на то, что многие нервно-психические расстройства обусловлены одним генетическим дефектом [40]. Так, хромосомная дупликация 16p11.2 (chr16: 29, 554, 843-30, 105, 652), связанная с задержкой развития, умственной отсталостью, поведенческими проблемами, аутизмом, шизофренией и биполярным расстройством, обнаружена у пациентов с болезнью Альцгеймера в сочетании с психозом, но не найдена у пациентов только с болезнью Альцгеймера [41].

Известно, что достаточно часто клиническое течение и терапия БА осложняются ожирением. Доля общей генетической компоненты для этих двух заболеваний составляет 8% [42]. Небольшая инверсия 16p11.2 (0,45 Мб), может оказывать влияние на совместное проявление БА и ожирения. Присутствие инверсии оказывает значительный защитный эффект на развитие БА, который усиливается у пациентов с ожирением. Данная инверсия сильно коррелируют с уровнем экспрессии соседних генов, особенно *TUFM*, продукт которого участвует в трансляционных процессах в митохондриях, и других генов-кандидатов, важных для развития астмы (*IL27*) и ожирения (*APOB48R* и *SH2B1*), что может объяснять ее защитную роль для развития заболевания [31].

Показано, что у пациентов с синдромом Дауна чаще развивается лейкемия и рак яичка, а также существенно снижен риск развития рака молочной железы [43]. Этот факт защиты от развития некоторых солидных опухолей у пациентов с синдромом Дауна инициировал поиск генов-супрессоров, расположенных на 21-й хромосоме, эффект которых может усиливаться в дозозависимой манере. Идентифицирован микро-РНК кластер, включающий miR-LET7C, miR-152B2 и miR-99A, а также гены*BTG3, BAGE, TPTE*, которые располагаются в регионах, наиболее часто попадающих под структурные изменения хромосомного материала, и гипоэкспрессируются при раке [44].

Сетевая биология и анализ коморбидности

Учитывая гетерогенность отдельных заболеваний, а тем более их взаимодействие друг с другом, для их исследования выглядит более привлекательным подход сетевой биологии, обладающий потенциалом для моделирования множества причинно-следственных связей между генетической предрасположенностью, воздействием средовых и других факторов, в конечном счете, приводящих к различным клиническим фенотипам и терапевтическим ответам у отдельных пациентов.

Одним из первых комплексных исследований корреляций множества патологических фенотипов человека является работа A. Rzhetsky et al. (2007), которые проанализировали взаимосвязь между 161 заболеванием, используя фактические данные о сопутствующих болезнях, основанные на 1,5 млн записей пациентов. В результате была зафиксирована генетическая связь между аутизмом, который проявляется в детстве,

и такими заболеваниями, как биполярное расстройство и шизофрения, проявляющимися в более позднем возрасте [45].

Основываясь на анализе связей между 1284 болезнями и 1777 генами, весь спектр патологий человека представлен в глобальной сети взаимодействий между генами и болезнями, названной «дизисом». Сеть заболеваний характеризуется множеством связей, как между отдельными болезнями, так и между классами болезней, предполагая в некоторой степени общее генетическое происхождение большинства болезней [8].

Многие конвергентные молекулярные пути для коморбидных болезней обнаружены с использованием интегрированных подходов сетевой биологии. Например, с помощью сетевого анализа обнаружено свыше 400 общих генов, ассоциированных с болезнью Паркинсона и сахарным диабетом 2-го типа [46]. На основе этих и подобных исследований, а также по мере появления новых методологий для оценки генетических связей между коморбидными болезнями, знаний о патобиологии отдельных болезней человека, получены важные сведения, которые в перспективе могут быть использованы для пересмотра существующей классификации болезней. Необходимо отметить важность исследования генетического профиля не только для часто сочетающихся, но и для редко сочетающихся патологических состояний у одного индивидуума, что может быть весьма полезным для идентификации маркеров подверженности и поиска новых лекарственных мишеней.

В контексте исследования генетических причин редкого совместного проявления атопической БА и туберкулеза нами выполнен анализ общих белков с использованием методологии построения и анализа ассоциативных сетей. В результате анализа общих и специфических для каждого из этих заболеваний белков и оценки молекулярно-генетических взаимодействий между ними в сравнении со случайно выбранными парами болезней показана тесная связь между астмой и туберкулезом. Высокая связанность была обнаружили также для онкологических (рак легких, колоректальный рак, рак простаты) и нейродегенеративных (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и шизофрения) пар болезней, известных своими дистропными отношениями [47]. Подобным же образом для коморбидных болезней на примере преэклампсии, ожирения и сахарного диабета показана выраженная связь между белками, которая не наблюдалась для случайно выбранных пар болезней [48].

На основе анализа ассоциативных сетей выявлены 19 общих для БА и туберкулеза генов (*IL2, IL8, IL10, IL12B, TNFA, IFNG, HLA-DQB1, HLA- DRB1, CCL2, IL1B, IL4, IL6, CXCL10, SPP1, VDR, SLC11A1, TNFRSF1B, CD4, CD79A*), которые, согласно нашей гипотезе, могут быть вовлечены в сигнальные пути, способные регулироваться во взаимно противоположных направлениях, таким образом предотвращая одновременное проявление этих болезней. Для проверки этой гипотезы для SNPs в общих генах оценен функциональный эффект *insilico*. Для 617 SNPs, локализованных в 5' и 5'-UTR регионах общих генов, с частотой минорного аллеля у европеоидов не менее 5% выполнена оценка регуляторного потенциала, при помощи RegulomeDB (база данных аннотированных SNPs, учитывающая компьютерные и экспериментальные данные). Согласно оценке, 487 SNPs обладают в разной степени регуляторным эффектом в соответствии с найденным баллом (score), ранжированным от 1 до 6, а 24 SNPs – максимальным регуляторным потенциалом (score = 1). Реальная функциональная роль для выбранных SNPs будет оценена в эксперименте *in vitro*.

Заключение

Таким образом, исследование молекулярно-генетических причин развития коморбидности является важным и актуальным направлением. В настоящее время понимание механизмов реализации заболеваний, а в большей степени их сочетаний, и создание эффективных лекарств невозможно без использования знаний о функционировании молекулярно-генетических сетей, функциональных эффектов генетических полиморфизмов в индивидуальных геномах, генно-средовых взаимодействиях, в совокупности составляющих сетевую медицину. Данные генетического профиля изолированных болезней и их разных сочетаний позволили получить подтверждение роли наследственной информации для коморбидности. Благодаря использованию разных методологий, в том числе глобальных сетей (например, генов, белков и т.д.) для изучения изолированных патологий и их частых и редких сочетаний, получены важные сведения о кластеризации отдельных болезней, характере взаимодействия между объектами в сети, особенностях метаболических и сигнальных связей, что позволяет надеяться на значительный прогресс в ближайшее время в области исследования широко распространенных заболеваний.

Исследование выполняется при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 15-04-05852.

Литература

1. *Feinstein A.R.* Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease // J. Chron. Dis. 1970. Vol. 23, № 7. P. 455–468.

2. *Пузырев В.П.* Генетический взгляд на феномен сочетанной патологии у человека // Мед.генетика. 2008. Т. 7, № 9. С. 3–9.
3. *Pfaundler M., von Seht L.* Ьber Syntropie von Krankheitszustдnden // Z. Kinderheilk. 1921. Bd. 30. S. 298–313.
4. *Puzyrev V.P., Freidin M.B.* Genetic view on the phenomenon of combined diseases in man // Acta Naturae. 2009. V. 1, № 3. P. 52–57.
5. *Tabarés-Seisdedos R., Rubenstein J.L.* Inverse cancer comorbidity: a serendipitous opportunity to gain insight into CNS disorders // Nat. Rev. Neurosci. 2013. V. 14. P. 293–304.
6. *Ibáñez K., Boullosa C., Tabarŭs-Seisdedos R. et al.* Molecular evidence for the inverse comorbidity between central nervous system disorders and cancers detected by transcriptomic meta-analyses // PLoS Genetics. 2014. V. 10. P. e1004173.
7. *Пузырев В.П.* Генетические основы коморбидности у человека // Генетика. 2015. Т. 51, № 4. С. 491–502.
8. *Goh K.I., Cusick M.E., Valle D. et al.* The human disease network // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2007. Vol. 104. № 21. P. 8685–8690.
9. *Desikan R.S., Schork A.J., Wang Y. et al.* Polygenic Overlap Between C-Reactive Protein, Plasma Lipids and Alzheimer's Disease // Circulation. 2015. V. 131, № 23. P. 2061–2009. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015489.
10. *Postma D.S., Kerkhof M., Boezen H.M., Koppelman G.H.* Asthma and chronic obstructive pulmonary disease: common genes, common environments? // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011. V. 183, № 12. P. 1588–1594. doi: 10.1164/rccm.201011-1796PP.
11. *Bergmann R.L., Wahn U., Bergmann K.E.* The allergy march: from food to pollen // Environ Toxicol. Pharmacol. 1997. V. 4, № 1–2. P. 79–83.
12. *Фрейдин М.Б., Пузырёв В.П.* Анализ генетической предрасположенности к туберкулезу легких в русской популяции // Генетика. 2010. Т. 46, № 2. С. 255–261.
13. *Li J., Zhang Y., Zhang L.* Discovering susceptibility genes for allergic rhinitis and allergy using a genome-wide association study strategy // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2015. V. 15, № 1. P. 33–40. doi: 10.1097/ACI.0000000000000124.
14. *Portelli M.A., Hodge E., Sayers I.* Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genome-wide association // Clin. Exp. Allergy. 2015. Vol. 45, № 1. P. 21–31. doi: 10.1111/cea.12327.
15. *15Пузырев В.П.* Феномно-геномные отношения и патогенетика многофакторных заболеваний // Вестник Российской академии наук. 2011. № 9. С. 17–27.
16. *16Пузырев В.П., Степанов В.А., Макеева О.А.* Синтропные гены болезней сердечно-сосудистого континуума // Медицинская генетика. 2009. № 3. С. 31–48.
17. *Tettey P., Simpson S. Jr., Taylor B.V., van der Mei I.A.* The co-occurrence of multiple sclerosis and type 1 diabetes: shared aetiologic features and clinical implication for MS aetiology // J. Neurol. Sci. 2015. V. 348, № 1–2. P. 126–131. doi: 10.1016/j.jns.2014.11.019.
18. *Lazúrová I., Jochmanová I., Benhatchi K., Sotak S.* Autoimmune thyroid disease and rheumatoid arthritis: relationship and the role of genetics // Immunol. Res. 2014. V. 60, № 2–3. P. 193–200. doi: 10.1007/s12026-014-8598-9.
19. *Buysschaert M.* Coeliac disease in patients with type 1 diabetes mellitus and auto-immune thyroid disorders // Acta Gastroenterol. Belg. 2003. V. 66, № 3. P. 237–240.
20. *Cotsapas C., Voight B.F., Rossin E. et al.* Pervasive sharing of genetic effects in autoimmune disease // PLoS Genet. 2011. V. 7, № 8. e1002254. doi: 10.1371/journal.pgen.1002254.
21. *Marcovitz P.A., Tran H.H., Franklin B.A. et al.* Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease // Am. J. Cardiol. 2005. V. 96, № 8. P. 1059–1063.
22. *Ramsey-Goldman R., Manzi S.* Association of osteoporosis with cardiovascular disaese in women with systemic lupus erythematosus // Arthritis and Rheumatism. 2001. V. 44. P. 2338–2341.
23. *McFarlane S.I., Muniyappa R., Shin J.J., Bahtiyar G., Sowers J.R.* Osteoporosis and cardiovascular disease: brittle bones and boned arteries, is there a link? // Endocrine. 2004. V. 23, № 1. P. 1–10.
24. *Marini F., Brandi M.L.* Genetic determinants of osteoporosis: common bases to cardiovascular diseases? // Int. J. Hypertens. 2010. pii: 394579. doi: 10.4061/2010/394579.
25. *Sprini D., Rini G.B., Di Stefano L. et al.* Correlation between osteoporosis and cardiovascular disease // Clin. Cases Miner Bone Metab. 2014. V. 11, № 2. P. 117–119.
26. *McIntyre R.S., Konarski J.Z., Wilkins K. et al.* The prevalence and impact of migraine headache in bipolar disorder: results from the Canadian Community Health Survey // Headache. 2006. V. 46, № 6. P. 973–982.
27. *Oedegaard K.J., Greenwood T.A., Lunde A. et al.* A genome-wide linkage study of bipolar disorder and co-morbid migraine: replication of migraine linkage on chromosome 4q24, and suggestion of an overlapping susceptibility region for both disorders on chromosome 20p11 // J. Affect Disord. 2010. V. 122, № 1–2. P. 14–26. doi: 10.1016/j.jad.2009.06.014.
28. *Blair D.R., Lyttle C.S., Mortensen J.M. et al.* A nondegenerate code of deleterious variants in Mendelian loci contributes to complex disease risk // Cell. 2013. V. 26, № 155 (1). P. 70–80. doi: 10.1016/j.cell.2013.08.030.
29. *Baurecht H., Hotze M., Brand S. et al.* Genome-wide comparative analysis of atopic dermatitis and psoriasis gives insight into opposing genetic mechanisms // Am. J. Hum. Genet. 2015. V. 96, № 1. P. 104–120. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.12.004.
30. *Park S., Yang J.S., Kim J. et al.* Evolutionary history of human disease genes reveals phenotypic connections and comorbidity among genetic diseases // Sci. Rep. 2012. V. 2. P. 757. doi: 10.1038/srep00757.
31. *González J.R., Сбceres A., Esko T. et al.* A common 16p11.2 inversion underlies the joint susceptibility to asthma and obesity // Am. J. Hum. Genet. 2014. V. 94, № 3. P. 361–372. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.01.015.
32. *Tabarés-Seisdedos R., Dumont N., Baudot A. et al.* No paradox, no progress: inverse cancer comorbidity in people with other complex diseases // Lancet Oncol. 2011. V. 12. P. 604–608.
33. *Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A. et al.* Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis // Nat. Genet. 2006. V. 38. P. 441–446.
34. *Фрейдин М.Б., Брагина Е.Ю., Салтыкова И.В. и др.* Влияние дополнительной болезни (коморбидности) на ассоциацию аллергического ринита с вариантом rs12621643 гена *KCNE4* // Генетика. 2013. Т. 49, № 4. С. 541–544.
35. *Saltykova I.V., Ogorodova L.M., Bragina E.Yu. et al. Opisthorchis felineus* liver fluke invasion is an environmental factor modifying genetic risk of atopic bronchial asthma // Acta Trop. 2014. V. 139. P. 53–56. doi: 10.1016/j.actatropica.2014.07.004.
36. *Edwards A.C., Aliev F., Bierut L.J. et al.* Genome-wide association study of comorbid depressive syndrome and alcohol dependence // Psychiatr. Genet. 2012. V. 22, № 1. P. 31–41. doi: 10.1097/YPG.0b013e32834acd07.

37. *Jacobsen K.K., Nievergelt C.M., Zayats T. et al.* Genome wide association study identifies variants in NBEA associated with migraine in bipolar disorder // J. Affect Disord. 2014. V. 172. P. 453–461. doi: 10.1016/j.jad.2014.10.004.
38. *Kaufman K.M., Linghu B., Szustakowski J.D. et al.* Whole-exome sequencing reveals overlap between macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis and familial hemophagocyticlymphohistiocytosis // Arthritis Rheumatol. 2014. V. 66, № 12. P. 3486–3495. doi: 10.1002/art.38793.
39. *Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B.* Molecular cytogenetics and cytogenomics of brain diseases // Curr. Genomics. 2008. V. 9, № 7. P. 452–465. doi: 10.2174/138920208786241216.
40. *Martin J., Cooper M., Hamshere M.L. et al.* Biological overlap of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder: evidence from copy number variants // J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry. 2014. V. 53, № 7. P. 761–770. e26. doi: 10.1016/j.jaac.2014.03.004.
41. *Zheng X., Demirci F.Y., Barmada M.M. et al.* A Rare duplication on chromosome 16p11.2 is identified in patients with psychosis in Alzheimer's disease // PLoS One. 2014. V. 9, № 11. P.e111462. doi: 10.1371/journal.pone.0111462.
42. *Hallstrand T.S., Fischer M.E., Wurfel M.M. et al.* Genetic pleiotropy between asthma and obesity in a community-based sample of twins // J. Allergy ClinImmunol. 2005. V. 116, № 6. P. 1235–1241.
43. *Catalá-Lypez F., Suárez-Pinilla M., Suárez-Pinilla P. et al.* Inverse and direct cancer comorbidity in people with central nervous system disorders: a meta-analysis of cancer incidence in 577,013 participants of 50 observational studies // Psychother. Psychosom. 2014. V. 83, № 2. P. 89–105. doi: 10.1159/000356498.
44. *Forés-Martos J., Cervera-Vidal R., Chirivella E. et al.* A genomic approach to study Down syndrome and cancer inverse comorbidity: untangling the chromosome 21 // Front Physiol. 2015. V. 6. P. 10. doi: 10.3389/fphys.2015.00010.
45. *Rzhetsky A., Wajngurt D., Park N., Zheng T.* Probing genetic overlap among complex human phenotypes // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2007. V. 104. P. 11694–11699.
46. *Santiago J.A., Potashkin J.A.* Integrative Network Analysis Unveils Convergent Molecular Pathways in Parkinson's Disease and Diabetes // PLoS One. 2013. V. 8, № 12. P. e83940. doi: 10.1371/journal.pone.0083940.
47. *Bragina E.Yu., Tiys E.S., Freidin M.B. et al.* Insights into pathophysiology of dystropy through the analysis of gene networks: an example of bronchial asthma and tuberculosis // Immunogenetics. 2014. V. 66, № 7–8. P. 457–465. doi: 10.1007/s00251-014-0786-1.
48. *Glotov A.S., Tiys E.S., Vashukova E.S. et al.* Molecular association of pathogenetic contributors to pre-eclampsia (pre-eclampsia associome) // BMC Syst. Biol. 2015. V. 9. Suppl 2. S4. doi: 10.1186/1752-0509-9-S2-S4.

Поступила в редакцию 29.07.2015 г.
Утверждена к печати 13.11.2015 г.

Брагина Елена Юрьевна (✉) – канд. биол. наук, науч. сотрудник лаборатории популяционной генетики НИИ медицинской генетики (г. Томск).

Фрейдин Максим Борисович – д-р биол. наук, ст. науч. сотрудник лаборатории популяционной генетики НИИ медицинской генетики (г. Томск).

✉ **Брагина Елена Юрьевна**, тел. 8-913-823-4122; e-mail: elena.bragina72@gmail.com

---

MOLECULAR GENETIC STUDIES OF COMORBIDITY

Bragina Ye.Yu., Freidin M.B.

Research Institute for Medical Genetics, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

This review focuses at the problem of the genetic basis of comorbidity. We discuss the concepts and terms relating to combinations of diseases. The guidelines of the study of comorbidity using modern high throughput methods and approaches of genetics, molecular biology and bioinformatics are designated. In this review we present results of studies showing genetic specificity for the combined phenotypes different from the isolated disease, we considergene-gene and gene-environment interactions in comorbidity. We also discuss the role of single nucleotide polymorphisms and structural genome variations in the development of comorbidity.

Own results of researching shared genes of inversely comorbid diseases like as bronchial asthma and tuberculosis are presented.

KEY WORDS: comorbidity, syntropy, dystropy, genes.

***Bulletin of Siberian Medicine*, 2015, vol. 14, no. 6, pp. 94–102**

References

1. Feinstein A.R. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J. Chron. Dis.*, 1970, vol. 23, no. 7, pp. 455–468.
2. Puzyrev V.P. Geneticheskuy vzglyad na fenomen sozetannoy patologi u zeloveka [Genetic view on the phenomenon of combined pathology in human]. *Med. Genetika – Medical Genetics*, 2008, vol. 7, no. 9, pp. 3–9 (in Russian).
3. Pfaundler M., von Seht L. Ьber Syntropie von Krankheitszustдnden. *Z. Kinderheilk*, 1921, Bd. 30. S. 298–313.
4. Puzyrev V.P., Freidin M.B. Genetic view on the phenomenon of combined diseases in man. *Acta Naturae*, 2009, vol. 1, no. 3, pp. 52–57.
5. Tabarés-Seisdedos R., Rubenstein J.L. Inverse cancer comorbidity: a serendipitous opportunity to gain insight into CNS disorders. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2013, vol. 14, pp. 293–304.
6. Ibáñez K., Boullosa C., Tabarés-Seisdedos R. et al. Molecular evidence for the inverse comorbidity between central nervous system disorders and cancers detected by transcriptomic meta-analyses. *PLoS Genetics*, 2014, vol. 10, pp. e1004173.
7. Puzyrev V.P. Genetizeskiye osnovi komorbidnosty u zeloveka [Genetic Bases of Human Comorbidity]. *Genetika – Genetics*, 2015, vol. 51 , no. 4, pp. 491–502 (in Russian).
8. Goh K.I., Cusick M.E., Valle D. et al. The human disease network. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2007, vol. 104, no. 21, pp. 8685–8690.
9. Desikan R.S., Schork A.J., Wang Y. et al. Polygenic Overlap Between C-Reactive Protein, Plasma Lipids and Alzheimer's Disease. *Circulation*, 2015, vol. 131, no. 23, pp. 2061–2009. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015489.
10. Postma D.S., Kerkhof M., Boezen H.M., Koppelman G.H. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease: common genes, common environments? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2011, vol. 183, no. 12, pp. 1588–1594. doi: 10.1164/rccm.201011-1796PP.
11. Bergmann R.L., Wahn U., Bergmann K.E. The allergy march: from food to pollen. *Environ Toxicol. Pharmacol.*, 1997. vol. 4, no. 1–2, pp. 79–83.
12. Freidin M.B., Puzyrev V.P. Analiz geneticheskoy predraspolozhennosti k tuberkulezu legkih v russkoy populjacii [Analysis of Genetic Predisposition to Pulmonary Tuberculosis in Native Russians]. *Genetika – Genetics*, vol. 46, no. 2, pp. 255–261 (in Russian).
13. Li J., Zhang Y., Zhang L. Discovering susceptibility genes for allergic rhinitis and allergy using a genome-wide association study strategy. *Curr. Opin. Allergy ClinImmunol.*, 2015, vol. 15, no. 1, pp. 33–40. doi: 10.1097/ACI.0000000000000124.
14. Portelli M.A., Hodge E., Sayers I. Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genome-wide association. *Clin. Exp. Allergy.*, 2015, vol. 45, no. 1, pp. 21–31. doi: 10.1111/cea.12327.
15. Puzyrev V.P. Fenomno-genomniye otnoscheniya i patogenetika mnogofactornih sabolevaniy [Fenom-genomic relationships and pathogenetics of multifactorial diseases]. *Vestnik Rossiyskoy akademii nauk – Herald of the Russian Academy of Sciences*, 2011, no. 9, pp. 17–27 (in Russian).
16. Puzyrev V.P., Stepanov V.A., Makeyeva O.A. Syntropniye geny bolezney serdechno-sosudistogo kontinuuma [Syntrophy genes of diseases of the cardiovascular continuum]. *Med. genetika – Medical Genetics*, 2009, no. 3, pp. 31–48 (in Russian).
17. Tettey P., Simpson S. Jr., Taylor B.V., van der Mei I.A. The co-occurrence of multiple sclerosis and type 1 diabetes: shared aetiologic features and clinical implication for MS aetiology. *J. Neurol. Sci.*, 2015, vol. 348, no. 1–2, pp. 126–131. doi: 10.1016/j.jns.2014.11.019.
18. Lazúrová I., Jochmanová I., Benhatchi K., Sotak S. Autoimmune thyroid disease and rheumatoid arthritis: relationship and the role of genetics. *Immunol. Res.*, 2014, vol. 60, no. 2–3, pp. 193–200. doi: 10.1007/s12026-014-8598-9.
19. Buysschaert M. Coeliac disease in patients with type 1 diabetes mellitus and auto-immune thyroid disorders. *Acta Gastroenterol. Belg.*, 2003, vol. 66, no. 3, pp. 237–240.
20. Cotsapas C., Voight B.F., Rossin E. et al. Pervasive sharing of genetic effects in autoimmune disease. *PLoS Genet.*, 2011, vol. 7, no. 8. e1002254. doi: 10.1371/journal.pgen.1002254.
21. Marcovitz P.A., Tran H.H., Franklin B.A. et al. Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.*, 2005, vol. 96, no. 8, pp. 1059–1063.
22. Ramsey-Goldman R., Manzi S. Association of osteoporosis with cardiovascular disaese in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 2001, vol. 44, pp. 2338–2341.
23. McFarlane S.I., Muniyappa R., Shin J.J., Bahtiyar G., Sowers J.R. Osteoporosis and cardiovascular disease: brittle bones and boned arteries, is there a link? *Endocrine*, 2004, vol. 23, no. 1, pp. 1–10.
24. Marini F., Brandi M.L. Genetic determinants of osteoporosis: common bases to cardiovascular diseases? Int. J. *Hypertens.*, 2010. pii: 394579. doi: 10.4061/2010/394579.
25. Sprini D., Rini G.B., Di Stefano L. et al. Correlation between osteoporosis and cardiovascular disease. *Clin. Cases Miner Bone Metab.*, 2014, vol. 11, no. 2, pp. 117–119.
26. McIntyre R.S., Konarski J.Z., Wilkins K. et al. The prevalence and impact of migraine headache in bipolar disorder: results from the Canadian Community Health Survey. Headache, 2006, vol. 46, no 6, pp. 973–982.
27. Oedegaard K.J., Greenwood T.A., Lunde A. et al. A genome-wide linkage study of bipolar disorder and co-morbid migraine: replication of migraine linkage on chromosome 4q24, and suggestion of an overlapping susceptibility region for both disorders on chromosome 20p11. J. Affect Disord., 2010, vol. 122, no. 1–2, pp. 14–26. doi: 10.1016/j.jad.2009.06.014.
28. Blair D.R., Lyttle C.S., Mortensen J.M. et al. A nondegenerate code of deleterious variants in Mendelian loci contributes to complex disease risk. Cell, 2013, vol. 26, no. 155 (1), pp. 70–80. doi: 10.1016/j.cell.2013.08.030.
29. Baurecht H., Hotze M., Brand S. et al. Genome-wide comparative analysis of atopic dermatitis and psoriasis gives insight into opposing genetic mechanisms. *Am. J. Hum. Genet.*, 2015, vol. 96, no. 1, pp. 104–120. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.12.004.
30. Park S., Yang J.S., Kim J. et al. Evolutionary history of human disease genes reveals phenotypic connections and comorbidity among genetic diseases. *Sci Rep.*, 2012, vol. 2, pp. 757. doi: 10.1038/srep00757.
31. González J.R., Cáceres A., Esko T. et al. A common 16p11.2 inversion underlies the joint susceptibility to asthma and obesity. *Am J Hum Genet.*, 2014, vol. 94, no. 3, pp. 361–372. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.01.015.
32. Tabarés-Seisdedos R., Dumont N., Baudot A. et al. No paradox, no progress: inverse cancer comorbidity in people with other complex diseases. *Lancet Oncol.*, 2011, vol. 12, pp. 604–608.
33. Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A. et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat. Genet.*, 2006, vol. 38, pp. 441–446.
34. Freidin M.B., Bragina Ye.Yu., Saltikova I.V. et al. Vliyaniye dopolnitelnoy bolesni (komorbidnosty) na associaciyu allergizheskogo rinita s variantom rs12621643 gena *KCNE4* [Effect of additional disease (comorbidity) on association of allergic rhinitis with *KCNE4* gene rs12621643 variant].

Genetika – Genetics, 2013, vol. 49, no. 4, pp. 541–544 (in Russian).
35. Saltykova I.V., Ogorodova L.M., Bragina E.Yu. et al. *Opisthorchis felineus* liver fluke invasion is an environmental factor modifying genetic risk of atopic bronchial asthma. *Acta Trop*, 2014, vol. 139, pp. 53–56. doi:10.1016/j.actatropica.2014.07.004.
36. Edwards A.C., Aliev F., Bierut L.J. et al. Genome-wide association study of comorbid depressive syndrome and alcohol dependence. *Psychiatr Genet.*, 2012, vol. 22, no. 1, pp. 31–41. doi: 10.1097/YPG.0b013e32834acd07.
37. Jacobsen K.K., Nievergelt C.M., Zayats T. et al. Genome wide association study identifies variants in NBEA associated with migraine in bipolar disorder. *J. Affect Disord.*, 2014, vol. 172, pp. 453–461. doi: 10.1016/j.jad.2014.10.004.
38. Kaufman K.M., Linghu B., Szustakowski J.D. et al. Whole-exome sequencing reveals overlap between macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis and familial hemophagocyticlymphohistiocytosis. *Arthritis Rheumatol.*, 2014, vol. 66, no. 12, pp. 3486–3495. doi: 10.1002/art.38793.
39. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Molecular cytogenetics and cytogenomics of brain diseases. *Curr. Genomics.*, 2008, vol. 9, no. 7, pp. 452–465. doi: 10.2174/138920208786241216.
40. Martin J., Cooper M., Hamshere M.L. et al. Biological overlap of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder: evidence from copy number variants. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.*, 2014, vol. 53, no. 7, pp. 761–770. e26. doi: 10.1016/j.jaac.2014.03.004.
41. Zheng X., Demirci F.Y., Barmada M.M. et al. A Rare duplication on chromosome 16p11.2 is identified in patients with psychosis in Alzheimer's disease. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 11, pp. e111462. doi: 10.1371/journal.pone.0111462.
42. Hallstrand T.S., Fischer M.E., Wurfel M.M. et al. Genetic pleiotropy between asthma and obesity in a community-based sample of twins. *J. Allergy ClinImmunol.*, 2005, vol. 116, no. 6, pp. 1235–1241.
43. Catalá-Lypez F., Suárez-Pinilla M., Suárez-Pinilla P. et al. Inverse and direct cancer comorbidity in people with central nervous system disorders: a meta-analysis of cancer incidence in 577,013 participants of 50 observational studies. *Psychother. Psychosom.*, 2014, vol. 83, no. 2, pp. 89–105. doi: 10.1159/000356498.
44. Forés-Martos J., Cervera-Vidal R., Chirivella E. et al. A genomic approach to study Down syndrome and cancer inverse comorbidity: untangling the chromosome 21. *Front Physiol.*, 2015, vol. 6, pp. 10. doi: 10.3389/fphys.2015.00010.
45. Rzhetsky A., Wajngurt D., Park N., Zheng T. Probing genetic overlap among complex human phenotypes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007, vol. 104, pp. 11694–11699.
46. Santiago J.A., Potashkin J.A. Integrative Network Analysis Unveils Convergent Molecular Pathways in Parkinson's Disease and Diabetes. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 12, pp. e83940. doi: 10.1371/journal.pone.0083940.
47. Bragina E.Yu., Tiys E.S., Freidin M.B. et al. Insights into pathophysiology of dystropy through the analysis of gene networks: an example of bronchial asthma and tuberculosis. *Immunogenetics*, 2014, vol. 66, no. 7–8, pp. 457–465. doi: 10.1007/s00251-014-0786-1.
48. Glotov A.S., Tiys E.S., Vashukova E.S. et al. Molecular association of pathogenetic contributors to pre-eclampsia (pre-eclampsia associome). *BMC Syst. Biol.*, 2015, vol. 9, suppl 2. S4. doi: 10.1186/1752-0509-9-S2-S4.

Bragina Yelena Yu. (✉), Research Institute for Medical Genetics, Tomsk, Russian Federation.

Freidin Maksim B., Research Institute for Medical Genetics, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Bragina Yelena Yu.**, Ph. +7-913-823-4122; e-mail: elena.bragina72@gmail.com

УДК 616.727.2-001-07-089

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРЕДНЕЙ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ ПЛЕЧЕВОГО СУСТАВА

Прохоренко В.М.[1], Филиппенко П.В.[2], Фоменко С.М.[3]

[1] *Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава Росси, г. Новосибирск*
[2] *ФКУЗ «6 военный госпиталь внутренних войск» МВД России, г. Новосибирск*
[3] *ФГБУ «Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава, г. Новосибирск*

РЕЗЮМЕ

Проведен литературный обзор, позволивший охарактеризовать основные современные этапы развития и становления диагностики и лечения нестабильности плечевого сустава. Целью данного обзора явилось выделение основных тенденций в диагностике и лечении хронической нестабильности плечевого сустава и определение проблемных вопросов, требующих дальнейшего научного поиска. Представлены основные результаты наблюдения пациентов, перенесших различные виды артроскопического лечения. Современный уровень диагностики позволяет точно определять показания для оперативного лечения. Представлен метод восстановления костного дефекта гленоида, основанный на тщательном предоперационном планировании. Определение возможных факторов риска рецидивов нестабильности, а также выделение всех возможных звеньев патогенеза и индивидуальное предоперационное планирование являются главными задачами в профилактике рецидивов нестабильности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: артроскопия, хирургическое лечение, нестабильность плечевого сустава, костный дефект гленоида.

Литературный обзор современных этапов

Согласно мировой статистике, травматические вывихи в плечевом суставе составляют 60% от всех вывихов и до 3% от всех травм опорно-двигательного аппарата. Распространенность в мире составляет 17 случаев на 100 тыс. человек населения в год [1, 2]. Доказано, что первичный травматический вывих является основной причиной развития хронической нестабильности плеча [3, 4]. Согласно исследованиям C.R. Rowe и соавт. [5, 6], у 70% пациентов, перенесших первичный травматический вывих, в течение 2 последующих лет следует ожидать эпизоды повторных дислокаций. На высокую частоту формирования хронической нестабильности плечевого сустава, как осложнения первичного травматического вывиха, указывали в своих публикациях многие ученые [3–5, 7–11].

Поиск оптимальной хирургической методики лечения хронической нестабильности плечевого сустава на протяжении нескольких последних десятилетий оставался актуальной темой для обсуждения. Непрекращающиеся исследования в поиске без рецидивного способа лечения привели к тому, что в течение прошлого века было предложено около 200 способов и свыше 300 различных, в зависимости от точки приложения, модификаций хирургического лечения [12, 13].

Главной причиной возникновения такого большого количества и разнообразия оперативных методик стало несовершенство диагностики повреждений анатомических структур, сопровождающих первичный и повторные вывихи, а также недостаточные знания о патогенезе хронической нестабильности плечевого сустава. Активное внедрение в клиническую практику современных методов диагностики, таких как ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и МСКТ, существенно расширило знания о патологической анатомии плечевого сустава, его статических и динамических механизмах стабилизации. В настоящее время вероятность наличия мягкотканных повреждений при положительном заключении МРТ достигает 95%, что позволяет хирургу обоснованно планировать артроскопическое вмешательство [14]. Использование МРТ позволило систематизировать все анатомические повреждения, сопровождающие нестабильность плечевого сустава, а также создать

✉ *Прохоренко В.М.*, e-mail: VProhorenko@niito.ru

классификации повреждений [15]. Было доказано, что среди анатомических повреждений на первое место выступают различные повреждения комплекса «суставно-плечевые связки капсулы – суставная губа», которые наблюдаются в 80–100% случаев первичных травматических вывихов плеча и в 100% случаев рецидивирующей нестабильности [11], и являются основной причиной развития рецидивов нестабильности.

Другой основной причиной рецидивирующей нестабильности был определен костный дефицит в виде переломов переднего края гленоида (костный Банкарт) и импрессионных переломов головки плечевой кости (повреждения Hill-Sachs). Наличие костного дефицита переднего края суставной впадины выявляется в 20–30% случаев у пациентов, перенесших первичную травматическую дислокацию [16], до 90% случаев – у пациентов с рецидивирующими вывихами [17, 18]. Повреждения Hill-Sachs были отмечены в 31–93% случаев первичного и повторного вывихов плеча, а также в 76% случаев неудачных стабилизаций [19]. Компьютерная томография с возможностью 3D-моделирования позволяет с максимальной точностью верифицировать наличие костных повреждений, их размеры и форму.

Однако основную роль в понимании этиопатогенеза, развитии диагностики и лечения нестабильности плечевого сустава сыграло изобретение и внедрение артроскопии. О первом опыте применения диагностической артроскопии плечевого сустава сообщил L.L. Johnson в 1980 г. [20]. Первоначально артроскопия плечевого сустава (как и других суставов) выполнялась исключительно в диагностических целях, в дальнейшем технология артроскопической диагностики с последующей эндоскопической реконструкцией оторванной суставной губы получила широкое применение в зарубежной и российской ортопедической практике. Основными аргументами для столь успешного внедрения этой технологии явились высокая информативность артроскопической картины сопутствующих внутрисуставных повреждений, возможность объективной оценки характера изменений окружающих тканей и малая инвазивность хирургического вмешательства.

Применение артроскопических технологий позволило установить, что при передней нестабильности плечевого сустава существенную роль играет не столько повреждение суставной губы, сколько повреждение плече-лопаточных связок, в первую очередь нижней плече-лопаточной связки. Важность их функции в стабилизации сустава в последующем была подтверждена долгосрочными результатами лечения при артроскопическом восстановлении их целостности [21–23]. Кроме классических повреждений Банкарта, были выделены такие виды повреждений, как HAGL – отрыв суставно-плечевой связки от головки плечевой кости, часто являющийся причиной передней нестабильности, ALPSA – отрыв передней части суставной губы вместе с надкостницей, повреждение Perthes как вариант повреждения Банкарта (неполный отрыв передне-нижней части суставной губы), GLAD – разрыв суставной части губы, SLAP – повреждение, и др.

Применение артроскопической диагностики также дало возможность более объективно изучить проблему костного дефицита. Так, по данным артроскопии, было уставлено, что распространенность повреждений Hill-Sachs достигает от 47 до 80% при первичном вывихе и приближается к 100% – в случаях рецидивирующей нестабильности [24–26]. Использование формулы, предложенной I.K. Lo и соавт. [27] на основании объективной артроскопической картины, позволяет определять абсолютные показания (более 25% площади гленоида) для выполнения костно-пластических операций.

Выделение основных причин формирования посттравматической нестабильности обусловило тенденции развития хирургического лечения в двух направлениях:

1) развитие совершенствования артроскопических технологий фиксации суставной губы и элементов суставной капсулы;

2) хирургическое решение проблемы костного дефицита.

Со времени начала применения артроскопии плечевого сустава в лечебных целях техника артроскопической фиксации суставной губы подверглась многим пересмотрам и улучшениям. Описанная L.L. Johnson в 1980 г. [20] техника заключалась в применение фиксирующих скоб и была предложена как альтернатива открытой операции Банкарта. В 1989 г. R.J. Hawkins [28] провел ретроспективный обзор 50 пациентов, которым была выполнена данная операция, и установил 16% рецидивов релюксаций. Он отметил, что причинами такого высокого процента были несоблюдение пациентами сроков послеоперационной иммобилизации и нарушение режима.

J. Lane и соавт. в 1993 г. [29] ретроспективно исследовали исходы лечения 54 пациентов, которым была выполнена атроскопическая капсулорафия. В ходе их исследования было выявлено 33% рецидивов, 18,5% пациентов были подвергнуты повторным реконструктивным операциям. Также они сообщали о миграции скоб в 26% наблюдений, в том числе в область плечевого сплетения.

Технику артроскопического трансоссального шва впервые описали C.D. Morgan и A.B. Bondenstab в 1987 г. [30]. Они наблюдали 25 пациентов, имеющих переднюю нестабильность, которые были подвержены

оперативному лечению с использованием трансоссального шва. Авторами была предложена следующая методика. При обнаружении повреждения суставной губы край гленоида для лучшего приращения шейка лопатки обрабатывали до кровотечения, шовный материал проводили через суставную губу и гленоид спереди назад при помощи модифицированного пина, затем пин использовали для прокалывания нижней плече-лопаточной связки. После двухлетнего наблюдения они сообщили о 100%-й эффективности данной методики и полном отсутствии рецидивов. Другие исследователи пытались повторить их результат с разной степенью успешности. K.P. Benedetto и W. Glotzer [31] сообщили о 31 пациенте без рецидивов, наблюдаемых ими в течение 2 лет, W.A. Grana и соавт. [32] наблюдали свыше 3 лет 27 пациентов и определили 44% рецидивов дислокаций.

В 1998 г. A.M. Wiley [33] с целью фиксации элементов оторванного капусло-лабрального комплекса применяли артроскопические заклепки. Заклепка была разработана как удаляющееся металлическое устройство для фиксации оторванной губы и нижней плечелопаточной связки краю гленоида. Она удалялась через 4–6 нед. Ортопеды штата Массачусетс (США) [34, 35] в 1995 г. применяли канюллированные рассасывающиеся устройства (заклепки Suretac), которые рассасывались через 4 нед, фиксация нижней суставно-плечевой связки выполнялась двумя устройствами Suretac после подготовки кровоточащей поверхности края суставной впадины. Также двумя дополнительными заклепками фиксировалась оторванная суставная губа. C. Kartus и соавт. [36] обобщили результаты использования Suretac у 81 пациента в течение 107 мес наблюдения. Они сообщили о рецидивах в 38% случаев.

Шовные якоря были следующим технологическим прогрессом в лечении передней нестабильности плеча. E.M. Wolf в 1993 г. [37] впервые описал и применил шовные якоря, а также изучил исходы оперативного лечения 50 пациентов с использованием шовных якорей. Он сообщил лишь об одном случае рецидива. S.H. Kim и соавт. в 2003 г. [38], проведя ретроспективный обзор результатов артроскопий с использованием якорных фиксаторов, оценили исходы лечения у 167 пациентов. Рецидивы были зафиксированы всего в 4% случаев. B.J. Cole и A.A. Romeo [39] в течение 2 лет наблюдали 45 пациентов-спортсменов, оперированных также с помощью якорных фиксаторов. Ими было получено 96% хороших и отличных результатов. Все атлеты вернулись в контактные виды спорта.

Из российских исследований, позволяющих судить об опыте применения артроскопических стабилизаций и отдаленных результатах артроскопического лечения нестабильности плечевого сустава, следует отметить наблюдения Р.М. Тихилова и соавт. [40]. Авторами проведен анализ результатов выполнения артроскопического шва поврежденной капсулы с использованием якорных фиксаторов у 46 пациентов с передней рецидивирующей нестабильностью плечевого сустава в сроки от 6 мес до 4 лет. По их данным, эффективность составила 93,5%. Показательной является научно-исследовательская работа М.М. Хасаншина [41], который продемонстрировал хорошие и отличные результаты артроскопической стабилизации в группе, состоящей из 66 пациентов, оперированных с использованием узловых анкерных фиксаторов.

Важным направлением исследований является изучение эффективности раннего артроскопического лечения после первичного травматического вывиха. M. Tingart и соавт. [42] проанализировали современное состояние лечения первичного вывиха плеча в 103 ортопедических отделениях Германии и пришли к выводу о том, что первичное хирургическое (артроскопическое) лечение молодых (моложе 30 лет) и физически активных пациентов в ранние сроки после впервые перенесенной дислокации в плечевом суставе является абсолютно обоснованным и имеет хорошие отдаленные результаты. В.И. Кузьмина и С.Ю. Доколин [43] провели глубокий литературный обзор по данному вопросу. В 10 проанализированных публикациях, посвященных сравнительному анализу эффективности первичного хирургического (артроскопического) и консервативного лечения, выявлены статистически значимые различия в показателях частоты возникновения рецидивов после консервативного (61,32%) и раннего артроскопического лечения (11,71%).

Как видно из приведенного обзора, основным направлением научно-практического поиска в последние десятилетия стало развитие и совершенствование малоинвазивных эндоскопических технологий восстановления повреждений капсуло-лабрального комплекса. Первые методики артроскопического лечения имели достаточно высокий процент рецидивов, поэтому им было трудно конкурировать с хорошо отработанными техниками открытых методов оперативного лечения. Так, фиксации суставной губы и капсулорафия с помощью скоб в среднем давали рецидивы от 16 до 33% [28, 29], при применении технологий трансгленоидного шва доля рецидивов составляла от 0 до 49%, при фиксации элементов суставной капсулы с помощью рассасывающихся заклепок неудовлетворительные результаты определялись в среднем от 9 до 23% [20, 44]. Применяемая в настоящее время техника артроскопической стабилизации с использованием шовных якорей дает значительно лучшие результаты. По имеющимся

отдаленным наблюдениям, рецидивы составляют от 6,5 до 11% [45, 46] и, как указывают сами авторы, чаще всего связаны с недостаточной предоперационной оценкой других факторов риска.

Вторым направлением научного поиска стало решение проблемы костного дефицита как другой основной причины патогенеза посттравматической нестабильности плечевого сустава.

Одним из наиболее хорошо изученных способов восстановления дефекта переднего края суставной впадины лопатки является операция Бристоу-Латарже (1954) [47–49]. Ее эффективность заключается в тройном стабилизирующий эффекте, который включает увеличение площади суставной поверхности гленоида и создание дополнительного костного блока, эффект гамака (hammock-эффект или sling-эффект) за счет мышечной транспозиции и увеличение натяжения переднего пучка нижней суставно-плечевой связки. Большим количеством наблюдений доказана высокая эффективность данной методики [47–49]. В 60–80-х гг. прошлого века данная операция была очень популярна в Европе и Америки и выполнялась не только при наличии костного дефекта гленоида, но и при его интактном состоянии. Были зарегистрированы хорошие непосредственные и отдаленные результаты данной операции. D.T. Schroder и соавт. (2006) сообщили об успешном 26-летнем опыте применения операции Bristow-Latarjet у курсантов военно-морской академии [48]. В последующем популярность этой операции снизилась в виду ее неанатомичности, озабоченности многих хирургов по поводу последующего ограничения объема движений и трудности выполнения ревизионных вмешательств при рецидивах. Некоторые авторы отмечают признаки артропатии у больных, которым ранее производилась операция Bristow-Latarjet. L. Hovelius и соавт. [50] изучили отдаленные результаты лечения 15-летней давности у 118 пациентов и обнаружили у всех признаки данной патологии.

Другим распространенным способом восстановления костного дефекта гленоида является аутопластика трансплантатом из гребня подвздошной кости (Illiac Bone Crest Grafting), применяемая в настоящее время в различных модификациях [51, 52]. Недостатками аутографтинга являются: частая резорбция трансплантата и снижение его высоты, миграция винтов, необходимость проведения дополнительного этапа операции по забору и подготовке трансплантата, дополнительная операционная травма, косметический дефект и возможное развитие хронического болевого синдрома в месте взятия аутотрансплантата [53, 54].

Среди перспективных методик лечения повреждений Hill-Sachs следует выделить технику Remplissage – заполнение дефектов головки плечевой кости элементами задней части капсулы и сухожилия подостной мышцы. B. Haviv и соавт. [55] наблюдали 25 пациента, которым был выполнен капсулотенодез по методике Remplissage. Срок наблюдения составил в среднем 2 года, во всех случаях зарегистрированы положительные результаты оперативного лечения. M.J. Park и соавт. [56] в течение 2 лет наблюдали 20 пациентов, прооперированных ими по той же методике, у 3 пациентов (15% случаев) были зарегистрированы рецидивы.

Внедрение новых технологий

В целях поиска нового способа восстановления костного дефекта переднего края гленоида, лишенного вышеуказанных недостатков, в отделении эндопротезирования и эндоскопической хирургии суставов НИИТО им. Я.Л. Цивьяна (г. Новосибирск) нами был предложен и опробован способ восстановления костного дефекта гленоида пористым никелидом титана (приоритетная справка № 2014135343 от 29.08.14 г.). Абсолютным показанием для применения данной методики является наличие значительного (более 25%) костного дефицита передне-нижнего отдела гленоида с формированием формы «перевернутой груши». Суть этого метода заключается в следующем. На первом этапе определяется размер и форма костного дефекта гленоида. Данные МСКТ заносятся в программу 3D-реконструкции (Vitrea 2), с помощью которой осуществляется реконструкция гленоида в сагиттальной плоскости с визуализацией дефекта. Затем при помощи ишиометра воссоздается окружность (1 на рис. 1) суставной впадины лопатки, сопоставляя наиболее подходящий круг ишиометра задней полуокружности суставной впадины. Максимально соответствующая кривизне гленоида окружность соответствует правильной анатомической конфигурации суставной впадины лопатки. Форма недостающей части окружности в переднем (передне-нижнем) сегменте соответствует форме костного дефекта (2 на рис. 1) суставной впадины лопатки.

Следует отметить, что современные компьютерные программы 3D-реконструкции и обработки рентгенологических данных достаточно просты в применении и могут быть использованы на практике любым врачом без наличия специального рентгенологического образования.

По полученным данным на предоперационном этапе изготавливается трансплантат из пористого никелида титана. Трансплантат выпиливается и обтачивается из заготовок, имеющих круглую или цилиндрическую форму и толщину около 1 см. Дрелью формируется два отверстия для винтов (рис. 2). Поверхность, обращенная

в сторону суставной поверхности, зашлифовывается и делается изогнутой, в соответствии с кривизной гленоида.

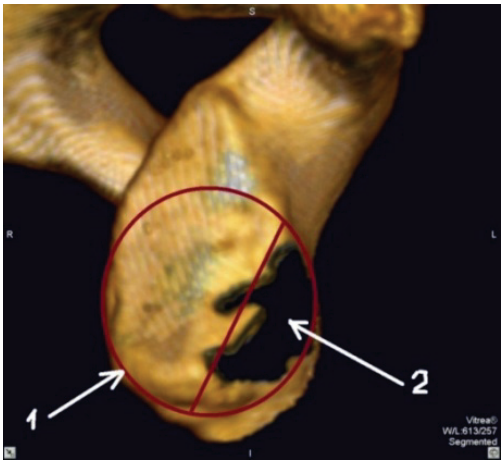


Рис. 1. 3D-реконструкция суставной впадины лопатки с имеющимся дефектом. Воссоздание с помощью ишиометра правильной окружности и определение формы дефекта

Рис. 2. Вид готового для установки трансплaната из пористого никелида титана

На втором этапе выполняется операция под общей анестезией в положении пациента на боку. В асептических условиях выполняют задний артроскопический доступ (на 1 см ниже и на 1,5 см медиальнее заднего угла акромиального отростка лопатки), проводится визуализация суставной впадины лопатки и зоны дефекта. Выполняется отслойка капсуло-лабрального комплекса от переднего края гленоида в зоне дефекта, который очищают аблатором и гленодидальным рашпилем (распатором) от рубцовых масс, подготавливают и адаптируют ложе для трансплантата. Затем выполняют стандартный (мини) дельто-пекторальный доступ, выделяют сухожилия клювовидно-плечевой и короткой головки двуглавой мышцы плеча, которые отводятся медиально. Сухожилие подлопаточной мышцы рассекают продольно ходу волокон. Выполняется артротомия. Через зону костного дефекта проводят спицу, по которой устанавливают ранее смоделированный на предоперационном этапе трансплантат. Точность установки контролируют визуально и артроскопически, через второе отверстие выполняют проведение второй спицы. С помощью конюлированного сверла просверливают отверстия под винты по ранее проведенным спицам и выполняют окончательную фиксацию трансплантата винтами.

Фиксация трансплантата к суставному отростку показана на макете лопатки (рис. 3).

Рис. 3. Окончательная фиксация трансплантата канюллированными винтами к краюгленоида

Капсула ушивается, подлопаточная мышца сшивается адаптирующими рассасывающими швами, восстанавливается герметичность сустава. Далее артроскопически проводится фиксация суставной губы и элементов капсулы к переднему краю гленоида лопатки поверх установленного трансплантата с помощью якорных фиксаторов, тем самым трансплантат защищается мягкими тканями от контакта с головкой плечевой кости (рис. 4), что является важным моментом в профилактике развития остеоартроза плечевого сустава.

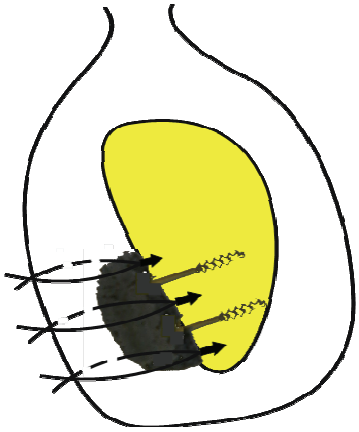


Рис. 4. Схема фиксации элементов суставной губы и связок к краю гленоида поверхустановленного трансплантата

На рис. 5 показан срез плечевого сустава в горизонтальной проекции с установленным трансплантатом из пористого никелида титана.

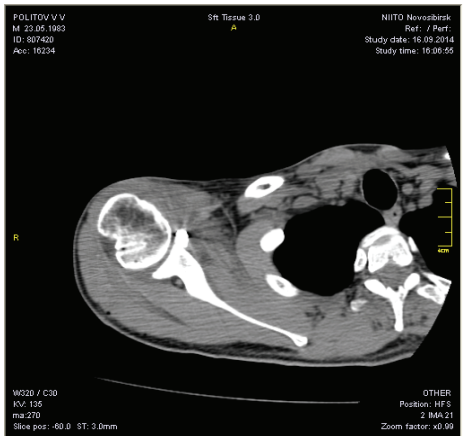


Рис. 5. Пациент П. с восстановленным суставным отростком лопатки

По нашему мнению, данная методика заслуживает внимания практикующих хирургов, так как имеет определенные преимущества и может быть применена в случаях длительно рецидивирующей нестабильности при значительном костном дефиците, а также после неудачных попыток стабилизации плечевого сустава с помощью других оперативных методик. Преимущества предложенного способа заключаются в том, что он обеспечивает максимально полное замещение костного дефекта гленоида прочным и неподверженным резорбции материалом, поэтому риск развития рецидивов нестабильности является минимальным. При изготовлении трансплантата точно соответствующей дефекту формы метод позволяет восстанавливать правильную анатомическую формугленоида лопатки и избежать нарушения биомеханики. Биологические свойства используемого материала обеспечивает его хорошую консолидацию с костью. Данный способ не требует дополнительной операционной травмы по забору и подготовке аутотрансплантата, исключает возможные осложнения, связанные с данной процедурой. Сокращается общая длительность операции.

В данном способе оперативного лечения посстравматической нестабильности плечевого сустава, реализуется один из подходов современной ортопедии, основанный на возможностях современных диагностических методов – проведение точной предоперационной диагностики и планирование с возможностью предоперационного подбора и заготовки трансплантата. Так, компьютерная томография с возможностью трехмерной реконструкции позволяет точно определять локализацию и площадь костных дефектов, что дает возможность полноценного предоперационного планирования, подбора и заготовки пластических материалов нужных размеров и формы.

Исходя из собственного опыта применения пористого никелида титана, существенными выгодными отличиями восстановления костных дефектов с его помощью являются:

– уникальная биохимическая и биомеханическая совместимость с тканями организма, заполнение пор сплава окружающими тканями, срастание с костью, а также неспособность к рассасыванию и пожизненное сохранение своих физических свойств [57];

– пластичность материала и возможность предоперационного моделирования трансплантата необходимой формы и размеров, его максимальная адаптация к форме и размерам костного дефекта.

Также в этом отношении могут быть рассмотрены другие заменители кости, в том числе биокерамические, главное преимущество которых перед другими материалами (металлы, полимеры) – еще большая биосовместимость.

Ввиду особенностей анатомии плечевого сустава, характеризующегося малой конгруэнтностью, необходимость точного восстановления суставных поверхностей имеет первостепенное значение для профилактики рецидивов вывихов и развития омартроза. Технические аспекты выполнения данных процедур артроскопическим (малоинвазивным) способом, а именно доставка аллотрансплантата через артроскопический минидоступ, позволяющий избежать травматизации подлопаточной мышцы, его точная установка в зону дефекта и стабильная фиксация могут стать основой новых рационализаторских предложений.

Другим не полностью изученным вопросом в диагностике и лечении хронической посттравматической нестабильности плечевого сустава, по нашему мнению, является вероятность наличия возможных факторов риска.

По нашим наблюдениям, в последнее время в клинической практике стало встречаться больше пациентов с передней нестабильностью плечевого сустава, перенесших первичную дислокацию вследствие воздействия травмирующего агента малой силы и энергии, либо вовсе без явного травматического анамнеза. При физикальном осмотре у этих пациентов отсутствуют признаки врожденной или приобретенной гипермобильности капсульно-связочного аппарата и заболеваний соединительной ткани, сопровождающихся симптоматической гипермобильностью суставов [58, 59]. А при малейшем указании на травму такие больные на практике традиционно относятся к группе пациентов с посттравматической нестабильностью. Вероятно, данная группа пациентов имеет некоторую анатомическую предрасположенность к формированию хронической нестабильности.

В целях подтверждения либо опровержения этого предположения нами была изучена группа пациентов преимущественно молодого возраста (до 30 лет), об-

ратившихся в клинику в период с 2010 по 2014 г. по поводу симптомов рецидивирующей передней (передне-нижней) нестабильности плечевого сустава. Пациенты без выявленных повреждений анатомических структур плечевого сустава, а также пациенты, имевшие рецидивы нестабильности после оперативного лечения, были выделены нами как группа риска (27 человек) по предполагаемой дисплазии гленоида. У этой группы пациентов мы изучали свойства гленоида лопатки, изменение которых способно повлиять на стабильность плечевого сустава, а именно размеры гленоида (высота, ширина, площадь), поворот (антеверсия, ретроверсия) и угол наклона [60]. За основу изучения вышеуказанных признаков были взяты статистические данные параметров гленоида лопатки человека, где средняя высота гленоида (glenoid height) на основании различных исследований [61] была определена как 38 (33–45) мм для мужчин и 36,2 (32,0–43,0) мм – для женщин. Ширина гленоида (glenoid width) равнялась 28,3 (24,0–32,0) мм для мужчин и 23,6 (17,0–27,0) мм – для женщин соответственно. В соответствии с размерами высоты и ширины определяется средняя площадь гленоида, средний размер которой равен 5,79 см^2 у мужчин и 4,68 см^2 – у женщин [62]. Поворот гленоида (glenoid version) – угол между поверхностью гленоида и телом лопатки – может быть передним (антеверсия) и задним (ретроверсия). Большинство исследований, проведенных в последние годы, определили нормальный диапазон поворота от 2° антеверсии до 9° ретроверсии [61] или от 0° до 10° ретроверсии (рис. 6). Наклон гленоида (glenoid inclination) – это наклон суставной поверхности в плоскости, лежащей вдоль верхне-нижней оси, в норме он составляет от – 8° (верхняя инклинация) до 15,8° (нижняя инклинация), в среднем – от 4° до 5° [62] (рис. 7).

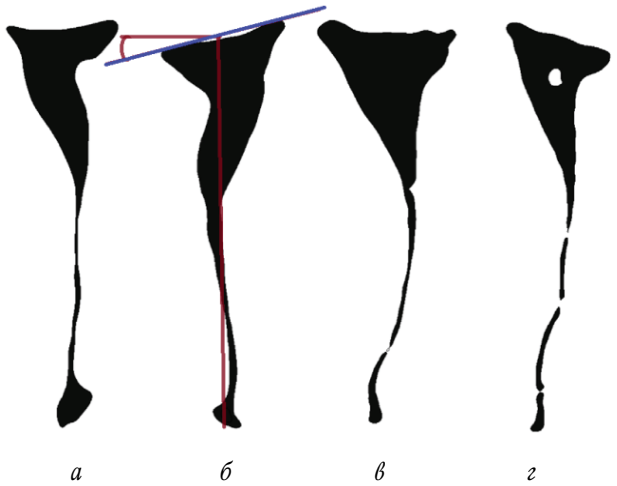


Рис. 6. Виды поворота гленоида лопатки: *а* – нормальная версия; *б* – антеверсия; *в*, *г* – варианты ретроверсии гленоида

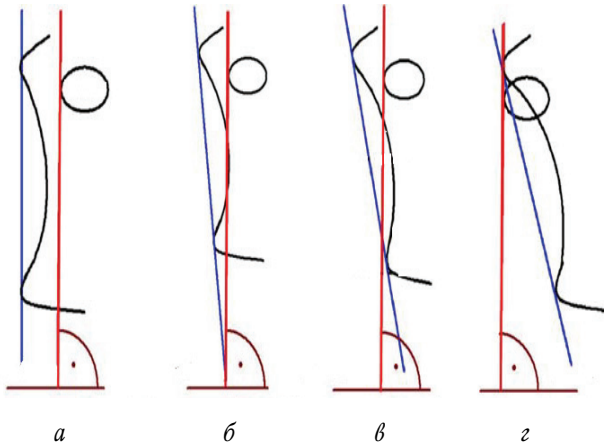


Рис. 7. Варианты наклона гленоида: *а* – верхняя инклинация; *б* – нормальный угол наклона; *в*, *г* – нижняя инклинация

Для измерения угла поворота гленоиданами был предложен способ оценки элементов плечевого сустава/эндопротеза (заявка № 2014153934 от 29.12.14 г.).

При анализе данных диагностики исследуемой группы пациентов было установлено, что в 22 из 27 случаев имело место изменение нормальной анатомии гленоида в виде его избыточной антеверсии (чаще), увеличения угла наклона, либо уменьшение его абсолютной площади в сравнении со средними величинами.

Исходя из анализа полученных данных, мы полагаем, что выявленные изменения нормальной анатомии гленоида у пациентов изученной группы следует считать одним из проявлений костной дисплазии. Изменение нормальных параметров гленоида сбиомеханической точки зрения является фактором возникновения первичного переднего вывиха и одним из патогенетических факторов развития хронической рецидивирующей передней нестабильности плечевого сустава. Данные изменения, хотя и могут иметь минимальный характер, но в сочетании с повреждениями анатомических структур у пациентов с посттравматической нестабильностью способны усугублять патогенез формирования нестабильности, а их возможное наличие должно быть принято во внимание при выборе тактики лечения, особенно у физически активных пациентов молодого возраста. При отсутствии явного травматического анамнеза, а также данных лучевой диагностики за анатомические повреждения у пациентов с первичной и рецидивирующей нестабильностью целесообразно исследовать структуры плечевого сустава на предмет выявления признаков дисплазии. При наличии рецидивов после оперативного лечения целесообразно назначать МСКТ для исключения не только костно-травматических изменений, но и возможных диспластических изменений костных структур плечевого сустава.

Заключение

Таким образом, проведенный анализ тенденций развития диагностики и хирургического лечения посттравматической нестабильности плечевого сустава позволил сделать вывод, чтометодом выбора в лечении посттравматической нестабильности плечевого суставав настоящее время является артроскопическая хирургия, котораяпри проведениточной предоперационной диагностики и планирования, а также при всестороннем подходе к выделению всех возможных факторов риска и ведущих патогенетических звеньев развития нестабильности плечевого сустава, способнадостичь максимальных показателей эффективности хирургической стабилизации.

Литература

1. *Kroner K., Lind T., Jensen J.* The epidemiology of shoulder dislocations // Arch. Orthop. Trauma Surg. 1998. Sep. V. 108 (5). P. 288–290.
2. *Robinson C.M., Howes J., Murdoch H. et al.* Functional outcomeand risk of recurrent instability after primary traumaticanterior shoulder dislocation in young adults // J. Bone Joint Surg. Am. 2006. V. 88 (11). P. 2326–2336.
3. *Краснов А.Ф., Ахмедзянов Р.Б.* Вывихи плеча. М.: Медицина, 1982.
4. *Федорук Г.В.* Вывих в плечевом суставе – отдаленные результаты // Сб. материалов Третьего конгр. рос. артроскопического общества. М., 1999. С. 79–80.
5. *Rowe C.R.* Prognosis in dislocations of the shoulder // J. Bone Joint Surg. 1956. V. 38A. P. 957–977.
6. *Rowe C.R., Patel Dinesh, Southmayd W.W.* The Bankart Procedure: A long-term end-result study // Journal of Bone and Joint Surgery. 1978. V. 60-A, № 1. P. 1–16.
7. *Бабич Б.К.* Вывихи плеча // Травматические вывихи и переломы. Киев, 1968. С. 147–162.
8. *Свердлов Ю.М.* Травматические вывихи и их лечение. М.: Медицина, 1978. С. 18–87.
9. *Bankart A.S.B.* Recurrent or habitual dislocation of the shoulder-joint // Br. Med. J. 1923. № 2. P. 1132.
10. *McLaughlin H.L., Carallaro W.U.* Primary anterior dislocation of the shoulder // Am. J. Surg. 1950. V. 80. P. 615–621.
11. *Slaa R. L. te, Wijffels M. F. L., Brand R. et al.* // Prognosis following acute primary glenohumeral dislocation. 2004. V. 86B. P. 58–64.
12. *Доколин С.Ю.* Хирургическое лечение больных с передними вывихами плеча с использованием артроскопии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2002. 154 с.
13. *Монастырев В.В., Васильев В.Ю., Пусева М.Э., Тишков Н.В.* Исторический очерк о лечении пациентов с хронической посттравматической нестабильностью плечевого сустава // Бюл. ВСНЦ СО РАМН, 2013, № 1 (89).
14. *Акимкина А.М, Гончаров Е.Н., Родионов А.В., Знаменский И.А.* Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике нестабильности плечевого сустава // Здоровье и образование в XXI веке. 2012. Т. 14, № 4.
15. *Woertler K., Waldt S.* MR imaging in sports-related glenohumeral instability // European Radiology. 2006. Dec. V. 16, is. 12. P. 2622–2636.
16. *Taylor D.C., Arciero R.A.* Pathologic changes associated with shoulder dislocations: Arthroscopic and physical examination findings in first-time, traumatic anterior dislocations // Am. J. Sports Med. 1997. V. 25. P. 306–311.
17. *Burkhart S.S., De Beer J.F.* Traumatic glenohumeral bone defects and their relationship to failure of arthroscopic Bankart repairs: Significance of the inverted-pear glenoid and the humeral engaging Hill-Sachs lesion // Anhroscopy. 2000. № 6. P. 677–694.
18. *Lo I.K., Parten P.M., Burkhart S.S.* The inverted pear glenoid: An indicator of significant glenoid bone loss // Arthroscopy. 2004. № 20. P. 169–174.
19. *Spatschil A., Landsiedl F., Anderl W. et al.* Posttraumatic anterior-inferior instability of the shoulder: arthroscopic findings and clinical correlations // Arch. Orthop. Trauma Surg. 2005. V. 11. P. 1–6.
20. *Johnson L.L.* Arthroscopy of the shoulder // Orthop. Clin. North Am. 1980. V. 11 (2). P. 197–204.
21. *Baker C.L. III, Mascarenhas R., Kline A.J., Chhabra A., Pombo M.W., Bradley J.P.* Arthroscopic treatment of multidirectional shoulder instability in athletes: A retrospective analysis of 2- to 5-year clinical outcomes // Am. J. Sports Med. 2009. V. 37 (9). P. 1712–1720.
22. *Benedetto K.P., Glotzer W.* Arthroscopic Bankart procedure by suture technique: indications, technique and results // Arthroscopy. 1992. № 8 (1). P. 111–115.
23. *Gartsman G.M., Roddey T.S., Hammerman S.M.* Arthroscopic treatment of multidirectional glenohumeral instability: 2- to 5-year follow-up // Arthroscopy. 2001. №. 17 (3). P. 236–243.
24. *Spatschil A., Landsiedl F., Anderl W. et al.* Posttraumatic anterior-inferior instability of the shoulder: arthroscopic findings and clinical correlations // Arch. Orthop. Trauma Surg. 2005. № 11. P. 1–6.
25. *Sugimoto H., Suzuki K., Mihara K., Kubota H., Tsutsui H.* MR arthrography of shoulder after suture-anchor Bankart repair // Radiology. 2002. V. 224. P. 105–111.
26. *Wetzler M.J., Bartolozzi A.R., Gillespie M.J. et al.* Fatigue properties of suture anchors in anterior shoulder reconstructions: Mitek GII // Arthroscopy. 1996. № 12. P. 687–693.
27. *Lo I.K., Parten P.M., Burkhart S.S.* The inverted pear glenoid: An indicator of significant glenoid bone loss // Arthroscopy. 2004. № 20. P. 169–174.
28. *Hawkins R.J.* Arthroscopic stapling repair for shoulder instability: a retrospective study of 50 cases // Arthroscopy. 1989. № 5. P. 122–128.
29. *Lane J., Sachs R., Riehl B.* Arthroscopic staple capsulorrhaphy: a long-term follow-up // Arthroscopy. 1993. № 9 (2). P. 190–194.
30. *Morgan C.D., Bodenstab A.B.* Arthroscopic Bankart suture repair: technique and early results // Arthroscopy. 1987. № 3 (2). P. 111–122.
31. *Benedetto K.P., Glotzer W.* Arthroscopic Bankart procedure by suture technique: indications, technique and results // Arthroscopy. 1992. № 8 (1). P. 111–115.
32. *Grana W.A., Buckley P.D., Yates C.K.* Arthroscopic Bankart suture repair // Am. J. Sports Med. 1993. Jun. V. 21 (3). P. 348–353.
33. *Wiley A.M.* Arthroscopy for shoulder instability and a technique for arthroscopic repair // Arthroscopy. 1988. № 4 (1). P. 25–30.
34. *Warner J.J., Miller M.D., Marks P.* Arthroscopic Bankart repair with the Suretac device. Part II: Experimental observations // Arthroscopy. 1995. Feb. № 11 (1). P. 14–20.
35. *Warner J.J., Miller M.D., Marks P., Fu F.H.* Arthroscopic Bankart repair with the Suretac device. Part I: clinical observations // Arthroscopy. 1995. № 11 (1). P. 2–13.
36. *Kartus C., Kartus J., Matis N. et al.* Long-term independent evaluation after arthroscopic extra-articular Bankart repair with absorbable tacks. A clinical and radiographic study

with a seven to ten-year follow-up // J. Bone. Joint. Surg. Am. 2007. V. 89 (7). P. 1442–1448.
37. *Wolf E.M.* Arthroscopic capsulolabral repair using suture anchors // Ortho Clin. North. Am. 1993. Jan. V. 24 (1). P. 59–69.
38. *Kim S.H., Ha K.I., Cho Y.B. et al.* Arthroscopic anterior stabilization of the shoulder: two to six-year follow-up // J. Bone Joint. Surg. Am. 2003. Aug. V. 85 (8). P. 1511–1518.
39. *Cole B.J., Romeo A.A.* Arthroscopic shoulder stabilization with suture anchors: technique, technology, and pitfalls // Clin. Orthop. Relat. Res. 2001. Sep. № 390. P. 17–30.
40. *Тихилов Р.М., Доколин С.Ю., Кузнецов И.А., Трачук А.П., Бурулев А.Л., Михайлова А.М., Захаров К.И.* Отдаленные результаты артроскопического лечения рецидивирующей нестабильности плечевого сустава // Травматология и ортопедия России. 2011. № 1 (59).
41. *Хасаншин М.М.* Лечение пациентов с передней посттравматической нестабильностью плечевого сустава с применением артроскопических технологий: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014.
42. *Tingart M., Bathis H., Bouillon B. et al.* Are there scientifically verified therapy concepts? // Chirurg. 2001. V. 72, № 6. P. 677–683.
43. *Кузьмина В.И., Доколин С.Ю.* Первичный травматический вывих плеча: выбор между консервативным и ранним артроскопическимлечением // Травматология и ортопедия России. 2014. № 4 (74).
44. *Dora C., Gerber C.* Shoulder function after arthroscopic anterior stabilization of the glenohumeral joint using an absorbable tac // J. Shoulder Elbow Surg. 2000. V. 9. P. 294–298.
45. *Тихилов Р.М., Доколин С.Ю., Кузнецов И.А., Трачук А.П., Бурулев А.Л., Михайлова А.М., Захаров К.И.* Отдаленные результаты артроскопического лечения рецидивирующей нестабильности плечевого сустава // Травматология и ортопедия России. 2011. № 1 (59).
46. *Gartsman G.M., Roddey T.S., Hammerman S.M.* Arthroscopic treatment of anterior-inferior glenohumeral instability: two- to five-year follow up // J. Bone Joint Surg. Am. 2000. V. 82. P. 991–1003.
47. *Hovelius L., Sandström B., Saebö M.* One hundred eighteen Bristow-Latarjet repairs for recurrent anterior dislocation of the shoulder prospectively followed for fifteen years: Study II: the evolution of dislocation arthropathy // Journal of Shoulder and Elbow Surgery. 2006. Vol. 15, № 3. P. 279–289.
48. *Schroder D.T., Provencher M.T., Mologne T.S., Muldoon M.P.* The Modified Bristow Procedure for Anterior Shoulder Instability 26-Year Outcomes in Naval Academy Midshipmen // Am. J. Sports Med. 2006. V. 34. P. 778 (originally published online Jan 6, 2006).
49. *Гладков Р.В., Рикун О.В., Аверкиев Д.В., Гранкин А.С.* Результаты стабилизации плечевого сустава по модифицированной методике Бристоу–Латарже с артроскопическим сопровождением // Травматология и ортопедия России. 2014. № 2 (72).
50. *Hovelius L., Sandström B., Saebö M.* One hundred eighteen Bristow-Latarjet repairs for recurrent anterior dislocation of the shoulder prospectively followed for fifteen years: Study II: the evolution of dislocation arthropathy // Journal of Shoulder and Elbow Surgery. 2006. V. 15, № 3. P. 279–289.
51. *Доколин С.Ю., Кислицын М.А., Базаров И.С.* Артроскопическая техника выполнения костной аутопластики дефекта суставной впадины лопатки у пациентов с передней рецидивирующей нестабильностью плечевого сустава // Травматология и ортопедия России. 2012. № 3 (65). С. 77–82.
52. *Монастырев В.В.* Хирургическое лечение пациентов с хронической посттравматической передней нестабильностью плечевого сустава при костном дефекте суставной поверхности лопатки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2014.
53. *Hindmarsh J., Lindberg A.* Eden-Hybbinette's operation for recurrent dislocation of the humero-scapular joint // Ada Orthop. Scand. 1967. № 38. P. 459–478.
54. *Oster A.* Recurrent anterior dislocation of the shoulder treated by the Eden-Hybmette operation: Follow-up on 78 cases // Acta Orthop. Scand. 1969. № 40. P. 43–52.
55. *Haviv et al.* Outcomes of arthroscopic "Remplissage": capsulotenodesis of the engaging large Hill-Sachs lesion // Journal of Orthopaedic Surgery and Research. 2011. № 6. P. 29.
56. *Park M.J., Garcia G., Patel A.* Arthroscopic Remplissage with Bankart Repair for the Treatment of Glenohumeral Instability with Hill-Sachs Lesion, 2010.
57. *Гюнтер В.Э., Ходоренко В.Н., Ясенчук Ю.Ф.* Никелид титана. Томск, 2006.
58. *Zweers M.C., Hakim A.J., Grahame R., Schalkwijk J.* Joint hypermobility syndromes: the pathophysiologic role of tenascin-X gene defects // Arthritis Rheum. 2004. № 50. P. 2742–2749.
59. *Malfait F., Hakim A.J., De Paepe A., Grahame R.* The genetic basis of the joint hypermobility syndromes // Rheumatology (Oxford). 2006. № 45. P. 502–507.
60. *Churchill R.S., Brems J.J., Kotschi H.* Glenoid size, inclination, and version: an anatomic study // J. Shoulder Elbow Surg. 2001. V. 10. P. 327–332.
61. *Nyffeler R.W., Jost B., Pfirrmann C.W., Gerber C.* Measurement of glenoid version: conventional radiographs versus computed tomography scans // J. Shoulder Elbow Surg. 2003. V. 12. P. 493–496.
62. *Soslowsky L.J., Flatow E.L., Bigliani L.U., Mow V.C.* Articular geometry of the glenohumeral joint // Clin. Orthop. Relat. Res. 1992. P. 181–190.

Поступила в редакцию 04.06.2015 г.
Утверждена к печати 13.11.2015 г.

Прохоренко В.М. (✉) – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой травматологии и ортопедии Новосибирский государственный медицинский университет (г. Новосибирск).

Филипенко П.В. – врач-травматолог ФКУЗ «6 военный госпиталь внутренних войск» МВД России (г. Новосибирск).

Фоменко С.М. – канд. мед. наук, зав. отделением эндоскопической хирургии суставов Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна (г. Новосибирск).

✉ **Прохоренко В.М.**, e-mail: VProhorenko@niito.ru

THE HISTORICAL REVIEW AND TRENDS IN THE DEVELOPMENT OF SURGICAL TREATMENT OF RECCURENT SHOULDER INSTABILITY

Prokhorenko V.M.[1], Filipenko P.V.[2], Fomenko S.M.[3]

[1] *Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation*
[2] *6th Military Hospital of Internal Troops of Internal Affairs Ministry of Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation*
[3] *Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthpaedic n.a. Ya.L. Tsivyan, Novosibirsk, Russian Federation*

ABSTRACT

An analysis of literature data was conducted to characterize the main current stage of development and formation of diagnosis and treatment of shoulder instability. The purpose of this review was to determine the main directions in the treatment of recurrent shoulder instability and problematic issues that require further scientific research. The main results of patients monitoring that were undergone different types of arthroscopic treatment were presented. The present level of diagnostics allows to accurately define the indications for surgical treatment. A method of glenoid bone defect reconstruction is presented that based on careful preoperative planning. Determination of possible risk factors and every possible pathogenesis link and individual preoperative planning are the main tasks in the prevention of the shoulder instability recurrences.

KEY WORDS: arthroscopy, surgery treatment, shoulder instability, history of development, glenoid bone defect.

***Bulletin of Siberian Medicine*, 2015, vol. 14, no. 6, pp. 103–114**

References

1. Kroner K., Lind T., Jensen J. The epidemiology of shoulder dislocations. *Arch. Orthop. Trauma Surg.*, 1998, Sep, vol. 108 (5), pp. 288–290.
2. Robinson C.M., Howes J., Murdoch H. et al. Functional outcomeand risk of recurrent instability after primary traumaticanterior shoulder dislocation in young adults. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 2006, vol. 88 (11), pp. 2326–2336.
3. Krasnov A.F., Akhmedzyanov R.B. *Vyvihi plecha* [Shoulder dislocation]. Moscow, Medicine Publ., 1982 (in Russian).
4. Fedoruk G.V. Vyvih v plechevom sustave – otdalennye rezul'taty [Shoulder dislocation – long-term results]. [*Materials of the Third Russian Arthroscopic Society Congress*]. Moscow, 1999, pp. 79–80 (in Russian).
5. Rowe C.R. Prognosis in dislocations of the shoulder. *J. Bone Joint Surg.*, 1956, vol. 38A, pp. 957–977.
6. Rowe C.R., Patel Dinesh, Southmayd W.W. The Bankart Procedure: A long-term end-result study. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 1978, vol. 60-A, no. 1, pp. 1–16.
7. Babich B.K. Vyvihi plecha [Shoulder dislocation]. *Travmaticheskie vyvihi i perelomy* [Traumatic dislocations and fractures]. Kiev, 1968, pp. 147–162 (in Russian).
8. Sverdlov Yu.M. *Travmaticheskie vyvihi i ih lechenie* [Traumatic dislocations and their treatmen]. Moscow, Medicine Publ., 1978, pp. 18–87 (in Russian).
9. Bankart A.S.B. Recurrent or habitual dislocation of the shoulder-joint. *Br. Med. J.*, 1923, no. 2, pp. 1132.
10. McLaughlin H.L., Carallaro W.U. Primary anterior dislocation of the shoulder. *Am. J. Surg.*, 1950, vol. 80, pp. 615–621.
11. Slaa R. L. te, Wijffels M.F.L., Brand R. et al. Prognosis following acute primary glenohumeral dislocation. 2004, vol. 86B, pp. 58–64.
12. Dokolin S.Yu. *Hirurgicheskoe lechenie bol'nyh s perednimi vyvihami plecha s ispol'zovaniem artroskopii*. Avtoref. dis. kand. med. nauk [Surgical treatment of patients with anterior dislocation of the shoulder with the use of arthroscopy. Author. Dis. cand. med. sci.]. St. Petersburg, 2002. 154 p. (in Russian).
13. Monastyrev V.V., Vasilyev V.Yu., Puseva M.E., Tishkov N.V. Istoricheskiy ocherk o lechenii pacientov s hronicheskoy posttravmaticheskoy nestabil'nost'yu plechevogo sustava [Historical outline on the treatment of patients with recurrentposttraumatic instability of shoulder joint (review of literature)]. *Byulleten Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra SO RAMN – Bulletin of the East Siberian Scientific Center, SB RAMS*, 2013, no. 1 (89) (in Russian).
14. Akimkina A.M., Goncharov Ye.N., Rodionov A.V., Znamenskiy I.A. Vozmozhnosti magnitno-rezonansnoy tomografii v diagnostike nestabil'nosti plechevogo sustava [The possibilities of MRI in the diagnosis of shoulder instability]. *Health and Education in the XXI century*, 2012, vol. 14, no. 4 (in Russian).
15. Woertler K., Waldt S. MR imaging in sports-related glenohumeral instability. *European Radiology*, 2006, Dec., vol. 16, is. 12, pp. 2622–2636.
16. Taylor D.C., Arciero R.A. Pathologic changes associated with shoulder dislocations: Arthroscopic and physical examination findings in first-time, traumatic anterior dislocations. *Am. J. Sports Med.*, 1997, vol. 25, pp. 306–311.
17. Burkhart S.S., De Beer J.F. Traumatic glenohumeral bone defects and their relationship to failure of arthroscopic Bankart repairs: Significance of the inverted-pear glenoid and the humeral engaging Hill-Sachs lesion. *Anhroscopy*, 2000, no. 6, pp. 677–694.

18. Lo I.K., Parten P.M., Burkhart S.S. The inverted pear glenoid: An indicator of significant glenoid bone loss. *Arthroscopy*, 2004, no. 20, pp. 169–174.
19. Spatschil A., Landsiedl F., Anderl W. et al. Posttraumatic anterior-inferior instability of the shoulder: arthroscopic findings and clinical correlations. *Arch. Orthop. Trauma Surg.*, 2005, vol. 11, pp. 1–6.
20. Johnson L.L. Arthroscopy of the shoulder. *Orthop. Clin. North Am.* 1980, vol. 11 (2), pp. 197–204.
21. Baker C.L. III, Mascarenhas R., Kline A.J., Chhabra A., Pombo M.W., Bradley J.P. Arthroscopic treatment of multidirectional shoulder instability in athletes: A retrospective analysis of 2- to 5-year clinical outcomes. *Am. J. Sports Med.*, 2009, vol. 37 (9), pp. 1712–1720.
22. Benedetto K.P., Glotzer W. Arthroscopic Bankart procedure by suture technique: indications, technique and results. *Arthroscopy*, 1992, no. 8 (1), pp. 111–115.
23. Gartsman G.M., Roddey T.S., Hammerman S.M. Arthroscopic treatment of multidirectional glenohumeral instability: 2- to 5-year follow-up. *Arthroscopy*, 2001, no. 17 (3), pp. 236–243.
24. Spatschil A., Landsiedl F., Anderl W. et al. Posttraumatic anterior-inferior instability of the shoulder: arthroscopic findings and clinical correlations. *Arch. Orthop. Trauma Surg.*, 2005, no. 11, pp. 1–6.
25. Sugimoto H., Suzuki K., Mihara K., Kubota H., Tsutsui H. MR arthrography of shoulder after suture-anchor Bankart repair. *Radiology*, 2002, vol. 224, pp. 105–111.
26. Wetzler M.J., Bartolozzi A.R., Gillespie M.J. et al. Fatigue properties of suture anchors in anterior shoulder reconstructions: Mitek GII. *Arthroscopy*, 1996, no. 12, pp. 687–693.
27. Lo I.K., Parten P.M., Burkhart S.S. The inverted pear glenoid: An indicator of significant glenoid bone loss. *Arthroscopy*, 2004, no. 20, pp. 169–174.
28. Hawkins R.J. Arthroscopic stapling repair for shoulder instability: a retrospective study of 50 cases. *Arthroscopy*, 1989, no. 5, pp. 122–128.
29. Lane J., Sachs R., Riehl B. Arthroscopic staple capsulorrhaphy: a long-term follow-up. *Arthroscopy*, 1993, no. 9 (2), pp. 190–194.
30. Morgan C.D., Bodenstab A.B. Arthroscopic Bankart suture repair: technique and early results. *Arthroscopy*, 1987, no. 3 (2), pp. 111–122.
31. Benedetto K.P., Glotzer W. Arthroscopic Bankart procedure by suture technique: indications, technique and results. *Arthroscopy*, 1992, no. 8 (1), pp. 111–115.
32. Grana W.A., Buckley P.D., Yates C.K. Arthroscopic Bankart suture repair. *Am. J. Sports Med.*, 1993, Jun., vol. 21 (3), pp. 348–353.
33. Wiley A.M. Arthroscopy for shoulder instability and a technique for arthroscopic repair. *Arthroscopy*, 1988, no. 4 (1), pp. 25–30.
34. Warner J.J., Miller M.D., Marks P. Arthroscopic Bankart repair with the Suretac device. Part II: Experimental observations. *Arthroscopy*, 1995, Feb, no. 11 (1), pp. 14–20.
35. Warner J.J., Miller M.D., Marks P., Fu F.H. Arthroscopic Bankart repair with the Suretac device. Part I: clinical observations. *Arthroscopy*, 1995, no. 11 (1), pp. 2–13.
36. Kartus C., Kartus J., Matis N. et al. Long-term independent evaluation after arthroscopic extra-articular Bankart repair with absorbable tacks. A clinical and radiographic study with a seven to ten-year follow-up. *J. Bone. Joint. Surg. Am.*, 2007, vol. 89 (7), pp. 1442–1448.
37. Wolf E.M. Arthroscopic capsulolabral repair using suture anchors. *Ortho Clin. North. Am.*, 1993, Jan, vol. 24 (1), pp. 59–69.
38. Kim S.H., Ha K.I., Cho Y.B. et al. Arthroscopic anterior stabilization of the shoulder: two to six-year follow-up. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 2003, Aug., vol. 85 (8), pp. 1511–1518.
39. Cole B.J., Romeo A.A. Arthroscopic shoulder stabilization with suture anchors: technique, technology, and pitfalls. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 2001, Sep, no. 390, pp. 17–30.
40. Tikhilov R.M., Dokolin S.Yu., Kuznetsov I.A., Trachuk A.P., Buruli A.L., Mikhailova A.M., Zakharov K.I. Otdalennye rezul'taty artroskopicheskogo lecheniya recidiviruyushhey nestabil'nosti plechevogo sustava [Long-term results of arthroscopic treatment of recurrent instability of the shoulder]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii – Traumatology and Orthopedics of Russia*, 2011, no. 1 (59) (in Russian).
41. Khasanshin M.M. *Lechenie pacientov s peredney posttravmaticheskoy nestabil'nost'yu plechevogo sustava s primeneniem artroskopicheskih tehnologij.* Avtoref. dis. kand. med. nauk [Treatment of patients with post-traumatic anterior instability of the shoulder joint using arthroscopic techniques. Author. Dis. cand. med. sci.]. Moscow, 2014 (in Russian)
42. Tingart M., Bathis H., Bouillon B. et al. Are there scientifically verified therapy concepts? *Chirurg*, 2001, vol. 72, no. 6, pp. 677–683.
43. Kuzmina V.I., Dokolin S.Yu. Pervichnyj travmaticheskiy vyvih plecha: vybor mezhdu konservativnym i rannim artroskopicheskim lecheniem [Primary traumatic anterior shoulder dislocation: conservative or early arthroscopic treatment (review)]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii – Traumatology and Orthopedics of Russia*, 2014, no. 4 (74) (in Russian).
44. Dora C., Gerber C. Shoulder function after arthroscopic anterior stabilization of the glenohumeral joint using an absorbable tac. *J. Shoulder Elbow Surg.*, 2000, vol. 9, pp. 294–298.
45. Tikhilov R.M., Dokolin S.Yu., Kuznetsov I.A., Trachuk A.P., Buruli A.L., Mikhailova A.M., Zakharov K.I. Otdalennye rezul'taty artroskopicheskogo lechenija recidivirujushhej nestabil'nosti plechevogo sustava [Long-term results of arthroscopic treatment of recurrent instability of the shoulder]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii – Traumatology and Orthopedics of Russia*, 2011, no. 1 (59) (in Russian).
46. Gartsman G.M., Roddey T.S., Hammerman S.M. Arthroscopic treatment of anterior-inferior glenohumeral instability: two- to five-year follow up. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 2000, vol. 82, pp. 991–1003.
47. Hovelius L., Sandstrцm B., Saebц M. One hundred eighteen Bristow-Latarjet repairs for recurrent anterior dislocation of the shoulder prospectively followed for fifteen years: Study II: the evolution of dislocation arthropathy. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, 2006, vol. 15, no. 3, pp. 279–289.
48. Schroder D.T., Provencher M.T., Mologne T.S., Muldoon M.P. The Modified Bristow Procedure for Anterior Shoulder Instability 26-Year Outcomes in Naval Academy Midshipmen. *Am. J. Sports Med.*, 2006, vol. 34, pp. 778 (originally published online Jan 6, 2006).
49. Gladkov R.V., Rikun O.V., Averkiev D.V., Grankin A.S. Rezul'taty stabilizacii plechevogo sustava po modificirovannoj metodike Bristou-Latarzhe s artroskopicheskim soprovozhdenyem [Results of shoulder stabilization by a modified Bristow-Latarjet procedure with arthroscopy]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii – Traumatology and Orthopedics of Russia*, 2014, no. 2 (72) (in Russian).
50. Hovelius L., Sandstrцm B., Saebц M. One hundred eighteen Bristow-Latarjet repairs for recurrent anterior dislocation of the shoulder prospectively followed for fifteen years: Study II: the evolution of dislocation arthropathy. *Journal of*

Shoulder and Elbow Surgery, 2006, vol. 15, no. 3, pp. 279–289.
51. Dokolin S.Yu., Kislitsyn M.A., Bazarov I.S. Artroskopicheskaya tehnika vypolneniya kostnoy autoplastiki defekta sustavnoy vpadiny lopatki u pacientov s peredney recidivirujushhey nestabil'nost'yu plechevogo sustava [Arthroscopic technique of the glenoid bone defect autoplasty in patients with recurrent anterior shoulder instability]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii – Traumatology and Orthopedics of Russia*, 2012, no. 3 (65), pp. 77–82 (in Russian).
52. Monastyrev V.V. Hirurgicheskoe lechenie pacientov s hronicheskoy posttravmaticheskoy peredney nestabil'nost'yu plechevogo sustava pri kostnom defekte sustavnoy poverhnosti lopatki: avtoref. dis. kand. med. nauk [Surgical treatment of patients with recurrent post-traumatic anterior shoulder instability with glenoid bone defect. Author. Dis. cand. med. sci.]. Novosibirsk, 2014 (in Russian).
53. Hindmarsh J., Lindberg A. Eden-Hybbinette's operation for recurrent dislocation of the humero-scapular joint. *Ada Orthop. Scand.*, 1967, no. 38, pp. 459–478.
54. Oster A. Recurrent anterior dislocation of the shoulder treated by the Eden-Hybmette operation: Follow-up on 78 cases. *Acta Orthop. Scand.*, 1969, no. 40, pp. 43–52.
55. Haviv et al. Outcomes of arthroscopic "Remplissage": capsulotenodesis of the engaging large Hill-Sachs lesion. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 2011, no. 6, pp. 29.
56. Park M.J., Garcia G., Patel A. Arthroscopic Remplissage with Bankart Repair for the Treatment of Glenohumeral Instability with Hill-Sachs Lesion, 2010.
57. Gunther V.E., Khodorenko V.N. Yasenchuk Yu.F. *Nikelid titana* [Titanium Nickelid]. Tomsk, 2006 (in Russian).
58. Zweers M.C., Hakim A.J., Grahame R., Schalkwijk J. Joint hypermobility syndromes: the pathophysiologic role of tenascin-X gene defects. *Arthritis Rheum*, 2004, no. 50, pp. 2742–2749.
59. Malfait F., Hakim A.J., De Paepe A., Grahame R. The genetic basis of the joint hypermobility syndromes. *Rheumatology (Oxford)*, 2006, no. 45, pp. 502–507.
60. Churchill R.S., Brems J.J., Kotschi H. Glenoid size, inclination, and version: an anatomic study. *J. Shoulder Elbow Surg.*, 2001, vol. 10, pp. 327–332.
61. Nyffeler R.W., Jost B., Pfirrmann C.W., Gerber C. Measurement of glenoid version: conventional radiographs versus computed tomography scans. *J. Shoulder Elbow Surg*, 2003, vol. 12, pp. 493–496.
62. Soslowsky L.J., Flatow E.L., Bigliani L.U., Mow V.C. Articular geometry of the glenohumeral joint. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 1992, pp. 181–190.

Prokhorenko V.M. (✉), Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation.

Filipenko P.V., 6th Military Hospital of the MIA of Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation.

Fomenko S.M., Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthpaedic n.a. Ya.L. Tsivyan, Novosibirsk, Russian Federation.

✉ **Prokhorenko V.M.**, e-mail: VProhorenko@niito.ru

УДК 616.74-009.54

СКАПУЛОПЕРОНЕАЛЬНЫЙ СИНДРОМ СТАРКА–КАЙЗЕРА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Валикова Т.А., Алифирова В.М., Бычкова И.В., Сабашкина К.Ю.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

РЕЗЮМЕ

Представлен клинический случай редкого скапулоперонеального синдрома Старка–Кайзера с умеренной слабостью и гипотрофией в проксимальных отделах конечностей, грубым парезом стоп, нарушением функции ходьбы и медленно-прогрессирующим течением. Кроме того, кратко изложены современные взгляды на этиологию и патогенез данного заболевания. Случай представляет интерес для врачей различных специальностей для проведения дифференциального диагноза врожденных нервно-мышечных заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: скапулоперонеальный синдром, миопатия, клинический случай.

Скапулоперонеальный синдром охватывает гетерогенную группу нервно-мышечных заболеваний, характеризующихся слабостью плечевого пояса и перонеальных мышц. [1]

Описаны скапулоперонеальные синдромы с нарушением чувствительности в дистальных отделах конечностей (синдром Давиденкова) или без расстройств чувствительности (синдром Кайзера), а также скапулоперонеальная миопатия. Это позволяет предположить, что существуют, по крайней мере, три патогенетические формы [1, 2].

В 1965 г. в крупном исследовании в нескольких поколениях было описано аутосомно-доминантное заболевание с дебютом во взрослом возрасте со специфическим скапулоперонеальным распространением слабости и атрофии, которое было названо скапулоперонеальным синдромом Кайзера. В генетическом анализе первого поколения была обнаружена гетерозиготная миссенс мутация гена десмина (R350P) [2].

У человека ген десмина находится в 2q35 хромосоме, различные тяжелые мутации вызывают семейные или спорадические формы скелетной миопатии, которые часто ассоциированы с кардиологической патологией [3].

Мутации в человеческом гене десмина в хромосоме 2q35 вызывают семейные или спорадические формы скелетной миопатии, морфологически характеризующиеся ненормальным накоплением десмина в мышечных фибриллах. Чаще имеет место аутосомно-доминантное наследование, но было зарегистрировано все большее число спорадических случаев и случаев с аутосомно-рецессивным типом наследования [2].

Заболевание часто манифестирует во втором или третьем десятилетии жизни с дистальной слабости в нижних конечностях [3].

Слабость и атрофия мышц превалируют в плечелопаточной группе мышц и разгибателях стопы. Возможно медленное распространение атрофий на проксимальные отделы ног и мускулатуру тазового пояса [4].

Приводим клинический случай скапулоперонеального синдрома Кайзера с умеренной слабостью и гипотрофией в проксимальных отделах конечностей, грубым парезом стоп, нарушением функции ходьбы и медленно-прогрессирующим течением.

Больная А., 66 лет, находилась на лечении в неврологической клинике СибГМУ с жалобами на слабость в верхних (больше в проксимальных отделах) и нижних (преимущественно в дистальных отделах) конечностях, из-за чего больная плохо ходит, падает. Беспокоит зябкость рук и ног, одышка при подъеме по лестнице.

Анамнез заболевания: считает себя больной в течение четырех лет, когда окружающие стали отмечать изменения в походке, стала «подволакивать» левую ногу, затем появилась слабость в дистальных отделах ног, пациентка стала запинаться и падать при ходьбе.

✉ ***Бычкова Ирина Владимировна***, тел. 8-913-884-0941;
e-mail: biv_09@mail.ru

Неоднократно обращалась к неврологу по месту жительства, получала терапию по поводу хронической ишемии головного мозга 2-й стадии, вестибулоатактического синдрома, однако состояние не улучшалось. Самостоятельно выполнила МРТ головного мозга (28.12.2012): признаки дисциркуляторных изменений на уровне микроциркуляции. Умеренно выраженное расширение наружных ликворных пространств. В последние два года отметила появление слабости в проксимальных отделах рук. Обратилась к неврологу по месту жительства, получала сосудистую терапию без видимого эффекта. В последующем слабость в руках и ногах нарастала. Поступила в неврологическую клинику СибГМУ для уточнения диагноза.

В анамнезе жизни: имеет кардиологическую патологию с нарушением ритма предсердий.

Семейный анамнез: замужем, имеет 2 детей, 30 и 34 лет. У детей подобных жалоб нет. Мать умерла в 74 года от заболевания сердца, страдала от слабости в руках и ногах. Старшая сестра болеет более 30 лет, отмечает наличие схожей слабости в руках и ногах, не ходит, одновременно страдает кардиологической патологией. Вторая сестра 75 лет, болеет с 50 лет, предъявляет жалобы на слабость в верхних конечностях, преимущественно в проксимальных отделах, слабость в нижних конечностях, более выраженную в дистальных отделах, также страдает кардиологической патологией (рис. 1).

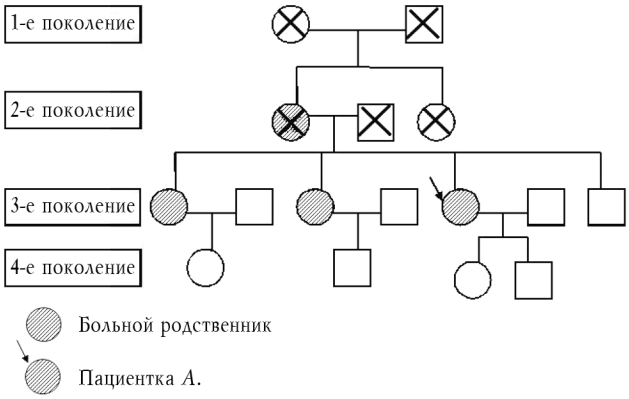


Рис. 1. Родословная пациентки А.

В неврологическом статусе второй сестры наблюдаемой нами пациентки А.: походка «петушиноутиная». Встает, опираясь на руки. С дивана без поддержки не встает. Объем движений в верхних конечностях ограничен: левую руку поднимает выше горизонтали на 20°, правую руку – на 10°. Гипотрофия *m. supraspinatus*, *m. deltoideus*, *m. trapezium* с двух сторон. Сила в *m. trapezium* с двух сторон 4 балла. Рефлексы с верхних конечностей: периостальные, *m. biceps* резко снижены, *m. triceps* равные, снижены. Гипотрофия I межпальцевого промежутка справа. Сила *m. iliopsoas* 4 балла, *m. gluteus* – 3 балла, *m. quadriceps* – 4 балла, *m. biceps femoris* справа – 3 балла, слева – 4 балла. Тыльное сгибание стопы отсутствует с двух сторон. Коленные рефлексы вызываются, равные. Ахилловы рефлексы отсутствуют с двух сторон (рис. 2).

Рис. 2. Ограничение подвижности верхних конечностей у сестры наблюдаемой нами пациентки А.

Неврологический статус пациентки А.: Походка «петушиная». Встает с пола, опираясь на руки. На носках стоит, на пятках не может. С пола без поддержки не встает. Объем движений в верхних конечностях ограничен: правую руку поднимает на 90°, левую – на 80°. Вялый тетрапарез (умеренный в проксимальных отделах рук и дистальных отделах ног): гипотрофия *m. supraspinatus*, *m. deltoideus*, *m. trapezium* с двух сторон. Гипотрофия мышц бедра, больше слева. Сила в верхних конечностях: *m. biceps* – 3 балла, *m. triceps* – 4 балла с двух сторон. Сила в кистях – 4 балла с двух сторон. Тонус в верхних и нижних конечностях сохранен. Рефлексы на верхних конечностях: периостальные, с *m. biceps*, с *m. triceps* равные, средней живости. Патологических кистевых и стопных знаков нет. Коленные рефлексы средней живости равные, ахилловы рефлексы снижены с двух сторон. Менингеальных знаков нет. Чувствительность сохранена. Функция мочевого пузыря и прямой кишки не нарушена (рис. 3).

Обследование: Общеклинические и биохимические показатели у пациентки в пределах возрастной нормы. Анализ спинномозговой жидкости без патологии. Результаты биопсии кожно-мышечного лоскута от 19.02.2014: в биоптате кожно-мышечного лоскута были обнаружены наряду с нормальными миофибриллами

признаки атрофии миофибрилл. На электронейромиографии признаки миопатического поражения.

Рис. 3. Ограничение подвижности верхних конечностей у пациентки *А*.

В клинике пациентка получала лечение: церебролизин, витамины группы В, винпоцетин, гипотензивную терапию, антикоагулянты, антиагреганты, лечебную физкультуру, массаж конечностей. За время пребывания в стационаре состояние практически не изменилось, продолжали беспокоить слабость в верхних и нижних конечностях.

Заболевание у больной и ее сестры развивалось постепенно. О врожденном характере болезни позволяет говорить семейный анамнез пациентки, наличие схожей слабости в руках и ногах, ограничение подвижности в конечностях, наличие кардиологической патологии у пациентки и ее старших сестер. Первыми симптомами были изменения походки, затем появилась слабость в дистальных отделах ног. Постепенно заболевание прогрессировало. Присоединилась слабость в проксимальных отделах рук. Данные электронейромиографии свидетельствуют о миопатической природе заболевания. Был проведен дифференциальный диагноз между другими врожденными миопатиями, такими как немалиновая миопатия и плечелопаточно-лицевая миопатия.

Нами были изучены клинические проявления и данные литературы по этим заболеваниям, и установлено, что симптомы болезни у пациентки соответствуют проявлениям скапулоперонеального синдрома Старка–Кайзера. При немалиновой миопатии в биопсии, преимущественно в красных мышечных волокнах, видны скопления небольших тонких палочек или нитей, которые называют немалиновыми тельцами. У пациентки *А*. в биоптате кожно-мышечного лоскута были обнаружены наряду с нормальными миофибриллами признаки атрофии миофибрилл, что более характерно для скапулоперонеального синдрома Старка–Кайзера.

Таким образом, характерная клиническая картин и данные анамнеза позволяют поставить диагноз скапулоперонеального синдрома Старка–Кайзера с умеренной слабостью и гипотрофией в проксимальных отделах конечностей, грубым парезом стоп, нарушением функции ходьбы и медленно-прогрессирующим течением.

Литература

1. *Quinzii C.M., Vu T.H., Hirano M. et al.* X-Linked Dominant Scapuloperoneal Myopathy Is Due to a Mutation in the Gene Encoding Four-and-a-Half-LIM Protein 1 // American Journal of Human Genetics. 2008. Jan 10. V. 82, № 1. P. 208–213. doi: 10.1016/j.ajhg.2007.09.013. Epub. 2008. Jan. 4.
2. *Walter M.C., Reilich P., Huebner A. et al.* Scapuloperoneal syndrome type Kaeser and a wide phenotypic spectrum of adult-onset, dominant myopathies are associated with the desmin mutation R350P // Brain. 2007. Apr. V. 130, P. 1485–1496. doi:10.1093/brain/awm039. Epub. 2007. Apr. 17.
3. *Bär H., Fischer D., Goudeau B. et al.* Pathogenic effects of a novel heterozygous R350P desmin mutation on the assembly of desmin intermediate filaments *in vivo* and *in vitro* // Human Molecular Genetics. 2005. May. V. 14, № 10. P. 1251–1260. doi: 10.1093/hmg/ddi136. Epub. 2005. March. 30.
4. *Болезни* нервной системы: руководство для врачей / под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. 2-е изд., перераб и доп. М.: Медицина, 2001. 594 с.

Поступила в редакцию 04.09.2015 г.

Утверждена к печати 13.11.2015 г.

Валикова Татьяна Андреевна – канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии СибГМУ (г. Томск).

Алифирова Валентина Михайловна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии СибГМУ (г. Томск).

Бычкова Ирина Владимировна (✉) – канд. мед. наук, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии СибГМУ (г. Томск).

Сабашкина Карина Юрьевна – ординатор кафедры неврологии и нейрохирургии СибГМУ (г. Томск).

✉ **Бычкова Ирина Владимировна**, тел. 8-913-884-0941; e-mail: biv_09@mail.ru

THE CLINICAL CASE OF STARK–KAESER TYPE SCAPULOPERONEAL SYNDROME

Valikova T.A., Alifirova V.M., Bychkova I.V., Sabashkina K.Yu.

State Medical University, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

We present a rare case of Stark–Kaeser type scapuloperoneal syndrome type with mild weakness and hypotrophy in proximal limb, with rough paresis of feet, walking dysfunction and slowly-progressive course. The article briefly describes current views on the etiology and pathogenesis of this disease. The case is of interest to physicians of various specialties for the differential diagnosis of inherited neuromuscular disorders.

KEY WORDS: Stark–Kaeser type scapuloperoneal syndrome, myopathy, a clinical case.

***Bulletin of Siberian Medicine*, 2015, vol. 14, no. 6, pp. 115–118**

References

1. Quinzii C.M., Vu T.H., Hirano M. et al. X-Linked Dominant Scapuloperoneal Myopathy Is Due to a Mutation in the Gene Encoding Four-and-a-Half-LIM Protein 1. *American Journal of Human Genetics*, 2008, Jan 10, vol. 82, no. 1, pp. 208–213. doi: 10.1016/j.ajhg.2007.09.013. Epub. 2008. Jan. 4.
2. Walter M.C., Reilich P., Huebner A. et al. Scapuloperoneal syndrome type Kaeser and a wide phenotypic spectrum of adult-onset, dominant myopathies are associated with the desmin mutation R350P. *Brain. 2007. Apr.*, vol. 130, pp. 1485–1496. doi:10.1093/brain/awm039. Epub. 2007. Apr. 17.
3. Bär H., Fischer D., Goudeau B. et al. Pathogenic effects of a novel heterozygous R350P desmin mutation on the assembly of desmin intermediate filaments *in vivo* and *in vitro*. *Human Molecular Genetics*, 2005, May, vol. 14, no. 10, pp. 1251–1260. doi: 10.1093/hmg/ddi136. Epub. 2005. March. 30.
4. Yakhno N.N., Shtul'man D. R. (eds.). *Bolezni nervnoy sistemy: Rukovodstvo dlya vrachey* [Diseases of the Nervous System]. Moscow, Meditsina Publ., 2001. 594 p. (in Russian).

Valikova Tatiana A., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Alifirova Valentina M., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Bychkova Irina V. (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Sabashkina Karina Yu., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Bychkova Irina V.**, Ph. +7-913-884-0941; e-mail: biv_09@mail.ru

УДК 61(091)“451*50”

50 ЛЕТ КАФЕДРЕ ТРАВМАТОЛОГИИ, ОРТОПЕДИИ, ВОЕННО-ПОЛЕВОЙ ХИРУРГИИ СИБИРСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Первеев В.И.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

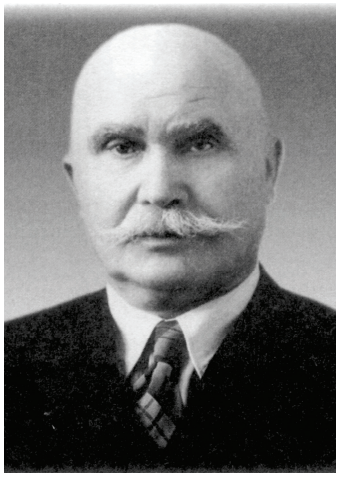
РЕЗЮМЕ

Представлена история становления и развития кафедры травматологии, ортопедии, военно-полевой хирургии Сибирского государственного медицинского университета за 50 лет. Даны сведения об ученых, внесших вклад в теорию и практику травматологии и ортопедии, подготовку врачебных кадров. Определены основные направления научной и практической деятельности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: история медицины, история кафедры травматологии, ортопедии, военно-полевой хирургии, травматология и ортопедия, подготовка кадров.

Процесс становления кафедр травматологии и военно-полевой хирургии (ВПХ) в России был постепенным. Первоначально многие вопросы травматологии и ортопедии рассматривались на кафедрах хирургии. Так, в 1892 г. курс общей хирургии в Императорском Томском университете был разделен на две части: профессор Н.А. Рогович читал лекции по хирургической патологии, а профессор Э.Г. Салищев, занимавший кафедру госпитальной хирургии, – «Учение о вывихах, переломах и десмургии». Важное место в развитии травматологической службы в Томской области занимает деятельность профессора К.Н. Черепнина (1885–1968).

Константин Николаевич Черепнин в 1911 г. окончил с отличием медицинский факультет Томского университета. С 1934 г. К.Н. Черепнин – заведующий кафедрой ортопедии и травматологии санитарно-гигиенического факультета Томского медицинского института (ТМИ). В ученом звании профессора по этой кафедре утвержден в 1935 г. Константин Николаевич был прекрасным лектором. К.Н. Черепнин – основоположник костной хирургии и ортопедической помощи в Западной Сибири. Будучи ведущим хирургом протезного госпиталя, он разработал модификации конструкций протезов для инвалидов и шин для лечения переломов. Много оперировал в госпиталях Томска. Опубликовал более 50 научных работ по различным вопросам хирургии. Им подготовлено 6 кандидатов и 1 доктор наук. Вел большую работу по оказанию хирургической помощи населению и имел большую известность среди врачей и пациентов. Имел огромный опыт в вопросах хирургии, в частности, хирургии неотложных состояний. К.Н. Черепнин награжден медалью в память 300-летия царствования Дома Романовых, орденом Ленина (1953), медалью «За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.» (1946).



Константин Николаевич Черепнин (1885–1968)

✉ ***Первеев Василий Иванович,*** тел. 8-923-820-8175

До организации кафедр травматологии, ортопедии и ВПХ курсы этих дисциплин преподавались на разных факультетах. Так, с 20 октября 1941 г. по август 1942 г. заведующим кафедрой хирургических болезней с ВПХ стоматологического факультета ТМИ был профессор Леонид Александрович Корейша. До этого он возглавлял кафедру общей хирургии 1-го Киевского медицинского института, а с июля 1941 г. – был консультантом 408-го Киевского эвакогоспиталя, эвакуированного в Томск. После отъезда из Томска он стал главным нейрохирургом эвакогоспиталей СССР.

С октября 1941 по март 1942 г. заведующим кафедрой военно-полевой хирургии с травматологией и ортопедией был известный в стране хирург Алексей Петрович Крымов (1872–1954), работавший до этого в Киевском медицинском институте, эвакуированном в начале Великой Отечественной войны в Сибирь. В 1942 г. А.П. Крымов переехал в Челябинск, а после войны и реэвакуации продолжил работу в Киевском медицинском институте. С марта по декабрь 1942 г. заведующим кафедрой травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии ТМИ был Александр Григорьевич Елецкий (1884–1964). До этого он возглавлял кафедру травматологии и ортопедии Киевского медицинского института, одновременно заведовал травматологическим отделением Киевского института ортопедии и травматологии.

Курсы ВПХ в послевоенный период преподавались в стране в основном на кафедрах госпитальной хирургии, а кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ в том виде, в каком они существуют в настоящее время, стали создавать позже.

В организации кафедр травматологии, ортопедии и ВПХ в медицинских вузах Советского Союза ведущую роль сыграли академик АН СССР и АМН СССР Н.Н. Бурденко (1876–1946) и академик АМН СССР Н.Н. Приоров (1885–1961). Следует отметить, что оба они учились на медицинском факультете Томского университета. Николай Нилович Бурденко учился в Томске два года, затем переехал в Москву. Николай Николаевич Приоров окончил медицинский факультет в 1912 г. и начал трудовую деятельность в Москве. Н.Н. Бурденко – главный хирург Красной армии в период Великой Отечественной войны, генерал-полковник медицинской службы, Герой Социалистического Труда.

Н.Н. Приоров в 1921 г. организовал Лечебно-протезный институт, который в 1940 г. был преобразован в Центральный институт травматологии и ортопедии (ЦИТО), директором которого был до самой смерти. С 1945 г. он – заместитель министра здравоохранения СССР. По его инициативе созданы институты травматологии и ортопедии в Ленинграде (Санкт-Петербург), Свердловске (Екатеринбург), Нижнем-Новгороде, Саратове, Казани, Новосибирске, Иркутске. Имея огромный авторитет в стране, они в послевоенный период предлагали открыть при медицинских вузах кафедры травматологии и ВПХ. Именно по инициативе Н.Н. Бурденко и Н.Н. Приорова начали создавать кафедры вначале в институтах усовершенствования врачей, а с 1957 г. – в медицинских институтах.

Кафедра травматологии, ортопедии, ВПХ ТМИ была организована в сентябре 1965 г. на базе городской больницы № 1. Ее первым заведующим (1965–1974) был доктор медицинских наук, профессор М.А. Клыков, который приложил много усилий для организации учебного процесса, приобретения оборудования, аппаратуры и наглядных пособий. Михаил Абрамович Клыков родился в 1907 г. в Самарской губернии в семье сельского фельдшера. В 1945 г. – ассистент кафедры хирургии санфака ТМИ, 1948 г. – заместитель директора по научной части Томского онкологического института, 1952 г. – главный хирург Томской области, 1953 г. – заведующий хирургическим отделением онкологического диспансера, 1954 г. – доцент кафедры общей хирургии Ставропольского медицинского института, 1956 г. – доцент кафедры хирургии санфака ТМИ, 1962 г. – доцент кафедры хирургии педфака, с 1965 по 1974 г. – заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и ВПХ ТМИ).

Профессор Михаил Абрамович Клыков, заведующий кафедрой в 1965–1974 гг.

М.А. Клыков был одним из организаторов борьбы с костно-суставным туберкулезом в Сибири. В 1946 г. он защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Климатолечение хирургического туберкулеза по данным Томского костно-суставного санатория „Городок“». В 1965 г. защитил докторскую диссертацию на тему: «Значение труда в концевой опорности культи бедра в рациональном использовании фантома для

протезирования». Михаил Абрамович занимался также изучением травматизма, гигиеной труда и вопросами обеспечения населения Томска и Томской области ортопедической обувью. Под его руководством кафедра вела исследования по профилактике травматизма и улучшению травматологической помощи в леспромхозах Томской области. Результаты этих исследований легли в основу монографии «Заболеваемость и травматизм рабочих лесной промышленности Томской области». По материалам этих исследований ассистенты кафедры Н.Г. Бакланова (1972) и Н.В. Кожанова (1973) защитили кандидатские диссертации. М.А. Клыков внедрил метод внутрикостного остеосинтеза. Он автор 69 печатных работ, в том числе 1 монографии. Среди его учеников – доктор медицинских наук Ю.В. Ланцман, кандидаты медицинских наук Н.Г. Бакланова и Н.В. Кожанова. В годы заведования М.А. Клыкова на кафедре работали также доценты П.А. Титов, В.Н. Агафонова, Т.Н. Лирман, ассистенты Т.П. Горячева, А.Ф. Николаева. Все они имели большой опыт работы в хирургии, а затем – в травматологии и ортопедии.

С 1974 по 1979 г. кафедрой заведовал профессор Ю.В. Ланцман. Юрий Владимирович родился в 1931 г. в Самаркандской области Узбекской ССР. В 1936 г. семья переехала в г. Минусинск. После окончания с отличием лечебного факультета ТМИ в 1954 г. работал ординатором кафедры хирургии санитарного факультета и специализировался по хирургии и ортопедии у профессора К.Н. Черепнина. С 1958 г. он – заведующий отделением Томского областного костно-туберкулезного санатория «Городок». С 1961 г. – ассистент кафедры факультетской хирургии ТМИ, с 1971 по 1974 г. – профессор этой кафедры. С марта 1979 г. – руководитель отделения общей онкологии ТНЦ АМН СССР. Учителями Ю.В. Ланцмана были К.Н. Черепнин, И.Д. Мощицкий М.А. Клыков.

Профессор Юрий Владимирович Ланцман, заведующий кафедрой в 1974–1979 гг.

В 1962 г. Юрий Владимирович защитил кандидатскую диссертацию на тему; «Метод внутрикостного введения стрептомицина в комплексном лечении туберкулеза костей и суставов конечностей».

Ю.В. Ланцман разрабатывал внутрикостную тазовую новокаиновую блокаду. В 1971 г. защитил докторскую диссертацию «Клиническая и анатомо-экспериментальная оценка метода внутрикостного введения лекарственных и рентгеноконтрастных веществ». Часть результатов исследований отражена в его монографии «Веноспондилография» (1978). По его инициативе в Томске в 1971 г. было открыто нейрохирургическое отделение на базе городской больницы № 1. Юрий Владимирович принимал активное участие в организации травматологической службы и подготовке врачей для травматологического и нейрохирургического отделений, выполнил большой цикл работ по нейротравматологии. Охарактеризовал церебральную гемодинамику, кислотно-щелочное равновесие, газовый состав крови у больных в остром периоде черепно-мозговой травмы, применил внутрикаротидное введение лекарственных средств для терапии таких пациентов. Под руководством Ю.В. Ланцмана изучались вопросы введения антибиотиков в крыло подвздошной кости при гнойных заболеваниях брюшной полости и органов малого таза. С 1974 по 1979 г. был главным травматологом Томской области. С 1979 г. Ю.В. Ланцман возглавил отделение костной патологии НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН.

С марта 1979 по апрель 1980 г. обязанности заведующего кафедрой исполняла доцент Т.Н. Лирман.

Доцент Татьяна Николаевна Лирман, и. о. заведующего кафедрой в 1979–1980 гг.

Татьяна Николаевна родилась в 1919 г. в Саратовской области. В 1942 г. после окончания лечебного факультета Свердловского медицинского института работала в Свердловском НИИ травматологии и ортопедии врачом-ординатором, а с 1949 г. – младшим научным

сотрудником. В 1963 г. защитила кандидатскую диссертацию на тему: «Патологические вывихи бедра после инфекционных кокситов и их лечение». С 1966 г. – ассистент кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ ТМИ, а с 1967 г. – доцент этой кафедры. Основные ее исследования посвящены изучению врожденных аномалий тазобедренного сустава и нарушению регенерации костной ткани. Т.Н. Лирман внедрила ряд новых операций в практику лечения ортопедических больных. Ею опубликовано 29 научных работ. В 1982 г. прекратила работу в связи с выходом на пенсию и переездом в г. Свердловск.

С апреля по октябрь 1980 г. заведующим кафедрой был избран по конкурсу доктор медицинских наук А.А. Крохалёв. Алексей Алексеевич родился в 1932 г. в Татарской АССР. После окончания с отличием в 1957 г. Ижевского медицинского института и аспирантуры работал ассистентом кафедры факультетской хирургии 1-го МОЛМИ им. Сеченова. В 1962 г. защитил кандидатскую, а в 1968 г. – докторскую диссертацию на тему: «Изменения водного и электролитного обмена у хирургических больных». С 1968 г. работал научным сотрудником клиники усовершенствования врачей Четвертого Главного управления при Минздраве СССР. А.А. Крохалёв освобожден от занимаемой должности в связи с переездом в другой город. После отъезда А.А. Крохалёва должность заведующего кафедрой была вакантной до ноября 1983 г. (временно исполнял обязанности заведующего доцент Г.А. Трухачёв).

С ноября 1983 г. кафедрой заведует доктор медицинских наук, профессор В.И. Первеев. Родился Василий Иванович в 1942 г. В 1967 г. окончил Томский медицинский институт и до 1970 г. работал хирургом в клинике ВПХ Военно-медицинского факультета при ТМИ. В сентябре 1971 г. по его инициативе в клинике ВПХ был создан областной ожоговый центр, которым заведовал до ноября 1978 г. В январе 1975 г. В.И. Первеев защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Прямые гемотрансфузии у обожженных» (научные руководители: профессор А.К. Ревской, доктор медицинских наук Арапов), а в 1981 г. – докторскую диссертацию на тему: «Прямые замещения крови и замещения плазмы в комплексном лечении тяжелообожженных» (научный консультант профессор А.К. Ревской). С 1978 г. В.И. Первеев – ассистент кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ ТМИ. В ноябре 1983 г. избран по конкурсу заведующим этой кафедрой.

Исследования В.И. Первеева посвящены проблеме лечения тяжелообожженных. Еще во время заведования ожоговым центром в эксперименте на животных он доказал высокую токсичность плазмы крови обожженных собак, и установил, что переливание такой плазмы здоровым животным вызывало у них все симптомы острой ожоговой токсемии. Стало оправданным проведение операций обменного плазмафереза, замещений крови, обменных переливаний крови с реинфузией отмытых эритроцитов. Эти трансфузиологические операции были впервые апробированы в Томском ожоговом центре. На их фоне разработана новая хирургическая тактика лечения обширных глубоких ожогов. Результаты этих исследований и клинический опыт применения разработанных операций были доложены на съезде комбустиологов СССР в Москве. С 1981 г. их широко стали применять в крупных ожоговых центрах страны в комплексном лечении больных с тяжелыми ожогами. В последние годы основными направлениями научных исследований В.И. Первеева являются изучение патогенеза дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника, жировой эмболии и их лечение. Под руководством В.И. Первеева защищены 11 кандидатских диссертаций. Им опубликованы две монографии: «Прямые замещения крови и обменный плазмаферез в комплексном лечении тяжелообожженных» (1988), «Эфферентная и аутосеротерапия поясничного остеохондроза» (2005) и 12 методических пособий для студентов, интернов и клинических ординаторов. В.И. Первеев награжден почетной грамотой Министерства здравоохранения Российской Федерации (2000), медалью «За заслуги перед Сибирским медицинским университетом» (2007) и нагрудным знаком «Отличник здравоохранения» (2009).

Профессор Василий Иванович Первеев, заведующий кафедрой с 1983 г.

В 1990 г. на кафедре организовано отделение гравитационной хирургии крови, где выполняются трансфузиологические операции ортопедическим больным и при осложнениях травматической болезни. В 1993 г. на кафедре создана иммунологическая лаборатория (заведующая Л.А. Кудрявцева), где проводятся соответ-

ствующие исследования у ортопедо-травматологических больных. По инициативе В.И. Первеева в 1996 г. развернуто городское ортопедическое отделение на 40 коек при МСЧ «Строитель», где выполняются высокотехнологичные операции ортопедическим и травматологическим больным.

С момента организации кафедры все ее сотрудники постоянно оказывают помощь практическому здравоохранению. Так, профессор М.А. Клыков и ассистенты кафедры кандидаты медицинских наук Н.В. Кожанова, Н.Г. Бакланова, В.Н. Агафонова и Т.П. Горячева постоянно выезжали в районы Томской области и леспромхозы, выступая с лекциями по профилактике травматизма и оказанию неотложной помощи, консультировали больных в районных больницах. Профессора М.А. Клыков, Ю.В. Ланцман, а затем доцент Г.А. Трухачёв были внештатными главными травматологами Томской области. Активно занимались организацией травматологической помощи и подготовкой врачей-травматологов. В 1983 г. во всех поликлиниках г. Томска были выделены консультативные дни преподавателей кафедры. Профессор В.И. Первеев консультировал больных в межвузовской больнице, доцент Г.А. Трухачёв – в клиниках ТМИ, ассистент М.А. Ларин – в поликлинике № 2, ассистент Н.Г. Бакланова – в поликлинике № 3, ассистент Н.В. Кожанова – в поликлинике № 7, ассистент С.П. Титов – в поликлинике № 1. Больные, нуждающиеся в специализированном лечении, направлялись в базовую больницу – ГБ № 1.

С 1981 по 1990 г. сотрудники кафедры ежегодно выезжали в районы Томской области с лекциями по линии общества «Знание». За это время прочитано 63 лекции. В ноябре 1987 г. ассистенты кафедры М.А. Ларин, В.П. Попов, С.И. Новиченко и Л.М. Молотилкин во главе с профессором В.И. Первеевым сделали выезд в г. Асино. В Асиновской центральной районной обльнице (ЦРБ) за 3 дня они проконсультировали 208 больных, а 32 провели лечение. В январе 1988 г. такая же помощь оказана в Каргасокской ЦРБ, где в течение трех дней были проконсультированы 194 больных, а 27 сделаны различные вмешательства. С 1992 по 1993 г. этим же составом преподаватели трижды выезжали с лабораторией и оборудованием в п. Красный Яр Молчановского района. Проконсультировано 287 человек, из них 215 – работники Ергайского леспромхоза. Все выезды были организованы по инициативе кафедры совместно с облздравуправлением и администрациями больниц. Бригады преподавателей были обеспечены транспортом (санавиация, санитарные автомобили), соответствующей аппаратурой и оборудованием. В эти годы стремительно развивались вопросы трансфузиологии и интенсивной терапии. В Томске профессором В.И. Первеевым был создан портативный аппарат (центрифуга) для проведения лечебного плазмафереза. Этому методу обучен основной контингент анестезиологов-реаниматологов г. Томска и области. С 1995 г. начат массовый выпуск этого аппарата, который впоследствии был распространен во все лечебные учреждения области, а затем во многие клиники Российской Федерации.

Кафедра организует работу Областного общества травматологов-ортопедов, председателем которого с 1983 г. по настоящее время является профессор В.И. Первеев. На заседаниях общества проводится аттестация травматологов-ортопедов на получение категории, Проводятся совместные заседания с другими обществами: анестезиологов-реаниматологов, хирургов, онкологов, детских хирургов и ортопедов. Рассматриваются вопросы профилактики травматизма, внедрения новых методов лечения переломов и высокотехнологических операций, осложнений переломов, ускорения регенерации костной ткани, предупреждения тромбоэмболических осложнений, жировой эмболии. Материалы докладов на заседаниях общества публиковались в журнале «Ортопедия, травматология и протезирование» им. Н.Н. Приорова.

С момента организации кафедра располагалась в Городской больнице № 1 в трех кабинетах. С 1983 г. занятия со студентами лечебного и педиатрического факультетов начали проводить также в Областном ожоговом центре и травматологическом пункте № 1, а с 1992 г., после организации городского ортопедического отделения, – в МСЧ «Строитель». Здесь же обучаются студенты фармацевтического факультета по медпомощи. В ноябре 2009 г. ГБ № 1 переехала в железнодорожную больницу и стала нести функции городской больницы скорой медицинской помощи с четырьмя клиническими отделениями: травматологии, нейрохирургии, терапии и неврологии. В этом корпусе для кафедры выделены четыре кабинета. Преподавание травматологии, ортопедии и ВПХ проводится на лечебном, педиатрическом и стоматологическом факультетах. С момента организации военно-медицинского факультета при ТМИ в 1965 г. слушателям 6-го курса велось преподавание травматологии и ортопедии до 1999 г. С 2000 г. этот курс переведен на кафедру ВПХ Томского военно-медицинского института (военно-медицинский факультет при ТМИ в 1999 г. был преобразован в Томский военно-медицинский институт (ТВМИ)). В октябре 2010 г. ТВМИ по решению Министерства обороны России ликвидирован.

Основными научными направлениями кафедры с 1983 г. являлись:

– изучение патогенеза и совершенствование лечения синдрома длительного сдавления. Экспериментальные исследования на животных по этой проблеме проведены в Центральной научно-исследовательской лаборатории СибГМУ, а результаты экспериментов внедрены в клиническую практику в городской больнице № 1. Экспериментальные и клинические исследования по этому разделу провели ассистенты С.И. Новиченко, Л.М. Молотилкин;

– исследование патогенеза, вопросов профилактики и лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника (В.П. Попов, Ю.А. Сорокин, М.И. Аваков, С.М. Кирютенко);

– совершенствование методов диагностики, профилактики и лечения травматической жировой эмболии (Л.А. Корсакова);

– изучение детоксикационного эффекта эфферентных методов терапии гнойно-септических осложнений у травматологических больных (Н.В. Захаров);

– разработка и внедрение новых методов лечения травматологических и ортопедических больных: вмешательства с использованием металла с памятью формы, пористого никелида титана, биоактивного остеосинтеза при переломах длинных трубчатых костей (В.П. Попов).

В результате этих исследований защищены 11 кандидатских диссертаций. Совместно с сотрудниками института материаловедения и наннотехнологий СО РАН (г. Томск) разрабатываются свойства нанотехнологических покрытий пластин для остеосинтеза переломов костей (Ю.С. Кочетков).

На кафедре проводится подготовка интернов и ординаторов, а до 1991 г. обучались также спецординаторы для работы в зарубежных странах. Всего подготовлено 114 клинических ординаторов. В 1995 г. преподавателями кафедры составлена программа по усовершенствованию врачей травматологов-ортопедов, с 1996 г. начата постдипломная профессиональная переподготовка врачей и первичная специализация. На кафедре ежегодно проходят специализацию и повышение квалификации 14–16 человек (всего 325 человек). Это в основном травматологи-ортопеды г. Томска и Томской области, хирурги лечебных учреждений, а также врачи городов Сибири, Дальнего Востока и стран СНГ.

За 50 лет сотрудниками кафедры опубликовано 480 научных работ, в том числе 8 монографий и 136 статей в центральной печати. Получено 17 авторских свидетельств на изобретения и 12 патентов. Все они касаются новых методов лечения, которые внедрены в практическое здравоохранение и широко используются в лечебных учреждениях Томска и Российской Федерации. Защищены 4 докторских и 13 кандидатских диссертаций. Подготовлены к защите две докторские диссертации: В.П. Попов – «Использование биоактивного остеосинтеза при переломах длинных трубчатых костей», А.В. Штейнле – «Оптимизация хирургии сочетанных костно-сосудистых повреждений конечностей». Доцент А.В. Пекшев завершает набор клинического материала для докторской диссертации «Микрохирургические технологии в лечении остеомиелита костей голени и стопы».

На кафедре постоянно функционирует научно-практический студенческий кружок. Он был организован профессором М.А. Клыковым. Затем его руководителями были профессор Ю.В. Ланцман, доцент Т.Н. Лирман, профессор В.И. Первеев. Ежегодно в кружке занимается 18–20 студентов, в основном 5-го и 6-го курсов лечебного факультета. Они делают по 2–3 доклада на заседаниях кружка, активно участвуют в дежурствах по неотложной помощи в Больнице скорой медицинской помощи, ассистируют и делают мелкие операции. Всего сделано 398 докладов, из них 86 – на Всероссийских конференциях различных медицинских университетов России (Томск, Москва, Новосибирск, Кемерово, Иркутск, Курск, Ярославль). Работе кружка кафедра придает важное значение, так как кружковцы, как правило, становятся травматологами. Многие из них стали известными травматологами-ортопедами (П.С. Степной, П.Н. Харин, А.Г. Халаман, Е.В.Фадюшина, С.И. Новиченко, В.П. Попов, И.Г. Трухачёв, М.И. Скопинцев и др.).

В настоящее время на кафедре работают три профессора (В.И. Первеев, Ю.С. Кочетков, В.В. Юркевич), четыре доцента (Н.В. Захаров, М.А. Ларин, А.В. Пекшев, А.В. Штейнле) и один ассистент (кандидат медицинских наук В.П. Попов), заведующая лабораторией Л.А. Кудрявцева.

Литература

1. *Томский* медицинский институт. 1888–1988: 100 лет со дня основания. Исторический очерк / под ред. М.А. Медведева. Новосибирск: Изд-во Новосиб. ун-та, 1992. 210 с.
2. *Профессора* медицинского факультета Императорского (государственного) Томского университета – Томского медицинского института – Сибирского государственного медицинского университета (1878–2003): биограф. словарь / С.Ф. Фоминых, С.А. Некрылов, М.В. Грибовский, Г.И. Мендрина, А.И. Венгеровский, В.В. Новицкий. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2004. Т. 1. 378 с.
3. *Первеев В.И.* К 45-летию кафедры травматологии, ортопедии, военно-полевой хирургии Сибирского государственного медицинского университета // Актуальные вопросы и новые технологии в травматологии и ортопедии: сб. науч. тр. межрегион. науч.-практ. конф., посвящ. 45-летию кафедры травматологии, ортопедии, военно-

полевой хирургии Сиб. гос. мед. ун-та, Томск, 19 ноября 2010 г. / под ред. проф. В.И. Первеева. Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2010. С. 5–17.

4. *Архив* кафедры травматологии, ортопедии, военно-полевой хирургии Сибирского государственного медицинского университета.

Поступила в редакцию 22.09.2015 г.

Утверждена к печати 13.11.2015 г.

Первеев Василий Иванович (✉) – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой травматологии, ортопедии, военно-полевой хирургии СибГМУ (г. Томск).

✉ **Первеев Василий Иванович**, тел. 8-923-820-8175.

50 ANNIVERSARY OF THE TRAVMATOLOGY, ORT CHAIR OF SIBERIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

Perveev V.I.

Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

The history of formation and development of the Department of traumatology and orthopedics, military surgery of Siberian State Medical University for 50 years has been presented. Information about the scientists who have made contributions to the theory and practice of traumatology and orthopedics, the training of medical staff are given. The main directions of scientific and practical activities are shown.

KEY WORDS: history of medicine, Department of traumatology, orthopedics, military surgery, traumatology, orthopedics, training.

***Bulletin of Siberian Medicine*, 2015, vol. 14, no. 6, pp. 119–125**

References

1. *Tomskiy medicinskiy institut. 1888–1988: 100 let so dnya osnovaniya.* Istoricheskiy ocherk [Tomsk Medical Institute. 1888–1988: 100 years since its foundation. Historical Review]. Ed. by M.A. Medvedev. Novosibirsk, Novosibirsk State University Publ., 1992. 210 p. (in Russian).
2. *Professora medicinskogo fakul'teta Imperatorskogo (gosudarstvennogo) Tomskogo universiteta – Tomskogo medicinskogo instituta – Sibirskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta (1878–2003):* biograf. slovar' [Professors of the Medical faculty of the Imperial (State) Tomsk University – Tomsk Medical Institute – Siberian State Medical University (1878–2003): biographer. dictionary] / S.F. Fominykh, S.A. Nekrylov, M.V. Gribovsky, G.I. Mendrina, A.I. Vengerovsky, V.V. Novitsky. Tomsk, Tomsk State University Publ., 2004. Vol. 1. 378 p. (in Russian).
3. Perveyev V.I. K 45-letiyu kafedry travmatologii, ortopedii, voenno-polevoy hirurgii Sibirskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta [The 45th anniversary of the Department of traumatology, orthopedics, military surgery, Siberian State Medical University]. *Aktual'nye voprosy i novye tehnologii v travmatologii i ortopedii: sb. nauch. tr. mezhregion. nauch.-prakt. konf., posvyasch. 45-letiyu kafedry travmatologii, ortopedii, voenno-polevoy hirurgii Sib. gos. med. un-ta*, Tomsk, 19 noyabrya 2010 g. [Current issues and new technologies in traumatology and orthopedics: proceedings of the Interregional Scientific-Practical Conference, devoted to the 45 anniversary of the Department of traumatology, orthopedics, military surgery, Siberian State Medical University, Tomsk, November 19, 2010]. Ed. by Prof. V.I. Perveyev. Tomsk, Print Manufacture Publ., 2010. Pp. 5–17 (in Russian).
4. *Arhiv kafedry travmatologii, ortopedii, voenno-polevoj hirurgii Sibirskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [The archive of the Department of traumatology, orthopedics, military surgery, Siberian state medical University] (in Russian).

Perveev Vasiliy I. (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

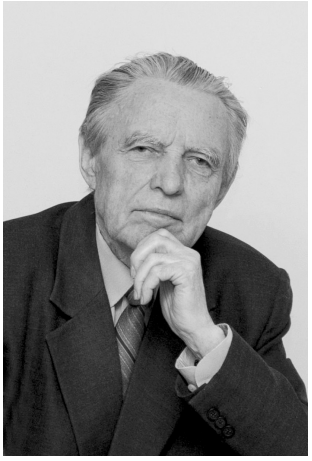
✉ **Perveev Vasiliy I.**, Ph. +7-923-820-8175

УДК 616.5(092)(571.16)

ПЁТР НИКОЛАЕВИЧ ПЕСТЕРЕВ (К 85-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

PYOTR NIKOLAEVICH PESTEREV (TO 85TH BIRTHDAY)

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск



В декабре 2015 г. исполняется 85 лет доктору медицинских наук, профессору кафедры дерматовенерологии и косметологии Сибирского государственного медицинского университета, профессору Петру Николаевичу Пестереву.

П.Н. Пестерев родился 22 декабря 1930 г. В 1957 г. окончил военно-медицинский факультет при Саратовском медицинском институте и до 1960 г. работал начальником медицинского пункта и лазарета при воинских частях Бакинского округа ПВО.

В 1960 г. демобилизовался из рядов Советской Армии в соответствии с Указом о «Новом значительном сокращении Вооруженных сил СССР» и начал работать в должности врача-ординатора в Свердловском областном венерологическом диспансере, с 1961 по 1981 г. работал в Свердловском научно-исследовательском кожно-венерологическом институте (до 1968 г. младшим, затем старшим научным сотрудником и руководителем отдела микологии).

В 1967 г. П.Н. Пестерев защитил кандидатскую диссертацию, а в 1980 г. – докторскую.

С декабря 1981 г. по сентябрь 2011 г. (30 лет) заведовал кафедрой дерматовенерологии Сибирского государственного медицинского университета. По настоящее время работает профессором на кафедре дерматовенерологии и косметологии.

Профессор П.Н. Пестерев – автор более 310 научных работ, в том числе 4 монографий и 17 методических рекомендаций. Им получено 18 патентов на изобретения. По его руководством подготовлено 23 кандидата и 1 доктор медицинских наук.

Научная деятельность Петра Николаевича многогранна, однако больше времени и сил он отдал медицинской микологии. На основании многолетних научных исследований им впервые было установлено, что при трихофитии, вызываемой гипсовидным трихофитоном, существует постоянно действующая эпидемическая цепь «Дикие мышевидные грызуны (основной резервуар возбудителя) – кошки и (реже) собаки (промежуточное звено) – человек (воспринимающий коллектив)». Был усовершенствован комплекс организационных и лечебно-профилактических мероприятий по борьбе с зооантропонозной трихофитией.

За свою трудовую деятельность Петр Николаевич Пестерев награжден орденом «Знак Почёта», медалями «40 лет Вооруженных Сил СССР» и «Ветеран труда», значком «Победитель социалистического соревнования», медалью «За заслуги перед Сибирским государственным медицинским университетом», юбилейной медалью «За заслуги перед городом Томском» (к 400-летию города), премией им. профессора А.А. Боголепова «За вклад в развитие дерматовенерологии», Юбилейной медалью «70 лет Томской области».

Ректорат, профессорско-преподавательский состав, сотрудники кафедры дерматовенерологии и косметологии СибГМУ, редакционная коллегия журнала «Бюллетень сибирской медицины» и ученики от души поздравляют Петра Николаевича Пестерева с юбилеем и желают ему здоровья и творческого долголетия.

УДК 612(092)"451*80"(571.16)

МИХАИЛ АНДРЕЕВИЧ МЕДВЕДЕВ (К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

MIKHAIL ANDREEVICH MEDVEDEV (TO 80TH BIRTHDAY)

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

В ноябре 2015 г. отметил свой 80-летний юбилей известный отечественный ученый-физиолог, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Михаил Андреевич Медведев.

М.А. Медведев родился 14 ноября 1935 г. в с. Фоминское Зонального района Алтайского края. Его отец, Андрей Васильевич, и мать, Анастасия Александровна, были из крестьян. Жена Надежда Андреевна окончила Томский государственный университет по специальности «филология». В семье трое детей.

Среднее образование Михаил Андреевич получил в Бийской фельдшерско-акушерской школе, окончив ее в 1952 г. с отличием. В том же году поступил на лечебный факультет Томского медицинского института (ТМИ). С 3-го курса был именным стипендиатом, занимался общественной работой, спортом. Проявил интерес к хирургии и был активным членом студенческого научного кружка, сначала при кафедре факультетской хирургии (заведующий – профессор БА. Альбицкий), а с 4-го курса – при кафедре госпитальной хирургии (заведующий – академик АМН СССР А.Г. Савиных). В 1958 г. окончил с отличием медицинский институт и был зачислен в аспирантуру при кафедре нормальной физиологии. В 1962 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Роль гипофиза в регуляции желчевыделительной функции печени». По распоряжению ГУУ Минздрава РСФСР направлен для работы в Хабаровский медицинский институт на кафедру нормальной физиологии в должности ассистента. В течение трех лет вел курс лекций и практические занятия на лечебном факультете. В 1964 г. по конкурсу избран доцентом кафедры нормальной физиологии ТМИ. В ученом звании доцента утвержден в 1966 г.

В 1971 г. на заседании ученого совета Новосибирского медицинского института Михаил Андреевич защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Механизмы действия некоторых гормонов на моторную функцию желудка по данным электрографического анализа». В звании профессора утвержден решением ВАК 27.08.1974 г.

С 12 сентября 1975 г. исполнял обязанности заведующего, а с мая 1976 г. избран по конкурсу заведующим кафедрой нормальной физиологии.

С 1969 по 1970 г. он был деканом педиатрического факультета, с 1970 по 1974 г. проректором по учебной работе, а с 1974 по 1997 г. – ректором Сибирского государственного медицинского университета (СибГМУ) (ранее ТМИ).

Профессор М.А. Медведев является крупным организатором медицинской науки, высококвалифицированным педагогом, видным отечественным физиологом, продолжателем идей основоположников сибирской школы физиологов: АА. Кулябко, лауреата Государственной премии СССР Б.И. Баяндурова, Е.Ф. Ларина. Он внес существенный вклад в отечественную медицинскую науку.

Под его руководством большой коллектив ученых ТМИ (СибГМУ) (физиологи, морфологи, биохимики, иммунологи, биофизики, хирурги) в комплексе с научно-исследовательскими учреждениями г. Томска, а также НИИ Москвы, Новосибирска, Киева, Санкт-Петербурга и других городов занимается изучением трех основных проблем: «Физиология и патология органов пищеварения», «Механизмы адаптации человека к условиям Сибири и Крайнего Севера», «Искусственное сердце и вспомогательное кровообращение».

М.А. Медведевым получены новые данные по эндокринной регуляции моторной функции желудочно-кишечного тракта, о месте гормонов эндокринных

желез в сложном механизме нервных и гуморальных взаимоотношений, их пролонгирующего воздействия.

Продолжены исследования, начатые профессором Е.Ф. Лариным, по значению двенадцатиперстной кишки в поддержании гомеостаза организма, в регуляции электролитного состава, ферментативной активности, состава крови и кроветворения, инсулярного аппарата поджелудочной железы, желчеобразовательной и желчевыделительной функции печени (А.Д. Грацианова, Н.А. Борисова).

Выполненные на современном уровне исследования М.А. Медведева и его учеников (профессора М.Б. Баскаков, А.Г. Патюков, Л.В. Капилевич, И.В. Ковалёв) электрических и сократительных свойств гладких мышц заложили основы современных знаний о роли мембранного потенциала и обмена ионов в механизмах контроля двигательной и электрической деятельности гладких мышц пищевода, нижнего пищеводного сфинктера, двенадцатиперстной кишки, пилорического сфинктера, внепеченочной мускулатуры желчевыделительной системы и внутреннего анального сфинктера.

Детально изучены и систематизированы виды спонтанной и вызванной активности гладкомышечных клеток. Впервые дана целостная картина мембранных механизмов, управляющих функций гладкомышечных клеток, органов желудочно-кишечного тракта. Обоснована концепция о том, что реализация деятельности органов желудочно-кишечного тракта осуществляется сложным пространственно-координированным взаимодействием отдельных гладкомышечных пучков, формирующих мышечную стенку этих органов и обладающих рядом индивидуальных особенностей. Изучены особенности реагирования гладкомышечных клеток, их рецепторов на широкий спектр гормонов, медиаторов и пептидов.

Приоритетны фундаментальные исследования по механизму клеточной регуляции, изучена роль кальциевой сигнальной системы, кальмодулиновой регуляции монотранспортирующих систем, сигнального каскада, связанного с метаболизмом фосфоинозитидов, выяснены механизмы интеграции сигнальных систем гладко-мышечных клеток, осуществлен поиск способа модификации внутриклеточных систем, обеспечивающих передачу информации внешнего стимула внутрь клеток.

В работах последних лет М.А. Медведевым выдвинуты оригинальные концепции структурно-функциональной организации управляемых ионных каналов плазматической мембраны гладкомышечных клеток, механизмов активации и инактивации кальциевых токов, механизмов управления, используемых клеткой с участием протеинкиназы С.

В лаборатории «Искусственное сердце и вспомогательное кровообращение» при ЦНИЛ СибГМУ в сотрудничестве с НИИ трансплантологии и искусственных органов РАМН получены новые данные по изучению вспомогательного кровообращения селезенки, печени, мозга и других органов с использованием кардиомассажера с целью их консервации и пересадки, а также клинического применения механического массажа сердца при реанимации организма.

По программе «Здоровье человека в Сибири» под руководством академика М.А. Медведева выполняются медико-биологические исследования, посвященные определению научных основ организации и управления здравоохранением в базовых населенных пунктах и на вахтовых участках, разрабатывались принципы профилактики и диспансеризации работающих вахтовым методом, эргономическая оптимизация вахтового труда, разработаны методы и скрининг оценки экологической обстановки в Западно-Сибирском регионе. Результаты этих исследований обобщены в монографии «Адаптационные характеристики человека» (Томск, 1997).

Научная продукция М.А. Медведева представлена в более чем 500 научных работах, опубликованных в отечественной и зарубежной печати, в том числе в 24 монографиях и 4 учебниках по нормальной физиологии. Им создана крупная школа физиологов и биофизиков, подготовлены 34 доктора и 67 кандидатов наук. Ученики академика РАН М.А. Медведева работают в СибГМУ и многих научных и образовательных учреждениях г. Томска и других городов.

Большой вклад М.А. Медведев внес в создание в г. Томске пяти академических институтов, а также в укрепление деятельности СО РАМН.

За годы руководства ТМИ-СибГМУ профессором М.А. Медведевым проведена большая работа по развитию вуза, укреплению его материально-технической базы, воспитаны и подготовлены квалифицированные медицинские кадры, открыты три новых факультета: медико-биологический, постдипломной подготовки и высшего медсестринского образования. Построены детский сад, спортивно-оздоровительный комплекс, хозяйственный корпус, два клинических корпуса, учебно-лабораторный корпус, консультативная поликлиника, диагностический центр при клиниках вуза, студенческое общежитие.

В 1980 г. М.А. Медведев был избран членом-корреспондентом Российской академии медицинских наук (РАМН), в 1993 г. – действительным членом РАМН, в 2014 г. – академиком Российской академии наук (РАН). В ноябре 1998 г. Указом Президента РФ М.А. Медведеву было присвоено звание «Заслуженный деятель науки РФ».

Профессора Медведева отличает приветливость и простота в общении. Он многие десятилетия активно занимался спортом, имеет звание мастера спорта СССР.

М.А. Медведев являлся членом научного совета РАН и РАМН по секции «Физиология человека и животных», членом президиума СО РАМН и Томского научного центра РАМН, является членом редакционных коллегий журналов «Бюллетень сибирской медицины» «Сибирский медицинский журнал», членом научного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций, председателем Томского отделения физиологического общества им. И.П. Павлова, председателем проблемной комиссии СибГМУ «Адаптация, экология, реабилитация и здоровье». Он избирался депутатом районного и городского Советов народных депутатов. Был членом совета по высшему медицинскому образованию МЗ РФ, членом исполкома, председателем координационного совета ректоров вузов и директоров НИИ МЗ РСФСР по Западно-Сибирскому региону.

Интенсивная научно-педагогическая и общественная работа М.А. Медведева отмечена правительственными наградами: орденами Трудового Красного Знамени, Дружбы народов, Почёта; медалями «За освоение целинных земель», «Ветеран труда», «За доблестный труд», значком «Отличник здравоохранения», а также правительственными почетными грамотами, благодарностями министра здравоохранения РФ.

Награжден дипломом и медалью штата Мичиган (США) «За дружбу и взаимопонимание»; медалью лауреата Нобелевской премии П. Эрлиха; знаком «За заслуги перед Томской областью», медалью СО РАМН «За достижения в развитии медицинской науки».

Ректорат, профессорско-преподавательский состав, коллектив кафедры нормальной физиологии СибГМУ поздравляют Михаила Андреевича Медведева со славным юбилеем и желают ему здоровья, счастья, дальнейших научных и творческих успехов!

УДК 61(092)(571.17)

ПАМЯТИ ЕВТУШЕНКО АЛЕКСАНДРА ЯКОВЛЕВИЧА

TO BLESSED MEMORY OF YEVTUSHENKO ALEKSANDR YAKOVLEVICH

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

19 июля 2015 г. ушел из жизни известный ученый, исследователь, доктор медицинских наук, профессор, действительный член РАЕН, член Польской академии медицины, заслуженный работник высшей школы РФ, профессор кафедры патофизиологии, Президент Кемеровской государственной медицинской академии (КемГМА), почетный гражданин Кемеровской области Евтушенко Александр Яковлевич.

А.Я. Евтушенко родился в г. Колпашево Томской области 30 декабря 1940 г. В 1963 г. окончил лечебный факультет Кемеровского государственного медицинского института, в 1966 г. – аспирантуру при кафедре патофизиологии. Работал ассистентом этой кафедры, с 1969 г. – доцентом, с 1975 г. стал ее заведующим. Звание профессора получил в 1991 г. В течение 5 лет (с 1985 по 1990 г.) заведование кафедрой сочетал с работой декана лечебного факультета. С июня 1991 г. по 2007 г. являлся ректором Кемеровского медицинского института (академии), а в 2007 г. был избран президентом КемГМА.

Вся научная деятельность А.Я. Евтушенко посвящена патофизиологии терминальных и посттерминальных (постреанимационных) состояний. Кандидатскую диссертацию «Вопросы реанимации и капиллярное кровообращение в печени» защитил в 1967 г., докторскую «Общие закономерности восстановления и механизмы нарушений кровообращения в постреанимационном периоде» – в 1990 г.

А.Я. Евтушенко подготовил 4 докторов и 14 кандидатов наук, опубликовал свыше 190 научных работ. Александр Яковлевич являлся главным редактором журнала «Медицина в Кузбассе», членом редакционных советов журналов «Общая реаниматология», «Патологическая физиология и экспериментальная терапия», «Сибирский медицинский журнал» и «Политравма», членом Республиканской проблемной комиссии РАМН «Экстремальные и терминальные состояния».

Трудовая и научная деятельность А.Я. Евтушенко отмечена наградами: орденом Почёта, Золотой медалью Польской академии медицины им. А. Швейцера, нагрудным знаком «Отличник здравоохранения», почетными знаками РАЕН «За заслуги в развитии науки и экономики», «За пользу Отечеству» и им. В.Н. Татищева, медалями академика В.А. Неговского, Европейской академии естественных наук «За особый вклад в медицину Критических состояний» (Германия), «За особый вклад в развитие Кузбасса», орденом «Доблесть Кузбасса».

Светлая память и безмерное уважение к талантливому ученому, лектору, педагогу, руководителю и интересному человеку А.Я. Евтушенко навсегда сохранятся в сердцах его близких, коллег, учеников и всех, кому на жизненном пути посчастливилось с ним работать и общаться.

ЕДИНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ»

Составлены с учетом требований Высшей аттестационной комиссии РФ и «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов.

Оригинальную версию (на английском языке, 2010) «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов, можно посмотреть на сайте www.ICMJE.org

Проведение и описание всех клинических исследований должно быть в полном соответствии со стандартами CONSORT – http://www.consort-statement.org.

Научно-практический журнал общемедицинского профиля «Бюллетень сибирской медицины / Bulletin of Siberian Medicine» является регулярным рецензируемым печатным изданием, отражающим результаты междисциплинарных исследований, ориентированных на разработку передовых медицинских технологий.

Журнал публикует оригинальные научные статьи, представляющие результаты экспериментальных и клинических исследований, лекции, научные обзоры, отражающие результаты исследований в различных областях медицины. Приоритет для публикации предоставляется материалам по перспективным направлениям современной медицинской науки:

- молекулярная медицина,
- регенеративная медицина и биоинженерия,
- информационные технологии в биологии и медицине,
- инвазивные медицинские технологии,
- нейронауки и поведенческая медицина,
- фармакология и инновационная фармацевтика,
- ядерная медицина,
- трансляционная медицина.

Публикуемые материалы должны соответствовать следующим критериям:

- Научная актуальность и значимость проблемы, которой посвящена статья (тематика статьи должна представлять интерес для широкого круга исследователей, занимающихся разработкой и клиническими исследованиями новых медицинских технологий).
- Высокая степень доказательности (современная исследовательская база, наличие сертификатов на оборудование, достаточный объем выборок и подходы к математической обработке результатов исследования).
- Концептуальный характер исследования (авторы не должны ограничиваться констатацией фактов, необходим анализ полученного материала с учетом данных литературы, должны быть высказаны новые идеи и гипотезы).

Журнал не публикует статьи обзорного и медико-статистического характера, не содержащие критического анализа проблемы и не отражающие вклада авторов в анализируемую проблему.

Основные рубрики журнала

- Передовая статья
- Оригинальные статьи
- Обзоры и лекции
- Случай из клинической практики
- Письма в редакцию

Передовая статья

В данной рубрике публикуются статьи проблемного характера, посвященные актуальным проблемам биологии и медицины, основанные на анализе данных литературы и собственных работ. Одно из ключевых требований – в списке цитирования должно быть не менее 5 работ автора, а также статьи, опубликованные в авторитетных журналах с высоким импакт-фактором.

Оригинальные статьи

В данной рубрике публикуются материалы экспериментальных и клинических исследований, выполненных на стыке медицины с другими науками (естественными и

техническими). Также может быть опубликована информация о нестандартных решениях в диагностике и лечении, материалы историко-биографического характера, которые освещают события в медицинской науке, имеющие научно-историческое значение, или представляют ученых, внесших значительный вклад в медицинскую науку.

Обзоры и лекции

Рубрика включает аналитические обзоры по наиболее актуальным проблемам современной медицины.

Случай из клинической практики

В рубрике описываются случаи из клинической практики, представляющие научно-практический интерес. Отдается предпочтение редко встречающимся, нетипично протекающим заболеваниям, случаям лекарственного патоморфоза.

Письма в редакцию

В данной рубрике публикуются краткие статьи заявочного характера, научные гипотезы, обсуждение ранее опубликованного в журнале материала.

Рукописи, поступившие в редакцию, проходят обязательное конфиденциальное рецензирование. В случае замечаний рецензента рукопись направляется авторам для доработки.

Датой поступления статьи считается день получения редакцией окончательного текста.

При получении положительных рецензий работа считается принятой к рассмотрению редакционной коллегией. Окончательное решение о публикации статьи принимается редакционной коллегией на основании мнения рецензентов.

Плата с аспирантов за публикацию моноавторских рукописей не взимается.

Общие правила оформления рукописей

Рукопись должна быть представлена в двух экземплярах на белой бумаге формата А4.

Поля – 2 см, шрифт Times New Roman, размер шрифта – 12 пунктов через 1,5 интервала.

Объем рукописи: передовая статья, обзоры, лекции – 15–20 страниц; оригинальные статьи – 10–12 страниц; случай из клинической практики и историко-медицинские статьи – 5–6 страниц; краткие сообщения и письма в редакцию – 3–4 страницы машинописного текста, включая литературу, таблицы и подписи к рисункам.

Страницы рукописи следует нумеровать. На титульном листе должна быть виза и подпись научного руководителя, заверенная печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов. Ставя свою подпись под статьей, автор тем самым передает права на издание своей статьи редакции.

Электронный вариант статьи прилагается в обязательном порядке в формате **Microsoft Word** (**.doc*), рисунки представляются отдельными файлами в формате **.tif, *.jpg, *.cdr*. Каждый файл именуется по фамилии первого автора.

Перечень документов, подаваемый на рассмотрение в редакцию журнала «Бюллетень сибирской медицины», должен включать в себя:

1. Сопроводительное письмо.

2. Рукопись, которая должна содержать два блока (в общем файле).

Русскоязычный блок

- Титульный лист.
- Структурированное резюме и ключевые слова.
- Текст.
- Соответствие нормам этики.
- Благодарности (если применимо).
- Список литературы.
- Таблицы, схемы и названия рисунков, схем в порядке их представления в рукописи.
- Рисунки (отдельными подписанными файлами).

Англоязычный блок

- Титульный лист.
- Структурированное резюме и ключевые слова.
- References

1. Сопроводительное письмо

Предоставляется на отдельном листе. Рукописи должны быть представлены с письмом, содержащим информацию о том, что: 1) рукопись не находится на рассмотрении в другом издании; 2) не была ранее опубликована; 3) содержит полное раскрытие конфликта интересов/финансирования; 4) все авторы ее читали и одобрили; 5) авторы несут ответственность за достоверность представленных в рукописи материалов; 6) источники поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных средств или всего перечисленного; 7) информацию о соблюдении этических норм.

Участие каждого автора в работе должно быть достаточным для того, чтобы принять на себя ответственность за ее содержание. Право называться автором основывается на следующих фактах:

1) значительном вкладе в концепцию и дизайн исследования или в анализ и интерпретацию данных;

2) подготовке текста статьи или внесении принципиальных изменений;

3) окончательном утверждении версии, которая сдается в печать.

Порядок, в котором будут указаны авторы, определяется их совместным решением.

В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку, а также другое финансовое или личное участие. Должна быть описана роль спонсора (спонсоров) в структуре исследования, в сборе, анализе и интерпретации данных.

Научно-исследовательские проекты с участием людей должны соответствовать этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Все лица, участвующие в исследовании, должны дать информированное согласие на участие в исследовании.

Научно-исследовательские проекты, требующие использования экспериментальных животных, должны выполняться с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/EEC) и Хельсинкской декларации.

В сопроводительном письме, служащем официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа, должно быть указано, является ли данная статья исследованием, выполненным в рамках диссертационной работы, необходимо указать предположительные сроки защиты.

2. Рукопись

Русскоязычный блок

Титульный лист

1) название статьи;

2) фамилии, имена и отчества (*полностью*) каждого из авторов с указанием высшей из имеющихся у него академических степеней (званий);

3) название, адрес и адрес электронной почты организации, где выполнялась представленная работа;

4) ФИО, контактные телефоны, адрес электронной почты не менее двух авторов, ответственных за ведение переписки.

Резюме и ключевые слова

Резюме объемом ***не менее 250 слов*** (750 знаков), должно содержать следующую информацию:

а) цель работы в сжатой форме;

б) методы исследования (если необходимо, то указать их преимущества по сравнению с ранее применявшимися методическими приемами);

в) характеристику материала;

г) основные результаты;

д) выводы или заключение.

Все аббревиатуры в резюме необходимо раскрывать (несмотря на то, что они будут раскрыты в основном тексте статьи).

Текст резюме должен быть связанным, с использованием слов «следовательно», «например», «в результате».

Ключевые слова (от 3 до 8 помещают под резюме после обозначения «Ключевые слова». Ключевые слова должны использовать термины из текста статьи, определяющие предметную область и способствующие индексированию статьи в поисковых системах.

Основной текст

Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру: а) введение; б) материал и методы; в) результаты; г) обсуждение; д) заключение.

Введение

В разделе дается обоснование актуальности исследования и четко формулируется цель исследования.

Материал и методы

В разделе приводится дизайн исследования. Если использовался процесс рандомизации, поясняется, как он проводился для формирования групп. Если использовался «слепой» контроль, описывается, какие методы были применены для его обеспечения. Сообщается число случаев, когда наблюдение осуществлялось не до конца исследования (например, количество больных, выбывших из клинического испытания), и их причина. Необходимо избегать употребления статистических терминов, таких как «рандомизированный», «значимый», «корреляции» и «выборка», для обозначения нестатистических понятий. Рукописи статей, в которых дизайн исследования не соответствует его цели и задачам, могут быть отклонены редакцией журнала.

При описании дизайна исследования и статистических методов ссылки приводятся на известные руководства и учебники с указанием страниц. Необходимо указать, какие компьютерные программы использовались в работе, какие статистические методы применялись для обоснования полученных выводов.

Рукописи статей, в которых при достаточном объеме экспериментальных данных отсутствует статистический анализ, а также некорректно использованы или описаны применяемые статистические методы, могут быть отклонены редакцией журнала. В отдельных случаях, когда объем данных не позволяет провести статистический анализ, но фактические результаты обладают существенной новизной в области исследования, статья может быть принята к публикации.

По возможности полученные данные должны быть представлены в количественном виде с соответствующими показателями вариабельности измерений (доверительные интервалы, интерквартильный размах и т.п.).

Особое внимание следует обратить на корректное представление номинальных и ранговых показателей, которые рекомендуется представлять частотами распределений. Необходимо давать определение всем используемым статистическим терминам, сокращениям и символическим обозначениям. Например, M – выборочное среднее; m – ошибка среднего; σ – стандартное квадратичное отклонение; p – достигнутый уровень значимости и т.д. Если используется выражение типа $M \pm m$, указать объем выборки n. Если используемые статистические критерии имеют ограничения по их применению, указать, как проверялись эти ограничения и каковы результаты проверок. При использовании параметрических критериев описывается процедура проверки закона распределения (например, нормального) и результаты этой проверки.

Точность представления результатов расчетных показателей должна соответствовать точности используемых методов измерения. Средние величины не следует приводить точнее, чем на один десятичный знак по сравнению с исходными данными. Рекомендуется проводить округление результатов (средних и показателей вариабельности) измерения показателя до одинакового количества десятичных знаков, так как их разное количество может быть интерпретировано как различная точность измерений.

Согласно современным правилам, рекомендуется вместо термина «достоверность различий» использовать термин «уровень статистической значимости различий». В каждом конкретном случае рекомендуется указывать фактическую величину достигнутого уровня значимости p для используемого статистического критерия. Если показатель может быть рассчитан разными методами, и они описаны в работе, то следует указать, какой именно метод расчета применен (например, коэффициент корреляции Пирсона, Спирмена, бисериальный и т.п.).

Результаты

В разделе в логической последовательности представляются результаты исследования в виде текста, таблиц или рисунков. Следует избегать повторения в тексте данных из таблиц или рисунков; выделяются или суммируются только важные наблюдения. Если не у всех пациентов группы измеряются все изучаемые признаки, то в таблице должно быть указано число наблюдений по каждому признаку. В качестве альтернативы таблицам с большим числом данных используются графики. На графиках и диаграммах рекомендуется указывать доверительный интервал или квадратичное отклонение. На графиках обязательно должны быть подписи и разметка осей, указаны единицы измерений.

Проценты необходимо представлять в тексте статьи или таблице, одновременно указывая абсолютное значение той величины, которая принята за 100%, например 25% из 120 больных. Другой способ – указание одновременно и процентов, и абсолютных значений, например: 25% (30/120) или 30 (25%) из 120 больных.

В случае если проводится последовательный пересчет процентов, т.е. вычисляется процент от процента (процент от числа объектов исследования в ранее описанной процентами подгруппе), необходимо описать эту процедуру и представить количества объектов исследования, принимаемые последовательно за 100%. Необходимая точность приводимых значений процентов зависит от объема выборки:

– так называемые малые выборки (менее 20 объектов исследования) вообще не принято описывать процентами (так как значение процента оказывается в таких случаях значительно больше абсолютного числа объектов исследования). В этих случаях указываются абсолютные значения частот для значений того или иного признака;

– если объем выборки составляет от 20 до 100 объектов исследования, то проценты представляют в виде целых чисел;

– если объем выборки больше 100 объектов исследования, то процент указывается не более чем с одним разрядом десятичной дроби.

Обсуждение

В разделе следует выделить новые и важные аспекты результатов проведенного исследования, проанализировать возможные механизмы или толкования этих данных, по возможности сопоставить их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации для клинической практики и возможное применение полученных результатов в предстоящих исследованиях.

При исследовании эффективности медицинских вмешательств следует указать, что являлось критерием эффективности. При исследовании диагностических тестов необходимо привести рассчитанные показатели чувствительности и специфичности метода диагностики и сравнение с золотым стандартом, если он имеется. В обзорных статьях рекомендуется описать методы и глубину поиска статей, критерии включения найденных материалов в обзор.

Заключение

В разделе представляются сформулированные в виде выводов результаты решения проблемы, указанной в заголовке и цели статьи. Не следует ссылаться на незавершенную работу. Выводы работы должны подтверждаться результатами проведенного статистического анализа, а не носить декларативный характер,

обусловленный общебиологическими или медицинскими принципами.

Дополнительная информация

Соответствие нормам этики

Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных – соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета).

Информация о спонсорстве

Необходимо указывать источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

Благодарности

Все члены коллектива, не отвечающие критериям авторства, должны быть перечислены с их согласия с подзаголовком «Выражение признательности».

Ссылки, список литературы

Ссылки в тексте статьи (ГОСТ Р 7.0.5–2008 «Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления») даются в квадратных скобках номерами в соответствии с пристатейным списком литературы, в котором авторы перечисляются в порядке цитирования.

Библиографическая информация должна быть современной, авторитетной и исчерпывающей. Ссылки должны даваться на первоисточники и не цитировать один обзор, где они были упомянуты. Желательно избегать ссылок на тезисы и статьи из сборников трудов и материалов конференций, поскольку их названия, по требованию зарубежных баз данных, должны быть переведены на английский язык. Еще не опубликованные, но принятые к печати статьи, указываются «в печати» или «готовится к выходу», с добавлением письменного разрешения автора и издательства. Не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

Не следует ссылаться на резюме докладов (abstracts), на «неопубликованные наблюдения» и «личные сообщения». Ссылки должны быть сверены авторами с оригинальными документами.

Список литературы размещается в конце статьи и включает библиографическое описание всех работ, которые цитируются в тексте статьи.

Список литературы должен быть напечатан через 1,5 интервала после текста статьи под заголовком «Литература».

Библиографическое описание литературных источников к статье дается в соответствии с ГОСТ 7.1–2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления», ГОСТ 7.82–2001 «Библиографическая запись. Библиографическое описание электронных ресурсов. Общие требования и правила составления».

Сокращения отдельных слов и словосочетаний приводятся в соответствии с ГОСТ 7.12–93 «Библиографическая запись. Сокращение слов на русском языке», ГОСТ 7.11–2004 «Библиографическая запись. Сокращение слов и словосочетаний на иностранных европейских языках».

Монографии. Указываются в следующей последовательности такие выходные данные: фамилия и инициалы автора (авторов), название монографии (полностью раскрывая все слова), номер повторного издания, место издания (город), издательство, год издания, количество страниц.

В монографиях, написанных 1–4 авторами, указываются все авторы и в библиографическом списке помещают по фамилии первого автора.

Монографии, написанные коллективом авторов более 4 человек, помещаются в списке литературы по первому слову заглавия книги. После заглавия через косую черту указываются все фамилии авторов. Инициалы в этом случае ставят перед фамилией автора.

В монографиях иностранных авторов, изданных на русском языке, после заглавия книги через двоеточие указывается, с какого языка сделан перевод.

Редакторы книг (отечественных и иностранных) указываются после заглавия книги через косую черту после слов «под ред.», «ed.», «Hrsg.».

Примеры оформления:

1. *Суслов Н.И.* Поведение человека и животных. Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2012. 400 с.

2. *Руководство по хирургии очаговых паразитарных заболеваний печени* / Н.В. Мерзликин, Б.И. Альперович, Н.А. Бражникова, В.Ф. Цхай и др. под ред. Н.В. Мерзликина. Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2014. 468 с.

В книгах при наличии двух мест издания приводятся оба, отделяясь друг от друга точкой с запятой.

Статьи из журналов и продолжающихся изданий. Выходные данные указываются в следующем порядке:

фамилия и инициалы автора (авторов), название статьи, название источника, год, том, номер, страницы (от и до). Отделяются друг от друга точкой, том и номер – запятой. Название статьи отделяется от источника двумя косыми чертами.

Для отечественных журналов и продолжающихся изданий том обозначается заглавной буквой Т., страница – заглавной буквой С.

Для иностранных журналов и продолжающихся изданий том обозначается сокращением «V.» (для изданий на английском языке) или «Bd.» (для изданий на немецком языке), страницы – заглавной буквой P. (для изданий на английском языке) или S. (для изданий на немецком языке).

Примеры оформления:

1. *Винтизенко С.И., Огородова Л.М., Рукин К.Ю., Петрова И.В.* Роль генетических факторов в механизмах развития ремоделирования коронарных артерий после имплантирования стентов // Бюл. сиб. медицины. 2015. Т. 14, № 1. С. 102–109.

2. *Pekkarinen E., Vanninen E., Länsimies E., Kokkarinen J., Timonen K.L.* Relation between body composition, abdominal obesity, and lung function // Clin. Physiol. Funct. Imaging. 2012. Mar. V. 32, № 2. P. 83–88. doi: 10.1111/j.1475-097X.2011.01064.x. Epub. 2011. Oct. 31.

Статьи из сборников (книг). Выходные данные указываются в следующей последовательности: фамилия и инициалы автора (авторов), название статьи, через две косые черты название сборника, место издания (город), год, страницы (от и до).

Пример оформления:

Шилова Н.В., Золотухина Т.В. Особенности пренатальной диагностики некоторых генетических синдромов при использовании молекулярно-цитогенетического подхода // Генетика человека и патология. Актуальные проблемы современной цитогенетики: Сб. науч. трудов / под ред. В.П. Пузырёва. Вып. 9. Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2011. С. 44–48.

Авторефераты. Выходные данные указываются в следующей последовательности: фамилия и инициалы автора (авторов), полное название автореферата, после которого ставится двоеточие и со сточной буквы указывается на соискание какой степени защищена диссертация и в какой области науки, место издания (город), год издания, количество страниц.

Пример оформления:

Черевко Н.А. Иммунологические механизмы реактивации герпетической инфекции и ее свзь с аллергопатологией: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2012. 48 с.

Рисунки, схемы

Все иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) нумеруются. В тексте должна быть ссылка на соответствующую таблицу или рисунок.

Не допускается включение рисунков в файл с текстом статьи. В электронном виде принимаются как сканированные, так и выполненные в графических редакторах **.tif, *.jpg, *.cdr* с разрешением не менее 300 × 300 dpi. Каждый файл должен содержать один рисунок. Названия и детализированные изменения должны содержаться в подписях к иллюстрациям, а не на самих иллюстрациях.

Если рисунки ранее уже публиковались, необходимо указать оригинальный источник и представить письменное разрешение на их воспроизведение от держателя прав на публикацию.

В печатном варианте каждый рисунок должен иметь приклеенный сзади ярлычок, содержащий номер рисунка, фамилию автора и обозначение верха. В электронном варианте каждый рисунок должен сопровождаться подрисуночной подписью.

Опись иллюстраций и подписи к ним даются с указанием названия статьи и фамилии автора.

Таблицы

Таблицы следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нём информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны. Для сноски применяется символ –*. Если используются данные из другого опубликованного или неопубликованного источника, должно быть полностью приведено его название.

Англоязычный блок

Article title

Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

Author names

Ф.И.О. необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или также, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN.

Affiliation

Необходимо указывать *официальное англоязычное название учреждения.* Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru

Abstract

Резюме статьи на английском языке должно по смыслу и структуре соответствовать русскоязычному, по содержанию может быть более полным. Необходимо использовать активный, а не пассивный залог. Во избежание искажения основных понятий желательно иметь соответствующие английские термины. Это особенно важно, когда приводятся названия особых заболеваний, синдромов, упоминаются авторы или конкретные методы.

Key words

Для выбора ключевых слов на английском зыке следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США – Medical Subject Headings (MeSH).

References

В данном разделе литературные источники на русском языке представляется дополнительно на латинице для зарубежных баз данных, форма записи библиографических описаний иностранных источников повторяется из списка литературы.

Для транслитерации следует использовать систему BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names / Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный издательством Oxford University Press, как «British Standard».

Форма записи библиографических описаний российских источников в «References»:

Описание статьи из журнала на русском языке.

- Авторы (транслитерация)
- Название статьи (транслитерация)
- [Перевод на английский названия статьи].
- *Название журнала (транслитерация курсивом) – название журнала на английском языке, если есть официально зарегистрированное,*
- год, том (vol.), номер (no.), страницы (pp.)

Если источник имеет doi, его обязательно надо приводить (в конце записи).

Пример оформления:

Barancevich E.R., Posohina O.V. Podhody k terapii nevrologicheskih projavlenij saharnogo diabeta [Approaches to therapy of neurologic manifestations of diabetes]. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii – Journal of Neurology and Psychiatry*, 2010, no. 4, pp. 63–66.

Описание статьи из электронного журнала.

- Авторы (транслитерация)
- Название статьи (транслитерация)
- [Перевод на английский названия статьи].
- *Название журнала (транслитерация курсивом) – название журнала на английском языке, если есть официально зарегистрированное,*
- год, том (vol.), номер (no.), страницы (pp).
- Режим доступа (Available at или URL): http://www... (дата обращения: (accessed)).

Примеры оформления:

Son I.M., Perkhov V.I., Kasaeva T.Ch., Belostockij A.V. Nekotorye aspekty kadrovogo obespecheniya federal'nykh gosudarstvennyh uchrezhdenij zdravoohranenija [Some aspects of human health provision of federal state public health facilities]. *Social'nye aspekty zdorov'ya – Social Aspects of Health*, 2011, no. 1. Available at: http://vestnik.mednet.ru/content/view/269/30/lang.ru/ (accessed 28 December 2012).

Pogosova G.V. *Depressiya – novyj faktor riska ishemicheskoj bolezni serdca i prediktor koronarnoj smerti* [Depression – a new risk factor for coronary heart disease and a predictor of coronary death]. *Kardiologiya – Cardiology,* 2002, no. 4. URL: http://www.mediasphera.aha.ru/cardio/2002/4/r4-02ref.htm#14 (accessed 10 December 2012).

Описание материалов конференций.

- Авторы (транслитерация).
- Название статьи (транслитерация)
- [Перевод на английский названия статьи].
- *Название конференции (транслитерация курсивом)*
- [Перевод на английский названия конференции].
- Город по-английски (Moscow, St. Petersburg, Rostov-on-Don),
- год, страницы (pp.).

Пример оформления:

Cherkashin D.V., Kuchmin A.N., Rezvan V.V. Monitoring faktorov riska razvitija serdechnososudistyh zabolevanij u sportsmenov i profilaktika vnezapnoj serdechnoj smerti v sporte [Monitoring of risk factors for cardiovascular disease in athletes and prevention of sudden cardiac death in sport]. *Sbornik materialov I Vserossijskogo kongressa s mezhdunarodnym uchastiem "Medicina dlja sporta – 2011"* [Proceedings of the I All-Russian Congress with international participation "Sports Medicine – 2011"]. Moscow, 2011, pp. 500–504.

Описание книги (монографии, сборника).

- Авторы (транслитерация).
- *Название монографии (транслитерация курсивом)*
- [Перевод на английский названия книги].
- Город по-английски,
- Издательство – транслитерация с добавлением Publ., год.
- Общее число страниц в издании (... p).

Пример оформления:

Nigmatulin R.I. *Dinamicka mnogofasnykh sred* [Dinamics of multiphase media]. Moscow, Nauka Publ., 1987. Pt. 1, 464 p.

Описание переводной книги.

• Авторы (в оригинальном написании).

• *Название оригинала (курсивом)*

• Выходные данные оригинала: год, место издания, издательство, количество страниц.

• В круглых скобках после слов Russ. ed.: транслитерация переводного русскоязычного названия книги (включая транслитерацию фамилий), выходные данные русскоязычного издания: город по-английски, издательство – транслитерация с добавлением Publ., год. Общее число страниц в издании (... p).

Пример оформления:

Brooking A., Jones P., Cox F. Expert systems. Principles and case studies. Chapman and Hall, 1984. 231 p. (Russ. ed.: Bruking A., Dzhons P., Koks F. Ekspertnye sistemy. Printsipy raboty i primery. Moscow, Radio i sviaz' Publ., 1987. 224 p.)

Описание диссертации или автореферата диссертации.

• Автор (транслитерация).

• *Название (транслитерация курсивом)*

• [Перевод на английский названия].

• Город по-английски,

• год.

• Общее число страниц в издании (... p.).

Пример оформления:

Kim V.N. *Rannjaja ocenka i korrekcija jendotelijzavisimyh rasstrojstv gemodinamiki v ramkah profilaktiki ateroskleroza u molodyh muzhchin. Avtoref. dis. dokt. med. nauk* [Early evaluation and correction of hemodynamic disorders endothelium in the prevention of atherosclerosis in young men. Diss. Dr. med. sci.]. Tomsk, 2006. 53 p.

Авторское право и издательская политика

Редакция не рассматривает рукописи, одновременно представленные для публикации в другие журналы, а также работы, которые в большей части уже были опубликованы в виде статьи или стали частью другой работы, представленной или принятой для публикации каким-либо другим печатным изданием или электронными средствами массовой информации.

Автор, направляя статью в Редакцию, соглашается с тем, что к Редакции и Издательству журнала переходят исключительные имущественные права на использование рукописи, в том числе на воспроизведение в печати и в сети Интернет; на распространение; на перевод на любые языки народов мира; экспорта и импорта экземпляров журнала со статьей Автора в целях распространения, на доведение до всеобщего сведения.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы рукописи, проводить научное редактирование, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие с дизайном журнала, не меняя смысла представленной информации.

Редакция и Издательство вправе переуступить полученные от Автора права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов в коммерческих целях.

Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции или Издательству, Автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция и Издательство не несут ответственности перед третьими лицами за нарушение данных Автором гарантий. За Автором сохраняется право использовать опубликованный материал, его фрагменты и части в личных, в том числе научных и преподавательских целях.

Указанные выше права Автор передает Редакции и Издательству без ограничения срока их действия, на территории всех стран мира без ограничения, в том числе на территории Российской Федерации. Права на рукопись считаются переданными Автором Редакции и Издательству с момента принятия в печать.

Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного разрешения Редакции и Издательства, с обязательным указанием названия журнала, номера и года публикации.

Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой Автором.

Читатели в случае необходимости могут направлять свои комментарии, вопросы или критические замечания к опубликованным статьям, которые будут напечатаны в журнале. При желании авторы статей могут ответить на замечания.

Поступление статьи в редакцию подтверждает полное согласие автора с правилами журнала. Присланные рукописи, которым отказано в публикации, не возвращаются.

С правилами оформления работ также можно ознакомиться на сайте журнала: http://bulleten.tomsk.ru

Материалы статей направляются в редакционно-издательский отдел СибГМУ по адресу:

634050, г. Томск, пр. Ленина, 107.

E-mail: bulletin@bulletin.tomsk.ru;

тел.: 8 (382-2) 51-41-53.

УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ И КРАТКИХ СООБЩЕНИЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ «БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ» ЗА 2015 г.

№ 1

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЙ СЕМИНАР

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

№ 2

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

ЮБИЛЕИ

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

№ 3

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЙ СЕМИНАР

ЗНАЧИМЫЕ СОБЫТИЯ И РОЛЬ ЛИЧНОСТИ В ИСТОРИИ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ

ЮБИЛЕИ

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

№ 4

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

ЗНАЧИМЫЕ СОБЫТИЯ И РОЛЬ ЛИЧНОСТИ В ИСТОРИИ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ

ЮБИЛЕИ

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

№ 5

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

ПАМЯТЬ

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

№ 6

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

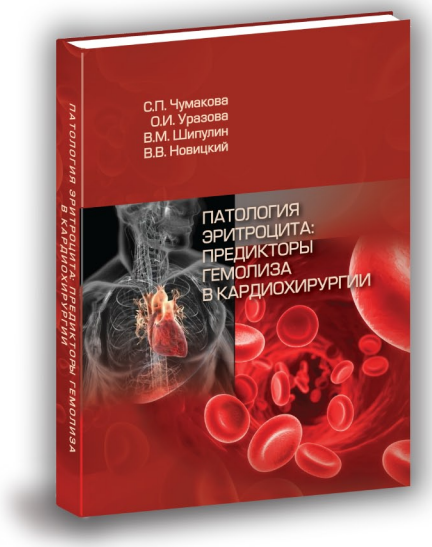
СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

ЗНАЧИМЫЕ СОБЫТИЯ И РОЛЬ ЛИЧНОСТИ В ИСТОРИИ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ

ЮБИЛЕИ

ПАМЯТЬ

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ



Чумакова, С.П.
Патология эритроцита: предикторы гемолиза в кардиохирургии / С.П. Чумакова, О.И. Уразова, В.М. Шипулин, В.В. Новицкий. – Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2015. – 208 с.
ISBN 978-5-94476-320-4

В 2015 г. в издательстве «Печатная мануфактура» (г. Томск) вышла книга «Патология эритроцита: предикторы гемолиза в кардиохирургии». Авторы книги – доктор медицинских наук С.П. Чумакова, доктора медицинских наук, профессора О.И. Уразова, В.М. Шипулин, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН В.В. Новицкий.

В монографии представлены обобщенные данные современной литературы и результаты собственных исследований относительно факторов физиологической и патологической гибели эритроцитов у кардиохирургических больных до операции с искусственным кровообращением и во время ее проведения. Приведены новые сведения о механизмах реализации умеренного и выраженного постперфузионного гемолиза у больных ишемической болезнью сердца, не страдающих заболеваниями гематологического профиля, а также установлена роль предсуществующей патологии эритроцита в этом процессе, предложены оригинальные способы его прогнозирования и коррекции. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках проекта «Механизмы нарушений гемолитической стойкости эритроцитов к факторам экстракорпоральной перфузии» (соглашение № 12-04-31655/12 от 16 октября 2012 г.).

Для перфузиологов, кардиохирургов, кардиологов, реаниматологов, гематологов, патофизиологов и других специалистов.

bulletin.tomsk.ru

ISSN 1682-0363.
БЮЛЛЕТЕНЬ СИБИРСКОЙ МЕДИЦИНЫ.
2015. Т. 14. № 6. 1-144.
Подписной индекс 46319