

АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ASTRAKHAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический медицинский журнал

Издается с 2006 г.

ТОМ 12
№ 3

АСТРАХАНЬ – 2017

***Журнал входит в перечень изданий, утвержденных ВАК
для публикации основных результатов
диссертационных исследований***

ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL

Scientific and practical medical journal

First published 2006

VOLUME 12
№ 3

ASTRAKHAN – 2017

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
2017 **Том 12** **№ 3**

Редакционная коллегия

Главный редактор

Х.М. ГАЛИМЗЯНОВ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Заместители главного редактора

О.В. РУБАЛЬСКИЙ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

О.А. БАШКИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

М.А. САМОТРУЕВА – доктор медицинских наук (Астрахань)

Е.Г. ОВСЯННИКОВА – доктор медицинских наук (Астрахань)

Члены редакционной коллегии

В.А. АЛЕШКИН – доктор биологических наук, профессор (Москва)

С.С. АФНАСЬЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

Д.В. БАЖЕНОВ – доктор медицинских наук, профессор (Тверь)

Н.А. ДАЙХЕС – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

Т.С. КИРИЛЛОВА – доктор филологических наук, профессор (Астрахань)

Л.Л. КОЛЕСНИКОВ – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН (Москва)

Д.А. КОНОВалОВ – доктор фармацевтических наук, профессор (Пятигорск)

Н.В. КОСТЕНКО – доктор медицинских наук (Астрахань)

Б.Н. ЛЕВИТАН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

У. МАРТИН – PhD, профессор (Германия)

К.П. МЮЛЛЕР – MD, MS, профессор (Люксембург)

В.Н. НИКОЛЕНКО – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

И.Н. ПОЛУНИН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Е.А. ПОПОВ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Д.Л. ТЕПЛЫЙ – доктор биологических наук, профессор (Астрахань)

О. ТОПОЛЧАН – доктор медицины, доктор философии, профессор (Чехия)

Г.В. ТЫМИНСКИЙ – доктор медицинских наук, президент Европейского научного общества (Германия)

И.Н. ТЮРЕНКОВ – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН (Волгоград)

В. ЮРИШИЧ – MD, PhD, профессор, главный редактор «International Journal of Internal Medicine», профессор Медицинской школы Университета Крагуеваца (Сербия)

Н.Д. ЮЩУК – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН (Москва)

Редакционный совет

Р.Р. БЕКТАЕВА – доктор медицинских наук, профессор (Казахстан)

В.Ш. ВАГАПОВА – доктор медицинских наук, профессор (Уфа)

А.В. ВОРОНКОВ – доктор медицинских наук (Пятигорск)

Е.А. ВОРОПАЕВА – доктор биологических наук (Москва)

М.В. ПЕРАТ – MD, PhD, профессор (Словения)

И.Л. ДАВЫДКИН – доктор медицинских наук, профессор (Самара)

С.К. ЕВТУШЕНКО – доктор медицинских наук, профессор (Украина)

С.А. ЗУРНАДЖАН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

В.А. ЗУРНАДЖЬЯНЦ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Б.И. КАНТЕМИРОВА – доктор медицинских наук (Астрахань)

М.Ю. КАПИТОНОВА – доктор медицинских наук, профессор (Малайзия)

Э.Т. ОГАНЕСЯН – доктор фармацевтических наук, профессор (Пятигорск)

О.С. ПОЛУНИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Э.Ф. СТЕПАНОВА – доктор фармацевтических наук, профессор (Пятигорск)

С.В. СУЧКОВ – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

С.Т. ТУРУСПЕКОВА – доктор медицинских наук (Казахстан)

А.Р. УМЕРОВА – доктор медицинских наук (Астрахань)

М.А. ЧИЧКОВА – доктор медицинских наук (Астрахань)

С. ЭРХАРТ – PhD, доцент (Люксембург)

Р.С. АРАКЕЛЬЯН – кандидат медицинских наук (Астрахань)

Ответственный секретарь – О.В. ДЕНИСОВ

Материалы представленных статей рецензируются.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

ПИ № ФС77-26040 от 10.11.2006 (изменения от 20.01.2015, свидетельство ПИ № ФС77-60575)

Подписной индекс в каталоге агентства Роспечать «Газеты. Журналы» 33281

© Издательство ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, 2017

Сайт <http://www.astmedj.ru>

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована в электронный вид либо воспроизведена любым способом без предварительного согласования с издателем. Выпуски «Астраханского медицинского журнала» доступны на сайте <http://elibrary.ru>

ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL
2017 **Volume 12** **№ 3**

Editorial Board

Editor-in-Chief

KH.M. GALIMZYANOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

Deputy Editors-in-Chief

O.V. RUBALSKY – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

O.A. BASHKINA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

M.A. SAMOTRUEVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

E.G. OVSYANNIKOVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

Members of Editorial Board

V.A. ALESHKIN – Doctor of Biological Sciences, Professor (Moscow)

S.S. AFANASJEV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

D.V. BAZHENOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Tver)

N.A. DAYKHES – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

T.S. KIRILLOVA – Doctor of Philological Sciences, Professor (Astrakhan)

L.L. KOLESNIKOV – Doctor of Medical Sciences, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow)

D.A. KONOVALOV – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor (Pyatigorsk)

N.V. KOSTENKO – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

B.N. LEVITAN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

U. MARTIN – PhD, Professor (Germany)

C.P. MULLER – MD, MS, Professor (Luxembourg)

V.N. NIKOLENKO – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

I.N. POLUNIN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

E.A. POPOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

D.L. TEPLY – Doctor of Biological Sciences, Professor (Astrakhan)

O. TOPOLČAN – Doctor of Medicine, Doctor of Philosophy, Professor (Czech Republic)

G.V. TYMINSKIY – Doctor of Medical Sciences, President of European Scientific Society (Germany)

I.N. TYURENKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of RAS (Volgograd)

V. JURISIC – MD, PhD, Professor, Editor-in-Chief «International Journal of Internal Medicine», Professor of Medical School of Kraguevatsa University (Serbia)

N.D. YUSHCHUK – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

Editorial Council

R.R. BEKTAEVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Kazakhstan)

V.SH. VAGAPOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Ufa)

A.V. VORONKOV – Doctor of Medical Sciences (Pyatigorsk)

E.A. VOROPAEVA – Doctor of Biological Sciences (Moscow)

M.V. PERAT – MD, PhD, Professor (Slovenia)

I.L. DAVYDKIN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Samara)

S.K. EVTUSHENKO – Doctor of Medical Sciences, Professor (Ukraine)

S.A. ZURNADZHAN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

V.A. ZURNADZHYANTS – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

B.I. KANTEMIROVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

M.YU. KAPITONOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Malaysia)

E.T. OGANESYAN – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor (Pyatigorsk)

O.S. POLUNINA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

E.F. STEPANOVA – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor (Pyatigorsk)

S.V. SUCHKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

S.T. TURUSPEKOVA – Doctor of Medical Sciences (Kazakhstan)

A.R. UMEROVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

M.A. CHICHKOVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

S. EHRHART – PhD, Associate Professor (Luxembourg)

R.S. ARAKELYAN – Candidate of Medical Sciences (Astrakhan)

Executive Editor – O.V. DENISOV

The materials of represented articles are reviewed.

The journal is in the list of leading scientific journals and publications of HAC

Certificate of mass media registration PI № FS77-26040 dated 10.11.2006 (changes of 20.01.2015, certificate PI № FS77-60575)

Subscription index in the catalogue “Newspapers. Journals” of Rospechat agency is 33281

© Publisher FSBEI HE Astrakhan SMU MOH Russia, 2017

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

All rights are protected. No part of this publication can be converted into electronic form or reproduced in any way without preliminary agreement with editor.

The issues of “Astrakhan medical journal” are available on site <http://elibrary.ru>

СОДЕРЖАНИЕ

ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

*Е.Б. Касымова, О.А. Башкина, Х.М. Галимзянов,
К.Ж. Енгибарян, Б.И. Кантемирова*

Клинико-эпидемиологические аспекты Эпштейн-Барр вирусной инфекции.....6

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

*Д.А. Безрукова, А.А. Джумагазиев, М.В. Богданьянц,
Л.М. Акмаева, О.В. Усаева, Е.В. Трубина*

Ожирение у детей: состояние проблемы.....13

Н.Т. Месхи, Е.Н. Гужвина

Особенности прегравидарной подготовки и профилактики
осложнений у женщин с патологией сердечно-сосудистой системы.....22

Е.А. Полунина, О.С. Полунина,

И.В. Севостьянова, Л.П. Воронина

«Мультифункциональный» натрийуретический пептид типа С и дискуссионно/перспективное
его исследование при хронической сердечной недостаточности.....28

Ю.Г. Шапкин, П.А. Селиверстов, Е.А. Скрипаль

Роль скелетных повреждений в патофизиологии политравмы.....37

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

О.И. Воронцова, Л.А. Гончарова, А.С. Дегтярев

Особенности походки у детей
с плосковальгусной деформацией стоп.....51

Е.О. Rubalskii, A.V. Aleshkin, S.S. Afanasiev, V.A. Aleshkin, Kh.M. Galimzyanov,

A.R. Umerova, O.V. Rubalsky, O.N. Ershova, E.E. Rubalskaya, I.A. Kiseleva,

S.S. Bochkareva, E.R. Zul'karneev, A.Kh. Akhmineeva, M.O. Rubalsky,

I.O. Lunina, V.V. Uskov, M.M. Karnaukh, O.Yu. Borisova, N.T. Gadua, A.D. Teply,

S. Rümke, Ch. Salmoukas, Ch. Kühn, A. Haverich

Integrative approach for control of temperate bacteriophages
in phage-based products.....56

И.В. Севостьянова, Е.А. Полунина,

Л.П. Воронина, А.Х. Ахминева, Д.О. Климчук,

Влияние процессов деградации коллагена на кардиогемодинамическое
ремоделирование у больных хронической сердечной недостаточностью.....64

О.В. Семякина-Глушковская, Л.В. Янковская, Т.Д. Искра,

А.Е.Ш. Шариф, В.М.М. Аль Кассаб, И.М. Агранович, Л.Н. Шорина

Влияние холекальциферола на механизмы развития
стресс-индуцированной артериальной гипертензии.....72

С.Е. Щаницына, Э.З. Бурневич, Н.А. Мухин

НСV-индуцированная гепатоцеллюлярная карцинома:
частота развития, скорость развития и предикторы.....80

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

А.А. Поляков, О.В. Демихова,

С.А. Оприщенко, З.Х. Корнилова

Эффективность комплексного применения плазмафереза
и внутривенного лазерного облучения крови в лечении больных
с впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.....89

М.А. Чичкова, Н.В. Коваленко

Клинико-прогностические маркеры
летального исхода острого инфаркта миокарда.....96

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ.....103

CONTENTS

PROBLEM ARTICLES

- E.B. Kasymova, O.A. Bashkina, Kh.M. Galimzyanov,
K.Zh. Engibaryan, B.I. Kantemirova*
Clinical and epidemiologic aspects of Epstein-Barr virus infection.....6

SCIENTIFIC REVIEWS

- D.A. Bezrukova, A.A. Dzhumagaziev, M.V. Bogdan'yants,
L.M. Akmaeva, O.V. Usaeva, E.V. Trubina*
Obesity in children: state of the problem.....13
- N.T. Meskhi, E.N. Guzhvina*
Features of pregravid preparation and prevention
of complications in women with cardiovascular pathology.....22
- E.A. Polunina, O.S. Polunina,
I.V. Sevost'yanova, L.P. Voronina*
"Multifunctional" C-type natriuretic peptide and its discussion/advanced
research in chronic heart failure.....28
- Yu.G. Shapkin, P.A. Seliverstov, E.A. Skripal'*
The role of skeletal injuries in pathophysiology of polytrauma.....37

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- O.I. Vorontsova, L.A. Goncharova, A.S. Degtyarev*
The main features of gait in children
with planovalgus deformity.....51
- E.O. Rubalskii, A.V. Aleshkin, S.S. Afanasiev, V.A. Aleshkin, Kh.M. Galimzyanov,
A.R. Umerova, O.V. Rubalsky, O.N. Ershova, E.E. Rubalskaya, I.A. Kiseleva,
S.S. Bochkareva, E.R. Zul'karneev, A.Kh. Akhmineeva, M.O. Rubalsky,
I.O. Lunina, V.V. Uskov, M.M. Karnaukh, O.Yu. Borisova, N.T. Gadua, A.D. Teply,
S. Rümke, Ch. Salmoukas, Ch. Kühn, A. Haverich*
Integrative approach for control of temperate bacteriophages
in phage-based products.....56
- I.V. Sevost'yanova, E.A. Polunina,
L.P. Voronina, A.Kh. Akhmineeva, D.O. Klimchuk*
The influence of the processes of collagen degradation on cardiohemodynamic
remodeling in patients with chronic heart failure.....64
- O.V. Semyachkina-Glushkovskaya, L.V. Yankovskaya, T.D. Iskra,
A.E.S. Sharif, W.M.M. Al Qassab, I.M. Agranovich, L.N. Shorina*
Influence of cholecalciferol intake on mechanisms
of development of stress-induced arterial hypertension.....72
- S.E. Shchanitsyna, E.Z. Burnevich, N.A. Mukhin*
HCV-induced hepatocellular carcinoma:
incidence rate, rate of development and predictors.....80

AID TO PRACTICAL DOCTOR

- A.A. Polyakov, O.V. Demikhova,
S.A. Oprishchenko, Z.Kh. Kornilova*
Efficacy of a combined use of plasmapheresis
and intravenous laser irradiation of blood in the treatment of patients
with newly diagnosed tuberculosis in the late stages of HIV infection.....89
- M.A. Chichkova, N.V. Kovalenko*
Clinical and prognostic markers
of lethal outcomes of acute myocardial infarction.....96

ARTICLE SUBMISSION GUIDELINES.....103

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭПШТЕЙН-БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ¹

Касымова Екатерина Башировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры профилактической медицины и здорового образа жизни, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: katerina.kasymova@yandex.ru.

Башкина Ольга Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-570-99-31, e-mail: bashkina1@mail.ru.

Галимзянов Халил Мингалиевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Енгибарян Каринэ Жоржиковна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: mo2309@yandex.ru.

Кантемирова Бэла Исмаиловна, доктор медицинских наук, директор Научно-исследовательского института краевой инфекционной патологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 38-50-66, e-mail: agmanauka@mail.ru.

Эпштейн-Барр вирусная инфекция в России на протяжении многих лет оставалась вне зоны внимания врачей практического здравоохранения, что было связано, прежде всего, с недостаточными возможностями лабораторной диагностики, возрастающей ролью герпеса 4 типа в инфекционной патологии человека, а также отсутствием эффективных методов лечения. В настоящее время внедрение в практику новых методов диагностики и лечения этого заболевания позволило существенно изменить ситуацию. В последние годы во всем мире, в том числе и в Астраханском регионе, отмечается тенденция к распространению Эпштейн-Барр вирусной инфекции. По данным сероэпидемиологических исследований, первичное инфицирование, как правило, протекает в виде неverified респираторной инфекции и многих других заболеваний, что делает невозможным регистрацию таких случаев. Профилактика инфекции является трудной задачей, так как слишком большое количество людей вовлечено в социальную и сексуальную активность при практически повсеместном носительстве вируса. Наиболее серьезные проблемы связаны с эпидемиологическими аспектами данного герпеса и его осложнениями, касающимися, в первую очередь, репродуктивного здоровья человека.

Ключевые слова: Эпштейн-Барр вирусная инфекция, инфицированность, заболеваемость.

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGIC ASPECTS OF EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION

Kasymova Ekaterina B., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-079-11-12, e-mail: katerina.kasymova@yandex.ru.

Bashkina Olga A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-570-99-31, e-mail: bashkina1@mail.ru.

Galimzyanov Khalil M., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Engibaryan Karine Zh., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, 21 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-927-552-74-90, e-mail: mo2309@yandex.ru.

¹Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента Российской Федерации по государственной поддержке молодых ученых – кандидатов наук за проект «Алгоритмы прогнозирования течения и персонализированной фармакотерапии хронических герпесвирусных инфекций в педиатрической практике» МК-7065.2016.7.

Kantemirova Bela I., Dr. Sci. (Med.), Director, Research Institute of the Regional Infectious Pathology, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 38-50-66, e-mail: agmanauka@mail.ru.

Epstein-Barr virus infection in Russia for many years remained outside the attention of practical physicians, which was associated primarily with inadequate laboratory diagnosis, the growing role of herpes type 4 in human infectious pathology, and the lack of effective methods of treatment. Currently, the situation has changed significantly with the introduction into practice of new methods of diagnosis and treatment. In recent years worldwide, including in the Astrakhan region, there is a tendency towards the spread of Epstein-Barr virus infection. According to seroepidemiologic studies, primary infection usually occurs in the form of unverified respiratory infection and many other diseases, which makes it impossible to register such cases. Prevention of the infection is a difficult task, since too many people are involved in social and sexual activity with almost ubiquitous carriage of the virus. The most serious problems are associated with the epidemiological aspects of this herpes and its complications, primarily concerning human reproductive health.

Key words: *Epstein-Barr virus infection, infection, morbidity.*

Проблемы герпесвирусных инфекций, особенно вируса Эпштейн-Барр (ВЭБ), не теряют своей актуальности, несмотря на проведение многочисленных исследований в области вирусологии. Заболевания, вызываемые вирусами семейства герпеса, являются одними из наиболее распространенных инфекционных заболеваний, а спектр клинических проявлений, развитие которых они обуславливают, чрезвычайно широк. Это определяет не только медицинскую, но и огромную социальную значимость проблемы [2, 3, 5]. Сегодня одним из наименее изученных вопросов, связанных с ВЭБ, особенно в Российской Федерации, является его эпидемиология [1]. Это подтверждается отсутствием четкой информации об учете заболеваемости Эпштейн-Барр вирусной инфекцией (ВЭБИ) на территории страны, в том числе и в Астраханском регионе.

Предполагается несоответствие между действительно существующей распространенностью и отчетной информацией государственных органов о заболеваемости, вызванной вирусами семейства герпеса среди населения, так как в данной системе сбора статистического материала для этого предположения есть определенные гипотезы:

- 1) широкий полиморфизм клинической картины, с которым сталкиваются врачи различных медицинских специальностей;
- 2) вариабельность лабораторных показателей, затрудняющая своевременную диагностику;
- 3) отсутствие информации о больных с вновь установленным диагнозом от некоторых медицинских организаций (например, частных медицинских центров);
- 4) отсутствие обращения за помощью части инфицированного населения в связи с отсутствием симптоматики и др.

Немаловажным аспектом, безусловно, является и недостаточное количество работ по изучению частоты встречаемости различных проявлений ВЭБИ, осложнений инфекции, а также системных форм заболевания и др. [3].

Первыми сведениями о ВЭБИ можно считать данные английского вирусолога М. Epstein и канадского вирусолога I. Вагг, выделивших его из лимфомы Беркитта (1964 г.) [2, 7]. В последующем стали появляться работы клинико-эпидемиологической направленности, посвященные частоте инфицированности, росту заболеваемости, возможности передачи вируса и т.д.

Несколько лет назад экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) была представлена общая эпидемиологическая картина, свидетельствующая о практически 60 % инфицированности детей первых двух лет жизни и 90–100 % взрослых [2]. Первичное инфицирование ВЭБ до 40 % случаев манифестирует в виде неverified респираторной инфекции, у 18–25 % больных диагностируется инфекционный мононуклеоз, после которого в 15–25 % случаев отмечается хроническое или рецидивирующее течение инфекции [8, 9, 12]. Имеющиеся данные указывают на прогрессирующий рост инфицированности и заболеваемости ВЭБИ во всем мире [8]. Вызывает настороженность тот факт, что рост заболеваемости опережает темпы прироста населения Земли. Вместе с тем не существует цельной картины распространенности этого заболевания в мире.

Считается, что в развивающихся странах и в семьях с низким и средним социально-экономическим уровнем инфицирование вирусом более чем у 50 % детей происходит в первые 3 года жизни [8]. Имеются наблюдения, свидетельствующие о том, что в развитых странах и в материально обеспеченных семьях первая встреча с вирусом может произойти в подростковом

возрасте [7, 8]. Однако в такой экономически развитой стране, как, например, Япония, сероконверсия к ВЭБ происходит у 70 % детей уже к 3 годам жизни [15].

Исследователи приводят несколько разрозненные данные о распространенности инфицирования ВЭБ. Так, по сведениям А.П. Кудина, в Китае инфицирование ВЭБ отмечено у более 80 % детей первого года жизни [5]. В странах Латинской Америки, Центральной Африки, Южной Азии инфицированность детей первых 4 лет жизни составляет 80–90 %, тогда как в США, Австралии, странах Западной Европы такой же процент регистрируется в группе детей не только младшего, но и дошкольного возраста [5, 7, 8, 10, 11, 12, 13]. Поэтому однозначно утверждать, что срок инфицирования зависит от возраста ребенка и уровня жизни в экономически развитых и развивающихся странах, по видимому, нельзя. При этом все авторы сходятся во мнении о том, что в разных странах уровень инфицированных среди взрослых составляет 80–90 % и более [2].

В России также отмечается неуклонный рост больных ВЭБИ, что связано не только с улучшением качества диагностики, но и с истинным ростом их числа [2, 4, 5]. Заболеваемость острой ВЭБИ (ОВЭБИ) в нашей стране в 2008 г. составила 12,1 на 100 000 населения, что в 2 раза больше по сравнению с 2000 г. Это подтверждается подъемом заболеваемости по Санкт-Петербургу у детей до 14 лет (в 2000 г. – 85,21, в 2005 г. – 185,1, в 2007 г. – 239,41 на 100 000 населения), которая остается на стабильно высоком уровне: в 2008 г. – 188,9, в 2009 г. – 210,8 на 100 000 детей. В Москве заболеваемость ОВЭБИ составляет от 16,4 в 2000 г. до 20,8 на 100 000 населения в 2008 г.

В Ставропольском крае за последние годы показатели заболеваемости ОВЭБИ у детей до 14 лет увеличились с 2,16 на 100 000 населения в 1989 г. до 13,92 в 1995 г., 20,58 – в 2000 г. и 23,09 – в 2004 г. По данным Управления Роспотребнадзора по Пензенской области, отмечается увеличение заболеваемости ОВЭБИ у детей в 6 раз: от 6,4 случаев на 100 000 населения в 2002 г. до 38,5 в 2012 г. Согласно исследованиям, проведенным в Саратове, среднегодовая заболеваемость составляет 4,7 на 100 000 населения.

В Республике Беларусь заболеваемость ОВЭБИ выросла с 3,73 на 100 000 населения в 1991 г. до 13,22 на 100 000 населения в 2006 г. На территории Украины за период с 1985 по 2004 гг. заболеваемость ОВЭБИ возросла в 60 раз. В Республике Молдова она составила: в 2004 г. – 1,56, в 2005 г. – 1,97, в 2006 г. – 2,23 на 100 000 населения.

В результате анализа данных ПЦР-диагностики герпесвирусных инфекций, проведенных на базе Научно-исследовательского института краевой инфекционной патологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России и ГБУЗ АО «Областная инфекционная больница им. А.М. Ничоги» г. Астрахани за 2006–2015 гг. обнаружилась тенденция к росту частоты встречаемости ВЭБИ (рис. 1). Из представленной на рисунке 1 диаграммы отчетливо видно, что уровень частоты встречаемости ВЭБИ уже в 2015 г. составил 80,6 % по сравнению с «точкой отсчета» проводимых исследований: 2006 г. – 16,4 %. Возможно, что внедрение оценочных лабораторных тестов в практику медицины способствовало повышению первоначального распознавания больных ВЭБИ и обусловило снижение доли ошибочных диагнозов при обращении в медицинские организации.

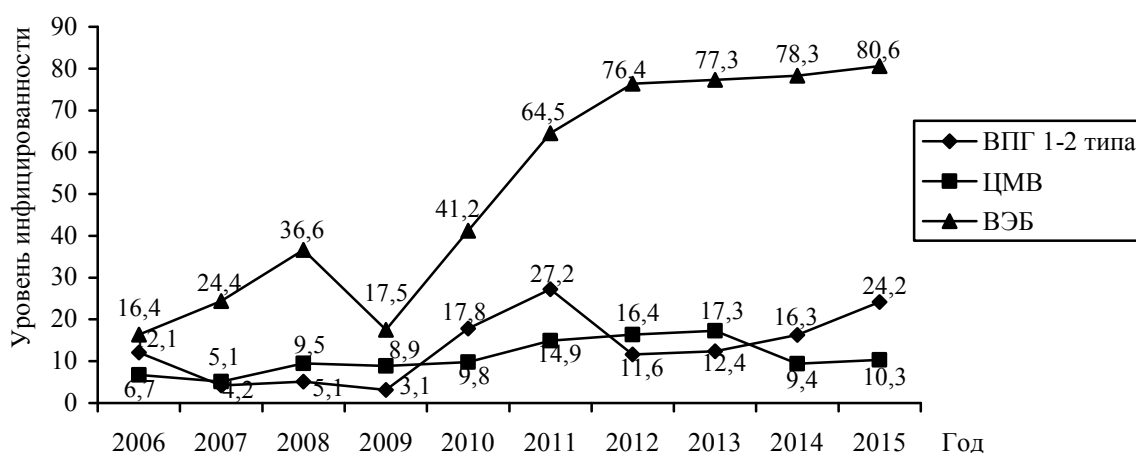


Рис. 1. Частота герпесвирусных инфекций среди детского населения Астраханской области по данным ПЦР-диагностики за период 2006–2015 гг.

По данным Управления Роспотребнадзора по Астраханской области, показатель заболеваемости инфекционным мононуклеозом в 2000 г. составил 4,63, а в 2015 г. – уже 21,47 на 100 000 детского населения (федеральное статистическое наблюдение – форма 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях») (рис. 2). Обращает внимание, что подъем заболеваемости отмечается с 2009 г., пик приходится на 2012–2013 г.

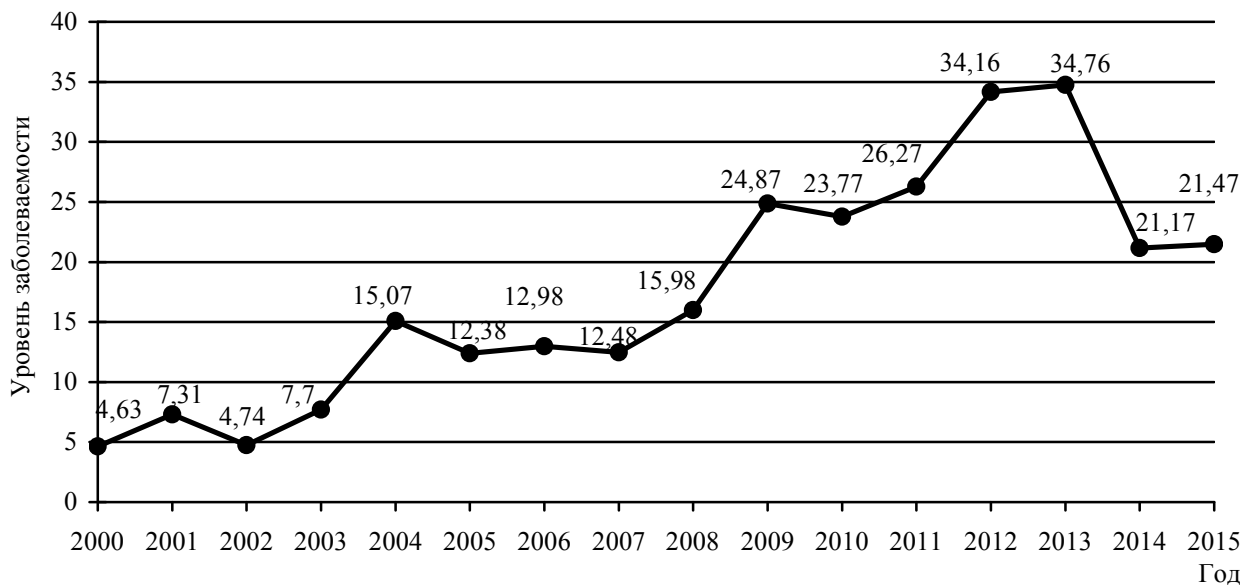


Рис. 2. Динамика заболеваемости инфекционным мононуклеозом среди детей за период 2000–2015 гг. по данным Управления Роспотребнадзора по Астраханской области

Анализ возрастной структуры больных инфекционным мононуклеозом показал, что среди заболевших встречались дети всех возрастных групп. Наибольший процент встречаемости зафиксирован в группе младшего и дошкольного возрастов, что согласуется с литературными данными (рис. 3).

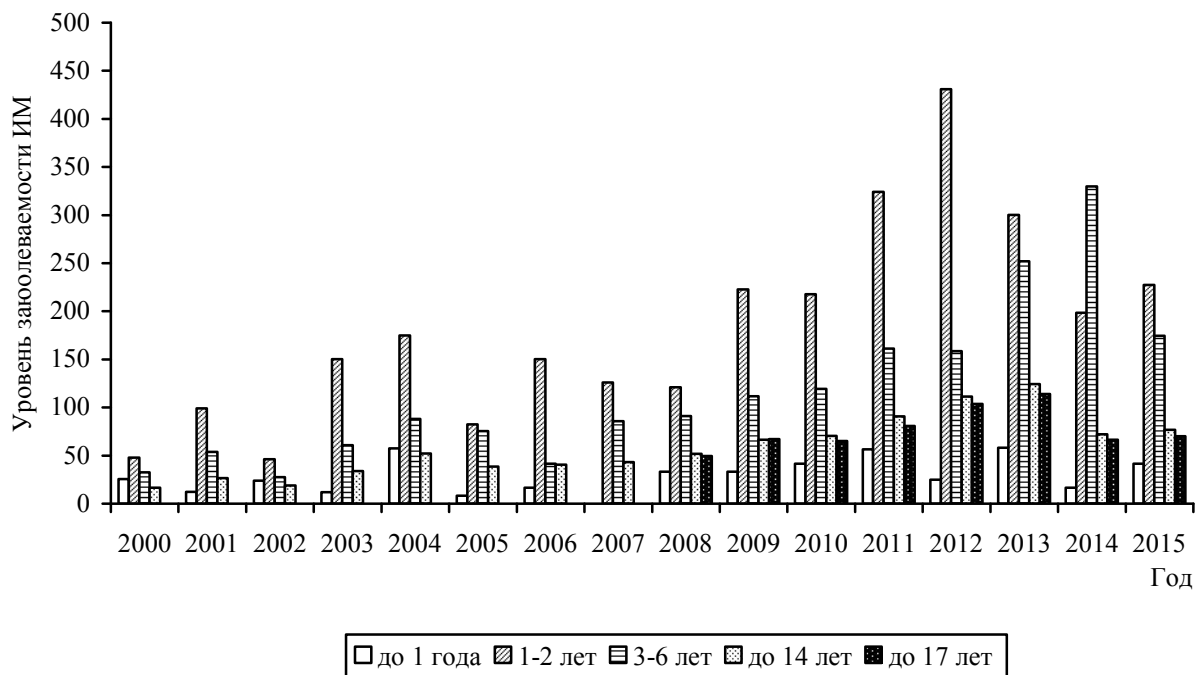


Рис. 3. Распределение больных инфекционным мононуклеозом по возрасту по данным Управления Роспотребнадзора по Астраханской области (форма № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»)

Инфекционный мононуклеоз представляет собой лишь незначительную часть от всех возможных вариантов ВЭБИ [4, 11], поэтому только на основе официальных данных регистрации этого заболевания невозможно организовать эффективную систему эпиднадзора за ВЭБИ с полноценными информационно-аналитической, диагностической и управленческой подсистемами.

Данных относительно заболеваемости хронической ВЭБИ (ХВЭБИ) как в отечественной, так и в зарубежной литературе не найдено. Однако, учитывая высокую частоту хронизации заболевания после перенесенной ОВЭБИ (20,0–37,5 %) и существование первично-хронических форм, следует признать, что количество больных ХВЭБИ, видимо, достаточно велико. Именно по этим причинам система эпидемиологического надзора за ВЭБИ до настоящего времени не является окончательно сформированной и нуждается в строгом научном обосновании. Кроме того, имеются трудности экономического характера, не позволяющие полностью обеспечить лабораторную базу современными диагностическими препаратами и оборудованием.

Активность клинических проявлений ВЭБИ напрямую связана с состоянием иммунной системы организма, которая непосредственно влияет на развитие инфекционного процесса при ВЭБИ путем увеличения или снижения активности тех или иных своих компонентов [1, 4]. И, наоборот, у больных ВЭБИ пациентов всегда находят те или иные проявления иммунодефицита [5, 6, 9, 12], что позволяет рассматривать ВЭБИ как болезнь иммунной системы. Так, иммунный статус больных ОВЭБИ позволил выявить значимый дисбаланс в состоянии Т-клеточного звена иммунитета. Общее количество Т-лимфоцитов и их субпопуляций превышало возрастные нормы при двукратном снижении выработки естественных киллерных клеток. Индекс соотношения CD4/CD8 был снижен и составлял у детей с острой ВЭБИ $1,23 \pm 0,06$, у здоровых детей – $1,65 \pm 0,03$ ($p < 0,05$). При хроническом течении ВЭБИ состояние Т-системы было более компенсировано, однако количество киллеров было сниженным (хотя и недостоверно). Несмотря на активность клеточного звена иммунитета у ВЭБ-инфицированных детей, выявлялось снижение маркера активации, пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов – интерлейкина-2, что было особенно выражено при хроническом течении инфекции.

Процент фагоцитирующих клеток в обеих группах инфицированных детей был достоверно ниже показателей условно здоровых детей. Вместе с тем при хроническом течении активность и поглощающая способность гранулоцитов значительно превышали показатели детей с острым течением. Дисбаланс в соотношении процента фагоцитирующих клеток и фагоцитарного числа свидетельствует о напряжении системы фагоцитоза при еще достаточных компенсаторных возможностях функций нейтрофилов. Переваривающая способность фагоцитирующих клеток независимо от стадии инфекционного процесса снижалась в обеих группах. Так, у детей с острой ВЭБИ показатель завершенности фагоцитоза составил $0,64 \pm 0,034$, у детей с хроническим течением ВЭБИ – $0,46 \pm 0,022$, что было достоверно ниже, чем у здоровых сверстников. Незавершенность фагоцитоза и снижение числа фагоцитирующих клеток у обследованных детей подтверждают предположение об участии вируса Эпштейна-Барр в апоптозе нейтрофильных лейкоцитов.

Обращает на себя внимание дисбаланс синтеза провоспалительных цитокинов, в частности, интерлейкина-6, интерлейкина-8, фактора некроза опухоли – основных регулирующих факторов специфических реакций клеточного звена иммунитета. Полученные результаты свидетельствуют о преобладающем влиянии провоспалительных цитокинов у детей, инфицированных ВЭБ. Так, установлено, что у большинства детей с острой ВЭБИ уровни исследуемых цитокинов были достоверно высокими. При хроническом течении инфекционного процесса продукция интерлейкинов была увеличена в 1,5 раза по сравнению с показателями детей с острой ВЭБИ и группы контроля.

У детей с острой ВЭБИ концентрация циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) составила $176,6 \pm 56,55$ ед. опт. пл. (при возрастной норме $55,2 \pm 4,28$ ед. опт. пл.). У детей с хроническим течением инфекции уровень ЦИК был несколько ниже, хотя также значимо превышал нормальные показатели ($122,8 \pm 20,11$ ед. опт. пл.). Это расценивалось как прогрессирование патологического процесса вследствие оседания иммунных комплексов на определенных тканях. Развитие такой воспалительной реакции у ВЭБ-инфицированных детей, видимо, и обуславливает формирование в последующем случаев хронических заболеваний, в том числе аутоиммунных, аллергических и других.

Нарушения иммунного статуса приводили к активации условно-патогенной микрофлоры, вирусных и грибковых инфекций. В микробном спектре слизистой ротоглотки пациентов с ОЭБВИ обнаружено: *Streptococcus viridans* – 34 %, *Candida albicans* – 8 %, *Staphylococcus epidermidis* – 12 %, *Streptococcus pyogenes* – 4 %, *Klebsiella pneumonia* – 2 %. У 42 % пациентов выявлена ассоциация бактерий, у 32 % обследованных – серологические маркеры активной формы хламидийной инфекции,

у 22 % больных – микоплазмоза.

Проведенные иммунологические исследования позволили обосновать необходимость включения в схему терапии хронической формы инфекционного мононуклеоза и противовирусных и иммунокорректирующих препаратов.

Вследствие тесной связи ВЭБИ с состоянием иммунитета вирус может служить своеобразным маркером иммунных нарушений как у отдельно взятого человека, так и в популяции в целом [1, 2]. Если учесть, что в последнее время наблюдается неуклонный рост у населения как иммунных нарушений, так и распространенности данного герпеса, то с этих позиций становится очевидной необходимость дальнейшего изучения эпидемиологии герпесвирусной инфекции как показателя иммунодефицитных состояний у населения.

Исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что регуляторные белки ВЭБИ могут влиять на репликацию ВИЧ [2]. Кроме того, замечено, что у ВИЧ-инфицированных ВЭБИ может приводить к развитию лимфом, волосатой лейкоплакии и лимфоидным интерстициальным пневмониям [8].

Активно обсуждается этиологическая роль вируса в запуске системных аутоиммунных заболеваний (антифосфолипидного синдрома, ревматоидного артрита, рассеянного склероза, вульгарной пузырчатки, гигантоклеточного артериита, гранулематоза Вегенера, узелкового полиартериита и др.), идиопатического фиброзирующего альвеолита (синдрома Хэммена-Рича), синдрома хронической усталости, аутоиммунных заболеваний печени (аутоиммунного гепатита, первичного билиарного цирроза печени, первичного склерозирующего холангита и др.) [8, 9, 10, 12]. Однако мнения исследователей в этом вопросе расходятся. Так, E.I. Rigoroulou и соавторы (2012), критически проанализировав публикации исследований взаимосвязи ВЭБИ и аутоиммунных заболеваний печени, пришли к выводу, что причинно-следственная связь прослеживается, но сформулированные теории не убедительны [14].

O. Barzilai и соавторы (2007) представили предварительные результаты ретроспективного когортного исследования 1 595 образцов сывороток больных из 23 групп различных аутоиммунных заболеваний, доказывающих индуцирующую роль ВЭБИ в их развитии [6].

В доступной литературе не обнаружено ни одного исследования, в результате которого были бы получены маркеры неблагоприятного течения первичной ВЭБИ и даны рекомендации практикующим специалистам. Публикации по этому вопросу редки, а сведения обрывочны и противоречивы. Поэтому перед врачом, к которому обращается пациент с ВЭБИ, всегда встает вопрос: что предпринять в каждом конкретном случае, чтобы максимально снизить риск развития хронической ВЭБИ и ВЭБ-ассоциированных патологических состояний? Как следует вести пациентов отделений трансплантологии (ВЭБ-серонегативных или ВЭБ-серопозитивных), которым пересаживают трансплантат от донора с ВЭБ-серопозитивными стволовыми клетками? Однозначно ответить на эти вопросы крайне трудно.

На основании приведенных данных целесообразно вести единый учет ежегодно выявляемых случаев ВЭБИ, выводить единый интенсивный показатель заболеваемости и единую динамику эпидемического процесса, объективно отражающую его характер. Это позволит повысить общую информативность исследования, разработать новые подходы к диагностике, раннему распознаванию осложнений, проведению эффективной терапии.

Список литературы

1. Дранкин, Д. И. Эпидемиология инфекционного мононуклеоза / Д. И. Дранкин, Н. А. Заяц // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1982. – № 1. – С. 26–33.
2. Исаков, В. А. Герпес : патогенез и лабораторная диагностика. Руководство для врачей / В. А. Исаков, В. В. Борисова, Д. В. Исаков. – СПб. : Лань, 1999. – 192 с.
3. Касьмова, Е. Б. Динамика герпесвирусных инфекций у детей Астраханской области по данным ПЦР-диагностики / Е. Б. Касьмова, О. А. Башкина, Х. М. Галимзянов, Р. Ш. Зулкарнеев // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7, № 2. – С. 116–119.
4. Касьмова, Е. Б. Ключевые вопросы диагностики и лечения инфекционного мононуклеоза / Е. Б. Касьмова, О. А. Башкина, Х. М. Галимзянов // Астраханский медицинский журнал. – 2016. – Т. 11, № 3. – С. 38–44.
5. Кудин, А. П. Хроническая ВЭБ-инфекция и хронические ВЭБ-ассоциированные заболевания / А. П. Кудин // Медицинские новости. – 2006. – Т. 1, № 8. – С. 25–31.
6. Barzilai, O. Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in autoimmune diseases : are they truly notorious? A preliminary report / O. Barzilai, Y. Sherer, M. Ram, D. Izhaky, J. M. Anaya, Y. Shoenfeld // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2007. – Vol. 1108. – P. 567–577.

7. Bennett, N. J. Gamma-herpesvirus latency requires T cell evasion during episome maintenance / N. J. Bennett, J. S. May, P. G. Stevenson // *PLoS Biology*. – 2005. – Vol. 3, № 4. – P. e120.
8. Cohen, J. I. Epstein-Barr virus infection / J. I. Cohen // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343, № 7. – P. 481–492.
9. Dalrymple, W. Infectious mononucleosis. Relation of bed rest and activity to prognosis / W. Dalrymple // *Postgrad. Med.* – 1964. – Vol. 35. – P. 345–349.
10. Katz, B. Z. Chronic Fatigue Syndrome Following Infectious Mononucleosis in Adolescents: A Prospective Cohort Study / B. Z. Katz, Y. Shiraishi, C. J. Mears, H. J. Binns, R. Taylor // *Pediatrics*. – 2009. – Vol. 124, № 1. – P. 189–193.
11. Mark, H. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis / H. Mark // *Fam. Physician*. – 2004. – Vol. 70, № 7. – P. 1279–1287.
12. Okano, M. Epstein-Barr virus infection and its role in the expanding spectrum of human diseases / M. Okano // *Acta Paediatr.* – 1998. – Vol. 87, № 1. – P. 11–18.
13. Rickinson, A. B. Epstein-Barr virus / A. B. Rickinson, Eds D. M. Knipe, P. M. Howley // *Fields Virology*. – 2001. – № 2. – P. 2575–2627.
14. Rigopoulou, E. I. Epstein-Barr virus as a trigger of autoimmune liver diseases / E. I. Rigopoulou, D. S. Smyk, C. E. Matthews, C. Billinis, A. K. Burroughs, M. Lenzi, D. P. Bogdanos // *Adv. Virol.* – 2012. – P. 987471.
15. Yang, E. V. The chronic mononucleosis syndrome / E. V. Yang // *J. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 122, № 3. – P. 205–212.

References

1. Drankin D. I., Zayats N. A. Epidemiologiya infektsionnogo mononukleoz [Epidemiology of infectious mononucleosis]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology], 1982, no. 1, pp. 26–33.
2. Isakov V. A., Borisova V. V., Isakov D. V. Gerpes: patogenez i laboratornaya diagnostika. Rukovodstvo dlya vrachey [Herpes: pathogenesis and laboratory diagnosis. Guidelines for doctors]. Saint Petersburg, Lan', 1999, 192 p.
3. Kasymova C. B., Bashkina O. A., Galimzyanov H. M., Zulkarneev R. Sh. Dinamika gerpesvirusnykh infektsiy u detey Astrakhanskoy oblasti po dannym PTsR-diagnostiki [The dynamics of herpesvirus infections in children of the Astrakhanian region according to the PCR diagnostics]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2012, vol. 7, no. 2, pp. 116–119.
4. Kasymova C. B., Bashkina O. A., Galimzyanov H. M. Klyuchevye voprosy diagnostiki i lecheniya infektsionnogo mononukleoz [Key issues of diagnosis and treatment of infectious mononucleosis]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2016, vol. 11, no. 3, pp. 38–44.
5. Kudin A. P. Khronicheskaya VEB-infektsiya i khronicheskie VEB-assotsiirovannye zabolevaniya [Chronic EBV infection and EBV-associated chronic diseases]. *Meditsinskie novosti* [Medical News], 2006, vol. 1 (8), pp. 25–31.
6. Barzilai O., Sherer Y., Ram M., Izhaky D., Anaya J. M., Shoenfeld Y. Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in autoimmune diseases: are they truly notorious? A preliminary report. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2007, vol. 1108, pp. 567–577.
7. Bennett N. J., May J. S., Stevenson P. G. Gamma-herpesvirus latency requires T cell evasion during episome maintenance. *PLoS Biology*, 2005, vol. 3, no. 4, pp. e120.
8. Cohen J. I. Epstein-Barr virus infection. *N. Engl. J. Med.*, 2000, vol. 343, no. 7, pp. 481–492.
9. Dalrymple W. Infectious mononucleosis. Relation of bed rest and activity to prognosis. *Postgrad. Med.*, 1964, vol. 35, pp. 345–349.
10. Katz B. Z., Shiraishi Y., Mears C. J., Binns H. J., Taylor R. Chronic Fatigue Syndrome Following Infectious Mononucleosis in Adolescents: A Prospective Cohort Study. *Pediatrics*, 2009, vol. 124, no. 1, pp. 189–193.
11. Mark H. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis, *Fam. Physician*, 2004, vol. 70, no. 7, pp. 1279–1287.
12. Okano M. Epstein-Barr virus infection and its role in the expanding spectrum of human diseases. *Acta Paediatr.*, 1998, vol. 87, no. 1, pp. 11–18.
13. Rickinson A. B., Eds Knipe D. M., Howley P. M.. Epstein-Barr virus. *Fields Virology*, 2001, no. 2, pp. 2575–2627.
14. Rigopoulou, E. I., Smyk D. S., Matthews C. E., Billinis C., Burroughs A. K., Lenzi M., Bogdanos D. P. Epstein-Barr virus as a trigger of autoimmune liver diseases. *Adv. Virol.*, 2012, pp. 987471.
15. Yang E. V. The chronic mononucleosis syndrome. *J. Infect. Dis.*, 2003, vol. 122, no. 3, pp. 205–212.

ОЖИРЕНИЕ У ДЕТЕЙ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Безрукова Дина Анваровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: +7-905-360-86-06, e-mail: dina-bezrukova@mail.ru.

Джумагазиев Анвар Абдрашитович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 48-16-41, e-mail: anver_d@mail.ru.

Богданьянц Мая Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 48-16-41, e-mail: bogdanmv1960@mail.ru.

Акмаева Люция Мансуровна, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 48-16-41, e-mail: lakmaeva@mail.ru.

Усаева Оксана Васильевна, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 48-16-41, e-mail: docus-2015@mail.ru.

Трубина Елена Викторовна, заведующая отделением медицинской реабилитации ГБУЗ АО «Детская городская поликлиника № 1», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Кирова, д. 47, тел.: (8512) 48-16-18, e-mail: evtrubina@yandex.ru.

Всемирная организация здравоохранения объявила ожирение «глобальной эпидемией» человечества, существенно «помолодевшей» в последние годы. Ожирение в настоящее время рассматривают как полиэтиологическое, хроническое, рецидивирующее заболевание, ассоциированное с развитием целого ряда болезней, сокращающих продолжительность жизни человека и снижающих ее качество. По данным Всемирной организации здравоохранения, избыточная масса тела и ожирение определяют развитие до 44 % всех случаев сахарного диабета 2 типа, до 23 % случаев ишемической болезни сердца (WHO, 2013). Суммарный экономический вред в результате ожирения превышает таковой при сравнении с онкологическими заболеваниями. Вместе с тем избыточный вес признан одним из корригируемых факторов риска развития многих заболеваний и является устранимой причиной заболеваемости и смертности. Не секрет, что проблема избыточного веса и ожирения уходит «корнями» в ранний детский возраст, когда программируется образ жизни и характер питания, вкусовые пристрастия и уровень физической активности на всю последующую жизнь индивидуума. Следовательно, изучение факторов риска избыточной массы тела и ожирения наиболее актуально, начиная с антенатального, неонатального и грудного возраста ребенка. Дальнейшее изучение механизмов развития избыточного веса и ожирения, изучение роли гормоноподобных субстанций (грелина, лептина, адипонектина), выяснение прогностической значимости каждого из изучаемых факторов риска заболевания сможет приблизить к созданию эффективной программы прогнозирования и профилактики ожирения у детей.

Ключевые слова: дети, младенцы, ожирение, избыточный вес, факторы риска, грелин, лептин, адипонектин.

OBESITY IN CHILDREN: STATE OF THE PROBLEM

Bezrukova Dina A., Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: +7-905-360-86-06, e-mail: dina-bezrukova@mail.ru.

Dzhumagaziev Anvar A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 48-16-41, e-mail: anver_d@mail.ru.

Bogdan'yants Maya V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 48-16-41, e-mail: bogdanmv1960@mail.ru.

Akmaeva Lyutsiya M., Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 48-16-41, e-mail: lakmaeva@mail.ru.

Usaeva Oksana V., Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 48-16-41, e-mail: docus-2015@mail.ru.

Trubina Elena V., Head of Department, Children's city polyclinic № 1, 47 Kirova St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 48-16-18, e-mail: evtrubina@yandex.ru.

The World Health Organization (WHO) declared obesity a “global epidemic” of the humanity, considerably “rejuvenated” in recent years. Obesity is now considered as a polyetiologic, chronic, relapsing disease that is associated with the development of a number of serious diseases that reduce life expectancy of a person and its quality. According to the World Health Organization, overweight and obesity predispose the development of up to 44 % of all cases of type 2 diabetes, and up to 23 % of cases of coronary heart disease (WHO, 2013). The total economic damage resulting from obesity is greater than that when compared with cancer. At the same time, overweight is recognized as one of the modifiable risk factors for many diseases, and is an avoidable cause of morbidity and mortality. It is no secret that the problem of overweight and obesity goes “back” to early childhood, when lifestyle and eating patterns, taste preferences and the level of physical activity are programmed for the remainder of an individual’s life. Therefore, the study of risk factors for overweight and obesity is most urgent, starting with prenatal, neonatal and infancy of a child. Further study of the mechanisms of the development of overweight and obesity, the study of the role of hormone-like substances (ghrelin, leptin, adiponectin), clarification of the prognostic significance of each of the studied risk factors for the disease can bring to the establishment of an effective program of forecasting and obesity prevention in children.

Key words: *children, infants, obesity, excess weight, risk factors, ghrelin, leptin, adiponectin.*

В последнее столетие произошло значительное изменение спектра заболеваемости. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с середины XX века на смену эпидемиям инфекционных заболеваний пришли эпидемии хронических неинфекционных заболеваний, являющихся причиной 60 % всех смертей в мире и наиболее часто ассоциирующихся с избыточной массой тела (ИМТ) и ожирением. Эксперты ВОЗ пришли к выводу о том, что ожирение относится к числу наиболее распространенных хронических заболеваний в мире и достигает масштабов глобальной неинфекционной эпидемии (WHO, 2015).

Россия по увеличению роста распространенности ИМТ и ожирения, как у взрослых, так и у детей не является исключением [7, 9, 10, 11, 12, 13]. По данным эпидемиологических исследований, в Российской Федерации распространенность избыточной массы тела у детей в разных регионах колеблется от 5,5 до 11,8 %, а ожирением страдают около 5,5 % детей, проживающих в сельской местности, и 8,5 % детей – в городской [25]. Среди детей города Астрахани ИМТ и ожирение выявлены у 18,8 и 4,7 %, соответственно [9, 13].

Ожирение в настоящее время рассматривают как полиэтиологическое, хроническое, рецидивирующее заболевание, ассоциированное с развитием целого ряда болезней, сокращающих продолжительность жизни человека и снижающих ее качество [6, 8, 11, 14, 15, 22, 37, 38, 41, 42, 43, 45, 47]. Отдельного внимания заслуживает ухудшение показателей скорости выдоха у детей с ожирением и сопутствующей бронхиальной астмой [2, 34].

По данным ВОЗ, ИМТ и ожирение предопределяют развитие до 44 % всех случаев сахарного диабета 2 типа, до 23 % случаев ишемической болезни сердца (WHO, 2013).

С возрастом рост заболеваемости ожирением как у мужчин, так и у женщин ускоряется и достигает пика к 55–60 годам [28]. По мере старения частота ожирения снижается. По мнению большинства ученых, данное явление связано не с обратным развитием жировых накоплений, а с изменением состава тела (уменьшением мышечной массы при сохранении жировой) и более ранней смертностью лиц, страдающих ожирением от сопутствующих заболеваний [4]. Отмечена более частая встречаемость ожирения у жителей крупных городов по сравнению с сельской местностью. Выявлено, что у лиц, чья деятельность связана с физической нагрузкой, ожирение встречается реже, чем у работников умственного труда. Вместе с тем вероятность ожирения тем выше, чем ниже уровень образования.

Приблизительно у 40 % детей с избыточным весом данные показатели сохраняются и в подростковом возрасте, 70–80 % подростков становятся взрослыми с избыточной массой тела [36]. Эпидемиологические исследования отчетливо выявляют семейный характер заболеваемости ожирением [24, 27, 34].

Ожирение у матерей связано с риском врожденных аномалий, в частности, дефектов нервной системы у плода [40]. По данным ряда авторов, степень выраженности ожирения у детей довольно четко коррелирует с ожирением у их родителей. Составлена карта хромосом, связанных с предрасположенностью к ожирению. Единственной хромосомой, не участвующей в данной зависимости, является Y-хромосома [39]. Данным фактом можно объяснить более тесную связь ожирения у детей с ожирением у матери, чем у отца. Высокая вероятность развития ожирения у детей в семьях родителей, страдающих этим недугом, связана с наследственными механизмами, а также с закреплением семейных навыков питания и образа жизни при преобладающем влиянии последнего [21]. У детей, имеющих друзей, страдающих ожирением, повышается риск последнего на 57 % [33].

Дети с ожирением опережают сверстников в физическом развитии [1]. У девочек пубертатного периода ожирение сопряжено с гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью [3, 27]. В 73 % случаев отмечаются нарушения менструального цикла, в 27 % – гипоплазия матки, у 21 % подростков с ожирением отмечено формирование синдрома поликистозных яичников [27, 29].

Таким образом, ожирение относится к числу полиэтиологических заболеваний [23, 27, 28, 29, 31, 35], в развитии которых важную роль играют как различные управляемые триггеры (резкое ограничение двигательной активности, изменение характера питания, стресс, прием лекарственных средств и др.), так и неуправляемые факторы (наследственность, генетические дефекты, эндокринные нарушения, а также их сочетание). Самым распространенным является первичное ожирение алиментарно-конституциональной природы, оно встречается у 80–85 % лиц с ожирением. Вторичный характер ожирения, связанный с некоторыми эндокринными болезнями, поражением центральной нервной системы и другими болезнями, диагностируется, по разным данным, лишь в 5–20 % случаев [5, 6, 26]. Мутации генов (например, врожденный дефицит лептина и др.) могут обуславливать до 10 % случаев развития ожирения в раннем детском возрасте [19]. Врожденный дефицит лептина – редкое аутосомно-рецессивное заболевание. Дети с врожденным дефицитом лептина имеют нормальный вес при рождении, но уже в течение первых месяцев жизни появляется повышенный аппетит, что приводит к быстрому набору массы тела, распределенной равномерно. При попытке ограничить питание появляется агрессия. Умственное развитие не страдает. Для пациентов характерно раннее развитие сахарного диабета 2 типа, наличие иммунодефицита со снижением функции Т-клеток, что проявляется частыми инфекциями и повышенной смертностью больных.

Классификация, использующая этиопатогенетический принцип выделения форм ожирения, применяется преимущественно в России. Наиболее часто ожирение классифицируют по степени его выраженности. Для этого используют индекс массы тела, который достаточно надежно характеризует избыток массы тела у взрослых мужчин и женщин, имеющих рост в пределах средних значений (150–185 см). Специалистами ВОЗ была разработана классификация массы тела, основанная на индексе массы тела. Зарубежные авторы предлагают использование этнически обусловленных особенностей в определении индекса массы тела [38].

Среди механизмов патогенеза ожирения и метаболического синдрома большое значение придается теории «экономного генотипа», согласно которой инсулинорезистентность обеспечивает накопление энергии в виде жира, позволяющее пережить периоды голода. В настоящее время, утратив эволюционное значение, инсулинорезистентность из защитного механизма превратилась в звено патогенеза метаболического синдрома [1].

Вкусовые пристрастия, особенности образа жизни, вредные привычки закладываются именно в детском возрасте. В последние годы появились работы, доказывающие роль питания беременной женщины в появлении избыточной массы тела у потомства. Интересен тот факт, что недостаточное питание беременной часто приводит к рождению ребенка с дефицитом массы тела и/или роста. Исследования Р. Catalano [32] дают основание полагать, что избыточный вес у женщины до наступления беременности повышает риск развития ожирения у ребенка. Программирующим влиянием обладает также избыточная прибавка в весе беременных женщин с предшествующим нормальным индексом массы тела. С другой стороны, накапливается все больше данных о том, что не столько низкая масса тела, сколько рождение крупного младенца, независимо от индекса массы тела матери и наличия у нее гестационного диабета, увеличивает риск развития метаболических изменений (в том числе метаболического синдрома).

Первые 24 месяца жизни ребенка, так же как и внутриутробный период, являются «критическим окном» его развития. Характер питания после рождения может снизить риск реализации внутриутробно заложенных проблем или, наоборот, их увеличить.

Выявлена значимость перинатальных факторов риска ожирения у детей (в виде стремительных

или затяжных родов, оперативного родоразрешения, асфиксии) при недостоверной разнице в антенатальных (анемии, гестозы и др.) факторах риска [1].

Важным показателем избыточного питания является повышенная скорость роста ребенка, особенно в первые месяцы жизни. От прибавки массы тела в первые 6 месяцев жизни ребенка зависит не только частота развития ожирения, но и метаболического синдрома в целом. Обсуждается вопрос о возможной связи гормонов грудного молока со скоростью роста детей, находящихся на грудном вскармливании [16].

Питание детей после первого года жизни в значительно меньшей степени контролируется педиатрами и поэтому обусловлено в основном характером питания в семье. В то же время для детей раннего возраста рацион питания и двигательная активность остаются очень важными факторами, определяющими их дальнейшее развитие.

Проведенное в России исследование, направленное на изучение характера питания у детей раннего возраста, свидетельствует о повсеместном широком отклонении от норм рационального питания [18]. Проведенное эпидемиологическое исследование выявило, что рацион достаточно большого числа детей является несбалансированным, в нем в недостаточном количестве присутствуют ценные пищевые продукты: мясо, молочные продукты, фрукты, овощи, специализированные детские продукты. При этом отмечается высокое потребление рафинированных продуктов: пиццы,пельменей, сосисок, соусов, чипсов, сладких газированных напитков.

Для российской когорты детей также характерно высокое потребление белка (выше нормативов Российской Федерации и намного выше рекомендаций ВОЗ). Накапливаются доказательства, подтверждающие гипотезу о негативном влиянии повышенного содержания молочного белка в рационах питания детей раннего возраста, приводящем к увеличению продукции инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1, которые обладают адипогенным действием и увеличивают риск развития ожирения.

Таким образом, согласно современным научным данным, ИМТ и ожирение у детей могут быть связаны с характером питания матери во время беременности, состоянием ее здоровья (наличием у матери ожирения/избыточного веса, диабета), избыточной скоростью роста детей грудного возраста и повышенным уровнем потребления белка детьми первых трех лет жизни.

Для понимания метаболических сдвигов, происходящих при ожирении, следует представлять особенности жировой ткани. Существует висцеральный жир, филогенетически более древний, депонированный в сальнике (его объем анатомически ограничен внутренним пространством), не имеющий рецепторов и не реагирующий на инсулин. Пул жировых клеток в сальнике способен быстро запасать жирные кислоты в форме триглицеридов. В грудном возрасте количество жировых клеток невелико, однако может быть увеличено. Это происходит при перекармливании ребенка. Таким образом, в раннем детстве происходит «программирование» количества жировых клеток в брюшной полости, этот процесс завершается в 11–12 лет и далее количество висцеральных жировых клеток в течение всей жизни не изменяется.

Считается, что лептин и грелин обладают многофункциональным действием: по принципу обратной связи регулируют чувство голода [44], а также являются значимыми регуляторами тимического этапа дифференцировки регуляторных Т-лимфоцитов и функциональной активности тимоцитов в целом [20]. Лептин вызывает чувство насыщения. Можно было бы предположить уменьшение его содержания у пациентов с ожирением. Вместе с тем в ряде работ выявлено увеличение данного гормона у лиц с ожирением. По мнению авторов, это может быть связано с нечувствительностью тканевых рецепторов к лептину по аналогии с инсулинорезистентностью [7]. Отмечено отсутствие подавления выработки грелина у юношей с ожирением при проведении глюкозотолерантного теста, что может быть одной из причин развития у них ожирения [7, 30]. Отмечена протекторная роль другого пептидного гормона-адипонектина в развитии ожирения. При ожирении у детей отмечается снижение уровня адипонектина сыворотки крови, особенно выраженное при наличии инсулинорезистентности [17].

В начале беременности концентрация лептина и грелина в периферической крови значительно нарастает, поскольку оба гормона контролируют рост и развитие плода и активно вырабатываются плацентой [20]. В последнем триместре беременности уровень грелина снижается. У детей с ожирением повышено содержание лептина и адипонектина [3]. Сочетанное действие лептина и грелина влияет на энергетический и иммунный гомеостаз. Поскольку данные гормоны были открыты относительно недавно, до конца не ясно, как изменяется их концентрация при различных состояниях и заболеваниях, какими кооперативными или антагонистическими эффектами они обладают.

Ведутся активные поиски безопасных лекарственных средств, позволяющих управлять процессами отложения жировых клеток в организме человека на основе имеющихся данных о пептидных гормонах. В педиатрической практике большинство препаратов, разрешенных к применению у взрослых пациентов, запрещены. Следовательно, особая роль отводится профилактике ожирения, поиску новых безопасных методов лечения с учетом патогенеза заболевания [46].

Список литературы

1. Аверьянов, А. П. Ожирение у детей и подростков : клинко-метаболические особенности, лечение, прогноз и профилактика осложнений : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А. П. Аверьянов. – Саратов, 2009. – 26 с.
2. Баранов А. А. Патогенетические основы формирования атопической патологии у детей / А. А. Баранов, А. А. Джумагазиев, Д. А. Безрукова // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 7–11.
3. Билим, М. В. Клиническое значение эндокринно-иммунных нарушений в генезе олигоменореи у девочек-подростков с ожирением : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. В. Билим. – Ростов-н/Д., 2015. – 26 с.
4. Богданьянц, М. В. Биоимпедансометрия – инструмент раннего выявления детей с избыточной массой тела и ожирением / М. В. Богданьянц, Д. А. Безрукова, Н. Р. Брысина, Л. М. Акмаева, О. В. Усаева, А. Ю. Сысоева, Д. К. Булатова // Актуальные вопросы современной медицины : мат-лы Международной конференции Прикаспийских государств (Астрахань, 6–7 октября 2016 г.). – Астрахань : Издательство АГМУ, 2016. – С. 53–56.
5. Богданьянц, М. В. Возможные факторы риска развития ожирения у детей и подростков / М. В. Богданьянц, А. А. Джумагазиев, Д. А. Безрукова / Наука и образование сегодня. – 2016. – № 6 (7). – С. 93–94.
6. Васюкова, О. В. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков / О. В. Васюкова, И. Я. Конь, З. Г. Ларионова, И. В. Леонтьева, Е. В. Павловская, Г. И. Порядина, В. Б. Розанов, А. В. Стародубова, М. Ю. Щербакова; под науч. ред. А. А. Александрова, В. А. Пятеркова. – М. : Практика, 2015. – 136 с.
7. Вербовой, А. Ф. Грелин и лептин у юношей с пубертатным ожирением до и после проведения орального глюкозотолерантного теста // А. Ф. Вербовой, О. Н. Решетова, И. А. Фомина, И. А. Цанова // Фарматека. – 2015. – № 17. – С. 60–63.
8. Гусева, А. А. Клинико-метаболические особенности состояния гепатобилиарной системы у детей с избыточным весом и ожирением : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. А. Гусева. – М., 2015. – 26 с.
9. Джумагазиев, А. А. Динамика распространенности избыточной массы тела и ожирения у детей города Астрахани / А. А. Джумагазиев, Н. Р. Брысина, Н. С. Лихачева, Д. А. Безрукова, М. В. Богданьянц, Л. М. Акмаева, О. В. Усаева // Актуальные вопросы современной медицины : мат-лы Международной конференции Прикаспийских государств (Астрахань, 6–7 октября 2016 г.). – Астрахань : Издательство АГМУ, 2016. – С. 84–85.
10. Джумагазиев, А. А. Пищевые предпочтения у детей с избыточной массой тела и ожирением / А. А. Джумагазиев, Д. А. Безрукова, М. В. Богданьянц, Ф. В. Орлов, Л. М. Акмаева, О. В. Усаева // Вопросы питания. – 2016. – Т. 85, № S2. – С. 47–48.
11. Джумагазиев, А. А. Проблема ожирения у детей в современном мире : реалии и возможные пути решения / А. А. Джумагазиев, Д. А. Безрукова, М. В. Богданьянц, Ф. В. Орлов, Д. В. Райский, Л. М. Акмаева, О. В. Усаева, Л. С. Джаммаев // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 250–256.
12. Джумагазиев, А. А. Прогностическое значение некоторых факторов риска развития ожирения у детей / А. А. Джумагазиев, Г. И. Сучков, Н. В. Лихачева, М. А. Ланцева // Аллергология и иммунология. – 2013. – № 2. – С. 104.
13. Джумагазиев, А. А. Распространенность избыточной массы тела и ожирения у астраханских детей / А. А. Джумагазиев, О. И. Паньковская, Н. В. Лихачева // Здоровое питание с рождения : Медицина, образование, пищевые технологии : мат-лы IX Российского форума (7-8 ноября 2014 года, Санкт-Петербург). – СПб. : 2014. – С. 43–44.
14. Каладзе, Н. Н. Роль грелина в формировании метаболических нарушений у детей с артериальной гипертензией / Н. Н. Каладзе, О. К. Алешина, Н. А. Ревенко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – № 1. – С. 54–57.
15. Карапетян, А. Р. Гендерные и возрастные особенности механизмов формирования метаболического синдрома при разных типах первичного ожирения : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. Р. Карапетян. – Новосибирск, 2015. – 25 с.
16. Конь, И. Я. Гормоны-регуляторы энергетического гомеостаза в женском молоке : скорость роста младенцев первых месяцев жизни / И. Я. Конь, Н. М. Шилина, М. В. Гмошинская, Т. А. Иванушкина // Вопросы питания. – 2011. – Т. 80, № 4. – С. 73–78.
17. Косыгина, А. В. Гормоны жировой ткани – адипонектин и висфатин и экспрессия контролирующих их генов при ожирении у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. В. Косыгина. – М., 2011. – 25 с.

18. Лундина, Г. В. Рациональное питание детей раннего возраста / Г. В. Лундина, Т. В. Яковлева // Вятский медицинский вестник. – 2015. – № 2. – С. 70–73.
19. Михалева, О. Г. Моногенные формы ожирения / О. Г. Михалева, Т. П. Бардымова, М. В. Березина // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – № 6. – С. 6–11.
20. Орлова, Е. Г. Основные аспекты регуляции лептином и грелином клеток иммунной системы : автореф. дис. ... канд. биол. наук / Е. Г. Орлова. – Челябинск, 2015. – 47 с.
21. Порядина, Г. И. Ожирение у детей : клинко-биохимическое обоснование комплекса реабилитационных мероприятий : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г. И. Порядина. – М., 2012. – 23 с.
22. Салихова, А. Ф. Особенности иммунного реагирования при метаболическом синдроме : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. Ф. Салихова. – Челябинск, 2015. – 24 с.
23. Стародубова, А. В. Факторы риска, особенности формирования и течения сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с ожирением разных возрастных групп и возможности их коррекции : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А. В. Стародубова. – М., 2015. – 44 с.
24. Тутельян, В. А. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения РФ : Мультицентровое исследование / В. А. Тутельян, А. К. Батулин, И. Я. Конь, А. Н. Мартинчик, А. К. Углицких, М. М. Коростелева, М. Л. Тоболева, И. В. Алешина // Педиатрия: журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2014. – Т. 93, № 5. – С. 28–31.
25. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ожирения у детей и подростков, 2013. – Режим доступа: <http://d.120-bal.ru/doc/12943/index.html>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 10.03.2017.
26. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / под ред. И. И. Дедова и В. А. Петерковой. – М. : Практика, 2014. – 442 с.
27. Чичева, Г. В. Коррекция нейроэндокринных нарушений у девочек пубертатного возраста с ожирением : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г. В. Чичева. – Саратов, 2011. – 24 с.
28. Шальнова, С. А. Масса тела и ее вклад в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и всех причин среди российского населения / С. А. Шальнова, А. Д. Деев, А. В. Капустина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 44–48.
29. Andreeva, V. The role of proinflammatory cytokines in pathogenesis of ovarian dysfunction in adolescent girls with obesity / V. Andreeva, M. Levkovich, M. Bilim, A. Mashtalova, V. Linde // Abstract book 13th European Congress of Paediatric and Adolescent Gynaecology. 17–20 september 2014. – P. 53.
30. Apovian, C. Pharmacological Management of Obesity : An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / C. Apovian, L. Aronne, D. Bessesen, M. E. McDonnell, M. H. Murad, U. Pagotto, D. H. Ryan, C. D. Still // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2015. – Vol. 100, № 2. – P. 342–362.
31. Barnes, A. S. Emerging modifiable risk factors for cardiovascular disease in women : obesity, physical activity, and sedentary behavior / A. S. Barnes // Tex. Heart. Inst. J. – 2013. – Vol. 40, № 3. – P. 293–295.
32. Catalano, P. Obesity, Insulin Resistance and Pregnancy Outcome / P. Catalano // Reproduction. – 2010. – Vol. 140, № 3. – P. 365–371.
33. Christakis, N. A. The spread of obesity in a large social network over 32 years / N. A. Christakis, J. H. Fowler // The New England Journal of Medicine. – 2007. – Vol. 357, № 4. – P. 370–379.
34. Ford, E. S. The epidemiology of obesity and asthma / E. S. Ford // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2005. – Vol. 115. – P. 897–909.
35. Freedman, D. S. Cardiovascular risk factors and excess adiposity among overweight children and adolescents: the Bogalusa Heart Study / D. S. Freedman, Z. Mei, S. R. Srinivasan, G. S. Berenson, W. H. Dietz // The Journal Pediatrics. – 2007. – Vol. 150, № 1. – P. 12–17.
36. Freedman, D. S. The relation of childhood BMI to adult adiposity : the Bogalusa Heart Study / D. S. Freedman, L. K. Khan, M. K. Serdula, W. H. Dietz, S. R. Srinivasan, G. S. Berenson // Pediatrics. – 2005. – Vol. 115. – P. 22–27.
37. Han, J. C. Childhood obesity / J. C. Han, D. A. Lawlor, S. Y. Kimm // Lancet. – 2010. – Vol. 375, № 9727. – P. 1737–1748.
38. Misra, A. Ethnic-Specific Criteria for Classification of Body Mass Index : A Perspective for Asian Indians and American Diabetes Association Position Statement / A. Misra // Diabetes technology and therapeutics. – 2015. – Vol. 17, № 9. – P. 667–671.
39. Rankinen, T. The human obesity gene map the 2005 update / T. Rankinen, A. Zuberi, Y. C. Chagnon, S. J. Weisnagel, G. Argyropoulos, B. Walts, L. Pérusse, C. Bouchard // Obesity. – 2006. – Vol. 14, № 4. – P. 529–644.
40. Shaw, G. M. Risk of neural tube defect-affected pregnancies among obese women / G. M. Shaw, E. M. Velie, D. Schaffer // JAMA. – 1996. – Vol. 275. – P. 1093–1096.
41. Smith, C. Contributions of increasing obesity and diabetes to slowing decline in subclinical coronary artery disease / C. Smith, K. Bailey, J. Emerson, P. N. Nemetz, V. L. Roger, P. J. Palumbo, W. D. Edwards, C. L. Leibson // J. Am. Heart Assoc. – 2015. – Vol. 4, № 4. – P. e001524.
42. Taylor, E. D. Orthopedic complications of overweight in children and adolescents / E. D. Taylor, K. R. Theim, M. C. Mirch, S. Ghorbani, M. Tanofsky-Kraff, D. C. Adler-Wailes, S. Brady, J. C. Reynolds, K. A. Calis, J. A. Yanovski // Pediatrics. – 2006. – Vol. 117, № 6. – P. 2167–2174.

43. Taylor, V. H. The impact of obesity on quality of life / V. H. Taylor, M. Forhan, S. N. Vigod, R. S. McIntyre, K. M. Morrison // *Best Practice and Research. Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2013. – Vol. 27, № 2. – P. 139–146.
44. Tena-Sempere, M. Interaction between energy homeostasis and reproduction : central effects of leptin and ghrelin on the reproductive axis / M. Tena-Sempere // *Horm. Metab. Res.* – 2013. – Vol. 45, № 13 – P. 919–927.
45. World Health Organization. Obesity and overweight. Fact sheet Updated October 2017. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения: 10.05.2017.
46. Yanovski, S. Z. Long-term drug treatment for obesity : a systematic and clinical review / S. Z. Yanovski, J. A. Yanovski // *JAMA*. – 2014. – Vol. 311, № 1. – P. 74–86.
47. Zheng, W. Association between body-mass index and risk of death in more than 1 million Asians / W. Zheng, D. F. McLerran, B. Rolland, X. Zhang, M. Inoue, K. Matsuo, J. He, P. C. Gupta, K. Ramadas, S. Tsugane, F. Irie, A. Tamakoshi, Y. T. Gao, R. Wang, X. O. Shu, I. Tsuji, S. Kuriyama, H. Tanaka, H. Satoh, C. J. Chen, J. M. Yuan, K. Y. Yoo, H. Ahsan, W. H. Pan, D. Gu, M. S. Pednekar, C. Sauvaget, S. Sasazuki, T. Sairenchi, G. Yang, Y. B. Xiang, M. Nagai, T. Suzuki, Y. Nishino, S. L. You, W. P. Koh, S. K. Park, Y. Chen, C. Y. Shen, M. Thornquist, Z. Feng, D. Kang, P. Boffetta, J. D. Potter // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364, № 8. – P. 19–29.

References

1. Aver'yanov A. P. Ozhirenie u detey i podrostkov: kliniko-metabolicheskie osobennosti, lechenie, prognoz i profilaktika oslozheniy. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [Obesity in children and adolescents: clinical and metabolic features, treatment, prognosis and prophylaxis of complications. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Saratov, 2009. 26 p.
2. Baranov A. A., Dzhumagaziev A. A., Bezrukova D. A. Patogeneticheskie osnovy formirovaniya atopicheskoy patologii u detey [Pathogenetic basis of formation of atopic pathology in children]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*. 2010, vol. 5, no. 1, pp. 7–11.
3. Bilim, M. V. Klinicheskoe znachenie endokrinno-immunnykh narusheniy v geneze oligomenorei u devochek-podrostkov s ozhireniem. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Clinical significance of endocrine-immune disorders in the genesis of oligomenorrhea in adolescent girls with obesity. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Rostov-on-Don, 2015, 26 p.
4. Bogdan'yants M. V., Bezrukova D. A., Brysina N. R., Akmaeva L. M., Usaeva O. V., Sysoeva A. Yu., Bulatova D. K. Bioimpedansometriya – instrument rannego vyyavleniya detey s izbytochnoy massoy tela i ozhireniem [Bioimpedanceometry is an instrument for early detection of children with excessive body weight and obesity]. *Materialy Mezhdunarodnoy konferentsii Prikaspiyskikh gosudarstv "Aktual'nye voprosy sovremennoy meditsiny"* [Materials of the International Conference of the Caspian States "Topical Issues of Modern Medicine". Astrakhan, October 6–7, 2016]. Astrakhan, Publishing house of Astrakhan State Medical University, 2016, pp. 53–56.
5. Bogdan'yants M. V., Dzhumagaziev A. A., Bezrukova D. A. Vozmozhnye factory riska razvitiya ozhireniya u detey i podrostkov [Possible risk factors for the development of obesity in children and adolescents]. *Nauka i obrazovanie segodnya [Science and Education Today]*, 2016, no. 6 (7), pp. 93–94.
6. Vasyukova O. V., Kon' I. Ya., Larionova Z. G., Leont'eva I. V., Pavlovskaya E. V., Poryadina G. I., Rozanov V. B., Starodubova A. V., Shcherbakova M. Yu. Rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike ozhireniya u detey i podrostkov [Recommendations for diagnosis, treatment and prevention of obesity in children and adolescents]. Ed. A. A. Aleksandrov, V. A. Pyaterkov. Moscow, Praktika [Practice], 2015, 136 p.
7. Verbovoy A. F., Reshetova O. N., Fomina I. A., Tsanova I. A. Ghrelin i leptin u yunoshey s pubertatnym ozhireniem do i posle provedeniya oral'nogo glyukozotolerantnogo testa [Ghrelin and leptin in boys with pubertal obesity before and after the oral glucose tolerance test]. *Farmateka [Pharmateca]*, 2015, no. 17, pp. 60–63.
8. Guseva A. A. Kliniko-metabolicheskie osobennosti sostoyaniya gepatobiliarnoy sistemy u detey s izbytochnym vesom i ozhireniem. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Clinical-metabolic features of the hepatobiliary system in children with overweight and obesity. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2015, 26 p.
9. Dzhumagaziev A. A., Brysina N. R., Likhacheva N. S., Bezrukova D. A., Bogdan'yants M. V., Akmaeva L. M., Usaeva O. V. Dinamika rasprostranennosti izbytochnoy massy tela i ozhireniya u detey goroda Astrakhani [Dynamics of the prevalence of overweight and obesity in the children of the city of Astrakhan]. *Materialy Mezhdunarodnoy konferentsii Prikaspiyskikh gosudarstv "Aktual'nye voprosy sovremennoy meditsiny"* [Materials of International Conference of the Caspian States "Topical Issues of Modern Medicine". Astrakhan, October 6–7, 2016]. Astrakhan, Publishing house of Astrakhan State Medical University, 2016, pp. 84–85.
10. Dzhumagaziev A. A., Bezrukova D. A., Bogdan'yants M. V., Orlov F. V., MAkmaeva L., Usaeva O. V. Pishchevye predpochteniya u detey s izbytochnoy massoy tela i ozhireniem [Food preferences in children with overweight and obesity]. *Voprosy pitaniya [Problems of Nutrition]*, 2016, vol. 85, no. S2, pp. 47–48.
11. Dzhumagaziev A. A., Bezrukova D. A., Bogdan'yants M. V., Orlov F. V., Rayskiy D. V., Akmaeva L. M., Usaeva O. V., Dzhamayeva L. S. Problema ozhireniya u detey v sovremennom mire: realii i vozmozhnye puti resheniya [Obesity in children in the modern world: realities and possible solutions]. *Voprosy sovremennoy pediatrii [Current Pediatrics]*, 2016, vol. 15, no. 3, pp. 250–256.

12. Dzhumagaziev A. A., Suchkov G. I., Likhacheva N. V., Lantseva M. A. Prognosticheskoe znachenie nekotorykh faktorov riska razvitiya ozhireniya u detey [Prognostic value of some risk factors for the development of obesity in children]. *Allergologiya i immunologiya* [Allergology and Immunology], 2013, no. 2, pp. 104.
13. Dzhumagaziev A. A., Pan'kovskaya O. I., Likhacheva N. V. Rasprostranennost' izbytochnoy massy tela i ozhireniya u astrakhanskikh detey [Prevalence of overweight and obesity in Astrakhan children]. *Materialy IX Rossiyskogo foruma "Zdorovoe pitanie s rozhdeniya: Meditsina, obrazovanie, pishchevye tekhnologii"* [Materials of the Russian Forum "Healthy Nutrition since Birth: Medicine, Education, Food Technology"]. Saint Petersburg, 2014, pp. 43–44.
14. Kaladze N. N., Aleshina O. K., Revenko N. A. Rol' grelina v formirovaniy metabolicheskikh narusheniy u detey s arterial'noy gipertenziyey [Ghrelin role in metabolic disorders formation in children with hypertension]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics], 2015, no. 1, pp. 54–57.
15. Karapetyan A. R. Gendernye i vozrastnye osobennosti mekhanizmov formirovaniya metabolicheskogo sindroma pri raznykh tipakh pervichnogo ozhireniya. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Gender and age features of the mechanisms of formation of the metabolic syndrome for different types of primary obesity. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Novosibirsk, 2015, 25 p.
16. Kon' I. Ya., Shilina N. M., Gmoshinskaya M. V., Ivanushkina T. A. Gormony – regulatory energeticheskogo gomeostaza v zhenskom moloke: skorost' rosta mladentsev pervykh mesyatsev zhizni [Breast hormones - regulators of energy homeostasis: growth of infants]. *Voprosy pitaniya*. [Problems of Nutrition], 2011, vol. 80, no. 4, pp. 73–78.
17. Kosygina A. V. Gormony zhirovoy tkani – adiponektin i visfatin i ekspressiya kontroliruyushchikh ikh genov pri ozhireniy u detey. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Adiponectin and visfatin hormones of adipose tissue and the expression of controlling genes at obesity in children. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2011, 25 p.
18. Lundina G. V., Yakovleva T. V. Ratsional'noe pitanie detey rannego vozrasta [Rational nutrition of young children]. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik* [Vyatsky Medical Bulletin], 2015, no. 2, pp. 70–73.
19. Mikhaleva O. G., Bardymova T. P., Berezina M. V. Monogennye formy ozhireniya [Monogenic disorders of obesity]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)* [Siberian Medical Journal (Irkutsk)], 2014, no. 6, pp. 6–11.
20. Orlova E. G. Osnovnye aspekty regulyatsii leptinom i grelinom kletok immunnoy sistemy. Avtoreferat dissertatsii kandidata biologicheskikh nauk [The main aspects of the regulation of cells of the immune system by leptin and ghrelin. Abstract of thesis of Candidate of Biological Sciences]. Chelyabinsk, 2015, 47 p.
21. Poryadina G. I. Ozhirenie u detey: kliniko-biokhimicheskoe obosnovanie kompleksa reabilitatsionnykh meropriyatiy. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Obesity in children: clinical and biochemical justification of a complex of rehabilitation measures. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2012, 23 p.
22. Salikhova A. F. Osobennosti immunnogo reagirovaniya pri metabolicheskom sindrome. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Features of immune response in metabolic syndrome. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Chelyabinsk, 2015, 24 p.
23. Starodubova A.V. Faktory riska, osobennosti formirovaniya i techeniya serdechno-sosudistyykh zabolevaniy u zhenshchin s ozhireniem raznykh vozrastnykh grupp i vozmozhnosti ikh korrektsii. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [Risk factors, features of formation and course of cardiovascular diseases in women with obesity from different age groups and possibilities of their correction. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Moscow, 2015, 44 p.
24. Tutel'yan V. A., Baturin A. K., Kon' I. Ya., Martinchik A. N., Uglitskikh A. K., Korosteleva M. M., Toboleva M. L., Aleshina I. V. Rasprostranennost' ozhireniya i izbytochnoy massy tela sredi detskogo naseleniya RF: Mul'titsentrovoye issledovanie [Prevalence of overweight and obesity in child population of Russia: multicenter study]. *Pediatrya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* [Journal "Pediatrics" named after G.N. Speransky], 2014, vol. 93, no. 5, pp. 28–31.
25. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu ozhireniya u detey i podrostkov, 2013 [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of obesity in children and adolescents, 2013]. Available at: <http://d.120-bal.ru/doc/12943/index.html> (accessed 10 March 2017).
26. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii (protokoly) po vedeniyu detey s endokrinnyimi zabolevaniyami [Federal clinical recommendations (protocols) for the management of children with endocrine diseases]. Ed. I. I. Dedov, V. A. Peterkova, Moscow, Praktika, 2014, 442 p.
27. Chicheva G. V. Korrektsiya neyroendokrinnykh narusheniy u devochek pubertatnogo vozrasta s ozhireniem. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Correction of neuroendocrine disorders in girls of puberty age with obesity. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Saratov, 2011, 24 p.
28. Shal'nova S. A., Deev A. D., Kapustina A. V. Massa tela i ee vklad v smertnost' ot serdechno-sosudistyykh zabolevaniy i vseh prichin sredi rossiyskogo naseleniya [Body weight and its impact on all-cause and cardiovascular mortality in Russia]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular Therapy and Prevention], 2014, vol. 13, no. 1, pp. 44–48.

29. Andreeva V., Levkovich M., Bilim M., Mashtalova A., Linde V. The role of proinflammatory cytokines in pathogenesis of ovarian dysfunction in adolescent girls with obesity. Abstract book 13th European Congress of Paediatric and Adolescent Gynaecology. 17-20 september 2014, p. 53.
30. Apovian C., Aronne L., Bessesen D., McDonnell M. E., Murad M. H., Pagotto U., Ryan D. H., Still C. D. Pharmacological Management of Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2015, vol. 100, no. 2, pp. 342–362.
31. Barnes A. S. Emerging modifiable risk factors for cardiovascular disease in women: obesity, physical activity, and sedentary behavior. *Tex. Heart. Inst. J.*, 2013, vol. 40, no. 3, pp. 293–295.
32. Catalano P. Obesity, Insulin Resistance and Pregnancy Outcome. *Reproduction*, 2010, vol. 140, no. 3, pp. 365–371.
33. Christakis N. A., Fowler J. H. The spread of obesity in a large social network over 32 years. *The New England Journal of Medicine*, 2007, vol. 357, no. 4, pp. 370–379.
34. Ford E. S. The epidemiology of obesity and asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2005, vol. 115, no. 5, pp. 897–909.
35. Freedman D. S., Mei Z., Srinivasan S. R., Berenson G. S., Dietz W. H. Cardiovascular risk factors and excess adiposity among overweight children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *The Journal of Pediatrics*, 2007, vol. 150, no. 1, pp. 12–17.
36. Freedman D. S., Khan L. K., Serdula M. K., Dietz W. H., Srinivasan S. R., Berenson G. S. The relation of childhood BMI to adult adiposity: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*, 2005, vol. 115, no. 1, pp. 22–27.
37. Han J. C., Lawlor D. A., Kimm S. Y. Childhood obesity. *Lancet*, 2010, vol. 375, no. 9727, pp. 1737–1748.
38. Misra A. Ethnic-Specific Criteria for Classification of Body Mass Index: A Perspective for Asian Indians and American Diabetes Association Position Statement. *Diabetes technology and therapeutics*, 2015, vol. 17, no. 9, pp. 667–671.
39. Rankinen T., Zuberi A., Chagnon Y. C., Weisnagel S. J., Argyropoulos G., Walts B., Pérusse L., Bouchard C. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity*, 2006, vol. 14, no. 4, pp. 529–644.
40. Shaw G. M., Velie E. M., Schaffer D. Risk of neural tube defect-affected pregnancies among obese women. *JAMA*, 1996, vol. 275, no. 14, pp. 1093–1096.
41. Smith C., Bailey K., Emerson J., Nemetz P. N., Roger V. L., Palumbo P. J., Edwards W. D., Leibson C. L. Contributions of increasing obesity and diabetes to slowing decline in subclinical coronary artery disease. *J. Am. Heart Assoc.*, 2015, vol. 4, no. 4, pp. e001524.
42. Taylor E. D., Theim K. R., Mirch M. C., Ghorbani S., Tanofsky-Kraff M., Adler-Wailes D. C., Brady S., Reynolds J. C., Calis K. A., Yanovski J. A. Orthopedic complications of overweight in children and adolescents. *Pediatrics*, 2006; vol. 117, no. 6, pp. 2167–2174.
43. Taylor V. H., Forhan M., Vigod S. N., McIntyre R.S., Morrison K. M. The impact of obesity on quality of life. *Best Practice and Research. Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2013, vol. 27, no. 2, pp. 139–146.
44. Tena-Sempere M. Interaction between energy homeostasis and reproduction: central effects of leptin and ghrelin on the reproductive axis. *Horm. Metab. Res.*, 2013, vol. 45, no. 13, pp. 919–927.
45. World Health Organization. Obesity and overweight. Fact sheet Updated October 2017. Available at : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> (accessed 10 May 2017).
46. Yanovski S. Z., Yanovski J. A. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA*, 2014, vol. 311, no. 1, pp. 74–86.
47. Zheng W., McLerran D. F., Rolland B., Zhang X., Inoue M., Matsuo K., He J., Gupta P. C., Ramadas K., Tsugane S., Irie F., Tamakoshi A., Gao Y. T., Wang R., Shu X. O., Tsuji I., Kuriyama S., Tanaka H., Satoh H., Chen C. J., Yuan J. M., Yoo K. Y., Ahsan H., Pan W. H., Gu D., Pednekar M. S., Sauvaget C., Sasazuki S., Sairenchi T., Yang G., Xiang Y. B., Nagai M., Suzuki T., Nishino Y., You S. L., Koh W. P., Park S. K., Chen Y., Shen C. Y., Thornquist M., Feng Z., Kang D., Boffetta P., Potter J. D. Association between body-mass index and risk of death in more than 1 million Asians. *N. Engl. J. Med.*, 2011, vol. 364, no. 8, pp. 719–729.

ОСОБЕННОСТИ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ И ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН С ПАТОЛОГИЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Месхи Нестор Таймуразович, врач акушер-гинеколог родильного отделения, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 15 имени О.М. Филатова. Департамента здравоохранения города Москвы», Россия, 111539, г. Москва, ул. Вешняковская, д. 23, ст. 2, тел.: (495) 375-03-89, e-mail: gkb15@zdrav.mos.ru.

Гужвина Елена Николаевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-51-48, e-mail: egughvina@mail.ru.

Изложены современные принципы ведения и обследования беременных женщин с различными формами патологии сердечно-сосудистой системы. Нормально протекающая беременность всегда сопряжена со значимой гемодинамической перегрузкой, что связано с задержкой жидкости, увеличением объема циркулирующей крови и, как следствие, сердечного выброса. В условиях измененной гемодинамики, связанной с наличием какой-либо патологии сердечно-сосудистой системы, создается угроза для здоровья матери (особенно в период родов) и ребенка (на протяжении всего периода гестации).

Ключевые слова: беременность, патология сердечно-сосудистой системы, прегравидарная подготовка, экстрагенитальная патология, тромботические осложнения, антикоагулянтная терапия.

FEATURES OF PREGRAVID PREPARATION AND PREVENTION OF COMPLICATIONS IN WOMEN WITH CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

Meskhi Nestor T., obstetrician-gynecologist, Maternity Department, Moscow City Clinical Hospital № 15 named after O.M. Filatov, 23 building 2 Veshnyakovskaya St., Moscow, 111539, Russia, tel.: (495) 375-03-89, e-mail: gkb15@zdrav.mos.ru.

Guzhvinina Elena N., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-51-48, e-mail: egughvina@mail.ru.

The article describes the modern principles of management and examination of pregnant women with various forms of cardiovascular system pathology. Normal pregnancy always involves significant hemodynamic overload, which is associated with fluid retention, increase in the volume of circulating blood and, as a consequence, cardiac output. With altered hemodynamics associated with the presence of any cardiovascular pathology, there is a threat to the health of mother (especially during the act of delivery) and child (during the entire period of gestation).

Key words: pregnancy, cardiovascular pathology, pregravid preparation, extragenital pathology, thrombotic complications, anticoagulant therapy.

Заболевания сердечно-сосудистой системы у беременных женщин остаются одной из основных причин осложнений беременности, родов, задержки внутриутробного развития плода и высоких показателей материнской и перинатальной смертности [1, 4, 8, 10]. Прогресс в области ранней диагностики патологии сердца и сосудов, а также новейшие достижения в области сердечно-сосудистой хирургии позволили в значительной степени расширить репродуктивные возможности, поэтому большинство пациенток с такой патологией стремятся к самостоятельному вынашиванию беременности [2, 10, 13].

Беременные женщины, страдающие заболеваниями сердца, представляют собой очень сложную группу пациенток независимо от вида патологии. Они, как правило, к моменту наступления беременности, кроме основного, имеют сочетанные соматические хронические заболевания (патологию желудочно-кишечного тракта, дыхательной системы и др.), которые, с одной стороны, оказывают дополнительное негативное воздействие на течение беременности, а с другой стороны, открывают возможности для проведения прегравидарной подготовки. В дальнейшем при изменении гемодинамики во время беременности (увеличение сердечного выброса, снижение артериального давления (АД), повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС)) у женщин с заболеваниями сердца нарушаются

процессы плацентации и формирования маточно-плацентарного кровотока. Это приводит к хронической гипоксии тканей и, как следствие, к развитию плацентарной недостаточности и другим осложнениям беременности. У женщин с патологией сердца отмечается более высокая частота оперативного родоразрешения за счет показаний со стороны сердечно-сосудистой системы, чем у рожениц без подобной патологии. Новорожденные от матерей с заболеваниями сердца чаще имеют более низкую оценку по шкале Апгар, более низкие росто-весовые показатели, что может отражаться на дальнейшем физическом и психическом развитии детей [2, 13, 15, 18].

Спектр сердечно-сосудистых заболеваний у беременных представляет собой достаточно разнородную группу нарушений, что связано и с увеличением возраста женщин с первой беременностью и с распространением сердечно-сосудистых факторов риска, а также сахарного диабета (СД), артериальной гипертензии и ожирения. Кроме того, улучшились результаты лечения врожденных пороков сердца, что привело к увеличению числа пациенток, перенесших операцию на сердце, способных иметь детей [17].

Среди сердечно-сосудистых заболеваний у беременных женщин часто встречается артериальная гипертензия (6–8 % случаев) [16], врожденные пороки сердца, прежде всего, характеризующиеся аномальным сбросом крови [8, 10], приобретенные пороки сердца [3, 12]. Неонатальные осложнения развиваются у 20–28 % пациенток с заболеваниями сердца, а неонатальная смертность составляет от 1 % до 4 %. При этом риски материнских и неонатальных осложнений тесно коррелируют друг с другом [1, 7, 19].

Риск, связанный с беременностью, зависит от характера заболевания сердца и клинического состояния пациентки. Выделяют несколько подходов к оценке риска сердечно-сосудистых осложнений у беременных женщин. В частности, можно оценить риск, связанный с определенным заболеванием, например, врожденным пороком сердца. В целом риск осложнений увеличивается при нарастании сложности заболевания [2, 7]. В ряде зарубежных стран медики используют различные инструменты для определения степени риска врожденного порока сердца и других сердечных заболеваний при беременности. Таковыми, например, являются показатели CARPREG и ZAHARA – индексы степени риска, среди которых более известен и чаще используется индекс CARPREG. Он был валидирован в нескольких исследованиях и может применяться для оценки риска осложнений у матери, хотя оценка риска может оказаться завышенной [20, 21].

Индекс риска CARPREG: каждому предиктору присваивается 1 балл. Риск сердечно-сосудистых осложнений у беременной женщины: 0 баллов – 5 %, 1 балл – 27 %, > 1 балла – 75 %.

Индекс CARPREG учитывает:

1. Сердечно-сосудистые события в анамнезе: сердечная недостаточность, транзиторная ишемическая атака, инсульт до беременности или аритмии.
2. Исходный функциональный класс по NYHA > II или цианоз.
3. Обструкция кровотока в левых камерах сердца (площадь митрального отверстия 30 мм рт. ст. по данным эхокардиографии).
4. Снижение систолической функции левого желудочка (фракция выброса < 40 %).

Существует модифицированная классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [20, 21], которая интегрирует все известные сердечно-сосудистые факторы риска, включая основное заболевание сердца и сопутствующие заболевания. Эта классификация содержит противопоказания к беременности, которые не учитываются при оценке индекса CARPREG (табл. 1).

Таблица 1

Модифицированная классификация риска сердечно-сосудистых осложнений у беременных женщин, предложенная ВОЗ

Класс риска	Риск осложнений
I	Риск смерти матери не увеличен; риск развития осложнений не увеличен или увеличен незначительно
II	Небольшое увеличение риска материнской смертности или умеренное увеличение риска осложнений
III	Значительное увеличение риска материнской смертности или вероятности развития тяжелых осложнений. Рекомендуется консультация специалиста. Необходимо интенсивное наблюдение кардиологом и акушером во время беременности и родов и в послеродовом периоде
IV	Крайне высокий риск материнской смертности и развития тяжелых осложнений. Беременность противопоказана. В случае беременности рекомендуется ее прерывание. Если женщина решит сохранить беременность, необходимо интенсивное наблюдение

У женщин, которые по классификации ВОЗ относятся к классу I, риск развития сердечно-сосудистых осложнений очень низкий, поэтому во время беременности наблюдение кардиолога может ограничиваться 1–2 визитами. У пациенток с классом II риск развития сердечно-сосудистых осложнений низкий или средний, поэтому им рекомендуется обращаться к кардиологу в каждом триместре. Если женщина относится к классу III, то имеется высокий риск осложнений. В таких случаях следует рекомендовать частые (каждые 1–2 месяца) консультации кардиолога и акушера во время беременности. Женщинам, относящимся к классу IV, беременность не рекомендуется. Если такая пациентка забеременеет и откажется прерывать беременность, ее необходимо осматривать каждый месяц.

Патология сердечно-сосудистой системы существенно снижает репродуктивный потенциал женщин детородного возраста. Своевременная адекватная коррекция способна компенсировать патологический процесс и выбрать наиболее правильную индивидуальную тактику ведения беременности. Своевременное использование комплексной коррекции сердечно-сосудистой патологии на этапе прегравидарной подготовки может позволить существенно улучшить результаты репродуктивного потенциала.

С целью раннего выявления патологии сердечно-сосудистой системы в прегравидарном периоде необходимо на этапе первичного приема врача акушера-гинеколога проводить скрининг для определения группы риска по установленным критериям с дальнейшим углубленным обследованием (электрокардиография, эхокардиография, холтеровское мониторирование, специальные лабораторные исследования) женщин репродуктивного возраста [5].

Алгоритм гестационного сопровождения имеет три этапа: прегравидарный, собственно гестационный и послеродовый. Алгоритм обследования женщин на этапе прегравидарной подготовки включает в себя обязательную оценку функционального состояния кардио-респираторной системы женщины для определения группы риска и дальнейшего углубленного обследования. После чего определяется прогноз в отношении запланированной беременности.

При планировании женщиной беременности врач акушер-гинеколог уже на первичном приеме должен провести тщательный сбор анамнеза, выяснить у пациентки наличие сердечно-сосудистой патологии, в особенности пороков сердца, ревматизма, инфекционного эндокардита. При наличии в анамнезе сердечно-сосудистой патологии следует обратить особое внимание на ранее перенесенные операции на сердце, выяснить подробности проведения операции, результаты и течение послеоперационного периода, изучить имеющиеся у пациентки медицинские документы. Анализ полученных при первичном приеме данных о состоянии сердечно-сосудистой системы пациентки, определение группы риска позволяет врачу принять решение о перечне необходимых диагностических процедур и консультаций специалистов [1].

С.Р. Кузьмина-Крутецкая и соавторы (2010) рекомендуют женщинам репродуктивного возраста, входящим в группу риска, перед планируемой беременностью назначать комплексное обследование сердечно-сосудистой системы с обязательным включением в план обследования ЭКГ (при необходимости – холтеровское мониторирование ЭКГ) и ЭхоКГ (при необходимости – чреспищеводная эхокардиография), применять нагрузочные пробы, велоэргометрию. Показана рентгенография грудной клетки (при необходимости – аорто(коронаро)графия). Лабораторные исследования, кроме рутинных методов, включают в себя посев крови на стерильность при инфекционном эндокардите, определение показателей активности ревматического процесса, а также другие методы лабораторных исследований в соответствии с выявленной патологией сердца и сопутствующими заболеваниями. Целесообразно направление женщины на консультацию к кардиологу и другим, необходимым в конкретном случае, специалистам. По возможности следует направить больную на медико-генетическую консультацию [1].

О.Н. Valint и соавторы (2010) только при повторном приеме, после анализа полученных результатов функциональных и лабораторных методов исследования, собственных наблюдений, заключений специалистов, данных из представленной пациенткой медицинской документации определяют группу риска и выбор тактики ведения пациентки и коррекции сердечно-сосудистой патологии. Как указано выше, планирование беременности у женщин с пороками сердца возможно только при I и II степенях риска [8].

По данным А. James и соавторов (2006), проанализировавших более 12 млн родов за период с 2000 по 2002 гг. в США, одним из ведущих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний при беременности являлся возраст старше 35 лет [7]. Другие факторы риска у беременных не отличаются от таковых у небеременных женщин. К ним относятся курение, гиперлипидемия, СД и патология сердца в семейном анамнезе [12]. Кроме того, к причинам, увеличивающим риск развития

сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, относят прием оральных контрацептивов, особенно в сочетании с курением, а также использование вспомогательных репродуктивных технологий, помогающих забеременеть лицам старшего возраста [22].

Большинство пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы относятся к группе высокого риска развития тромбоэмболических осложнений. Учитывая тот факт, что беременная живет в состоянии гиперкоагуляции, антикоагулянтная терапия у беременных с заболеваниями сердца является крайне актуальной и непростой задачей.

Большинство исследователей показывают, что терапия нефракционированным гепарином (НФГ) и низкомолекулярным гепарином (НМГ) безопасна для плода [9], так как препараты не проходят через плаценту и не обладают способностью вызывать тератогенез. Однако при этом отмечается более высокий риск кровотечения [6, 9], остеопороза и гепарин-индуцированной тромбоцитопении, чем при применении антикоагулянтов непрямого действия (уровень достоверности: С) [20, 21]. В целом НМГ имеет следующие потенциальные преимущества перед НФГ во время беременности:

- 1) в меньшей степени вызывает гепарин-индуцированную тромбоцитопению;
- 2) имеет более продолжительный период полувыведения из плазмы и более предсказуемый ответ дозы, чем НФГ;
- 3) обладает большей доступностью применения при отсутствии необходимости лабораторного контроля и возможности применения однократной дозы;
- 4) связан с более низким риском гепарин-индуцированного остеопороза;
- 5) имеет низкий риск геморрагических осложнений.

Существующие клинические рекомендации основаны на нерандомизированных исследованиях. В связи с высоким уровнем осложнений для матери при гепаринотерапии во время беременности большинство рекомендаций относительно пероральных антикоагулянтов ограничивается 36 неделями. Если доза варфарина не превышает 5 мг в день, то риск эмбриопатии очень низкий. Беременная переводится на гепаринотерапию на 36 неделе при тщательном мониторинге, с использованием антифактора Ха при его значении более 0,55 МЕ/мл. Если нет возможности использовать антифактор Ха, уровень активированного частичного тромбопластинового времени должен поддерживаться на уровне или выше значения, превышающего норму в 2 раза, чтобы обеспечить повышенную эффективность гепарина в III триместре.

Пациенткам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, на протяжении всей беременности пребывающим в состоянии гиперкоагуляции, терапия антикоагулянтами особенно актуальна и сложна в период родов.

Спонтанное начало родовой деятельности обосновано у женщин с нормальной функцией сердца и имеет преимущество перед индуцированными родами у большинства женщин с заболеваниями сердца. Срок родов выбирают индивидуально, с учетом состояния сердечно-сосудистой системы матери, состояния шейки матки, жизнедеятельности плода и зрелости его легких. Однозначные рекомендации отсутствуют в связи с недостатком проспективных данных и сведений о роли индивидуальных характеристик пациентки, поэтому тактику ведения выбирают индивидуально.

У женщин с легкими формами сердечно-сосудистых заболеваний тактика ведения родовой деятельности подобна той, которая применяется у здоровых беременных женщин. Механические методы, в частности, применение катетера Фоули, имеют преимущества перед лекарственными средствами, особенно у больных с цианозом, у которых снижение периферического сосудистого сопротивления и/или АД может иметь серьезные последствия [11].

Роды предпочтительно проводить вагинальным путем. Необходимо иметь индивидуализированный план родоразрешения, включающий в себя сроки родов (спонтанные/индуцированные), метод индукции родовой деятельности, план анальгезии/региональной анестезии и необходимый уровень мониторинга. Если имеется высокий риск осложнений, то родоразрешение целесообразно проводить в специализированном центре под контролем врачей разных специальностей. Вагинальные роды ассоциируются с меньшей кровопотерей и пониженным риском инфекций по сравнению с таковыми при кесаревом сечении, которое повышает также риск развития венозного тромбоза и тромбоэмболий [19]. В целом кесарево сечение обосновано при наличии акушерских показаний. Общего мнения по поводу абсолютных противопоказаний к вагинальным родам нет, так как они в значительной степени зависят от состояния матери к началу родовой деятельности.

В процессе родовой деятельности необходимо мониторировать системное АД и ЧСС у матери, так как люмбарная эпидуральная анестезия может вызвать гипотонию. При необходимости проводят пульсоксиметрию и непрерывное мониторирование ЭКГ. Катетеризация сердца для контроля

показателей гемодинамики требуется редко, так как она сопровождается увеличением риска развития аритмий, кровотечений и тромбоэмболических осложнений после удаления катетера [19].

Во время родов предпочтительное положение женщины – лежа на левом боку, чтобы уменьшить влияние сокращений матки на гемодинамику [11]. Период изгнания плода ведется с исключением потуг, могут быть использованы щипцы или вакуумная экстракция на фоне непрерывного мониторинга ЧСС плода.

Ведение родов у женщин с патологией сердечно-сосудистой системы, получающих антикоагулянты, заключается в следующем. На 36 неделе беременности пероральные антикоагулянты необходимо заменить на НМГ или НФГ. Женщин, получающих НМГ, следует перевести на внутривенное введение НФГ, по крайней мере, за 36 часов до индукции родовой деятельности или кесарева сечения. НФГ отменяют за 4–6 ч до плановых родов. Лечение НФГ возобновляют через 4–6 ч после родов при отсутствии геморрагических осложнений [14].

Процесс родов сопровождается выраженными изменениями гемодинамики и объема циркулирующей крови, особенно в первые 12–24 ч, что может вызвать декомпенсацию сердечной недостаточности у женщин с органическими заболеваниями сердца. В связи с этим мониторинг гемодинамики следует продолжать в течение 24 ч после родов [20, 21].

Таким образом, в настоящее время сердечно-сосудистые заболевания у беременных женщин представляют собой патологию, актуальность которой стремительно возрастает и которая приводит к потенциально опасным состояниям как для будущей матери, так и для ее ребенка. Это связано с увеличением распространенности среди женщин факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, воздействие которых усиливается физиологическими изменениями сердечно-сосудистой системы, присущими беременности.

Список литературы

1. Кузьмина-Крутецкая, С. Р. Болезни сердца и беременность: методические рекомендации / С. Р. Кузьмина-Крутецкая, М. А. Репина; под ред. Э. К. Айламазяна. – СПб.: Издательство Н-Л, 2010. – 56 с.
2. Лукашенко, Ю. В. Мониторинг патологии сердечно-сосудистой системы в прегравидарном периоде / Ю. В. Лукашенко, С. А. Матвеев, Е. Ф. Кира // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. – 2009. – Т. 4, № 2. – С. 93–96.
3. Репина, М. А. Приобретенные пороки сердца и беременность (в помощь практ. врачу) / М. А. Репина, С. Р. Кузьмина-Крутецкая // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – № 1. – С. 100–108.
4. Стрюк, Р. И. Заболевания сердечно-сосудистой системы и беременность / Р. И. Стрюк. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 277 с.
5. Чичкова, М. А. Актуальные проблемы диагностики и лечения кардиологических больных в Астраханской области на современном этапе / М. А. Чичкова // Астраханский медицинский журнал. – 2008. – Т. 3, № 2. – С. 3–14.
6. Anderson, G. D. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics : a mechanisticbased approach / G. D. Anderson // Clin. Pharmacokinet. – 2005. – Vol. 44. – P. 989–1008.
7. Avila, W. S. Pregnancy in patients with heart disease : experience with 1,000 cases / W. S. Avila, E. G. Rossi, J. A. Ramires, M. Grinberg, M. R. Bortolotto, M. Zugaib, P. L. da Luz // Clin. Cardiol. – 2003. – Vol. 26. – P. 135–142.
8. Balint, O. H. Cardiac outcomes after pregnancy in women with congenital heart disease / O. H. Balint, S. C. Siu, J. Mason, J. Grewal, R. Wald, E. N. Jechslin, B. Kovacs, M. Sermer, J. M. Colman, C. K. Silversides // Heart. – 2010. – Vol. 96. – P. 1656–1661.
9. Chan, W. S. Predicting deep venous thrombosis in pregnancy : out in 'LEFt' field? / W. S. Chan, A. Lee, F. A. Spencer, M. Crowther, M. Rodger, T. Ramsay, J. S. Ginsberg // Ann. Intern. Med. – 2009. – Vol. 151. – P. 85–92.
10. Drenthen, W. Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease : a literature review / W. Drenthen, P. G. Pieper, J. W. Roos-Hesselink, W. A. van Lottum, A. A. Voors, B. J. Mulder, A. P. van Dijk, H. W. Vliegen, S. C. Yap, P. Moons, T. Ebels, D. J. van Veldhuisen // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 49. – P. 2303–2311.
11. Foley, M. Maternal adaptations to pregnancy: cardiovascular and hemodynamic changes / M. Foley, C. Lockwood, B. Gersh, K. Eckler // Uptodate. – 2010. – Режим доступа: <http://www.uptodateonline.com/online/content/topic.do?topicKey=antenatl/2335&view=print>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 21.08.2017.
12. James, D. K. High Risk Pregnancy. Management Options. 3rd edn. / D. K. James, P. J. Steer, F. Weiner, D. Gonic, C. A. Crowther, S. C. Robson. – Philadelphia : Elsevier Saunders, 2006. – 1475 p.
13. Khairy, P. Pregnancy outcomes in women with congenital heart disease / P. Khairy, D. W. Ouyang, S. M. Fernandes, A. Lee-Parritz, K. E. Economy, M. J. Landzberg // Circulation – 2006. – Vol. 113. – P. 517–524.

14. Ladouceur, M. Pregnancy outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease / M. Ladouceur, L. Benoit, J. Radojevic, A. Basquin, C. Dauphin, S. Hascoet, P. Mocerri, C. Bredy, L. Iserin, M. Gouton // *Nizard J. Heart.* – 2017. – Vol. 103. – P. 287–292.
15. Oakley, C. Heart Disease in Pregnancy, second edition / C. Oakley, C. A. Warnes // Oxford : Wiley-Blackwell, 2007. – 354 p.
16. Peters, R. M. Hypertensive disorders of pregnancy / R. M. Peters, J. M. Flack // *J. Obstet. Gynecol. Neonata. Nurs.* – 2004. – Vol. 33. – P. 209–220.
17. Regitz-Zagrosek, V. Heart diseases in pregnancy / V. Regitz-Zagrosek, C. Gohlke-Barwolf, A. Geibel-Zehender, W. Haas, I. Kruck, C. Nienaber // *Clin. Res. Cardiol.* – 2008. – Vol. 97. – P. 630–665.
18. Silversides, C. K. Recurrence rates of arrhythmias during pregnancy in women with previous tachyarrhythmia and impact on fetal and neonatal outcomes / C. K. Silversides, L. Harris, K. Haberer, M. Sermer, J. M. Colman, S. C. Siu // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 97, № 8. – P. 1206–1212.
19. Stangl, V. Maternal heart disease and pregnancy outcome : a single-centre experience / V. Stangl, J. Schad, G. Gossing, A. Borges, G. Baumann, K. Stangl // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2008. – Vol. 10. – P. 855–860.
20. Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy // *Eur. Heart. J.* – 2003. – Vol. 24. – P. 761–781.
21. Warnes, C. A. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in Collaboration with the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons / C. A. Warnes, R. G. Williams, T. M. Bashore, J. S. Child // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52. – P. 121.
22. Drenthen, W. Predictors of pregnancy complications in women with congenital heart disease / W. Drenthen, E. Boersma, A. Balci, P. Moons, J. W. Roos-Hesselink, B. J. Mulder, H. W. Vliegen, A. P. van Dijk, A. A. Voors, S. C. Yap, D. J. van Veldhuisen, P. G. Pieper // *Eur. Heart. J.* – 2010. – Vol. 31, № 17. – P. 2124–2132.

References

1. Kuz'mina-Krutetskaya S. R., Repina M. A. Bolezni serdtsa i beremennost': metodicheskie rekomendatsii [Diseases of the heart and pregnancy: guidelines]. Ed. E. K. Aylamazyana. Saint Petersburg, N-L Publishing house, 2010, 56 p.
2. Lukashenko Yu. V., Matveev S. A., Kira E. F. Monitoring patologii serdechno-sosudistoy sistemy v pregravidarnom periode [Monitoring of cardiovascular system pathology in pre-gravidary period]. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. N. I. Pirogova* [Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center], 2009, vol. 4, no. 2, pp. 93–96.
3. Repina M. A., Kuz'mina-Krutetskaya S. R. Priobretennyye poroki serdtsa i beremennost' (v pomoshch' prakt. vrachu) [Acquired valvular heart disease and pregnancy]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* [Journal of Obstetrics and Women's Diseases], 2008, no. 1, pp. 100–108.
4. Stryuk R. I. Zabolevaniya serdechno-sosudistoy sistemy i beremennost' [Diseases of the cardiovascular system and pregnancy]. Moscow, GEOTAR-Media, 2010, 277 p.
5. Chichkova M. A. Aktual'nye problemy diagnostiki i lecheniya kardiologicheskikh bol'nykh v Astrakhanskoj oblasti na sovremennom etape [Topical issues of diagnosis and treatment of cardiac patients in the Astrakhan region at the present stage]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2008, vol. 3, no. 2, pp. 3–14.
6. Anderson G. D. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic based approach. *Clin. Pharmacokinet.*, 2005, vol. 44, pp. 989–1008.
7. Avila W. S., Rossi E. G., Ramires J. A., Grinberg M., Bortolotto M. R., Zugaib M., da Luz P. L. Pregnancy in patients with heart disease: experience with 1,000 cases. *Clin. Cardiol.*, 2003, vol. 26, pp. 135–142.
8. Balint O. H., Siu S. C., Mason J., Grewal J., Wald R., Jechslin E. N., Kovacs B., Sermer M., Colman J. M., Silversides C. K. Cardiac outcomes after pregnancy in women with congenital heart disease. *Heart*, 2010, vol. 96, pp. 1656–1661.
9. Chan W. S., Lee A., Spencer F. A., Crowther M., Rodger M., Ramsay T., Ginsberg J. S. Predicting deep venous thrombosis in pregnancy: out in 'LEFT' field? *Ann. Intern. Med.*, 2009, vol. 151, pp. 85–92.
10. Drenthen W., Pieper P. G., Roos-Hesselink J. W., van Lottum W. A., Voors A. A., Mulder B. J., van Dijk A. P., Vliegen H. W., Yap S. C., Moons P., Ebels T., van Veldhuisen D. J. Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: a literature review. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007, vol. 49, pp. 2303–2311.
11. Foley M., Lockwood C., Gersh B., Eckler K. Maternal adaptations to pregnancy: cardiovascular and hemodynamic changes. *Uptodate*, 2010. Available at: <http://www.uptodateonline.com/online/content/topic.do?topicKey=antenat/2335&view=print> : (accessed 21 August 2017).
12. James D. K., Steer P. J., Weiner F., Gonic D., Crowther C. A., Robson S. C. High Risk Pregnancy. Management Options. 3rd edn. Philadelphia : Elsevier Saunders, 2006, 1475 p.

13. Khairy P., Ouyang D. W., Fernandes S. M., Lee-Parritz A., Economy K. E., Landzberg M. J. Pregnancy outcomes in women with congenital heart disease. *Circulation*, 2006, vol. 113, pp. 517–524.
14. Ladouceur M., Benoit L., Radojevic J., Basquin A., Dauphin C., Hascoet S., Moceri P., Bredy C., Iserin L., Gouton M. Pregnancy outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Nizard J. Heart*, 2017, vol. 103, pp. 287–292.
15. Oakley C., Warnes C. A. *Heart Disease in Pregnancy*, second edition. Oxford : Wiley-Blackwell, 2007, 354 p.
16. Peters R. M., Flack J. M. Hypertensive disorders of pregnancy. *J. Obstet. Gynecol. Neonata. Nurs.*, 2004, vol. 33, pp. 209–220.
17. Regitz-Zagrosek V., Gohlke-Barwolf C., Geibel-Zehender A., Haas W., Kruck I., Nienaber C. Heart diseases in pregnancy. *Clin. Res. Cardiol.*, 2008, vol. 97, pp. 630–665.
18. Silversides C. K., Harris L., Haberer K., Sermer M., Colman J. M., Siu S. C. Recurrence rates of arrhythmias during pregnancy in women with previous tachyarrhythmia and impact on fetal and neonatal outcomes. *Am. J. Cardiol.*, 2006, vol. 97, no 8, pp. 1206–1212.
19. Stangl V., Schad J., Gossing G., Borges A., Baumann G., Stangl K. Maternal heart disease and pregnancy outcome : a single-centre experience. *Eur. J. Heart. Fail.*, 2008, vol. 10, pp. 855–860.
20. Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur. Heart. J.*, 2003, vol. 24, pp. 761–781.
21. Warnes C. A., Williams R. G., Bashore T. M., Child J. S. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in Collaboration with the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2008, vol. 52, 121 p.
22. Drenthen W., Boersma E., Balci A., Moons P., Roos-Hesselink J. W., Mulder B. J., Vliegen H. W., van Dijk A. P., Voors A. A., Yap S. C., van Veldhuisen D. J., Pieper P. G. Predictors of pregnancy complications in women with congenital heart disease. *Eur. Heart. J.*, 2010, vol. 31, no. 17, pp. 2124–2132.

УДК 616.12-008.46-036.12-073-48

14.01.00 – Клиническая медицина

© Е.А. Полунина, О.С. Полунина,

И.В. Севостьянова, Л.П. Воронина, 2017

«МУЛЬТИФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ» НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЙ ПЕПТИД ТИПА С И ДИСКУССИОННО/ПЕРСПЕКТИВНОЕ ЕГО ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Полунина Екатерина Андреевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: gilti2@yandex.ru.

Полунина Ольга Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: admed@yandex.ru.

Севостьянова Ирина Викторовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru.

Воронина Людмила Петровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: voroninaluda74@mail.ru.

Изучение натрийуретических пептидов, принимающих участие в поддержании нормального функционирования организма и в разнообразных патофизиологических процессах, много лет привлекает внимание как отечественных, так и зарубежных ученых. Сегодня наименее исследованным из натрийуретических пептидов является натрийуретический пептид типа С, который, несмотря на общность структуры и биохимии с другими

пептидами, имеет ряд особенностей, позволяющих ему участвовать в многочисленных процессах в организме человека. Основным местом продукции пептида типа С является эндотелий сосудов и сердце, что обуславливает особый интерес к его изучению при сердечно-сосудистой патологии и, в частности, при хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: натрийуретические пептиды, натрийуретический пептид типа С, хроническая сердечная недостаточность.

“MULTIFUNCTIONAL” C-TYPE NATRIURETIC PEPTIDE AND ITS DISCUSSION/ADVANCED RESEARCH IN CHRONIC HEART FAILURE

Polunina Ekaterina A., Cand. Sci. (Med.), Senior researcher, Research Institute of the Regional Infectious Pathology, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: gilti2@yandex.ru.

Polunina Ol'ga S., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: admed@yandex.ru.

Sevost'yanova Irina V., Cand. Sci. (Med.), Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru.

Voronina Lyudmila P., Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

The study of natriuretic peptides, which participate in maintaining the normal functioning of the organism and in various pathophysiological processes, has attracted the attention of Russian and foreign scientists for many years. C-type natriuretic peptide is the least studied of natriuretic peptides today. Despite the similar structure and biochemistry with other peptides it has a number of features that allow it to participate in numerous processes in the human body. The main place of production of C-type peptide is the endothelium of the vessels and the heart, which is the cause of a special interest to its study in cardiovascular pathology and in chronic heart failure, in particular.

Key words: natriuretic peptides, C-type natriuretic peptide, chronic heart failure.

Семейство гормонов из группы натрийуретических пептидов со дня их открытия и в течение последних лет привлекает интерес специалистов в различных областях медицины, что объясняется их «мультифункциональностью» и перспективностью изучения при различных патологических процессах, а также возможностью их использования в терапевтических целях. Основная область изучения данных пептидов – кардиология, так как основной точкой приложения полимодального действия данных пептидов является сердце.

В настоящее время известно три основных типа натрийуретических пептидов:

- предсердный (atrial natriuretic peptide – ANP) – основное место секреции – кардиомиоциты предсердий;
- мозговой (brain natriuretic peptide – BNP) – основное место секреции – кардиомиоциты желудочков сердца;
- натрийуретический пептид типа С (C-type natriuretic peptide – CNP) продуцируется главным образом в эндотелии сосудов.

Все пептиды в большей или меньшей степени секретируются тканью головного мозга [24].

Кроме того, установлено наличие и других представителей семейства пептидов: натрийуретический пептид типа D (dendroaspis natriuretic peptide – DNP), вызывающий преимущественно артериальную вазодилатацию и обнаруженный в плазме и предсердиях человека; уродилатин, обнаруженный в моче, синтезируемый и секретируемый ренальными клетками, по некоторым данным, координирующий ренальную экскрецию натрия; остеокрин, участвующий в регуляции роста костей и процессах оксификации. Иногда в эту же группу относят гуанилин и урогуанилин, выделяемые из желудочно-кишечного тракта, которые участвуют в регуляции транспорта натрия и воды в кишечнике [3, 22, 39].

Все пептиды имеют близкую структуру молекулы, представляющую собой кольца, состоящие из 17 аминокислот, и дисульфидный (–S–S–) мостик, соединяющий два цистеина. Каждое кольцо имеет NH₂– и COOH– терминальные ветви, также состоящие из аминокислот. Продуцируются пептиды в виде пропептидов, которые затем расщепляются до биологически активного С-концевого гормона и N-концевого фрагмента. При этом N-концевой фрагмент гораздо более стабилен,

он присутствует в кровотоке в гораздо больших количествах, чем активный гормон. Его измерение в сыворотке или плазме гораздо проще выполнять, оно имеет наиболее высокую степень достоверности [6].

Все семейство натрийуретических пептидов играет важную роль в поддержании гомеостаза организма посредством сложного комплекса физиологических реакций. Они участвуют в регуляции кровяного давления, объема жидкости организма и ее электролитного состава, вызывают увеличение натрийуреза и диуреза, обладают антимитогенными свойствами, оказывают ингибирующее действие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, снижают уровень секреции альдостерона, ингибируют активность вазопрессина и сосудорасширяющее действие ангиотензина I и II [24, 26, 36].

Действия пептидов реализуются за счет связывания с мембранными рецепторами, обладающими гуанилатциклазной активностью, на поверхности клеток-мишеней, что приводит к повышению внутриклеточной концентрации циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и активации цГМФ-зависимых реакций [4].

Всего существует 3 типа рецепторов (трансмембранных белков), являющихся лигандами натрийуретических пептидов: NPR-A, NPR-B и NPR-C. Однако преимущественная аффинность рецепторов не вполне совпадает с типом пептидов. Пептиды ANP и BNP связываются с рецепторами NPR-A, NPR-B и снимают блокаду внутриклеточной гуанилатциклазы, в результате этого из гуанозинтрифосфата и образуется цГМФ, действия которой опосредуют натрийурез, вазодилатацию, подавление секреции ренина, антимитогенез – подавление роста мезангиальных клеток, сосудистых гладкомышечных клеток (ГМК), сердечных фибробластов и эндотелиальных клеток [26, 41].

CNP, связываясь с рецепторами NPR-B, не вызывает заметного натрийуретического и диуретического эффектов, но через действие гуанилатциклазы и цГМФ оказывает вазодилатирующее действие и подавляет рост ГМК сосудов, модулируя их фенотип. Все это рассматривается как паракринная форма регуляции. NPR-C являются клиренс-рецепторами для всех пептидов, улавливающими пептиды из внеклеточного компартмента и откладывающими пептиды в лизосомах, где они разрушаются [6, 27, 46].

Все натрийуретические пептиды связываются с NPR-C с высоким сродством, которое имеет следующий профиль селективности: ANP > CNP > BNP. Время полураспада циркулирующего ANP составляет около 5 мин, а период полураспада BNP – около 20 мин; у NT-proBNP более долгий период полураспада, чем у BNP (до 120 мин) [2].

Механизм регуляции секреции натрийуретических гормонов до настоящего времени полностью не известен. Наиболее вероятным триггерным фактором секреции ANP является объемная перегрузка предсердий. Повышение секреции BNP в большей степени связано с напряжением миокарда левого желудочка [29].

Как отмечалось, все основные три типа пептидов в последние годы активно изучаются в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, в основном у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Наиболее изученным из данной группы пептидов является мозговой натрийуретический пептид, который на сегодняшний день входит в стандарты диагностики ХСН [6]. ANP также является достаточно хорошо изученным. Однако вследствие его меньшей стабильности в плазме чем BNP и того факта, что увеличение ANP при хронической сердечной недостаточности в 3 раза меньше, чем у BNP, определение его уровня не нашло широкого применения.

Натрийуретический пептид типа C и его «мультифункциональность». Менее изученным на данный момент является CNP, впервые выделенный из мозга свиньи в 1990 г. Т. Sudoh и соавторами. Спустя 2 года после открытия BNP он получил свое название по букве алфавита, так как стал третьим представителем семейства натрийуретических пептидов [36].

У человека CNP вначале продуцируется геном предшественника натрийуретического пептида C (NPPC) в виде одноцепочечного, состоящего из 126 аминокислот препрополипептида. Удаление сигнального пептида дает проCNP, а затем расщепление эндопротеазы фурином приводит к образованию активного 53-аминокислотного пептида (CNP-53), который секретируется и снова расщепляется неизвестным ферментом с образованием зрелого 22-аминокислотного пептида (CNP-22). При этом CNP-53 и CNP-22 отличаются по своему распределению: 22-аминокислотная форма преобладает в центральной нервной системе, переднем мозжечке, почках, в эндотелиальных сосудистых клетках, плазме и обладает более выраженными эффектами, чем 53-аминокислотная форма. Этот тип НУП также участвует в регуляции регионарного кровотока. Оба пептида CNP-53 и CNP-22 сходным образом связываются с NPR-B. Кроме того, они оба индуцируют продукцию цГМФ [28, 43, 44].

Клиренс CNP из внеклеточного пространства происходит благодаря действию связанной с мембраной нейтральной эндопептидазы, которая быстро разрушает CNP, а также благодаря NPR-C,

который связывается с CNP и способствует его отложению в лизосомах, где CNP разрушается, как и другие натрийуретические пептиды [23].

У здорового человека CNP имеет время полужизни *in vivo* 2,6 мин. При этом низкая концентрация CNP в плазме и его коэкспрессия с NPR-B в ряде тканей свидетельствуют о том, что CNP главным образом функционирует посредством аутокринного/паракринного механизма. Эти факторы вызывают трудности при изучении данного пептида. В крови концентрация CNP составляет в норме 2–3 пмоль/л (несмотря на существование достаточно большого количества работ, в литературе данные о норме содержания данного пептида противоречивы) [16, 30].

Главным образом CNP продуцируется в эндотелии сосудов, а также в головном мозге, в меньшем количестве – в эпителиальных клетках канальцев почек (ANP и BNP локализируются в дистальных трубчатых сегментах, CNP – преимущественно в проксимальных канальцах почек), хондроцитах, надпочечниках, легких и в репродуктивных органах. В отличие от BNP и ANP, CNP не влияет на экскрецию жидкости и экскрецию натрия. Эндотелиальная продукция CNP усиливается под влиянием цитокинов (фактора некроза опухолей- α , трансформирующего фактора роста бета) и основного фактора роста фибробластов, бактериальных липополисахаридов. Синтез CNP усиливается в условиях дефицита оксида азота, а инсулин подавляет синтез CNP [10, 18, 29, 38].

Натрийуретический пептид типа C немного отличается по функции от других пептидов, но по своей «мультифункциональности», возможно, превосходит их. Он участвует в большом количестве патофизиологических процессов, протекающих в различных органах и тканях [27, 40].

Натрийуретический пептид типа C принимает участие в репродуктивных процессах как у мужчин (в процессах поддержания нормальной эректильной функции через свои сосудорасширяющие свойства), так и у женщин [28, 40]. Он реализует ингибирующее влияние пептидов на пролиферативные процессы в глиальных клетках и регуляции развития нейронов [33].

В последние годы накапливается информация об участии CNP в процессах эндохондрального окостенения и влиянии нарушения синтеза данного пептида на аномальный рост костей [11]. Кроме того, имеются сведения, что CNP уменьшает синтез альдостерона [20].

Однако наибольший интерес данный пептид представляет в связи с его основным местом продукции – эндотелии сосудов, где он паракринно воздействует на рецепторы ГМК, вызывая увеличение образования цГМФ и вазодилатацию [24].

В основном эти эффекты реализуются через NPR-B рецепторы. Кроме того, предполагается, что CNP выступает в качестве эндотелиального гиперполяризующего фактора (EDHF) и тем самым оказывает влияние на сопротивление сосудистого русла. CNP является и маркером эндотелиальной дисфункции [7, 9, 15].

CNP обладает антипролиферативным, проапоптотическим, антифиброзным действием, он способен уменьшать ишемию и сосудисто-констриктивное ремоделирование сосудов. Считается, что эти эффекты связаны с ингибированием сердечных фибробластов, влиянием на синтез коллагена за счет ингибирующего воздействия на ДНК, а также ингибирующим действием CNP на ангиотензин I и ангиотензин II [8, 19, 25, 29, 32].

Эти многочисленные эффекты, в первую очередь, привлекают внимание исследователей в области кардиологии. За 26 лет изучения данного пептида было доказано значимое изменение его уровня при инфаркте миокарда, артериальной гипертензии, в патогенезе атеросклероза и в патогенезе ХСН. И если, как отмечалось выше, BNP занял свое достойное место в диагностике ХСН [5], то натрийуретический пептид типа C только пытается «доказать» свою значимость в диагностике данной патологии.

Основные дискуссионные вопросы роли натрийуретического пептида типа C в патогенезе хронической сердечной недостаточности. Долгое время оставался дискуссионным вопрос о продукции натрийуретического пептида типа C в сердце. До сих пор в отечественной литературе редко указывается, что одним из мест продукции данного пептида является сердце. Самая первая работа, подтверждающая этот факт, появилась в 1993 г., когда С.М. Wei и соавторы с помощью иммуногистохимических методов обнаружили повышенную концентрацию CNP в ткани предсердий и желудочков миокарда пациентов, перенесших коронарное шунтирование, и у пациентов с терминальной стадией ХСН, перенесших трансплантацию сердца. Хотя при дальнейшем изучении данный факт не входил подтверждение не во всех проводимых исследованиях [42].

В настоящее время имеется большое количество работ, доказывающих продукцию CNP в сердце и повышение продукции данного пептида у больных с ХСН [14, 21, 35, 37, 45].

P.R. Kalra с соавторами в исследовании определяли разность уровней CNP в плазме между

корнем аорты и коронарным синусом и пришли к выводу, что у больных с ХСН данный пептид производится непосредственно в миокарде. Однако проведенное исследование не позволило определить место выработки данного пептида (в предсердиях или желудочках) и стимул для повышения выработки CNP [21].

В 2011 г. D.F. Sellitti с соавторами предположили, что CNP синтезируется и секретируется в кардиальных фибробластах для того, чтобы ингибировать гипертрофию кардиомиоцитов, и выработка пептида в миокарде происходит в ответ на повышение давления в желудочках. Но этот факт пока не нашел подтверждения в других исследованиях [34].

Вопрос об изменении уровня CNP у больных с ХСН также долгое время оставался дискуссионным, так как существовало много исследований, в результате которых авторы не обнаруживали существенных повышений уровня CNP у больных с ХСН. Прежде всего это связывают с малыми группами выборки и коротким временем нахождения данного пептида в крови. Но при общем анализе работ как *in vitro*, так и клинических исследований уровня данного пептида большинство авторов в настоящее время отмечают изменение уровня CNP у больных с ХСН и подчеркивают перспективность изучения CNP, чаще всего вместе с BNP как предиктора начала заболевания, показателя тяжести процесса. В будущем возможно его использование в качестве терапевтической мишени у кардиологических больных благодаря участию данного пептида в процессах фиброза и ремоделирования сердца [13, 26].

P. Sue с соавторами доказали повышение уровня CNP у больных с ХСН, а также выявили умеренно положительные корреляционные связи с уровнем других натрийуретических пептидов (BNP, ANP). Кроме того, обнаружено, что уровень CNP, как и BNP и ANP, имеет тенденцию к повышению с возрастом. Примечателен тот факт, что он был выше у мужчин, чем у женщин [37]. Такие гендерные различия не наблюдаются при изучении других пептидов, а причины этого различия до сих пор неизвестны, поэтому и приведенный факт является спорным. Так, например, S.J. Sangaralingham с соавторами при изучении CNP не обнаружили наличия корреляции ни с полом, ни с возрастом [31].

В работе P. Sue с соавторами заслуживает внимания повышение уровня C в группе симптоматически здоровых лиц по сравнению с референтными значениями. Авторы предположили, что, вероятно, это связано с ростом сердечно-сосудистых заболеваний среди населения. Хотя у этой группы больных на момент исследования отсутствовали какие-либо клинические проявления поражения, но, возможно, уже начали происходить первые изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. Это может свидетельствовать о роли CNP как раннего маркера возникновения изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, что обуславливает несомненный интерес для дальнейшего изучения [37].

Одной из главных причин такого повышения CNP можно считать изменения со стороны сосудистого эндотелия, который, как доказано многочисленными исследованиями, реагирует на самых ранних этапах поражения сердечно-сосудистой системы и является одним из главных мест продукции данного пептида [6, 29]. А.Х. Ахминеева с соавторами в своей работе доказала наличие корреляции между уровнем CNP у больных с кардиальной патологией и уровнем эндотелиальной дисфункции, а также рекомендовала определение уровня данного пептида как маркера ранних изменений при развитии изменений со стороны сердечно-сосудистой системы [1].

Данное предположение также подтверждает работа N.C. Davidson, где он с соавторами предположил, что причинами изменения уровня CNP у больных сердечной недостаточностью является реакция эндотелия на повышение, в первую очередь, сосудистого сопротивления и усиление тканевой циркуляции данного пептида. Кроме того, возможно, что эффект ингибирования сосудистого ангиотензинпревращающего фермента существует для предотвращения негативного воздействия на сердечно-сосудистую систему, который начинает проявляться на первых этапах, до возникновения клинических проявлений, что, вероятно, и обуславливает повышение уровня натрийуретического пептида типа C у симптоматически здоровых людей [12].

Существует всего несколько работ, посвященных изучению изменения уровня CNP у больных с ХСН в зависимости от функционального класса. S. Del Ry с соавторами обнаружили, что повышение CNP у больных с ХСН коррелировало с повышением функционального класса, и предположили, что данное повышение CNP может быть связано с увеличением миокардиальной дисфункции [13].

J.L. Dirk с соавторами изучали уровень CNP в зависимости от фракции выброса и пришли к выводу, что CNP может служить прогностическим маркером у больных с сохранной систолической функцией, у которых повышение уровня коррелировалось с факторами риска (возраст, пол, ожирение), но не у больных со сниженной систолической функцией [17].

Сегодня главной проблемой при изучении пептида CNP, в том числе и у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, является недостаточное количество научных исследований о его патофизиологической роли в организме, референтных значениях, гендерных и возрастных особенностях, а также механизмах реализации его эффектов при различных патологических состояниях. Преобладающая доля исследований, к сожалению, принадлежит зарубежным авторам. Но с каждым годом добавляются убедительные данные и отечественных ученых о значительной клинико-диагностической и прогностической ценности исследований уровня CNP в клинике внутренних болезней. Изучение уровня CNP в различных биосубстратах открывает новые подходы к дифференциальной диагностике и лечению больных, особенно с сердечно-сосудистой патологией.

Список литературы

1. Ахминеева, А. Х. Натрийуретический пептид типа С и выраженность дисфункции эндотелия при бронхиальной астме в сочетании с артериальной гипертензией / А. Х. Ахминеева, О. С. Полунина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – № 2. – С. 19–21.
2. Ватутин, Н. Т. Натрийуретические пептиды : физиологическая и клиническая роль / Н. Т. Ватутин, Н. В. Калинин, Е. В. Склянная, Т. А. Дубова, О. О. Зима // Украинский кардиологический журнал. – 2005. – № 5. – С. 115–121.
3. Елисеев, О. М. Натрийуретические пептиды. Эволюция знаний / О. М. Елисеев // Терапевтический архив. – 2003. – № 9. – С. 40–45.
4. Козлов, И. А. Натрийуретические пептиды : биохимия, физиология, клиническое значение / И. А. Козлов, И. Е. Харламова // Общая реаниматология. – 2009. – Т. 5, № 1. – С. 89–97.
5. Мареев, В. Ю. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) / В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев, Г. П. Арутюнов, А. В. Коротеев, Ю. В. Мареев, А. Г. Овчинников // Сердечная недостаточность. – 2013. – Vol. 14, № 7 (81). – С. 379–472.
6. Медведев, А. Е. Натрийуретические пептиды / А. Е. Медведев // Биомедицинская химия. – 2007. – Т. 53, № 5. – С. 476–487.
7. Полунина, О. С. Уровень натрийуретического пептида типа С у пациентов с респираторно-кардиальной коморбидностью в зависимости от генотипов гена эндотелиальной синтазы оксида азота / О. С. Полунина, А. Х. Ахминеева, И. В. Севостьянова, Л. П. Воронина // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2013. – № 4. – С. 52–57.
8. Cantú, S. M. Clinical Aspects of C-Type Natriuretic Peptide on the Cardiovascular System / S. M. Cantú, A. S. Donoso, N. M. Kouyoumdzian, N. L. Rukavina Mikusic, A. M. Puyó // Int. J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2015. – Vol. 1, № 2. – P. 31–36.
9. Chauhan, S. D. Release of C-type natriuretic peptide accounts for the biological activity of endothelium-derived hyperpolarizing factor / S. D. Chauhan, H. Nilsson, A. Ahluwalia, A. J. Hobbs // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2003. – Vol. 100, № 3. – P. 1426–1431.
10. Chun, T. H. Shear stress augments expression of C-type natriuretic peptide and adrenomedullin / T. H. Chun, H. Itoh, Y. Ogawa, N. Tamura, K. Takaya, T. Igaki, J. Yamashita, K. Doi, M. Inoue, K. Masatsugu, R. Korenaga, J. Ando, K. Nakao // Hypertension. – 1997. – Vol. 29, № 6. – P. 1296–1302.
11. Chusho, H. Dwarfism and early death in mice lacking C-type natriuretic peptide / H. Chusho, N. Tamura, Y. Ogawa, A. Yasoda, M. Suda, T. Miyazawa, K. Nakamura, K. Nakao, T. Kurihara, Y. Komatsu, H. Itoh, K. Tanaka, Y. Saito, M. Katsuki, K. Nakao // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2001. – Vol. 98, № 7. – P. 4016–4021.
12. Davidson, N. C. C-type natriuretic peptide : an endogenous inhibitor of vascular angiotensin-converting enzyme activity / N. C. Davidson, C. S. Barr, A. D. Struthers // Circulation. – 1996. – Vol. 93, № 6. – P. 1155–1159.
13. Del Ry, S. C-type natriuretic peptide plasma levels increase in patients with chronic heart failure as a function of clinical severity / S. Del Ry, C. Passino, M. Maltinti, M. Emdin, D. Giannessi // European J. Heart Fail. – 2005. – Vol. 7, № 7. – P. 1145–1148.
14. Del Ry, S. Comparison of NT-proCNP and CNP plasma levels in heart failure, diabetes and cirrhosis patients / S. Del Ry, M. Cabiati, T. Stefano, G. C. Catapano, C. Caselli, T. Prescimone, C. Passino, M. Emdin, D. Giannessi // Regul. Pept. – 2011. – Vol. 166, № 1–3. – P. 15–20.
15. Del Ry, S. High concentration of C-type natriuretic peptide promotes VEGF-dependent vasculogenesis in the remodeled region of infarcted swine heart with preserved left ventricular ejection fraction / S. Del Ry, M. Cabiati, A. Martino, C. Cavallini, C. Caselli, G. D. Aquaro, B. Battolla, T. Prescimone, D. Giannessi, L. Mattii, V. Lionetti // Int. J. Cardiol. – 2013. – Vol. 168, № 3. – P. 2426–2434.
16. Del, R. S. Expression of C-type natriuretic peptide and of its receptor NPR-B in normal and failing heart / R. S. Del, M. Cabiati, V. Lionetti, M. Emdin, F. A. Recchia, D. Giannessi // Peptides. – 2008. – Vol. 29, № 27. – P. 2008–2015.
17. Dirk, J. L. Prognostic value of N-terminal pro C-type natriuretic peptide in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction / J. L. Dirk, T. K. Ijsbrand, A. V. Adriaan, I. L. Sjoukje, W. Bruggink-André de la Porte Pieta, L. H. Hans, J. van Veldhuisen Tiny, J. van Veldhuisen Dirk, Peter van der Meer // European Journal of Heart Failure. – 2014. – Vol. 16, № 9. – P. 958–966.

18. Donald, F. Regulation of C-type natriuretic peptide expression / F. Donald, N. K. Sellitti, C. Maria // *Peptides*. – 2011. – Vol. 32. – P. 1964–1971
19. Furuya, M. C type natriuretic peptide inhibits intimal thickening after vascular injury / M. Furuya, K. Aisaka, T. Miyazaki, N. Honbou, K. Kawashima, T. Ohno, S. Tanaka, N. Minamino, K. Kangawa, H. Matsuo // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1993. – Vol. 28, № 1. – P. 248–253.
20. Guild, S. B. Characterisation of the effects of natriuretic peptides upon ACTH secretion from the mouse pituitary / S. B. Guild, G. Cramb // *Mol. Cell Endocrinol.* – 1999. – Vol. 152, № 1–2. – P. 11–19.
21. Kalra, P. R. Myocardial Production of C-Type Natriuretic Peptide in Chronic Heart Failure / P. R. Kalra, J. R. Clague, A. P. Bolger, S. D. Anker, A. Phillip, Poole-Wilson, D. Allan, J. C. Struthers, J. C. Andrew // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107, № 42. – P. 571–573.
22. Kenny, A. J. Hydrolysis of human and pig brain natriuretic peptides, urodilatin, C-type natriuretic peptide and some C-receptor ligands by endopeptidase-24.11. / A. J. Kenny, A. Bourne, J. Ingram // *Biochem. J.* – 1993. – Vol. 291. – P. 83–88.
23. Kuehnl, A. Comparative measurement of CNP and NT-proCNP in human blood samples : a methodological evaluation / A. Kuehnl, J. Pelisek, M. Bruckmeier, W. Safi, H. H. Eckstein // *J. Negat. Results Biomed.* – 2013. – Vol. 12, № 7. – P. 1–5.
24. Levin, E. Natriuretic peptides / E. Levin, D. Gardner, W. Samson // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339, № 5. – P. 321–328.
25. Lumsden, N. G. C-Type natriuretic peptide (CNP) : cardiovascular roles and potential as a therapeutic target / N. G. Lumsden, R. S. Khambata, A. J. Hobbs // *Curr. Pharm. Des.* – 2010. – Vol. 16, № 37. – P. 4080–4088.
26. Maack, T. Physiological role of silent receptors of atrial natriuretic factor / T. Maack, M. Suzuki, F. A. Almeida, D. Nussenzveig, R. M. Scarborough, G. A. McEnroe, J. A. Lewicki // *Science*. – 1987. – Vol. 238, № 4827. – P. 675–678.
27. Matsukawa, N. The natriuretic peptide clearance receptor locally modulates the physiological effects of the natriuretic peptide system / N. Matsukawa, W. J. Grzesik, N. Takahashi, N. Kailash, N. Pandey, P. Stephen, Y. Mitsuo, O. Smithies // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1999. – Vol. 96, № 13. – P. 7403–7408.
28. McNeill, B. A. C-type natriuretic peptide forms in pregnancy : maternal plasma profiles during ovine gestation correlate with placental and fetal maturation / B. A. McNeill, G. K. Barrell, M. Wellby, T. C. Prickett, T. G. Yandle, E. A. Espiner // *Endocrinology*. – 2009. – Vol. 150, № 10. – P. 4777–4783.
29. Natalie, G. L. C-type natriuretic peptide (CNP) : cardiovascular roles and potential as a therapeutic target / G. L. Natalie, S. K. Rayomand, J. Adrian // *Curr. Pharm. Des.* – 2010. – Vol. 16, № 37. – P. 4080–4088.
30. Rose, R. A. Natriuretic peptide C receptor signaling in the heart and vasculature / R. A. Rose, W. R. Giles // *J. Physiol.* – 2008. – Vol. 586, № 2. – P. 353–366.
31. Sangaralingham, S. J. Circulating C-type natriuretic peptide and its relationship to cardiovascular disease in the general population / S. J. Sangaralingham, P. M. McKie, T. Ichiki, C. G. Scott, D. M. Heublein, H. H. Chen, K. R. Bailey, M. M. Redfield, R. J. Rodeheffer, J. C. Burnett // *Hypertension*. – 2015. – Vol. 65, № 6. – P. 1187–1194.
32. Sangaralingham, S. The aging heart, myocardial fibrosis, and its relationship to Circulating C-type natriuretic peptide / S. Sangaralingham, B. Huntley, F. Martin, P. M. McKie, D. Bellavia, T. Ichiki, G. E. Harders, H. H. Chen, J. C. Burnett // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 57, № 2. – P. 201–207.
33. Schmidt, H. C-type natriuretic peptide (CNP) is a bifurcation factor for sensory neurons / H. Schmidt, A. Stonkute, R. Juttner, D. Koesling, A. Friebe, F. G. Rathjen // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2009. – Vol. 106, № 39. – P. 16847–16852.
34. Sellitti, D. F. Regulation of C-type natriuretic peptide expression / D. F. Sellitti, N. Koles, M. C. Mendonca // *Peptides*. – 2011. – Vol. 32, № 9. – P. 1964–1971.
35. Shih-Hung, T. Interpretation and Use of Natriuretic Peptides in Non-Congestive Heart Failure Settings / T. Shih-Hung, L. Yen-Yue, C. Shi-Jye, H. Ching-Wang, C. Shu-Meng // *Yonsei Med. J.* – 2010. – Vol. 51, № 2. – P. 151–163.
36. Sudoh, T. C-type natriuretic peptide (CNP) : a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain / T. Sudoh, N. Minamino, K. Kangawa, H. Matsuo // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1990. – Vol. 168, № 2. – P. 863–870.
37. Sue, P. W. Amino-Terminal Pro-C-Type Natriuretic Peptide in Heart Failure / P. W. Sue, C. R. Tim Prickett, N. R. Doughty, C. Frampton, D. G. Gamble, G. T. Yandle, N. Sharpe, M. Richards // *Amino-Terminal Pro-C-Type Natriuretic Peptide in Heart Failure Hypertension*. – 2004. – Vol 43, № 1. – P. 94–100.
38. Suga, S. Endothelial production of C-type natriuretic peptide and its marked augmentation by transforming growth factor-beta. Possible existence of «vascular natriuretic peptide system» / S. Suga, K. Nakao, H. Itoh, Y. Komatsu, Y. Ogawa, N. Hama, H. Imura // *J. Clin. Invest.* – 1992. – Vol. 90, № 3. – P. 1145–1149.
39. Vanderheyden, M. Brain and other natriuretic peptides : molecular aspects / M. Vanderheyden, J. Bartunec // *Eur. J. of Heart Fail.* – 2004. – Vol. 15, № 3. – P. 261–267.

40. Vlachopoulos, C. Amino-terminal pro-C-type natriuretic peptide is associated with the presence, severity, and duration of vasculogenic erectile dysfunction / C. Vlachopoulos, N. Iokeimidis, D. Terentes-Printzios, K. Rokkas, K. Aznaouridis, K. Baou, A. Bratsas, C. Fassoulakis, C. Stefanadis // *Eur. Urol.* – 2009. – Vol. 56, № 3. – P. 552–558.
41. Volpe, M. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases : current use and perspectives / M. Volpe, S. Rubattu, Jr. J. Burnett // *Eur. Heart.* – 2014. – Vol. 35, № 7. – P. 419–425.
42. Wei, C. M. Natriuretic Peptide System in Human Heart Failure / C. M. Wei, D. M. Heublein, M. A. Perrella, A. Lerman, R. J. Rodeheffer, C. G. McGregor, W. D. Edwards, H. V. Schaff, J. C. Burnett // *Circulation.* – 1993. – Vol. 88, № 3. – P. 1004–1009.
43. Wu, C. Furin-mediated Processing of Pro-C-type Natriuretic Peptide / C. Wu, F. Wu, J. Pan, J. Morser, Q. Wu // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278, № 28. – P. 25847–25852.
44. Yamahara, K. Significance and therapeutic potential of the natriuretic peptides /cGMP /cGMP-dependent protein kinase pathway in vascular regeneration / K. Yamahara, H. Itoh, T. H. Chun, Y. Ogawa, J. Yamashita, N. Sawada, Y. Fukunaga, M. Sone, T. Yurugi-Kobayashi, K. Miyashita, H. Tsujimoto, H. Kook, R. Feil, D. L. Garbers, F. Hofmann, K. Nakao // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2003 – Vol. 100, № 6. – P. 3404–3409.
45. Zakeri, R. Urinary C-type Natriuretic Peptide : A New Heart Failure Biomarker / R. Zakeri, S. J. Sangaralingham, S. M. Sandberg, D. M. Heublein, G. G. Scott, J. C. Burnett // *JACC Heart Fail.* – 2013. – Vol. 1, № 2. – P. 170–177.
46. Zhao, Z. Regulation of axonal development by natriuretic peptide hormones / Z. Zhao, L. Ma // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2009. – Vol. 106. – P. 18016–18021.

References

1. Akhmineeva A. Kh., Polunina O. S. Natriureticheskiy peptid tipa C i vyrazhennost' disfunktsii endoteliya pri bronkhial'noy astme v sochetanii s arterial'noy gipertenziey [The natriuretic peptide of type C and severity of endothelial dysfunction in bronchial asthma combined with arterial hypertension]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik* [Kuban Scientific Medical Herald], 2012, no. 2, pp. 19–21.
2. Vatutin N. T., Kalinkina N. V., Sklyannaya E. V., Dubova T. A., Zima O. O. Natriureticheskie peptidy: fiziologicheskaya i klinicheskaya rol' [Natriuretic peptides: physiological and clinical role]. *Ukrainskiy kardiologicheskii zhurnal* [Ukrainian Journal of Cardiology], 2005, no. 5, pp. 115–121.
3. Eliseev, O. M. Natriureticheskie peptidy. Evolyutsiya znaniy [Natriuretic peptides. The evolution of knowledge]. *Terapevticheskiy arkhiv* [Therapeutic Archive], 2003, no. 9, pp. 40–45.
4. Kozlov I. A., Kharlamova I. E. Natriureticheskie peptidy: biokhimiya, fiziologiya, klinicheskoe znachenie [Natriuretic peptides: biochemistry, physiology and clinical implication]. *Obshchaya reanimatologiya* [General Reanimatology], 2009, vol. 5, no. 1, pp. 89–97.
5. Mareev V. Yu., Ageev F. T., Arutyunov G. P., Koroteev A. V., Mareev Yu. V., Ovchinnikov A. G. Natsional'nye rekomendatsii OASN, RKO i RN MOT po diagnostike i lecheniyu KhSN (chetvertyy peresmotr) [SEHF, RSC and RSMSIM national guidelines on CHF diagnostics and treatment (fourth revision). Approved at the SEHF Congress on December 7, 2012, at the SEHF Board of Directors meeting on March 31, 2013, and at the RSC Congress on September 25, 2013]. *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'* [Russian Heart Failure Journal], 2013, vol. 14, no. 7 (81), pp. 379–472.
6. Medvedev A. E. Natriureticheskie peptidy [Natriuretic peptides]. *Biomeditsinskaya khimiya* [Biomedical Chemistry], 2007, vol. 53, no. 5, pp. 476–487.
7. Polunina O. S., Akhmineeva A. Kh., Sevost'janova I. V., Voronina L. P. Uroven' natriureticheskogo peptida tipa C u patsientov s respiratorno-kardial'noy komorbidnost'yu v zavisimosti ot genotipov gena endotelial'noy sintazy oksida azota [The level of c-type natriuretic peptide in patients with respiratory cardiac comorbidity, depending on genotypes of the gene of endothelial nitric oxide synthase]. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina.* [Bulletin of Peoples' Friendship University of Russia. Series: Medicine], 2013, no. 4, pp. 52–57.
8. Cantú, S. M., Donoso A. S., Kouyoumdzian N. M., Rukavina Mikusic N. L., Puyó A. M. Clinical Aspects of C-Type Natriuretic Peptide on the Cardiovascular System. *Int J Clin Endocrinol Metab.*, 2015, vol. 1, no. 2, pp. 031–036.
9. Chauhan S. D., Nilsson H., Ahluwalia A., Hobbs A. J. Release of C-type natriuretic peptide accounts for the biological activity of endothelium-derived hyperpolarizing factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 2003, vol. 100, no. 3, pp. 1426–1431.
10. Chun T. H., Itoh H., Ogawa Y., Tamura N., Takaya K., Igaki T., Yamashita J., Doi K., Inoue M., Masatsugu K., Korenaga R., Ando J., Nakao K. Shear stress augments expression of C-type natriuretic peptide and adrenomedullin. *Hypertension.*, 1997, vol. 29, no. 6, pp. 1296–1302.
11. Chusho H., Tamura N., Ogawa Y., Yasoda A., Suda M., Miyazawa T., Nakamura K., Nakao K., Kurihara T., Komatsu Y., Itoh H., Tanaka K., Saito Y., Katsuki M., Nakao K. Dwarfism and early death in mice lacking C-type natriuretic peptide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 2001, vol. 98, no. 7, pp. 4016–4021.

12. Davidson N. C., Barr S., Struthers A. D. C-type natriuretic peptide: an endogenous inhibitor of vascular angiotensin-converting enzyme activity. *Circulation.*, 1996, vol. 93, no. 6, pp. 1155–1159.
13. Del Ry S., Passino C., Maltinti M., Emdin M., Giannessi D. C-type natriuretic peptide plasma levels increase in patients with chronic heart failure as a function of clinical severity. *European J Heart Fail.*, 2005, vol. 7, no. 7, pp. 1145–1148.
14. Del Ry S., Cabiati M., Stefano T., Catapano G. C., Caselli C., Prescimone T., Passino C., Emdin M., Giannessi D. Comparison of NT-proCNP and CNP plasma levels in heart failure, diabetes and cirrhosis patients. *Regul Pept.*, 2011, vol. 166, no. 1–3, pp. 15–20.
15. Del Ry S., Cabiati M., Martino A., Cavallini C., Caselli C., Aquaro G. D., Battolla B., Prescimone T., Giannessi D., Mattii L., Lionetti V. High concentration of C-type natriuretic peptide promotes VEGF-dependent vasculogenesis in the remodeled region of infarcted swine heart with preserved left ventricular ejection fraction. *Int. J. Cardiol.*, 2013, vol. 168, no. 3, pp. 2426–2434.
16. Del R. S., Cabiati M., Lionetti V., Emdin M., Recchia F.A., Giannessi D. Expression of C-type natriuretic peptide and of its receptor NPR-B in normal and failing heart. *Peptides.*, 2008, vol. 29, no. 27, pp. 2008–2015.
17. Dirk J. L., Ijsbrand T. K., Adriaan A. V., Sjoukje I. L., Bruggink-André de la Porte Pieta W., Hans L. H., van Veldhuisen T. J., van Veldhuisen D. J., Peter van der Meer. Prognostic value of N-terminal pro C-type natriuretic peptide in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *European Journal of Heart Failure.*, 2014, vol. 16, no. 9, pp. 958–966.
18. Donald F., Sellitti N. K., Maria C. Regulation of C-type natriuretic peptide expression. *Peptides.*, 2011, vol. 32, pp. 1964–1971.
19. Furuya M., Aisaka K., Miyazaki T., Honbou N., Kawashima K., Ohno T., Tanaka S., Minamino N., Kangawa K., Matsuo H. C type natriuretic peptide inhibits intimal thickening after vascular injury. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1993, vol. 28, no. 1, pp. 248–253.
20. Guild S. B., Cramb G. Characterisation of the effects of natriuretic peptides upon ACTH secretion from the mouse pituitary. *Mol. Cell Endocrinol.*, 1999, vol. 152, no. 1–2, pp. 11–19.
21. Kalra P. R., Clague J. R., Bolger A. P., Anker S. D., Phillip A., Poole-Wilson, Allan D., Struthers J. C., Andrew J. C. Myocardial Production of C-Type Natriuretic Peptide in Chronic Heart Failure. *Circulation.*, 2003, vol. 107, no. 42, pp. 571–573.
22. Kenny A. J., Bourne A., Ingram J. Hydrolysis of human and pig brain natriuretic peptides, urodilatin, C-type natriuretic peptide and some C-receptor ligands by endopeptidase-24.11. *Biochem. J.*, 1993, vol. 291, pp. 83–88.
23. Kuehnl A., Pelisek J., Bruckmeier M., Safi W., Eckstein H.H. Comparative measurement of CNP and NT-proCNP in human blood samples: a methodological evaluation. *J. Negat. Results Biomed.*, 2013, vol. 12, no. 7, pp. 1–5.
24. Levin E., Gardner D., Samson W. Natriuretic peptides. *N. Engl. J. Med.*, 1998, vol. 339, no. 5, pp. 321–328.
25. Lumsden N. G., Khambata R. S., Hobbs A. J. C-Type natriuretic peptide (CNP): cardiovascular roles and potential as a therapeutic target. *Curr. Pharm. Des.*, 2010, vol. 16, no. 37, pp. 4080–4088.
26. Maack T., Suzuki M., Almeida F. A., Nussenzweig D., Scarborough R. M., McEnroe G. A., Lewicki J. A. Physiological role of silent receptors of atrial natriuretic factor. *Science.*, 1987, vol. 238, no. 4827, pp. 675–678.
27. Matsukawa N., Grzesik W. J., Takahashi N., Kailash N., Pandey N., Stephen P., Mitsuo Y., Smithies O. The natriuretic peptide clearance receptor locally modulates the physiological effects of the natriuretic peptide system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 1999, vol. 96, no. 13, pp. 7403–7408.
28. McNeill B. A., Barrell G. K., Wellby M., Prickett T. C., Yandle T. G., Espiner E. A. C-type natriuretic peptide forms in pregnancy: maternal plasma profiles during ovine gestation correlate with placental and fetal maturation. *Endocrinology*, 2009, vol. 150, no. 10, pp. 4777–4783.
29. Natalie G. L., Rayomand S. K., Adrian J. C-type natriuretic peptide (CNP): cardiovascular roles and potential as a therapeutic target. *Curr. Pharm. Des.*, 2010, vol. 16, no. 37, pp. 4080–4088.
30. Rose R. A., Giles W. R. Natriuretic peptide C receptor signaling in the heart and vasculature. *J. Physiol.*, 2008, vol. 586, no. 2, pp. 353–366.
31. Sangaralingham S. J., McKie P. M., Ichiki T., Scott C. G., Heublein D. M., Chen H. H., Bailey K. R., Redfield M. M., Rodeheffer R. J., Burnett J. C. Circulating C-type natriuretic peptide and its relationship to cardiovascular disease in the general population. *Hypertension.*, 2015, vol. 65, no. 6, pp. 1187–1194.
32. Sangaralingham S., Huntley B., Martin F., McKie P. M., Bellavia D., Ichiki T., Harders G. E., Chen H. H., Burnett J. C. The aging heart, myocardial fibrosis, and its relationship to Circulating C-type natriuretic peptide. *Hypertension.*, 2011, vol. 57, no. 2, pp. 201–207.
33. Schmidt H., Stonkute A., Juttner R., Koesling D., Friebe A., Rathjen F. G. C-type natriuretic peptide (CNP) is a bifurcation factor for sensory neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 2009, vol. 106, no. 39, pp. 16847–16852.
34. Sellitti D. F., Koles N., Mendonca M. C. Regulation of C-type natriuretic peptide expression. *Peptides.*, 2011, vol. 32, no. 9, pp. 1964–1971.

35. Shih- Hung T., Yen-Yue L., Shi-Jye C., Ching-Wang H., Shu-Meng C., Interpretation and Use of Natriuretic Peptides in Non-Congestive Heart Failure Settings. *Yonsei. Med. J.*, 2010, vol. 51, no. 2, pp. 151–163.
36. Sudoh T., Minamino N., Kangawa K., Matsuo H. C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1990, vol. 168, no. 2, pp. 863–870.
37. Sue P. W., Tim Prickett C. R., Doughty N. R., Frampton C., Gamble D. G., Yandle G. T., Sharpe N., Richards M. Amino-Terminal Pro-C-Type Natriuretic Peptide in Heart Failure. *Amino-Terminal Pro-C-Type Natriuretic Peptide in Heart Failure Hypertension.*, 2004, vol. 43, pp. 94–100.
38. Suga S., Nakao K., Itoh H., Komatsu Y., Ogawa Y., Hama N., Imura H. Endothelial production of C-type natriuretic peptide and its marked augmentation by transforming growth factor-beta. Possible existence of "vascular natriuretic peptide system". *J. Clin. Invest.*, 1992, vol. 90, no. 3, pp. 1145–1149.
39. Vanderheyden M., Bartunec J. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur. J. of Heart Fail.*, 2004, vol. 15, no. 3, pp. 261–267.
40. Vlachopoulos C., Iokeimidis N., Terentes-Printzios D., Rokkas K., Aznaouridis K., Baou K., Bratsas A., Fassoulakis C., Stefanadis C. C. Amino-terminal pro-C-type natriuretic peptide is associated with the presence, severity, and duration of vasculogenic erectile dysfunction. *Eur Urol*, 2009, vol. 56, no. 3, pp.552–558.
41. Volpe M., Rubattu S., Burnett Jr. J. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: current use and perspectives. *Eur. Heart.*, 2014, vol. 35, no. 7, pp. 419–425.
42. Wei C. M., Heublein D. M., Perrella M. A., Lerman A., Rodeheffer R. J., McGregor C. G., Edwards H. V., Schaff W. D., Burnett J. C. Natriuretic Peptide System in Human Heart Failure. *Circulation.*, 1993, vol. 88, no. 3, pp. 1004–1009.
43. Wu C., Wu F., Pan J., Morser J, Wu Q. Furin-mediated Processing of Pro-C-type Natriuretic Peptide. *J. Biol. Chem.*, 2003, vol. 278, no. 28, pp. 25847–25852.
44. Yamahara K., Itoh H., Chun T. H., Ogawa Y., Yamashita J., Sawada N., Fukunaga Y., Sone M., Yurugi-Kobayashi T., Miyashita K., Tsujimoto H., Kook H., Feil R., Garbers D. L., Hofmann F., Nakao K. Significance and therapeutic potential of the natriuretic peptides / cGMP / cGMP-dependent protein kinase pathway in vascular regeneration. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 2003, vol. 100, no. 6, pp. 3404–3409.
45. Zakeri R., Sangaralingham S. J., Sandberg S. M., Heublein D. M., Scott G. G., Burnett J. C. Urinary C-type Natriuretic Peptide: A New Heart Failure Biomarker. *JACC Heart Fail.*, 2013, vol. 1, no. 2, pp. 170–177.
46. Zhao Z., Ma L. Regulation of axonal development by natriuretic peptide hormones. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009, vol. 106, pp. 18016–18021.

УДК 616-001-002-031.13-06

© Ю.Г. Шапкин, П.А. Селиверстов,
Е.А. Скрипаль, 2017

03.02.00 – Общая биология

14.01.00 – Клиническая медицина

14.03.00 – Медико-биологические науки

РОЛЬ СКЕЛЕТНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ В ПАТОФИЗИОЛОГИИ ПОЛИТРАВМЫ

Шапкин Юрий Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, Россия, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112, тел.: 8-927-223-78-96, e-mail: shapkinyurii@mail.ru.

Селиверстов Павел Андреевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общей хирургии, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, Россия, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112, тел.: 8-960-340-73-84, e-mail: seliwerstov.pl@yandex.ru.

Скрипаль Елена Александровна, ассистент кафедры общей хирургии, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, Россия, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112, тел.: 8-917-985-00-85, e-mail: 79179850085@yandex.ru.

Скелетные повреждения при политравме встречаются наиболее часто, в большинстве случаев являются высокоэнергетическими, множественными и сложными, с обширным повреждением тканей. Переломы длинных трубчатых костей и костей таза при сочетанной травме имеют значение для формирования феномена взаимного отягощения повреждений, заключающегося во взаимодействии патофизиологических процессов с утяжелением состояния пострадавшего, увеличением риска осложнений и летального исхода. Факторами отягощения со стороны тяжелых скелетных повреждений являются их шокогенность, увеличение кровопотери

и вероятности развития эмболических, легочных и инфекционных осложнений. Современные публикации свидетельствуют о повышенном интересе к экспериментальному и клиническому исследованию молекулярных и клеточных иммунных механизмов влияния скелетных повреждений на развитие системного воспалительного ответа и связанной с ним полиорганной недостаточности. Особое внимание уделяется изучению взаимного отягощения черепно-мозговой и скелетной травм, факторам, влияющим на консолидацию переломов костей при политравме. Выяснение роли скелетных повреждений в патофизиологии политравмы перспективно для прогнозирования ее исхода и осложнений, а также для оптимизации тактики лечения.

Ключевые слова: политравма, сочетание повреждений, патофизиология, переломы костей, черепно-мозговая травма, летальность, воспалительный ответ, полиорганная недостаточность, шок, консолидация перелома.

THE ROLE OF SKELETAL INJURIES IN PATHOPHYSIOLOGY OF POLYTRAUMA

Shapkin Yuriy G., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, 112 Bol'shaya Kazach'ya St., Saratov, 410012, Russia, tel.: 8-927-223-78-96, e-mail: shapkin Yuriy@mail.ru.

Seliverstov Pavel A., Cand. Sci. (Med.), Assistant, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, 112 Bol'shaya Kazach'ya St., Saratov, 410012, Russia, tel.: 8-960-340-73-84, e-mail: seliwerstov.pl@yandex.ru.

Skripal' Elena A., Assistant, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, 112 Bol'shaya Kazach'ya St., Saratov, 410012, Russia, tel.: 8-917-985-00-85, e-mail: 79179850085@yandex.ru.

Skeletal injuries in polytrauma are most common, in most cases are high-energy, multiple and complex ones, with extensive tissue damage. Fractures of long tubular bones and pelvic bones in concomitant injury are important for the formation of the phenomenon of mutually burdened injuries, which consists in the interaction of pathophysiological processes with worsened patient's condition, increased risk of complications and death. Factors of burden on the part of severe skeletal injuries are their shock genicity, increased blood loss and embolic, pulmonary and infectious complications hazard. Modern publications show an increased interest in experimental and clinical studies of molecular and cellular immune mechanisms of influence of skeletal injuries on the development of systemic inflammatory response and associated multiple organ failure. Particular attention is paid to the study of mutual burdening of craniocerebral and skeletal injuries, factors affecting the consolidation of bone fractures in polytrauma. To clarify the role of skeletal injuries in the pathophysiology of polytrauma is prospective for predicting its outcome and complications, and for optimization of treatment tactics as well.

Key words: polytrauma, concomitant injury, pathophysiology, fractures, brain injury, mortality, inflammatory response, multiple organ failure, shock, fracture union.

Летальность при политравме, определяемой как тяжелая множественная и сочетанная травма с тяжестью повреждений по шкале ISS (Injury Severity Scale) ≥ 16 баллов [49], остается высокой и составляет 15–24 % [1, 11, 23]. Во многом это связано с недостаточной изученностью сложной патофизиологии сочетанной травмы, роли в ней отдельных повреждений и их взаимовлияний. Повреждения опорно-двигательного аппарата при политравме встречаются наиболее часто (в 93 % случаев), а у 10–43 % пациентов доминируют по тяжести [3, 9]. Между тем значение данных повреждений для развития патологических процессов при политравме часто недооценивается. Исследование роли скелетных повреждений в патофизиологии политравмы перспективно для прогнозирования ее исхода и осложнений, оптимизации тактики лечения. В частности, это важно для обоснования и уточнения показаний к применению концепции этапного лечения «Damage Control Orthopedics», определению оптимальных сроков выполнения хирургических вмешательств, чтобы операция не стала «вторым ударом» («second hit»), провоцирующим усугубление иммунологических нарушений и развитие осложнений [21, 46].

Патофизиологические механизмы при политравме со скелетными повреждениями. Шок и кровопотеря рассматриваются как основные пусковые механизмы формирования ряда патологических процессов при политравме. Множественные повреждения тканей, шок и острая кровопотеря индуцируют коагулопатию, активируют иммунные клетки и продукцию ими про- и противовоспалительных цитокинов. Медиаторы воспаления определяют развитие и дисбаланс иммунных реакций: системного воспалительного ответа (systemic inflammatory response syndrome (SIRS))

и компенсаторного противовоспалительного ответа (compensatory Anti-Inflammatory Response Syndrome CARs)) [52]. Неадекватная перфузия тканей и повышение проницаемости гистогематических барьеров на фоне иммунной супрессии приводят к апоптозу, некрозу паренхимы внутренних органов, полиорганной дисфункции и развитию инфекционных осложнений [49]. Признаки метаболического ацидоза, гипотермии и коагулопатии, объединяемые термином «триада смерти», свидетельствуют о полиорганной недостаточности и угрозе летального исхода [27]. Преобладающими причинами смерти в первые 3 суток являются отек и дислокация головного мозга, шок и кровопотеря, в поздние сроки – полиорганная недостаточность, сепсис и тромбоэмболические осложнения [1, 11, 20]. Не последнюю роль в реализации данных патофизиологических механизмов и танатогенезе политравмы играют повреждения опорно-двигательного аппарата.

У 70 % пострадавших с политравмой скелетные повреждения являются множественными и относятся к высокоэнергетическим, полученным в дорожно-транспортных происшествиях и падении с высоты [9]. Переломы костей конечностей у 42–64 % пациентов сложные, типа В и С (по классификации АО/ASIF), у каждого третьего больного – открытые, с обширным повреждением мягких тканей. Повреждения таза в 44,2 % случаев нестабильные, с нарушением тазового кольца [9, 13].

Сложные переломы костей таза, позвоночника и крупных сегментов конечностей при сочетанной травме существенно увеличивают кровопотерю и становятся одним из основных шокогенных факторов. Данные повреждения выявляются у 43 % умерших с политравмой [9]. Статистически значимо повышают риск летального исхода политравмы нестабильные переломы костей таза типа В и С [2, 19, 29] и билатеральные переломы бедренных костей [33].

Множественные скелетные повреждения, переломы костей таза, бедренной кости и позвоночника в большей степени снижают мобильность больного и служат факторами риска жировой эмболии, тромбоэмболических осложнений, респираторного дистресс-синдрома взрослых (РДСВ), пневмонии, сепсиса [2, 45].

При нестабильных переломах костей таза с массивным внутритазовым кровотечением возникающий дефицит факторов свертывания крови вследствие тромбообразования на обширном протяжении повреждений сосудистого русла таза способствует развитию острой посттравматической коагулопатии [5, 15]. Повреждения таза с оценкой по шкале AIS (Abbreviated Injury Scale) ≥ 2 баллов – независимый фактор риска тромбоза глубоких вен у пациентов с политравмой [39]. Риск тромбоэмболии легочной артерии значительно увеличивается при множественных переломах костей таза или нижних конечностей, независимо от их локализации [26].

Частота жировой эмболии при множественной скелетной травме увеличивается до 15–30 %. Признаки жировой эмболии выявляются у 57 % умерших с политравмой с тяжелыми скелетными повреждениями и в большинстве случаев сочетаются с отеком головного мозга, пневмонией и отеком легких [7]. Жировая эмболия в большом круге кровообращения приводит к нарушениям мозгового кровообращения, что усугубляет состояние пострадавших с черепно-мозговой травмой (ЧМТ). Жировая эмболия в малом круге кровообращения ведет к легочной гипертензии и дыхательной недостаточности, что отягощает сопутствующую травму груди.

Переломы длинных трубчатых костей и костей таза с тяжестью повреждений AIS ≥ 2 баллов имеют значение в формировании при политравме феномена взаимного отягощения повреждений. При этом патологические факторы не просто суммируются, а формируют усугубляющий эффект, проявляющийся в более тяжелом течении каждого повреждения в отдельности, с большим риском развития осложнений и летального исхода, чем при изолированной травме [9]. Например, факторами риска летального исхода являются: сочетание переломов бедренной кости или костей таза с повреждениями паренхиматозных органов живота [19, 37, 45], комбинация переломов костей таза с тяжелой травмой груди [24], что обусловлено увеличением кровопотери и утяжелением шока. Обширная забрюшинная гематома при переломах костей таза значимо повышает риск развития абдоминального компартмент-синдрома при сочетании с повреждениями органов живота [12].

Скелетные повреждения и иммунные реакции при политравме. Роль скелетных повреждений в иммунных реакциях при сочетанной травме неоднозначна и до конца не выяснена. Между тем в литературе указывается на перспективность исследования различных маркеров иммунной реакции для определения тяжести, прогнозирования осложнений и исхода политравмы. Так, у пострадавших с множественной и сочетанной скелетной травмой повышение в крови уровня провоспалительных цитокинов: интерлейкинов (IL-6, IL-8), трансформирующего ростового фактора бета (transforming growth factor beta – TGF- β), а также снижение уровня интерлейкина IL-4 коррелирует с тяжестью повреждений по шкале ISS (44) и развитием синдрома системного воспалительного ответа [56].

Клинические и экспериментальные исследования показывают, что переломы костей и повреждение мягких тканей при политравме могут модулировать иммунный ответ и оказывать существенное влияние на тяжесть системной воспалительной реакции. Механизмы, посредством которых переломы костей стимулируют системное воспаление, недостаточно изучены.

Установлено, что нейтрофилы и макрофаги представляют собой наиболее многочисленную популяцию клеток иммунной системы в гематоме в области перелома кости [36]. Стимуляция эффекторных иммунных клеток в очаге повреждения приводит к продукции ими провоспалительных цитокинов и усилению локального и системного воспалительного эффекта. В эксперименте у свиней с моделью политравмы, включавшей в себя закрытый перелом большеберцовой кости, ушиб легкого, повреждение печени и геморрагический шок, уровни медиаторов воспаления (IL-6, IL-8, IL-10, амфотерина HMGB1) в гематоме в зоне перелома кости повышались уже в первые 48 часов после травмы и были значительно выше, чем в сыворотке крови [30].

Резорбция продуктов лизиса массивных гематом у пострадавших с переломами костей таза сопровождается повышением уровня фактора некроза опухоли- α (TNF- α), IL-1 β и IL-6 в крови, развитием эндотоксемического синдрома и полиорганной дисфункции [5]. Обнаружена связь иммунного ответа с объемом внутритазовой гематомы. При гематоме объемом более 6 см³ в первую неделю после травмы развивается иммунодефицит с уменьшением Т-лимфоцитов (CD3, CD4 и CD8), повышением В-лимфоцитов (CD22), циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови и высокой активностью фагоцитарной системы. Вскрытие и дренирование гематом размером более 10 см³ оказывает положительное влияние на иммунные процессы [6]. По другим данным, объем поврежденных тканей таза, включая гематому, рассчитанный по результатам компьютерной томографии, коррелировал с развитием полиорганной недостаточности и степенью ее выраженности, но не был связан с развитием системной воспалительной реакции при политравме [22].

Костный мозг при переломе длинных костей также является мощным источником провоспалительных цитокинов. Концентрация IL-6 в костном мозге сломанной бедренной кости у пациентов с политравмой оказалась в 18 раз выше, чем в плазме крови и не зависела от сложности перелома и тяжести травмы [44].

Сложные высокоэнергетические переломы длинных костей сопровождаются значительными повреждениями мягких тканей, которые в еще большей степени индуцируют воспалительную реакцию. В эксперименте установлено, что сочетание перелома кости с обширным повреждением мягких тканей приводит к кумулятивному эффекту в отношении развития системного воспаления и связанной с ним полиорганной недостаточности. У мышей с сочетанием перелома обеих бедренных костей, с повреждением мягких тканей бедер был зафиксирован наибольший уровень IL-6 и IL-10, моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1) в крови, а также выявлялись признаки повреждения печени в виде ее отека, инфильтрации нейтрофилами и повышения уровня IL-6 в ткани органа [34]. У мышей с моделью билатерального псевдоперелома бедренной кости, воспроизводимого инъекцией в мягкие ткани обоих бедер гомогенизированного компонента костей, дополнительное раздавливание мягких тканей обоих бедер также вызывало значимое увеличение в крови уровня IL-6 и IL-10 через 6 часов после травмы. Но при этом не нарастали патологические изменения органов-мишеней, печени и легких. У мышей с сочетанием данных повреждений не было значимого увеличения сывороточного уровня аланинаминотрансферазы, ядерного фактора каппа-В (NF- κ B) в печени и уровня миелопероксидазы легких по сравнению с мышами с изолированным повреждением мягких тканей [47]. Это явление может быть объяснено отсутствием воспроизведения в модели псевдоперелома поврежденных костных фрагментов, надкостницы и костного мозга, что указывает на их важную роль в активации продукции цитокинов.

Шок при множественных переломах костей оказывает существенное влияние на развитие системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточности. Воспроизведение геморрагического шока у мышей с моделью множественной скелетной травмы, включавшей в себя открытый перелом бедренной кости, стабилизированный внешним фиксатором, и закрытый перелом большеберцовой кости, фиксированный штифтом, вызывало через 48 часов после травмы значимое дополнительное повышение уровня в крови IL-6 и уменьшение концентрации растворимого рецептора интерлейкина-6 (sIL-6R) [32]. В другом исследовании моделирование у мышей с псевдопереломом геморрагического шока не приводило к дальнейшему существенному увеличению уровня IL-6 и IL-10 в крови, но сопровождалось повышением уровня миелопероксидазы легких, что свидетельствовало об их вторичном поражении [48].

При тяжелых повреждениях кости и мягких тканей происходит высвобождение из разрушенных клеток в системный кровоток митохондриальных молекулярных структур, ассоциированных с повреждениями (mtDAMPs), которые стимулируют полиморфноядерные лейкоциты. Циркулирующая (внеклеточная) ДНК и пептиды, поступающие в кровоток из поврежденных костей, активируют клеточный иммунный ответ через Toll-like рецепторы (TLR), расположенные на макрофагах и нейтрофилах. В итоге развивается системный воспалительный ответ с вторичным повреждением внутренних органов [35]. У мышей с моделью геморрагического шока и двустороннего перелома бедренной кости уровень циркулирующей ДНК показал себя как ранний маркер степени повреждения органов-мишеней, максимально повышался через 3 часа после травмы, положительно коррелировал с уровнем IL-6 и IL-10, трансаминаз (аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы) и выраженностью некротических изменений в печени. При этом определена важная регулирующая роль TLR9-рецепторов: у мышей, экспрессирующих нефункциональную, мутантную форму TLR9, имелось незначительное повышение уровня цитокинов и минимальное повреждение печени [25].

Тучные клетки являются важным посредником иммунного ответа при тяжелой травме. У мышей с дефицитом тучных клеток воспроизведение геморрагического шока с двусторонним переломом бедренной кости и повреждением мягких тканей вызывало минимальные некротические изменения в печени и легких. У животных данной группы определен более низкий уровень цитокинов и хемокинов, HMGB1, циркулирующих двухцепочечных ДНК и трансаминаз крови, чем у мышей с такой же моделью травмы, но не имеющих дефицита тучных клеток [16].

К механизмам развития полиорганной недостаточности при политравме относят окислительный стресс, патогенез которого взаимосвязан с системной воспалительной реакцией. Провоспалительные медиаторы активируют высвобождение нейтрофилами активных форм кислорода, что приводит к повреждению органов-мишеней. Так, в эксперименте у кроликов с множественной скелетной травмой, индуцированной остеотомией костей предплечья и голени со стабилизацией отломков спицевым аппаратом внешней фиксации, были выявлены признаки системной воспалительной реакции и оксидативного стресса с дисбалансом антиоксидантной системы глутатиона в сердце и легких через 7 дней после травмы [4].

Скелетные повреждения и черепно-мозговая травма. Сочетание ЧМТ с переломами костей конечностей и таза наиболее распространено в клинической практике и встречается в 70 % случаев политравмы [3]. Патофизиологические взаимовлияния данных повреждений сложны, к ним в настоящее время наблюдается повышенный интерес.

Шок и кровопотеря, вызванные скелетными повреждениями, у пострадавших с сочетанной черепно-мозговой травмой могут вызывать вторичное ишемическое повреждение головного мозга, а при поражении его ствола усугублять тяжелые нарушения кровообращения и дыхания [10]. Воспроизведение геморрагического шока у мышей с моделью «контролируемого коркового повреждения» головного мозга приводило к увеличению отека и объема повреждения мозга на 33,3 %, а также поведенческим расстройствам к 14 дню после травмы [28]. В другом исследовании моделирование у мышей перелома бедренной кости и геморрагического шока на фоне «контролируемого коркового повреждения» головного мозга не вызывало прогрессирования отека мозга, но увеличивало выраженность дегенеративных изменений корковых клеток и реактивного астроглиоза [42].

При сочетании переломов костей конечностей с шоком и ЧМТ развивается более выраженная системная воспалительная реакция и дисфункция внутренних органов. Так, моделирование перелома бедренной кости и геморрагического шока у мышей с «контролируемым корковым повреждением» головного мозга приводило к повышению уровня цитокинов (TNF- α , (C-C motif) ligand 2 – CCL2, IL-6) в сыворотке крови через 96 часов после травмы и значимо увеличивало летальность от полиорганной недостаточности [50].

В эксперименте установлено, что вследствие дисфункции гематоэнцефалического барьера каждый из активированных переломом кости факторов воспалительного ответа может модулировать воспалительную реакцию в поврежденном головном мозге и увеличивать тяжесть его поражения даже при отсутствии шока. У мышей с ЧМТ и закрытым переломом большеберцовой кости, в отличие от мышей с изолированной ЧМТ, отмечено нарушение поведенческих реакций через 30 дней после травмы, а при магнитно-резонансной томографии выявлены диффузные изменения в головном мозге. Эти эффекты произошли на фоне усугубления местной воспалительной реакции в мозговой ткани в виде значительного увеличения концентрации IL-1, маркера астроглиоза (glial fibrillary acidic protein (GFAP)), нейтрофилов, повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера и отека головного мозга [53]. Кроме того, у мышей с подобной моделью сочетанной травмы отмечен большой объем

повреждения коры головного мозга, более высокие уровни в крови цитокинов TNF- α , IL-1 β , IL-6 и HMGB1 через 2–4 суток после травмы, чем у мышей с изолированной ЧМТ [62].

Обнаружен цитотоксический эффект окислительного стресса на головной мозг, вызванный у кроликов воспроизведением множественной скелетной травмы, включавшей в себя закрытый оскольчатый перелом плечевой кости, вывих голени и закрытый оскольчатый перелом бедренной кости. Отмечено снижение уровня цинка в сыворотке крови и повышение его уровня в стволе мозга, а также снижение в стволе мозга уровня экспрессии субъединиц NR2A и NR2B рецептора N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDA), что свидетельствовало о дисбалансе в антиоксидантной системе. Повышение активности окислительного стресса приводило к повреждению и дегенерации нервных клеток ядер ствола мозга и являлось одним из механизмов летального исхода [57].

Скелетные повреждения и вторичное поражение легких. При политравме интактные легкие представляет собой наиболее уязвимую мишень для вторичного поражения с развитием легочных осложнений (РДСВ, пневмонии).

Механизмы, посредством которых скелетные повреждения вызывают поражение легких, связаны с шоком и системным воспалительным ответом. У мышей с изолированным переломом бедренной кости отмечено увеличение продукции альвеолярными макрофагами провоспалительного цитокина IL-6. Дополнительное воспроизведение геморрагического шока приводило к еще большему повышению продукции IL-6 и MCP-1, развитию интерстициального отека и нейтрофильной инфильтрации легких [43]. У крыс с моделью перелома обеих бедренных костей с геморрагическим шоком определено увеличение в легких концентрации провоспалительных цитокинов IL-17 и IL-6, вызывавших повышение активности миелопероксидазы и количества нейтрофилов в легочной ткани через 8 часов после травмы [18].

Исследованы патологические изменения в легких, вызываемые у крыс с множественной скелетной травмой, включавшей в себя раздавливание мышц бедра и голени, перелом малоберцовой кости обеих голени и инъекцию в оба бедра гомогенизированного компонента костей. На фоне системной воспалительной реакции с высоким уровнем IL-6 в плазме крови и оксидативного стресса в легких с высокой активностью НАДФН-оксидазы и миелопероксидазы выявлены признаки повышения легочно-капиллярной проницаемости и отека легких [60].

Сочетание скелетных повреждений с ЧМТ вызывает значимо более выраженную вторичную местную воспалительную реакцию в легких. Так, у крыс с моделью ЧМТ и переломом бедренной кости обнаружены ранние и более серьезные ультраструктурные повреждения в органеллах альвеолоцитов II типа [17] и высокий уровень цитокинов TNF- α и IL-6 в легочной ткани через 48 часов после травмы, чем в группах крыс с изолированными данными травмами [40]. В другом исследовании воспроизведение у мышей перелома бедренной кости и геморрагического шока на фоне «контролируемого коркового повреждения» головного мозга сопровождалось тенденцией к нарастанию показателей отека легких и их инфильтрации нейтрофилами, которые, однако, не достигали значимого увеличения [42].

Наибольшее влияние на развитие вторичного поражения легких все же оказывает травма груди. У мышей с двусторонним ушибом легких местная воспалительная реакция в легких, оцененная по уровню цитокинов в бронхоальвеолярном секрете, определялась преимущественно травмой груди и не усиливалась в группах животных с дополнительной ЧМТ или закрытым переломом бедренной кости с ушибом мягких тканей контралатерального сегмента [59].

В клинических исследованиях установлено, что кранио-скелетная травма и двусторонний перелом бедренных костей являются факторами риска развития пневмонии и легочной недостаточности [33], что связывают с гиподинамией и гиповентиляцией легких [8]. Но роль скелетных повреждений в развитии нозокомиальной пневмонии при тяжелой сочетанной травме, по-видимому, этим не ограничивается, что доказывают недавние экспериментальные исследования. У крыс воспроизведение модели перелома кости инъекцией в мягкие ткани гомогенизированного компонента костей и мышцы вызывало 5-кратное снижение способности легких очиститься от золотистого стафилококка, введенного в трахею. Кроме того, экспериментальный псевдоперелом кости вызывал 8-кратное уменьшение миграции нейтрофилов в легкие, индуцированную ушибом легкого или введением в трахею золотистого стафилококка. Подавление антимикробной функции легких связывают с высвобождением из поврежденной кости формильных пептидов митохондриальных молекулярных структур, ассоциированных с повреждениями (mtDAMPs) [38].

Факторы, влияющие на консолидацию переломов костей при политравме. При множественной травме наиболее часто происходит замедление сращения и несращение переломов костей,

но патогенетические механизмы, индуцирующие процессы нарушения консолидации, не уточнены. Наиболее уязвимыми являются ранние этапы репаративной регенерации кости, на которые могут оказывать влияние активность и состав популяции нейтрофилов и моноцитов в гематоме в зоне перелома [36]. Потенциальными маркерами замедленного сращения и несращения переломов костей может быть уровень экспрессии факторов роста. Так, у пациентов с множественными переломами по сравнению с пациентами с изолированными переломами в течение первых двух недель после травмы отмечена тенденция к увеличению сывороточных уровней колониестимулирующего фактора макрофагов (colony stimulating factor (M-CSF)) и трансформирующего фактора роста 1 (TGF-1), а также снижение уровня фактора роста эндотелия сосудов А (vascular endothelial growth factor А (VEGF-A)) [14].

В ряде экспериментальных исследований установлено отрицательное влияние травмы груди на консолидацию перелома кости в начальной фазе репарации. У крыс с двусторонним ушибом легких и открытым переломом бедренной кости, стабилизированным наружным фиксатором, травма груди индуцировала в ранние сроки системное посттравматическое воспаление, а в гематоме в зоне перелома выявлено повышение количества нейтрофилов и концентрации провоспалительного цитокина IL-6 на фоне значительного снижения количества макрофагов. В результате иммунного дисбаланса на 35 день после травмы у крыс с сочетанной травмой груди костная мозоль была значительно менее выражена, чем у крыс с изолированным переломом бедренной кости [51]. Однако в последующем исследовании на этой же модели травмы у мышей установлено, что снижение числа нейтрофилов крови введением анти-Ly-6G антител уменьшало воспалительную реакцию в легких, снижало количество нейтрофилов в гематоме в зоне перелома, но не вызвало какого-либо дополнительного существенного отрицательного влияния на регенерацию костной ткани. То есть нейтрофилы не играли решающей роли в механизме влияния торакальной травмы на нарушение консолидации переломов [36]. А вот вдыхание 100 % кислорода в первые 24 часа после травмы у мышей с вышеуказанной моделью политравмы ослабляло вызванные повреждением груди системные и местные воспалительные реакции, о чем свидетельствовало уменьшение уровня IL-6, IL-10 и MCP-1 в плазме крови, снижение в легких количества нейтрофилов и концентрации IL-1 β , IL-6, IL-10. В результате ускорились репаративные процессы в зоне сращения перелома бедренной кости, повышалась механическая прочность костной мозоли на 21 день после травмы [31].

В клинических и экспериментальных исследованиях установлен усиливающий эффект ЧМТ на консолидацию переломов длинных костей, заключающийся в ускорении образования и увеличения прочности костной мозоли независимо от тяжести ЧМТ [55, 64]. Такой же эффект обнаружен при переломах бедренной кости у пострадавших, имеющих повреждение спинного мозга [58]. Тем не менее связь между травмой центральной нервной системы и процессами консолидации переломов костей остается неясной. Влияние ЧМТ на усиление репарации кости пытаются связать с повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера и увеличением в крови уровня различных биологически активных веществ: CSF лептина, гормона роста (GH) и инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) [61], пептида, связанного с геном кальцитонина (calcitonin gene related peptide (CGRP)) [54], эпидермального фактора роста (epidermal growth factor (EGF)) и фактора роста нервов (nerve growth factor (NGF)) [65], арахидоновой кислоты [63], фактора стромальных клеток 1 (Stromal Cell-Derived Factor-1 (SDF-1)) и экспрессии его рецептора CXCR4 (C-X-C chemokine receptor type 4) [41].

Скелетные повреждения при политравме встречаются наиболее часто, в большинстве случаев являются высокоэнергетическими, множественными и сложными, с обширным повреждением мягких тканей и костей. Переломы длинных трубчатых костей и костей таза при сочетанной травме имеют значение для формирования феномена взаимного отягощения повреждений, заключающегося во взаимодействии патофизиологических процессов с утяжелением состояния пострадавшего, увеличением риска осложнений и летального исхода. Факторами отягощения со стороны тяжелых скелетных повреждений являются их шокогенность, увеличение кровопотери и вероятности развития эмболических, легочных и инфекционных осложнений.

Переломы костей и повреждения мягких тканей при политравме становятся важными патологическими очагами, модулирующими иммунный ответ и оказывающими существенное влияние на развитие и тяжесть системного воспалительного ответа, а также связанных с ним вторичных повреждений органов-мишеней и полиорганной недостаточности. Механизмы, посредством которых скелетные повреждения стимулируют местный и системный воспалительный ответ, сложны, они реализуются на молекулярном и клеточном уровне посредством регуляции активности и состава популяции эффекторных иммунных клеток, продуцирующих медиаторы воспаления.

Сочетание черепно-мозговой травмы со скелетной травмой приводит к более выраженной системной воспалительной реакции и вторичному поражению головного мозга и легких, повышает частоту легочных инфекционных осложнений и полиорганной недостаточности.

Иммунные реакции, вызванные повреждениями легких, подавляют процессы консолидации переломов костей. Черепно-мозговая травма и повреждение спинного мозга, напротив, стимулируют репарацию костей.

Патофизиологическую роль скелетных повреждений необходимо учитывать при прогнозировании и профилактике осложнений, разработке патогенетических методов терапии и оптимизации тактики хирургического лечения политравмы.

Список литературы

1. Агаджанян, В. В. Госпитальная летальность при политравме и основные направления ее снижения / В. В. Агаджанян, С. А. Кравцов, А. В. Шаталин, Т. В. Левченко // Политравма. – 2015. – № 1. – С. 6–15.
2. Бондаренко, А. В. Особенности лечения повреждений таза при политравме / А. В. Бондаренко, И. В. Круглыхин, И. А. Плотников, А. Н. Войтенко, О. А. Жмурков // Политравма. – 2014. – № 3. – С. 46–62.
3. Бондаренко, А. В. Состав, структура повреждений, летальность и особенности оказания помощи у пострадавших на этапах лечения политравмы / А. В. Бондаренко, О. А. Герасимова, В. В. Лукьянов, В. В. Тимофеев, И. В. Круглыхин // Политравма. – 2014. – № 1. – С. 15–28.
4. Бочаров, С. Н. Состояние системы глутатиона внутренних органов в условиях множественной скелетной травмы в эксперименте / С. Н. Бочаров, В. И. Кулинский, М. Л. Лебедь, М. Г. Кирпиченко, В. В. Гуманенко, В. И. Бахтаирова, О. А. Булавинцева, И. Э. Егорова, Л. С. Колесниченко, З. А. Леонова, А. И. Сулова, М. В. Ясько, С. А. Лепехова, Л. В. Родионова, И. Н. Кинаш // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10-1. – С. 32–36.
5. Гридасова, Е. И. Инфузионно-трансфузионная терапия в лечении эндотоксемического синдрома у больных с тяжелой травмой таза / Е. И. Гридасова // Травма. – 2013. – Т. 14, № 5. – С. 47–50.
6. Климовицкий, В. Г. Влияние мягкотканного компонента повреждения на показатели иммунитета пострадавших с травмой таза / В. Г. Климовицкий, Д. В. Пастернак, В. Ю. Черныш, Л. И. Донченко, А. В. Степура, Н. Н. Шпаченко // Український морфологічний альманах. – 2010. – Т. 8, № 2. – С. 87–90.
7. Панков, И. О. Анализ причин летальных исходов пострадавших с тяжелой скелетной политравмой / И. О. Панков // Практическая медицина. – 2015. – Т. 1, № 4. – С. 157–160.
8. Полторацкий, В. Г. Особенности травматизма при сочетанной черепно-мозговой травме / В. Г. Полторацкий // ScienceRise. – 2015. – Т. 3, № 4. – С. 57–60.
9. Соколов, В. А. Множественные и сочетанные травмы / В. А. Соколов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 512 с.
10. Фирсов, С. А. Клиническая характеристика и организация медицинской помощи при сочетанной черепно-мозговой и скелетной травме / С. А. Фирсов, В. А. Прохоренко // Мир науки, культуры, образования. – 2011. – № 6. – С. 334–337.
11. Alberdi, F. Epidemiological profile of late mortality in severe polytraumas / F. Alberdi, F. Azaldegui, M. Zabarte, I. García, L. Atutxa, J. Santacana, I. Elósegui, N. González, M. Iriarte, M. Pascal, E. Salas, E. Cabarcos // Med. Intensiva. – 2013. – Vol. 37, № 6. – P. 383–390.
12. Ali, S. R. Evaluation of the relationship between pelvic fracture and abdominal compartment syndrome in traumatic patients / S. R. Ali, H. Mohammad, S. Sara // J. Emerg. Trauma Shock. – 2013. – Vol. 6, № 3. – P. 176–179.
13. Banerjee, M. Epidemiology of extremity injuries in multiple trauma patients / M. Banerjee, B. Bouillon, S. Shafizadeh, T. Paffrath, R. Lefering, A. Wafaisade // Injury. – 2013. – Vol. 44, № 8. – P. 1015–1021.
14. Binder, H. The difference between growth factor expression after single and multiple fractures : preliminary results in human fracture healing / H. Binder, S. Eipeldauer, M. Gregori, L. Höchtl-Lee, A. Thomas, T. M. Tiefenboeck, S. Hajdu, K. Sarahrudi // Dis. Markers. – 2015. – Vol. 2015. – Article ID 203136. doi: 10.1155/2015/203136.
15. Burkhardt, M. Complex pelvic traumas: data linkage of the German pelvic injury register and the trauma register DGU® / M. Burkhardt, U. Nienaber, J. Krause, A. Pizanis, P. Moersdorf, U. Culemann, E. Aghayev, T. Paffrath, T. Pohlemann, J. H. Holstein; Beckenregister DGU; TraumaRegister DGU® // Unfallchirurg. – 2015. – Vol. 118, № 11. – P. 957–962.
16. Cai, C. Mast cells play a critical role in the systemic inflammatory response and end-organ injury resulting from trauma / C. Cai, Z. Cao, P. A. Loughran, S. Kim, S. Darwiche, S. Korff, T. R. Billiar // J. Am. Coll. Surg. – 2011. – Vol. 213, № 5. – P. 604–615.
17. Chen, X. Ultrastructural lung pathology following brain injury combined with femur shaft fracture in a rat model / X. Chen, Y. Song, Z. Liu, J. Zhang, T. Sun // J. Trauma Acute Care Surg. – 2015. – Vol. 78, № 3. – P. 558–564.
18. Dai, H. Treatment with a neutralising anti-rat interleukin-17 antibody after multiple-trauma reduces lung inflammation / H. Dai, L. Xu, Y. Tang, Z. Liu, T. Sun // Injury. – 2015. – Vol. 46, № 8. – P. 1465–1470.
19. Davis, J. M. Factors associated with mortality in combat-related pelvic fractures / J. M. Davis, D. J. Stinner, J. R. Bailey, J. K. Aden, J. R. Hsu // J. Am. Acad. Orthop. Surg. – 2012. – Vol. 20 (Suppl. 1). – P. 7–12.

20. Di Saverio, S. Changes in the outcomes of severe trauma patients from 15-year experience in a Western European trauma ICU of Emilia Romagna region (1996–2010). A population cross-sectional survey study / S. Di Saverio, G. Gambale, F. Coccolini, F. Catena, E. Giorgini, L. Ansaloni, N. Amadori, C. Coniglio, A. Giugni, A. Biscardi, S. Magnone, F. Filicori, P. Cavallo, S. Villani, F. Cinquantini, M. Annicchiarico, G. Gordini, G. Tugnoli // *Langenbecks Arch. Surg.* – 2014. – Vol. 399, № 1. – P. 109–126.
21. Easton, R. Peri-operative changes in serum immune markers after trauma : a systematic review / R. Easton, Z. J. Balogh // *Injury.* – 2014. – Vol. 45, № 6. – P. 934–941.
22. Frantz, T. L. Tissue damage volume predicts organ dysfunction and inflammation after injury / T. L. Frantz, S. D. Steenburg, G. E. Gaski, B. L. Zarzaur, T. M. Bell, T. McCarroll, T. O. McKinley // *J. Surg. Res.* – 2016. – Vol. 202, № 1. – P. 188–195.
23. Fröhlich, M. Epidemiology and risk factors of multiple-organ failure after multiple trauma : an analysis of 31,154 patients from the Trauma Register DGU / M. Fröhlich, R. Lefering, C. Probst, T. Paffrath, M. M. Schneider, M. Maegele, S. G. Sakka, B. Bouillon, A. Wafaisade // *J. Trauma Acute Care Surg.* – 2014. – Vol. 76, № 4. – P. 921–928.
24. Gabbe, B. J. Predictors of mortality following severe pelvic ring fracture : results of a population-based study / B. J. Gabbe, R. de Steiger, M. Esser, A. Bucknill, M. K. Russ, P. A. Cameron // *Injury.* – 2011. – Vol. 42, № 10. – P. 985–991.
25. Gill, R. Systemic inflammation and liver injury following hemorrhagic shock and peripheral tissue trauma involve functional TLR9 signaling on bone marrow-derived cells and parenchymal cells / R. Gill, X. Ruan, C. L. Menzel, S. Namkoong, P. Loughran, D. J. Hackam, T. R. Billiar // *Shock.* – 2011. – Vol. 35, № 2. – P. 164–170.
26. Godzik, J. Multiple lower-extremity and pelvic fractures increase pulmonary embolus risk / J. Godzik, C. M. McAndrew, S. Morshed, U. Kandemir, M. P. Kelly // *Orthopedics.* – 2014. – Vol. 37, № 6. – P. 517–524.
27. González Balverde, M. Prognostic value of the lethal triad among patients with multiple trauma / M. González Balverde, E. J. Ramírez Lizardo, E. G. Cardona Muñoz, S. E. Totsuka Sutto, L. García Benavides // *Rev. Med. Chil.* – 2013. – Vol. 141, № 11. – P. 1420–1426.
28. Hemerka, J. N. Severe brief pressure-controlled hemorrhagic shock after traumatic brain injury exacerbates functional deficits and long-term neuropathological damage in mice / J. N. Hemerka, X. Wu, C. E. Dixon, R. H. Garman, J. L. Exo, D. K. Shellington, B. Blasiolo, V. A. Vagni, K. Janesko-Feldman, M. Xu, S. R. Wisniewski, H. Bayir, L. W. Jenkins, R. S. Clark, S. A. Tisherman, P. M. Kochanek // *J. Neurotrauma.* – 2012. – Vol. 29, № 12. – P. 2192–2208.
29. Holstein, J. H. What are predictors of mortality in patients with pelvic fractures? / J. H. Holstein, U. Culemann, T. Pohlemann // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2012. – Vol. 470, № 8. – P. 2090–2097.
30. Horst, K. Local inflammation in fracture hematoma : results from a combined trauma model in pigs / K. Horst, D. Eschbach, R. Pfeifer, S. Hübenthal, M. Sassen, T. Steinfeldt, H. Wulf, S. Ruchholtz, H. C. Pape, F. Hildebrand // *Mediators Inflamm.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 126060. doi: 10.1155/2015/126060.
31. Kemmler, J. Exposure to 100 % oxygen abolishes the impairment of fracture healing after thoracic trauma / J. Kemmler, R. Bindl, O. McCook, F. Wagner, M. Gröger, K. Wagner, A. Scheuerle, P. Radermacher, A. Ignatius // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 7. – e0131194. doi: 10.1371/journal.pone.0131194.
32. Kleber, C. Temporal profile of inflammatory response to fracture and hemorrhagic shock : proposal of a novel long-term survival murine multiple trauma model / C. Kleber, C. A. Becker, T. Malysch, J. M. Reinhold, S. Tsitsilonis, G. N. Duda, K. Schmidt-Bleek, K. D. Schaser // *J. Orthop. Res.* – 2015. – Vol. 33, № 7. – P. 965–970.
33. Kobbe, P. Increased morbidity and mortality after bilateral femoral shaft fractures : myth or reality in the era of damage control? / P. Kobbe, F. Micansky, P. Lichte, R. M. Sellei, R. Pfeifer, D. Dombroski, R. Lefering, H. C. Pape // *Injury.* – 2013. – Vol. 44, № 2. – P. 221–225.
34. Kobbe, P. The role of fracture-associated soft tissue injury in the induction of systemic inflammation and remote organ dysfunction after bilateral femur fracture / P. Kobbe, Y. Vodovotz, D. J. Kaczorowski, T. R. Billiar, H. C. Pape // *J. Orthop. Trauma.* – 2008. – Vol. 22, № 6. – P. 385–390.
35. Korff, S. Eritoran attenuates tissue damage and inflammation in hemorrhagic shock/trauma / S. Korff, P. Loughran, C. Cai, Y. S. Lee, M. Scott, T. R. Billiar // *J. Surg. Res.* – 2013. – Vol. 184, № 2. – P. 17–25.
36. Kovtun, A. The crucial role of neutrophil granulocytes in bone fracture healing / A. Kovtun, S. Bergdolt, R. Wiegner, P. Radermacher, M. Huber-Lang, A. Ignatius // *Eur. Cell. Mater.* – 2016. – Vol. 32. – P. 152–162.
37. Kwon, H. M. Abdominal solid organ injury in trauma patients with pelvic bone fractures / H. M. Kwon, S. H. Kim, J. S. Hong, W. J. Choi, R. Ahn, E. S. Hong // *Ulus. Travma Acil Cerrahi Derg.* – 2014. – Vol. 20, № 2. – P. 113–119.
38. Li, H. Mitochondrial damage-associated molecular patterns from fractures suppress pulmonary immune responses via formyl peptide receptors 1 and 2 / H. Li, K. Itagaki, N. Sandler, D. Gallo, A. Galenkamp, E. Kaczmarek, D. H. Livingston, Y. Zeng, Y. T. Lee, I. T. Tang, B. Isal, L. Otterbein, C. J. Hauser // *J. Trauma Acute Care Surg.* – 2015. – Vol. 78, № 2. – P. 272–281.
39. Lichte, P. Post-traumatic thrombo-embolic complications in polytrauma patients / P. Lichte, P. Kobbe, K. Almahmoud, R. Pfeifer, H. Andruszkow, F. Hildebrand, R. Lefering, H. C. Pape // *Int. Orthop.* – 2015. – Vol. 39, № 5. – P. 947–954.

40. Liu, J. Protective effects of 3-methyladenine on acute lung injury caused by multiple trauma in rats / J. Liu, G. Hao, L. Yi, T. S. Sun // *Zhongguo Gu Shang*. – 2015. – Vol. 28, № 4. – P. 350–353.
41. Liu, X. SDF-1 promotes endochondral bone repair during fracture healing at the traumatic brain injury condition / X. Liu, C. Zhou, Y. Li, Y. Ji, G. Xu, X. Wang, J. Yan // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 1. – P. 54077. doi: 10.1371/journal.pone.0054077.
42. Mirzayan, M. J. Histopathological features of the brain, liver, kidney and spleen following an innovative polytrauma model of the mouse / M. J. Mirzayan, C. Probst, M. Samii, C. Krettek, A. Gharabaghi, H. C. Pape, M. van Griensven, A. Samii // *Exp. Toxicol. Pathol.* – 2012. – Vol. 64, № 3. – P. 133–139.
43. Mommsen, P. Productive capacity of alveolar macrophages and pulmonary organ damage after femoral fracture and hemorrhage in IL-6 knockout mice / P. Mommsen, T. Barkhausen, M. Frink, C. Zeckey, C. Probst, C. Krettek, F. Hildebrand // *Cytokine*. – 2011. – Vol. 53, № 1. – P. 60–65.
44. Morley, J. R. Stimulation of the local femoral inflammatory response to fracture and intramedullary reaming: a preliminary study of the source of the second hit phenomenon / J. R. Morley, R. M. Smith, H. C. Pape, D. A. MacDonald, L. K. Trejosiewicz, P. V. Giannoudis // *J. Bone Joint Surg. Br.* – 2008. – Vol. 90, № 3. – P. 393–399.
45. Nahm, N. J. The impact of major operative fractures in blunt abdominal injury / N. J. Nahm, J. J. Como, H. A. Vallier // *J. Trauma Acute Care Surg.* – 2013. – Vol. 74, № 5. – P. 1307–1314.
46. Nicola, R. Early total care versus damage control: current concepts in the orthopedic care of polytrauma patients / R. Nicola // *ISRN Orthop.* – 2013. – 329452. – doi: 10.1155/2013/329452.
47. Pfeifer, R. Cumulative effects of bone and soft tissue injury on systemic inflammation: a pilot study / R. Pfeifer, S. Darwiche, L. Kohut, T. R. Billiar, H. C. Pape // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2013. – Vol. 471, № 9. – P. 2815–2821.
48. Pfeifer, R. Role of hemorrhage in the induction of systemic inflammation and remote organ damage: analysis of combined pseudo-fracture and hemorrhagic shock / R. Pfeifer, P. Kobbe, S. S. Darwiche, T. R. Billiar, H. C. Pape // *J. Orthop. Res.* – 2011. – Vol. 29, № 2. – P. 270–274.
49. Pfeifer, R. Diagnostics and treatment strategies for multiple trauma patients / R. Pfeifer, H. C. Pape // *Chirurg*. – 2016. – Vol. 87, № 2. – P. 165–175.
50. Probst, C. Systemic inflammatory effects of traumatic brain injury, femur fracture, and shock: an experimental murine polytrauma model / C. Probst, M. J. Mirzayan, P. Mommsen, C. Zeckey, T. Tegeder, L. Geerken, M. Maegele, A. Samii, M. van Griensven // *Mediators Inflamm.* – 2012. – 136020. – doi: 10.1155/2012/136020.
51. Recknagel, S. Systemic inflammation induced by a thoracic trauma alters the cellular composition of the early fracture callus / S. Recknagel, R. Bindl, C. Brochhausen, M. Göckelmann, T. Wehner, P. Schoengraf, M. Huber-Lang, L. Claes, A. Ignatius // *J. Trauma Acute Care Surg.* – 2013. – Vol. 74, № 2. – P. 531–537.
52. Sapan, H. B. Pattern of cytokine (IL-6 and IL-10) level as inflammation and anti-inflammation mediator of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in polytrauma / H. B. Sapan, I. Paturusi, I. Jusuf, I. Patellongi, M. N. Massi, A. D. Puspongoro, S. K. Arief, I. Labeda, A. A. Islam, L. Rendy, M. Hatta // *Int. J. Burns Trauma*. – 2016. – Vol. 6, № 2. – P. 37–43.
53. Shultz, S. R. Tibial fracture exacerbates traumatic brain injury outcomes and neuroinflammation in a novel mouse model of multitrauma / S. R. Shultz, M. Sun, D. K. Wright, R. D. Brady, S. Liu, S. Beynon, S. F. Schmidt, A. H. Kaye, J. A. Hamilton, T. J. O'Brien, B. L. Grills, S. J. McDonald // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2015. – Vol. 35, № 8. – P. 1339–1347.
54. Song, Y. Increased levels of calcitonin gene-related peptide in serum accelerate fracture healing following traumatic brain injury / Y. Song, L. Bi, Z. Zhang, Z. Huang, W. Hou, X. Lu, P. Sun, Y. Han // *Mol. Med. Rep.* – 2012. – Vol. 5, № 2. – P. 432–438.
55. Tsitsilonis, S. The effect of traumatic brain injury on bone healing: an experimental study in a novel in vivo animal model / S. Tsitsilonis, R. Seemann, M. Misch, F. Wichlas, N. P. Haas, K. Schmidt-Bleek, C. Kleber, K. D. Schaser // *Injury*. – 2015. – Vol. 46, № 4. – P. 661–665.
56. Volpin, G. Cytokine levels (IL-4, IL-6, IL-8 and TGFβ) as potential biomarkers of systemic inflammatory response in trauma patients / G. Volpin, M. Cohen, M. Assaf, T. Meir, R. Katz, S. Pollack // *Int. Orthop.* – 2014. – Vol. 38, № 6. – P. 1303–1309.
57. Wang, G. Altered levels of zinc and N-methyl-D-aspartic acid receptor underlying multiple organ dysfunctions after severe trauma / G. Wang, X. Yu, D. Wang, X. Xu, G. Chen, X. Jiang // *Med. Sci. Monit.* – 2015. – Vol. 21. – P. 2613–2620.
58. Wang, L. The effects of spinal cord injury on bone healing in patients with femoral fractures / L. Wang, X. Yao, L. Xiao, X. Tang, H. Ding, H. Zhang, J. Yuan // *J. Spinal Cord Med.* – 2014. – Vol. 37, № 4. – P. 414–419.
59. Weckbach, S. Inflammatory and apoptotic alterations in serum and injured tissue after experimental polytrauma in mice: distinct early response compared with single trauma or «double-hit» injury / S. Weckbach, C. Hohmann, S. Braumueller, S. Denk, B. Klohs, P. F. Stahel, F. Gebhard, M. S. Huber-Lang, M. Perl // *J. Trauma Acute Care Surg.* – 2013. – Vol. 74, № 2. – P. 489–498.
60. Xiang, L. Inhibition of NADPH oxidase prevents acute lung injury in obese rats following severe trauma / L. Xiang, S. Lu, P. N. Mittweide, J. S. Clemmer, R. L. Hester // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2014. – Vol. 306, № 5. – P. 684–689.

61. Yan, H. Leptin's effect on accelerated fracture healing after traumatic brain injury / H. Yan, H.W. Zhang, P. Fu, B. L. Liu, W. Z. Jin, S. B. Duan, J. Xue, K. Liu, Z. M. Sun, X. W. Zeng // *Neurol. Res.* – 2013. – Vol. 35, № 5. – P. 537–544.
62. Yang, L. Bone fracture enhances trauma brain injury / L. Yang, Y. Guo, D. Wen, L. Yang, Y. Chen, G. Zhang, Z. Fan // *Scand. J. Immunol.* – 2016. – Vol. 83, № 1. – P. 26–32.
63. Yang, S. Arachidonic acid : a bridge between traumatic brain injury and fracture healing / S. Yang, Y. Ma, Y. Liu, H. Que, C. Zhu, S. Liu // *J. Neurotrauma.* – 2012. – Vol. 29, № 17. – P. 2696–2705.
64. Yang, T. Y. The effects of an injury to the brain on bone healing and callus formation in young adults with fractures of the femoral shaft / T. Y. Yang, T. C. Wang, Y. H. Tsai, K. C. Huang // *J. Bone Joint. Surg. Br.* – 2012. – Vol. 94, № 2. – P. 227–230.
65. Zhuang, Y. F. Serum EGF and NGF levels of patients with brain injury and limb fracture / Y. F. Zhuang, J. Li // *Asian Pac. J. Trop. Med.* – 2013. – Vol. 6, № 5. – P. 383–386.

References

1. Agadzhanyan V. V., Kravtsov S. A., Shatalin A. V., Levchenko T. V. *Gospital'naya letal'nost' pri politravme i osnovnye napravleniya ee snizheniya [Hospital mortality in polytrauma and main directions for its decrease]. Politravma [Polytrauma], 2015, no. 1, pp. 6–15.*
2. Bondarenko A. V., Kruglykhin I. V., Plotnikov I. A., Voytenko N. A., Zhmurkov O. A. *Osobennosti lecheniya povrezhdeniy taza pri politravme [Features of treatment of pelvic injuries in polytrauma]. Politravma [Polytrauma], 2014, no. 3, pp. 46–62.*
3. Bondarenko A. V., Gerasimova O. A., Lukyanov V. V., Timofeev V. V., Kruglykhin I. V. *Sostav, struktura povrezhdeniy, letal'nost' i osobennosti okazaniya pomoshchi u postradavshikh na etapakh lecheniya politravmy [Composition, structure of damage, mortality and features of aid patients during the treatment of polytrauma]. Politravma [Polytrauma], 2014, no. 1, pp. 15–28.*
4. Bocharov S. N., Kulinskiy V. I., Lebed' M. L., Kirpichenko M. G., Gumanenko V. V., Bakhtairova V. I., Bulavintseva O. A., Yegorova I. E., Kolesnichenko L. S., Leonova Z. A., Suslova A. I., Yas'ko M. V., Lepekhova S. A., Rodionova L. V., Kinash I. N. *Sostoyanie sistemy glutationa vnutrennikh organov v usloviyakh mnozhestvennoy skeletnoy travmy v eksperimente [Glutathione system of internal organs in the presence of multiple skeletal trauma in experiment]. Fundamental'nye issledovaniya [Fundamental Research], 2014, no. 10–1, pp. 32–36.*
5. Gridasova E. I. *Infuzionno–transfuzionnaya terapiya v lechenii endotoksemicheskogo sindroma u bol'nykh s tyazhelyoy travmoy taza [Infusion–transfusion therapy in treatment of endotoxemic syndrome in patients with severe pelvic injury]. Travma [Trauma], 2013, vol. 14, no. 5, pp. 47–50.*
6. Klimovitsky C. O., Pasternak D. V., Chernysh V. Yu., Donchenko L. I., Stepura A. V., Shpachenko N. N. *Vliyanie myagkotkannogo komponenta povrezhdeniya na pokazateli immuniteta postradavshikh s travmoy taza [Influence of soft tissue damage component on indicators of immunity of victims with trauma of pelvis]. Ukrains'kiy morfologichniy al'manakh [Ukrainian Morphological Almanac], 2010, vol. 8, no. 2, pp. 87–90.*
7. Pankov I. O. *Analiz prichin letal'nykh iskhodov postradavshikh s tyazhelyoy skeletnoy politravmoy. [Analysis of the causes of deaths of patients with severe skeletal polytrauma]. Prakticheskaya meditsina [Practical Medicine], 2015, vol. 1, no. 4, pp. 157–160.*
8. Poltoratskiy V. G. *Osobennosti travmatizma pri sochetannoy cherepno–mozgovoy travme [Features of a combined brain injury]. ScienceRise, 2015, vol. 3, no. 4, pp. 57–60.*
9. Sokolov V. A. *Mnozhestvennye i sochetannye travmy. [Multiple and concomitant injuries]. Moscow, GEOTAR-Media, 2006, 512 p.*
10. Firsov S. A., Prokhorenko V. A. *Klinicheskaya kharakteristika i organizatsiya meditsinskoy pomoshchi pri sochetannoy cherepno–mozgovoy i skeletnoy travme [Clinical characteristics and organization of care when combined craniocerebral and skeletal trauma]. Mir nauki, kultury, obrazovaniya [The World of Science, Culture and Education], 2011, no. 6, pp. 334–337.*
11. Alberdi F., Azaldegui F., Zabarte M., García I., Atutxa L., Santacana J., Elósegui I., González N., Iriarte M., Pascal M., Salas E., Cabarcos E. *Epidemiological profile of late mortality in severe polytraumas. Med. Intensiva, 2013, vol. 37, no. 6, pp. 383–390.*
12. Ali S. R., Mohammad H., Sara S. *Evaluation of the relationship between pelvic fracture and abdominal compartment syndrome in traumatic patients. J. Emerg. Trauma Shock, 2013, vol. 6, no. 3, pp. 176–179.*
13. Banerjee M., Bouillon B., Shafizadeh S., Paffrath T., Lefering R., Wafaisade A. *Epidemiology of extremity injuries in multiple trauma patients. Injury, 2013, vol. 44, no. 8, pp. 1015–1021.*
14. Binder H., Eipeldauer S., Gregori M., Höchtl–Lee L., Thomas A., Tiefenboeck T. M., Hajdu S., Sarahrudi K. *The difference between growth factor expression after single and multiple fractures: preliminary results in human fracture healing. Dis. Markers, 2015, vol. 2015, Article ID 203136. doi: 10.1155/2015/203136.*
15. Burkhardt M., Nienaber U., Krause J., Pizanis A., Moersdorf P., Culemann U., Aghayev E., Paffrath T., Pohlemann T., Holstein J. H.; *Beckenregister DGU; Trauma Register DGU®. Complex pelvic traumas: data linkage of the German pelvic injury register and the trauma register DGU®. Unfallchirurg, 2015, vol. 118, no. 11, pp. 957–962.*

16. Cai C., Cao Z., Loughran P. A., Kim S., Darwiche S., Korff S., Billiar T. R. Mast cells play a critical role in the systemic inflammatory response and end-organ injury resulting from trauma. *J. Am. Coll. Surg.*, 2011, vol. 213, no. 5, pp. 604–615.
17. Chen X., Song Y., Liu Z., Zhang J., Sun T. Ultrastructural lung pathology following brain injury combined with femur shaft fracture in a rat model. *J. Trauma Acute Care Surg.*, 2015, vol. 78, no. 3, pp. 558–564.
18. Dai H., Xu L., Tang Y., Liu Z., Sun T. Treatment with a neutralising anti-rat interleukin-17 antibody after multiple-trauma reduces lung inflammation. *Injury*, 2015, vol. 46, no. 8, pp. 1465–1470.
19. Davis J. M., Stinner D. J., Bailey J. R., Aden J. K., Hsu J. R. Factors associated with mortality in combat-related pelvic fractures. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.*, 2012, vol. 20 (Suppl. 1), pp. 7–12.
20. Di Saverio S., Gambale G., Coccolini F., Catena F., Giorgini E., Ansaloni L., Amadori N., Coniglio C., Giugni A., Biscardi A., Magnone S., Filicori F., Cavallo P., Villani S., Cinquantini F., Annicchiarico M., Gordini G., Tugnoli G. Changes in the outcomes of severe trauma patients from 15-year experience in a Western European trauma ICU of Emilia Romagna region (1996–2010). A population cross-sectional survey study. *Langenbecks Arch. Surg.*, 2014, vol. 399, no. 1, pp. 109–126.
21. Easton R., Balogh Z. J. Peri-operative changes in serum immune markers after trauma: a systematic review. *Injury*, 2014, vol. 45, no. 6, pp. 934–941.
22. Frantz T. L., Steenburg S. D., Gaski G. E., Zarzaur B. L., Bell T. M., McCarroll T., McKinley T. O. Tissue damage volume predicts organ dysfunction and inflammation after injury. *J. Surg. Res.*, 2016, vol. 202, no. 1, pp. 188–195.
23. Fröhlich M., Lefering R., Probst C., Paffrath T., Schneider M. M., Maegele M., Sakka S.G., Bouillon B., Wafaisade A. Epidemiology and risk factors of multiple-organ failure after multiple trauma: an analysis of 31,154 patients from the Trauma Register DGU. *J. Trauma Acute Care Surg.*, 2014, vol. 76, no. 4, pp. 921–928.
24. Gabbe B. J., de Steiger R., Esser M., Bucknill A., Russ M. K., Cameron P. A. Predictors of mortality following severe pelvic ring fracture: results of a population-based study. *Injury*, 2011, vol. 42, no. 10, pp. 985–991.
25. Gill R., Ruan X., Menzel C. L., Namkoong S., Loughran P., Hackam D. J., Billiar T. R. Systemic inflammation and liver injury following hemorrhagic shock and peripheral tissue trauma involve functional TLR9 signaling on bone marrow-derived cells and parenchymal cells. *Shock*, 2011, vol. 35, no. 2, pp. 164–170.
26. Godzik J., McAndrew C. M., Morshed S., Kandemir U., Kelly M. P. Multiple lower-extremity and pelvic fractures increase pulmonary embolus risk. *Orthopedics*, 2014, vol. 37, no. 6, pp. 517–524.
27. González Balverde M., Ramírez Lizardo E. J., Cardona Muñoz E. G., Totsuka Sutto S. E., García Benavides L. Prognostic value of the lethal triad among patients with multiple trauma. *Rev. Med. Chil.*, 2013, vol. 141, no. 11, pp. 1420–1426.
28. Hemerka J. N., Wu X., Dixon C. E., Garman R. H., Exo J. L., Shellington D. K., Blasiolo B., Vagni V. A., Janesko-Feldman K., Xu M., Wisniewski S. R., Bayir H., Jenkins L. W., Clark R. S., Tisherman S. A., Kochanek P. M. Severe brief pressure-controlled hemorrhagic shock after traumatic brain injury exacerbates functional deficits and long-term neuropathological damage in mice. *J. Neurotrauma*, 2012, vol. 29, no. 12, pp. 2192–2208.
29. Holstein J. H., Culemann U., Pohlemann T. What are predictors of mortality in patients with pelvic fractures? *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 2012, vol. 470, no. 8, pp. 2090–2097.
30. Horst K., Eschbach D., Pfeifer R., Hübenthal S., Sassen M, Steinfeldt T., Wulf H., Ruchholtz S., Pape H. C., Hildebrand F. Local inflammation in fracture hematoma: results from a combined trauma model in pigs. *Mediators Inflamm.*, 2015, vol. 2015, 126060. doi: 10.1155/2015/126060.
31. Kemmler J., Bindl R., McCook O., Wagner F., Gröger M., Wagner K., Scheuerle A., Radermacher P., Ignatius A. Exposure to 100 % oxygen abolishes the impairment of fracture healing after thoracic trauma. *PLoS One*, 2015, vol. 10, no. 7, e0131194. doi: 10.1371/journal.pone.0131194.
32. Kleber C., Becker C.A., Malysch T., Reinhold J.M., Tsitsilonis S., Duda G.N., Schmidt-Bleek K., Schaser K.D. Temporal profile of inflammatory response to fracture and hemorrhagic shock: proposal of a novel long-term survival murine multiple trauma model. *J Orthop. Res.*, 2015, vol. 33, no. 7, pp. 965–970.
33. Kobbe P., Micansky F., Lichte P., Sellei R. M., Pfeifer R., Dombroski D., Lefering R., Pape H. C. Increased morbidity and mortality after bilateral femoral shaft fractures: myth or reality in the era of damage control? *Injury*, 2013, vol. 44, no. 2, pp. 221–225.
34. Kobbe P., Vodovotz Y., Kaczorowski D. J., Billiar T. R., Pape H. C. The role of fracture-associated soft tissue injury in the induction of systemic inflammation and remote organ dysfunction after bilateral femur fracture. *J. Orthop. Trauma*, 2008, vol. 22, no. 6, pp. 385–390.
35. Korff S., Loughran P., Cai C., Lee Y. S., Scott M., Billiar T.R. Eritoran attenuates tissue damage and inflammation in hemorrhagic shock/trauma. *J. Surg. Res.*, 2013, vol. 184, no 2, pp. 17–25.
36. Kovtun A., Bergdolt S., Wiegner R., Radermacher P., Huber-Lang M., Ignatius A. The crucial role of neutrophil granulocytes in bone fracture healing. *Eur. Cell. Mater.*, 2016, vol. 32, pp. 152–162.
37. Kwon H. M., Kim S. H., Hong J. S., Choi W. J., Ahn R., Hong E. S. Abdominal solid organ injury in trauma patients with pelvic bone fractures. *Ulus. Travma Acil Cerrahi Derg.*, 2014, vol. 20, no. 2, pp. 113–119.

38. Li H., Itagaki K., Sandler N., Gallo D., Galenkamp A., Kaczmarek E., Livingston D. H., Zeng Y., Lee Y. T., Tang I. T., Isal B., Otterbein L., Hauser C. J. Mitochondrial damage-associated molecular patterns from fractures suppress pulmonary immune responses via formyl peptide receptors 1 and 2. *J. Trauma Acute Care Surg.*, 2015, vol. 78, no. 2, pp. 272–281.
39. Lichte P., Kobbe P., Almahmoud K., Pfeifer R., Andruszkow H., Hildebrand F., Lefering R., Pape H. C. Post-traumatic thrombo-embolic complications in polytrauma patients. *Int. Orthop.*, 2015, vol. 39, no. 5, pp. 947–954.
40. Liu J., Hao G., Yi L., Sun T. S. Protective effects of 3-methyladenine on acute lung injury caused by multiple trauma in rats. *Zhongguo Gu Shang*, 2015, vol. 28, no. 4, pp. 350–353.
41. Liu X., Zhou C., Li Y., Ji Y., Xu G., Wang X., Yan J. SDF-1 promotes endochondral bone repair during fracture healing at the traumatic brain injury condition. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 1, pp. 54077. doi: 10.1371/journal.pone.0054077.
42. Mirzayan M. J., Probst C., Samii M., Krettek C., Gharabaghi A., Pape H. C., van Griensven M., Samii A. Histopathological features of the brain, liver, kidney and spleen following an innovative polytrauma model of the mouse. *Exp. Toxicol. Pathol.*, 2012, vol. 64, no. 3, pp. 133–139.
43. Mommsen P., Barkhausen T., Frink M., Zeckey C., Probst C., Krettek C., Hildebrand F. Productive capacity of alveolar macrophages and pulmonary organ damage after femoral fracture and hemorrhage in IL-6 knockout mice. *Cytokine*, 2011, vol. 53, no. 1, pp. 60–65.
44. Morley J. R., Smith R. M., Pape H. C., MacDonald D. A., Trejdosiewicz L. K., Giannoudis P. V. Stimulation of the local femoral inflammatory response to fracture and intramedullary reaming: a preliminary study of the source of the second hit phenomenon. *J. Bone Joint Surg Br.*, 2008, vol. 90, no. 3, pp. 393–399.
45. Nahm N. J., Como J. J., Vallier H. A. The impact of major operative fractures in blunt abdominal injury. *J. Trauma Acute Care Surg.*, 2013, vol. 74, no. 5, pp. 1307–1314.
46. Nicola R. Early total care versus damage control: current concepts in the orthopedic care of polytrauma patients. *ISRN Orthop.*, 2013, 329452. doi: 10.1155/2013/329452.
47. Pfeifer R., Darwiche S., Kohut L., Billiar T. R., Pape H. C. Cumulative effects of bone and soft tissue injury on systemic inflammation: a pilot study. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 2013, vol. 471, no. 9, pp. 2815–2821.
48. Pfeifer R., Kobbe P., Darwiche S. S., Billiar T. R., Pape H. C. Role of hemorrhage in the induction of systemic inflammation and remote organ damage: analysis of combined pseudo-fracture and hemorrhagic shock. *J. Orthop. Res.*, 2011, vol. 29, no. 2, pp. 270–274.
49. Pfeifer R., Pape H. C. Diagnostics and treatment strategies for multiple trauma patients. *Chirurg.*, 2016, vol. 87, no. 2, pp. 165–175.
50. Probst C., Mirzayan M. J., Mommsen P., Zeckey C., Tegeder T., Geerken L., Maegele M., Samii A., van Griensven M. Systemic inflammatory effects of traumatic brain injury, femur fracture, and shock: an experimental murine polytrauma model. *Mediators Inflamm.*, 2012, 136020. doi: 10.1155/2012/136020.
51. Recknagel S., Bindl R., Brochhausen C., Göckelmann M., Wehner T., Schoengraf P., Huber-Lang M., Claes L., Ignatius A. Systemic inflammation induced by a thoracic trauma alters the cellular composition of the early fracture callus. *J. Trauma Acute Care Surg.*, 2013, vol. 74, no. 2, pp. 531–537.
52. Sapan H. B., Paturusi I., Jusuf I., Patellongi I., Massi M. N., Puspongoro A. D., Arief S. K., Labeda I., Islam A. A., Rendy L., Hatta M. Pattern of cytokine (IL-6 and IL-10) level as inflammation and anti-inflammation mediator of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in polytrauma. *Int. J. Burns Trauma*, 2016, vol. 6, no. 2, pp. 37–43.
53. Shultz S. R., Sun M., Wright D. K., Brady R. D., Liu S., Beynon S., Schmidt S. F., Kaye A. H., Hamilton J. A., O'Brien T. J., Grills B. L., McDonald S. J. Tibial fracture exacerbates traumatic brain injury outcomes and neuroinflammation in a novel mouse model of multitrauma. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2015, vol. 35, no. 8, pp. 1339–1347.
54. Song Y., Bi L., Zhang Z., Huang Z., Hou W., Lu X., Sun P., Han Y. Increased levels of calcitonin gene-related peptide in serum accelerate fracture healing following traumatic brain injury. *Mol. Med. Rep.*, 2012, vol. 5, no. 2, pp. 432–438.
55. Tsitsilonis S., Seemann R., Misch M., Wichlas F., Haas N. P., Schmidt-Bleek K., Kleber C., Schaser K. D. The effect of traumatic brain injury on bone healing: an experimental study in a novel in vivo animal model. *Injury*, 2015, vol. 46, no. 4, pp. 661–665.
56. Volpin G., Cohen M., Assaf M., Meir T., Katz R., Pollack S. Cytokine levels (IL-4, IL-6, IL-8 and TGFβ) as potential biomarkers of systemic inflammatory response in trauma patients. *Int. Orthop.*, 2014, vol. 38, no. 6, pp. 1303–1309.
57. Wang G., Yu X., Wang D., Xu X., Chen G., Jiang X. Altered levels of zinc and N-methyl-D-aspartic acid receptor underlying multiple organ dysfunctions after severe trauma. *Med. Sci. Monit.*, 2015, vol. 21, pp. 2613–2620.
58. Wang L., Yao X., Xiao L., Tang X., Ding H., Zhang H., Yuan J. The effects of spinal cord injury on bone healing in patients with femoral fractures. *J. Spinal Cord Med.*, 2014, vol. 37, no. 4, pp. 414–419.

59. Weckbach S., Hohmann C., Braumueller S., Denk S., Klohs B., Stahel P. F., Gebhard F., Huber-Lang M. S., Perl M. Inflammatory and apoptotic alterations in serum and injured tissue after experimental polytrauma in mice: distinct early response compared with single trauma or “double-hit” injury. *J. Trauma Acute Care Surg.*, 2013, vol. 74, no. 2, pp. 489–498.
60. Xiang L., Lu S., Mittwede P. N., Clemmer J. S., Hester R. L. Inhibition of NADPH oxidase prevents acute lung injury in obese rats following severe trauma. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, 2014, vol. 306, no. 5, pp. 684–689.
61. Yan H., Zhang H. W., Fu P., Liu B. L., Jin W. Z., Duan S. B., Xue J., Liu K., Sun Z. M., Zeng X. W. Leptin's effect on accelerated fracture healing after traumatic brain injury. *Neurol. Res.*, 2013, vol. 35, no. 5, pp. 537–544.
62. Yang L., Guo Y., Wen D., Yang L., Chen Y., Zhang G., Fan Z. Bone fracture enhances trauma brain injury. *Scand. J. Immunol.*, 2016, vol. 83, no. 1, pp. 26–32.
63. Yang S., Ma Y., Liu Y., Que H., Zhu C., Liu S. Arachidonic acid: a bridge between traumatic brain injury and fracture healing. *J. Neurotrauma*, 2012, vol. 29, no. 17, pp. 2696–2705.
64. Yang T. Y., Wang T. C., Tsai Y. H., Huang K. C. The effects of an injury to the brain on bone healing and callus formation in young adults with fractures of the femoral shaft. *J. Bone Joint. Surg. Br.*, 2012, vol. 94, no. 2, pp. 227–230.
65. Zhuang Y. F., Li J. Serum EGF and NGF levels of patients with brain injury and limb fracture. *Asian Pac. J. Trop. Med.*, 2013, vol. 6, no. 5, pp. 383–386.

ОСОБЕННОСТИ ПОХОДКИ У ДЕТЕЙ С ПЛОСКОВАЛЬГУСНОЙ ДЕФОРМАЦИЕЙ СТОП*

Воронцова Ольга Ивановна, кандидат политических наук, руководитель Инновационно-технологического центра по созданию мультимедиа контента, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет», Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 20 а, тел.: 8-917-183-00-84, e-mail: aspuvorontsova@gmail.com.

Гончарова Людмила Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры детской хирургии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 33-38-11, e-mail: sanomed@rambler.ru.

Дегтярев Алексей Сергеевич, специалист Инновационно-технологического центра по созданию мультимедиа контента, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет», Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 20 а, тел.: 8-960-851-96-23, e-mail: kinesioera@gmail.com.

Рассмотрены особенности походки здоровых детей в возрасте 11–14 лет и детей с диагнозом «плосковальгусная деформация стоп» в той же возрастной группе. При помощи кинематического анализа изучены пространственно-временные характеристики походки детей указанных групп. Инструментальной базой исследования стала система захвата и анализа движения (motion capture) фирмы Vicon (Vicon Motion Systems, Inc., Великобритания). Проанализированы основные параметры шагового цикла, а также кинематические параметры (угловые перемещения голеностопного сустава). Основные отличия выявлены в пространственно-временных характеристиках шагового цикла: в периоде одиночной и двойной поддержки, длине, ширине и времени полушага, каденции. Кроме того, наблюдались значительные изменения угла пронации голеностопного сустава.

Ключевые слова: анализ походки, биомеханические показатели, плосковальгусная деформация, система захвата движения Vicon, угловые перемещения голеностопного сустава.

THE MAIN FEATURES OF GAIT IN CHILDREN WITH PLANOVALGUS DEFORMITY

Vorontsova Olga I., Cand. Sci. (Political science), Head of ITC for creating multimedia content, Astrakhan State University, 20a Tatisheva St., Astrakhan, 414056, Russia, tel.: 8-917-183-00-84, e-mail: ovorontsova@asu.edu.ru.

Goncharova Lyudmila A., Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, sanomed@rambler.ru, tel.: 8 (851) 233-38-11, e-mail: sanomed@rambler.ru.

Degtyarev Aleksey S., specialist of ITC for creating multimedia content, Astrakhan State University, 20a Tatisheva St., Astrakhan, 414056, Russia, tel.: 8-960-851-96-23, e-mail: kinesioera@gmail.com.

The paper considers the features of gait in healthy children aged 11-14 years and children diagnosed with flat-arched feet deformity in the same age group. With the help of kinematic analysis, the spatio-temporal characteristics of the gait have been studied. System of motion capture and analysis produced by Vicon Motion Systems, Inc., the UK has become the instrumental base of the research. The article describes the main parameters of the gait cycle, as well as kinematic parameters, such as the angle of the ankle joint. The main differences have been found in the spatio-temporal characteristics of the stepping cycle - the period of single and double support, half-step length, width and time, and cadence. Besides, there were significant changes in the angle of the ankle joint pronation.

Key words: gait analysis, biomechanical parameters, planovalgus deformity, Vicon motion capture system, angular movement of the ankle joint.

* Исследование выполнено в рамках выполнения государственного задания Минобрнауки России 12.9588.2017/7.8.

Введение. Процесс формирования походки у ребенка сегодня исследован недостаточно. Описаны типы и варианты походки при спастических и статических деформациях, сколиозе и целом ряде врожденных деформаций скелета. Авторы немногочисленных работ указывают на разбалансированность и отсутствие синхронности в работе мышц голени и стопы, изменение центра тяжести, неустойчивость при ходьбе и быстро прогрессирующий болевой синдром при различной патологии [3]. Однако неизвестны видеоаналитические исследования биомеханических параметров шагового цикла у детей с плоскими и плосковальгусными стопами.

Нарушение формирования сводов стоп занимает до 26,4 % всей ортопедической патологии и до 81,5 % среди всех деформаций нижних конечностей у детей [2]. В современном обществе за последние два десятилетия изменился взгляд на необходимость ранней диагностики и лечения данной деформации, поскольку доказано, что отсутствие физиологических сводов и нарушение оси голеностопного сустава ведет к развитию патологических процессов в крупных суставах нижних конечностей и в позвоночнике, а также часто является причиной болезненных ощущений и психологической дезадаптации ребенка [13]. Исходя из этого, формируется взгляд на плоскостопие как на первичное звено в формировании неустойчивой дисгармоничной походки, что влечет за собой нарушения оси таза, позвоночника, нижних конечностей с различными вариантами поражения опорно-двигательного аппарата [5].

Плоскостопие и плосковальгусная деформация стоп представляют собой определенную медицинскую и социальную проблему. Это связано с невозможностью выбора желаемых видов профессии и несения службы в армии для части молодого трудоспособного населения [3], а также с необходимостью длительного лечения и ношения ортопедической обуви.

Изучением походки здоровых детей и определением основных ее параметров занимались зарубежные ученые [8, 9, 10]. Был проведен анализ экспериментальных данных и описаны основные изменения походки у здоровых детей начиная с трехлетнего возраста. Однако недостаточное количество работ посвящено исследованию анализа походки у детей с нарушениями сводов и оси стоп. Можно выделить исследование D. Neumann (2016) [11], где автор описывает и сравнивает кинематику нижних конечностей детей с плосковальгусной деформацией стоп различных степеней для выработки практических рекомендаций к лечению. Тем не менее в отдельных работах указывается на использование подобных систем для изучения походки детей [4, 6, 7, 12]. Ранее были опубликованы первоначальные сведения по изучению объема движений стоп у детей, выполненные впервые в Российской Федерации на программно-аппаратном комплексе анализа движения Vicon (Vicon Motion Systems, Inc., Великобритания) [2].

Цель: изучить биомеханические характеристики шагового цикла, которые могут служить инструментом для ранней диагностики нарушений функции голеностопного сустава.

Материалы и методы исследования. По результатам предварительного отбора и тестирования физического состояния были выбраны две группы детей, обследованных ортопедом-травматологом. В 1 группу (контрольную) вошли 12 условно здоровых детей в возрасте 11–14 лет. 2 группу (экспериментальную) составили 11 детей того же возраста, имевших диагноз «плосквальгусная деформация стоп» 1–2 степени.

Инструментальной базой исследования стала система захвата и анализа движения английской фирмы Vicon Motion Systems, Inc. (Великобритания), состоящая из 10 инфракрасных камер T40, из 2 высокоскоростных видеокамер Bonita (Vicon Motion Systems, Inc., Великобритания), двухсекционной динамометрической платформы AMTI (AccuGaitACG, США). Программное обеспечение Vicon Nexus (Vicon Motion Systems, Inc., Великобритания) и Vicon Polygon (Vicon Motion Systems, Inc., Великобритания) служит для передачи, синхронизации и анализа данных, полученных с устройств. С его помощью были определены основные параметры цикла шага: каденция (темп), периоды двойной и одиночной поддержки, длина полушага и шага, ширина полушага и шага (база), время и скорость шага, а также индекс хромоты (соотношение времени фаз переноса обоих ног). Также были исследованы и кинематические параметры, например, угловые перемещения в голеностопном суставе. При проведении исследования использовалась скелетная модель Full Body Plug-in-Gait (URM-FRM), состоящая из 40 светоотражающих маркеров, расположенных в определенном порядке на теле испытуемого. Регистрация движения и последующий анализ проводились в трех плоскостях: сагиттальной, фронтальной и поперечной.

При исследовании кинематических параметров использовали шкалу событий цикла шага [14]. За начало цикла взят момент касания пятки правой ноги опоры. Это событие обозначено как начальный контакт. Исходя из пространственного положения ног и для разграничения сторон, правая нога

носит название лидирующей, левая – контралатеральной. Цикл походки закончится тогда, когда правая нога вновь коснется пяткой опоры. Это событие обозначено как конечный контакт лидирующей ноги. Цикл разбит на две фазы – опоры и переноса ноги. Фаза опоры состоит из 4 периодов: начальный, средний и конечный периоды опоры, а также период подготовки к переносу ноги. Фаза переноса состоит из трех периодов: период начала переноса ноги, средний период ее переноса, период окончания ее переноса.

Все полученные данные подвергали статистической обработке методами вариационной статистики. Использование методики Шапиро-Уилкса позволило констатировать, что распределение описываемых признаков было нормальным или близким к нормальному. Степень точности исследования определена вероятностью безошибочного прогноза меньшим или равным 0,95 %; уровнем значимости $p \leq 0,05$. Кроме того, использован критерий Стьюдента $t = 2$. В работе применен пакет Microsoft Excel.

Результаты исследования и их обсуждение. Основные параметры шагового цикла представлены в таблице 1. Они показаны в сопоставлении здоровой 1 группы и 2 группы с диагнозом «плосковальгусная деформация стоп».

Таблица 1

Пространственно-временные параметры цикла шага

Показатели	1 группа	2 группа
Каденция, шаг/мин	124,0 ± 7,7	110 ± 10,04
Период двойной поддержки, с	0,22 ± 0,20	0,37 ± 0,40
Период одиночной поддержки, с	0,31 ± 0,20	0,27 ± 0,35
Длина полушага, м	0,57 ± 0,10	0,61 ± 0,10
Время полушага, с	0,47 ± 0,10	0,55 ± 0,10
Ширина полушага, м	0,11 ± 0,10	0,15 ± 0,10
Длина шага, м	1,03 ± 0,10	1,22 ± 0,10
Время шага, с	0,98 ± 0,10	1,11 ± 0,10
Скорость шага, м/с	1,06 ± 0,20	1,11 ± 0,20
Индекс хромоты, ед.	0,90 ± 0,10	0,90 ± 0,20

Анализ пространственно-временных характеристик цикла шага обеих групп показал отсутствие существенной разницы в таком важном параметре, как скорость шага. Характеризуя временные показатели, можно отметить увеличение времени двойной поддержки в цикле шага во 2 группе по сравнению с 1 группой. Соответственно, наблюдается снижение времени одиночной поддержки во 2 группе. Снижение каденции во 2 группе сопровождается увеличением таких показателей, как длина и время полушага, база шага, длина и время шага. Анализ параметров цикла походки свидетельствует о совпадении результатов группы здоровых детей с результатами аналогичных исследований отечественных и зарубежных ученых [1, 10].

При исследовании кинематических параметров цикла походки больных с плосковальгусной деформацией стоп особое место занимает регистрация и анализ угловых перемещений стопы во фронтальной плоскости – супинации и пронации (табл. 2).

Таблица 2

Показатели угловых перемещений стопы в голеностопном суставе (супинация/пронация) во фронтальной плоскости шагового цикла (в градусах)

Показатели	Группа 1	Группа 2
Начальный контакт лидирующей ноги	34,5 ± 1,3	22,2 ± 0,7
Отрыв пальцев контралатеральной ноги	27,9 ± 0,3	16,1 ± 0,2*
Подъем пятки лидирующей ноги	35,3 ± 0,2	25,2 ± 0,4
Начальный контакт контралатеральной ноги	41,1 ± 0,5	29,8 ± 0,4*
Отрыв пальцев лидирующей ноги	30,2 ± 0,4	16,9 ± 0,5*
Сведение ног	22,6 ± 0,3	7,51 ± 0,2
Момент вертикального положение голени лидирующей ноги	41,2 ± 0,3	33,0 ± 0,4
Конечный контакт лидирующей ноги	37,5 ± 0,1	31,7 ± 0,2

Примечание: * – значимые различия средних 1 и 2 групп при $p < 0,05$

Статистически значимые различия были получены в следующих событиях шагового цикла – отрыв пальцев контралатеральной ноги, начальный контакт контралатеральной ноги, отрыв пальцев лидирующей ноги. Исследование угловых перемещений сустава в фронтальной плоскости показало,

что в процессе шагового цикла стопы в фазе опоры и в фазе переноса находится в супинированном положении, значение которого меняется в зависимости от событий и периодов цикла (рис. 1).

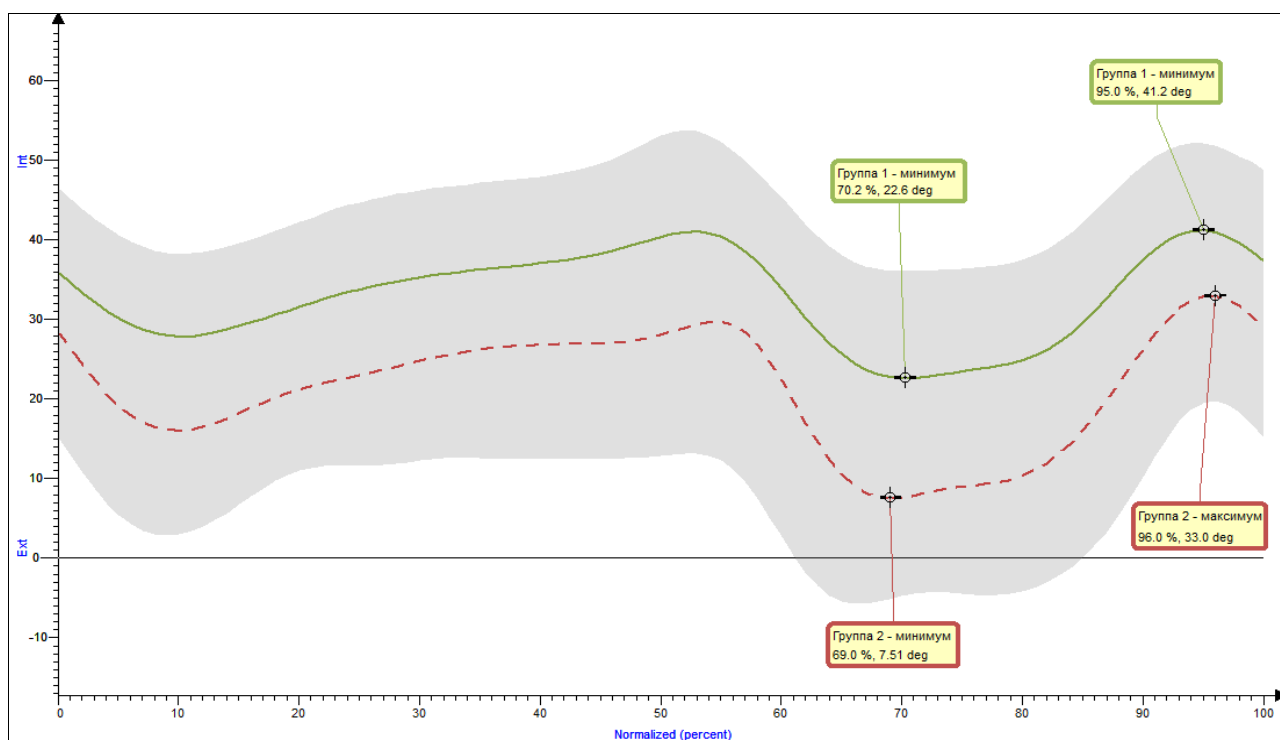


Рис. 1. Угловые перемещения стопы в голеностопном суставе во фронтальной плоскости у детей 2 группы (прерывистая линия) в сравнении с 1 группой

Амплитуда супинационных движений стопы в цикле шага составляет $18,6 \pm 0,2^\circ$ в 1 группе и $25,49 \pm 0,3^\circ$ – во 2 группе. При этом амплитуда движений в фазе опоры в 1 группе составила $13,2 \pm 0,1^\circ$, а в фазе переноса ноги – $18,6 \pm 0,2^\circ$. В 2 группе в фазе опоры амплитуда супинации составила $13,7 \pm 0,3^\circ$, а в фазе переноса – $25,49 \pm 0,4^\circ$. Таким образом, можно говорить о том, что наибольшая разница в амплитуде супинации стопы в шаговом цикле приходится на фазу переноса ноги. В целом динамика роста и падения и временные параметры достижения максимальных и минимальных значений угла супинации в 1 и 2 группе идентичны. Однако наблюдается уменьшение максимальных и минимальных значений супинирования стопы в цикле шага во 2 группе. Наибольшее расхождение этих значений по сравнению с 1 группой приходится на фазу переноса ноги.

Исследование движения в голеностопном суставе в сагиттальной плоскости – дорсальной и плантарной флексии в обеих группах также выявило наличие двух пиков максимальных значений. Первый пик плантарной флексии в обеих группах зафиксирован в начальный период опоры. Второй пик наблюдается вначале фазы переноса ($t = 60\%$) и имеет одинаковые показатели в обеих группах. Первый пик дорсальной флексии в группах практически совпадает по времени ($t = 46\%$) и соответствует конечному периоду фазы опоры. Второй пик дорсальной флексии также совпадает по времени в обеих группах ($t = 80\%$) и соответствует середине фазы переноса ноги. В целом показатели плантарной и дорсальной флексии в обеих группах не имеют существенных различий.

Анализ значений абдукции и аддукции стопы в голеностопном суставе в цикле шага в 1 и 2 группах выявил совпадение динамики и численных показателей. В процессе всего цикла шага в группах наблюдалось положение абдукции, достигающее максимальных значений в конце фазы опоры ($t = 50\%$) и в периоде окончания переноса ноги ($t = 90\%$). Минимальные значения абдукции зафиксированы в фазе опоры в начале среднего периода опоры ($t = 10\%$) и в периоде начала переноса ($t = 70\%$).

Выводы:

1. Анализ пространственно-временных параметров цикла шага больных плоскостопной деформацией стоп выявил их различия по сравнению с группой здоровых детей по таким показателям, как каденция (темп), увеличение времени двойной поддержки, уменьшение времени одиночной поддержки, увеличение длины и времени полшага, базы шага, длины и времени шага.

2. Изучение угловых перемещений стопы в голеностопном суставе в цикле шага в трех плоскостях показало существенное снижение пиков максимальной и минимальной супинации во всех фазах шагового цикла в 2 группе. Выявлено увеличение амплитуды супинационных движений во 2 группе, которые были наиболее выражены в фазе переноса.

3. Перечисленные биомеханические параметры могут служить обоснованием для ранней диагностики патологии голеностопного сустава плоской и плосковальгусной деформации на ранних стадиях ее развития при использовании системы захвата движений Vicon.

Список литературы

1. Витензон, А. С. Особенности биомеханической структуры ходьбы у здоровых детей разного возраста / А. С. Витензон, К. А. Петрушанская, Б. Г. Спивак, И. А. Матвеева, Г. П. Гриценко, И. А. Сутченков // Российский журнал биомеханики. – 2013. – Т. 17, № 1 (59). – С. 78–93.
2. Гончарова, Л. А. Кинезометрические исследования в детской подиатрии / Л. А. Гончарова, О. И. Воронцова // Естественные науки. – 2015. – № 2. – С. 51–56.
3. Доценко, В. И. Объективные инструментальные критерии оценки эффективности функциональной программируемой электромиостимуляции в ходьбе у больных с ортопедо-неврологической патологией / В. И. Доценко, Н. Ю. Титаренко // Журнал международной медицины. – 2017. – № 2 (25). – С. 51–54.
4. Макарова, М. С. Заболевания и повреждения нижних конечностей у детей. Плоскостопие у детей / М. С. Макарова, М. П. Коннохов // Сборник научных трудов Научно-исследовательского детского ортопедического института имени Г. И. Турнера / под ред. В. Л. Андрианова. – Л. : Лениздат, 1990. – С. 91–97.
5. Чекалова, Н. Г. Гигиенические основы мониторинга костно-мышечной системы школьников : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н. Г. Чекалова. – Нижний Новгород, 2011. – 338 с.
6. Шишкина, А. А. Профилактика и лечение статико-динамического плоскостопия у школьников : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. А. Шишкина. – Самара, 2000. – 126 с.
7. Hamilton, N. Kinesiology : Scientific Basis of Human Motion 11th Edition / N. Hamilton, W. Weimar, K. Lutgens. – Boston : McGraw-Hill, 2008. – 324 p.
8. Hunt, A. E. Mechanics and control of the flat versus normal foot during the stance phase of walking / A. E. Hunt, R. M. Smith // Clinical Biomechanics. – 2004. – Vol. 19, № 4. – P. 391–397.
9. Iaquinto, J. M. Effects of Surgical Correction for the Treatment of Adult Acquired Flatfoot Deformity : A Computational Investigation / J. M. Iaquinto, J. S. Wayne // Journal of Orthopaedic Research. – 2011. – Vol. 29, № 7. – P. 1047–1054.
10. Levinger, P. A comparison of foot kinematics in people with normal- and flat-arched feet using the Oxford Foot Model / P. A. Levinger, G. S. Murley, C. J. Barton, M. P. Cotchett, S. R. McSweeney, H. B. Menz // Gait & Posture. – 2010. – Vol. 32, № 4. – P. 519–523.
11. Neumann, D. Kinesiology of the Musculoskeletal System : Foundations for Rehabilitation. 3rd Edition / D. Neumann. – St. Louis : Mosby, 2016. – 784 p.
12. Shih, Y. F. Lower extremity kinematics in children with and without flexible flatfoot : a comparative study / Y. F. Shin, C. Y. Chen, W. Y. Chen, H. C. Lin // BMC Musculoskeletal Disord. – 2012. – Vol. 13. – P. 31.
13. Vaughan, C. L. Dynamics of Human Gait. Second Edition / C. L. Vaughan, B. L. Davis, J. C. O'Connor. – Cape Town : Kiboho Publishers, 1999. – 145 p.
14. Whittle, M. Gait analysis an introduction. Force edition / M. Whittle. – Philadelphia : Elsevier Ltd, 2007. – 255 p.

References

1. Vitenzon A. S., Petrushanskaya K. A., Spivak B. G., Matveeva I. A., Gritsenko G. P., Sutchenkov I. A. Osobennosti biomekhanicheskoy struktury khod'by u zdorovykh detey raznogo vozrasta [Peculiarities of biomechanical structure of walking of healthy children of different age groups]. Rossiyskiy zhurnal biomekhaniki [Russian Journal of Biomechanics], 2013, Vol. 17, no. 1 (59), pp. 78–93.
2. Goncharova L. A., Vorontsova O. I. Kinezeometricheskie issledovaniya v detskoj podiatrii [Kinesimetry research in children's pediatry]. Estestvennye nauki. Zhurnal fundamental'nykh i prikladnykh issledovaniy [Natural Sciences. Journal of Fundamental and Applied Researches], 2015, no. 2, pp. 51–56.
3. Dotsenko V. I., Titarenko N. Yu. Ob'ektivnye instrumental'nye kriterii otsenki effektivnosti funktsional'noy programmiruemoj elektromiostimulyatsii v khod'be u bol'nykh s ortopedo-nevrologicheskoy patologiyey [Objective instrumental criteria for evaluating the effectiveness of programmable functional electromyostimulation in walking in patients with orthopedic and neurological disorders]. Zhurnal mezhdunarodnoy meditsiny [International Medical Journal], 2017, no. № 2 (25), pp. 51–54.
4. Makarova M. S., Konyukhov M. P. Zabolevaniya i povrezhdeniya nizhnikh konechnostey u detey. Ploskostopie u detey [Diseases and injuries of the lower limbs in children. Flat foot in children]. Sbornik nauchnykh trudov Nauchno-issledovatel'skogo detskogo ortopedicheskogo instituta imeni G. I. Turnera pod red. V. L. Andrianova [Collection of scientific works of the Research Children's Orthopedic Institute named after G.I. Turner]. Ed. V. L. Andrianov, Leningrad, Lenizdat, 1990, pp. 91–97.

5. Chekalova N. G. Geneticheskie osnovy monitoringa kostno-myshechnoy systemy shkolnikov. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [Hygienic basis for monitoring the musculoskeletal system of schoolchildren. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Nizhny Novgorod, 2011, 338 p.
6. Shishkina A. A. Profilaktika i lechenie statiko-dinamicheskogo ploskostopiya u shkol'nikov. Avtoreferat dissertatsii kandidata biologicheskikh nauk [Prevention and treatment of static-dynamic flat feet in schoolchildren. Abstract of thesis of Candidate of Biological Sciences]. Samara, 2000, 126 p.
7. Hamilton N., Weimar W., Luttgens K. Kinesiology: Scientific Basis of Human Motion 11th Edition. Boston McGraw-Hill, 2008, 324 p.
8. Hunt A. E., Smith R. M. Mechanics and control of the flat versus normal foot during the stance phase of walking. Clinical Biomechanics, 2004, vol. 19, no. 4, pp. 391–397.
9. Iaquinto J. M., Wayne J. S. Effects of Surgical Correction for the Treatment of Adult Acquired Flatfoot Deformity: A Computational Investigation. Journal of Orthopaedic Research, 2011, vol. 29, no. 7, pp. 1047–1054.
10. Levinger P. A., Murley G. S., Barton C. J., Cotchett M. P., McSweeney S. R., Menz H. B. A comparison of foot kinematics in people with normal- and flat-arched feet using the Oxford Foot Model. Gait & Posture, 2010, vol. 32, no. 4, pp. 519–523.
11. Neumann, D. Kinesiology of the Musculoskeletal System: Foundations for Rehabilitation. 3rd Edition., St. Louis, Mosby, 2016, 784 p.
12. Shih Y. F., Chen C. Y., Chen W. Y., Lin H. C. Lower extremity kinematics in children with and without flexible flatfoot: a comparative study. BMC Musculoskeletal Disord., 2012, vol. 13, pp. 31.
13. Vaughan, C. L., Davis B. L., O'Connor J. C. Dynamics of Human Gait. Second Edition. Cape Town, Kiboho Publishers, 1999, 145 p.
14. Whittle M. Gait analysis an introduction. Force edition. Philadelphia, Elsevier Ltd, 2007, 255 p.

УДК 578.5:579.61

14.03.00 – Медико-биологические науки

© Е.О. Rubalskii, А.В. Aleshkin, S.S. Afanasiev,

03.02.00 – Общая биология

V.A. Aleshkin, Kh.M. Galimzyanov, A.R. Umerova,

O.V. Rubalsky, O.N. Ershova, E.E. Rubalskaya, I.A. Kiseleva,

S.S. Bochkareva, E.R. Zul'karneev, A.Kh. Akhmineeva,

M.O. Rubalsky, I.O. Lunina, V.V. Uskov,

M.M. Karnaukh, O.Yu. Borisova, N.T. Gadua, A.D. Teply,

S. Rümke, Ch. Salmoukas, Ch. Kühn, A. Haverich, 2017

INTEGRATIVE APPROACH FOR CONTROL OF TEMPERATE BACTERIOPHAGES IN PHAGE-BASED PRODUCTS

Rubalskii Evgenii O., Cand. Sci. (Biol.), Research Associate, Laboratory of Applied Immunochimistry, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia; Research Fellow, Department of Cardiothoracic, Transplantation and Vascular Surgery, Hannover Medical School, 1 Carl-Neuberg-Straße, Hannover, 30625, Germany, tel.: +7-961-798-37-53, e-mail: e.o.rubalsky@gmail.com.

Aleshkin Andrey V., Dr. Sci. (Biol.), Head of Laboratory of Clinical Microbiology and Biotechnology of Bacteriophages, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel.: +7 (495) 452-18-16, e-mail: ava@gabri.ru.

Afanasiev Stanislav S., Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist, Deputy Director, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel.: +7-903-667-20-68, e-mail: afanasievss409.4@bk.ru.

Aleshkin Vladimir A., Dr. Sci. (Biol.), Professor, Honored Scientist, Director, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel.: +7 (495) 452-18-16, e-mail: info@gabrich.ru.

Galimzyanov Khalil M., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Infectious Diseases, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: +7 (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Umerova Adelya R., Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Clinical Pharmacology, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: + 7 (8512) 25-33-91, e-mail: klinfarm_agma@mail.ru.

Rubalsky Oleg V., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Microbiology and Virology, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: +7 (8512) 52-35-99, e-mail: rubalsky.innovation@gmail.com.

Ershova Olga N., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Deputy Chief Physician for Epidemiology, N.N. Burdenko Neurosurgery Research Institute, 16 4th Tverskaya Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia, tel.: +7 (499) 972-85-70, e-mail: OErshova@nsi.ru.

Rubalskaya Elena E., Head of Laboratory of Clinical Laboratory Diagnostics, Research Institute of Regional Infectious Pathology, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: +7-908-616-90-66, e-mail: e.e.rubalskaya@gmail.com.

Kiseleva Irina A., Research Associate, BPhage LLC, Butyrskiy Val St., 10, Moscow, 1250476, Russia, Research Associate, Laboratory of Clinical Microbiology and Biotechnology of Bacteriophages, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel.: +7-916-397-22-38, e-mail: irina6804@mail.ru.

Bochkareva Svetlana S., Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Associate, Laboratory of Immunobiological Preparations, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel.: +7-495-452-38-03, e-mail: cip1989@gmail.com.

Zul'karneev Eldar R., Junior Research Associate, Laboratory of Clinical Microbiology and Biotechnology of Bacteriophages, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel.: +7 (495) 452-18-16, e-mail: elzz89@mail.ru.

Akhmineeva Aziza Kh., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: +7 (8512) 52-36-55, e-mail: asmafordec@mail.ru.

Rubalsky Maxim O., Post-graduate Student, Department of Infectious Diseases, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: +7 (8512) 52-35-99, e-mail: m.o.rubalsky@gmail.com.

Lunina Iraida O., Head of Technology and Innovation Support Center, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: +7-927-88-97, e-mail: iraida3000.91@mail.ru.

Uskov Vladislav V., Cand. Sci. (Econ.), Specialist in Innovations of Technology and Innovation Support Center, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000; Russia, Associate Professor, Department of Legal Support of Economic Security, St. Petersburg State University of Architecture and Construction, 4 2-ya Krasnoarmeyskaya St., St.-Petersburg, 190005, Russia, tel.: +7-927-577-11-55, e-mail: wtovl@yandex.ru.

Karnaukh Mariya M., Post-graduate student, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel.: +7-917-196-16-06, e-mail: mascha.karnaukh@yandex.ru.

Borisova Olga Yu., Dr. Sci. (Med.), Head of Laboratory for Diagnostics of Diphtheria and Pertussis Infections, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel.: +7 (495) 452-18-16, e-mail: olgborisova@mail.ru.

Gadua Natiya T., Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Laboratory for Diagnostics of Diphtheria and Pertussis Infections, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel.: +7 (495) 452-18-16, e-mail: 8nati8@mail.ru.

TePLY Aleksandr D., post-graduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: tkleon@mail.ru.

Rümke Stefan, MD, Resident, Department of Cardiothoracic, Transplantation and Vascular Surgery, Hannover Medical School, 1 Carl-Neuberg-Straße, Hannover, 30625, Germany, tel.: +49-511-532-2151, e-mail: Ruemke.Stefan@mh-hannover.de.

Salmoukas Christina, Dr. med., MD, Resident, Department of Cardiothoracic, Transplantation and Vascular Surgery, Hannover Medical School, 1 Carl-Neuberg-Straße, Hannover, 30625, Germany, tel.: +49-511-532-2151, e-mail: Salmoukas.Christina@mh-hannover.de.

Kühn Christian, Dr. Med., PD, Cardiothoracic and Transplant Surgeon, Consultant, Head of ECMO Surgery Division, Department of Cardiothoracic, Transplantation and Vascular Surgery, Hannover Medical School, 1 Carl-Neuberg-Straße, Hannover, 30625, Germany, tel.: +49-511-532-3448, e-mail: Kuehn.Christian@mh-hannover.de.

Haverich Axel, Dr. Med., Professor, Director of Department of Cardiothoracic, Transplantation and Vascular Surgery, Hannover Medical School, 1 Carl-Neuberg-Straße, Hannover, 30625, Germany, tel.: +49-511-532-6580, e-mail: Haverich.Axel @mh-hannover.de.

Modern requirements for bacteriophages for therapeutic and preventive products recommend using only lytic (virulent) phages and avoiding temperate phages or other phage-like elements of genetic exchange. The presence of at least one temperate bacteriophage strain in the cocktail may lead to negative consequences, such as spread of antibiotic resistance, transfer of bacterial factors of pathogenicity, formation of bacteria resistant to phages. The sources of temperate phages in preparations may be both incorrectly characterized candidate strains of bacteriophages and lysogenic host bacteria cultures. Classical microbiological methods of temperate bacteriophages induction (heating, ultraviolet irradiation, mitomycin C) often give false negative results and therefore cannot provide a reliable approach of production control of phage-based preparations. As a basis of the developed methodology, we chose the sequencing of viral metagenomes including a database of known integrases.

Key words: *lytic bacteriophages, temperate bacteriophages, phage therapy, phage-based products, viral metagenomics, integrase, bioinformatics.*

Introduction. Quality and safety requirements for bacteriophages for therapeutic and preventive products recommends to use only lytic (virulent) phages and avoid of temperate phages or other phage-like elements of genetic exchange. The presence of temperate bacteriophage strains in phage-based products may lead to negative consequences due to horizontal gene transfer, such as spread of antibiotic resistance, transfer of bacterial factors of pathogenicity, formation of bacteria resistant to phages [4, 5, 15].

Phage-based products designed against pathogenic bacteria as a rule consist of bacteriophage strains members of the order *Caudovirales*. Possibility of temperate life cycle of these dsDNA viruses depends on the presence of integrase genes in their genomes which allow recombine with hosts genomes. The phage integrases belong to tyrosine or serine recombinase family and able to provide site-specific recombination. The sources of temperate phages in preparations may be both newly isolated strains of bacteriophages and lysogenic host bacteria cultures on which phages are propagated. Procedures for detection of temperate bacteriophages include methods of phage induction (heating, ultraviolet irradiation, mitomycin C) and molecular genetic screening (DNA sequencing and further bioinformatic analysis of phages and hosts genomes) [10, 15, 17].

In our experience the classical microbiological methods of temperate bacteriophages induction from their hosts often give false negative results and therefore cannot provide a reliable approach of production control of phage-based preparations. Fortunately there has already been developed some bioinformatics software for detection of prophage motifs in bacterial genomes such as Prophinder [11], PHAST, PHASTER [3], and others. Despite the usability of these bioinformatics approaches it is still a nontrivial objective to distinguish inducible prophages and defective ones.

Reliable bioinformatics prediction of bacteriophage lifecycle is not a routine procedure as well. For sure metagenome and virome analysis servers such as MG-RAST [13], Metavir [16] and iVirus [7] are very useful in taxonomy prediction of viruses. However it can be rather sophisticated because of high mosaicism in phage genomes. Moreover using these services is relatively time consuming due to a very deep metagenomic analysis. This is also a disadvantage in terms of developing new and updating the existing bacteriophage preparations.

Prediction of phage lifestyle with a certain level of reliability is also possible since such software as PHACTS is developed. The algorithm of this set of tools is based on comparison of annotated protein sequences of phages. However some mistakes occur because some phages that carry integrases may have strictly lytic lifestyle. Nevertheless it does not stop horizontal gene transfer which makes these phages unacceptable for therapeutic and prevention purposes [12]. That's why presence of any bacteriophage with an integrase gene in the phage-based product is unacceptable.

Thus, there are two main challenges in terms of control of temperate bacteriophages in phage-based products:

1. time and money consuming detection of active prophages in host bacteria;
2. incorrect or time consuming characterization of candidate strains of bacteriophages.

Solving these problems is a priority either for huge bacteriophage producing companies which need constantly update a pool of relevant host bacteria strains and circulating isolates, or for services of personalized phage therapy which require isolating and characterizing new bacteriophages pretty often.

The aim of this work was to develop an integrative molecular-genetic, bioinformatic and biotechnological approach for detection and elimination of temperate bacteriophages from phage-based products.

Materials and methods. Phage cocktail KPV 05196 which contained previously not characterized bacteriophages active against *Klebsiella pneumoniae* was investigated as an example of the effective control of temperate phages absence. Model *K. pneumoniae* isolates number 246 and 509 were used to illustrate a case with and without temperate phage respectively. Clean bacteriophage strains were obtained through at least 3 consecutive times picking up of single plaques from the Gratia method Petri dishes [1].

Metaviromic sequencing. Preliminary the phage cocktail was passed through 0,22 µm PES syringe filter (Millipore, USA) followed by treatment with DNase I (New England Biolabs, USA). Then total phage DNA was extracted with a microspin K-Sorb Kit (Syntol LLC, Russia) according with a standard protocol modified for the elution step with nuclease-free water. Extracted DNA was sonicated with the Bioruptor UCD-200 device (Diagenode Inc., USA) with further preparation of shotgun libraries with the NEBNext Fast DNA Library Prep Set for Ion Torrent (New England Biolabs, USA) and standard barcodes from the Ion Xpress Barcode Adapters 1-16 Kit (Thermo Fisher Scientific, USA). Clonal amplification performed with Ion PI Template OT2 200 Kit v3 followed by sequencing on the Ion Proton machine with Ion PI Sequencing 200 Kit v3 and Ion PI Chip Kit v2 (Thermo Fisher Scientific, USA).

Bioinformatic analysis. Obtained reads were filtered with Trimmomatic v.0.33 [8] followed by de-novo assembly with Newbler software (Roche Diagnostics). Resulting contigs with minimal length of 100 bp were analyzed on MG-RAST server and in parallel with a database of sequences of known integrases compiled from the GenBank and runned on the Blast2GO software [9]. The constantly updated and structured database is available under the following link: <https://github.com/rubalsky/MetaPhOr>

Visualization of the MG-RAST results we performed with the Krona tools [14]. Phylogenetic analysis of the found integrase was done in the Geneious software (Biomatters, New Zeland).

PCR confirmation of the interase gene. DNA isolation performed for the phage cocktail and for the *K. pneumoniae* cultures as before for the metagenomics sequencing included DNase I treatment. PCR for detection and distinguishing of source of the most common temperate phages performed according with Balding C. et al [6]. Specific PCR was developed to the found sequence of the *P2virus* integrase. Following primers were designed for it (Table) and PCR was performed using standard recombinant Taq-polymerase chemistry (Thermo Fisher Scientific, USA) on the Tercyc multi-block amplifier (DNA-Technology LLC, Russia).

Table

Oligonucleotide primers for detection of the found integrase

Primer name	Oligonucleotide sequence, 5'-3'	Size of the amplicon, bp	Annealing temperature, °C	MgCl concentration, mM
KPV_int_fw3	ata gcc act tcg gta tcg gc	620	59	1.8
KPV_int_rv3	ata caa aaa ccg aga gcg cg			

Results and discussion. Metagenomic analysis on the MG-RAST server showed the presence of phages in the cocktail from all the three families of the *Caudovirales* order: *Myoviridae*, *Siphoviridae* and *Podoviridae* (figure 1). Different temperate phages were found in relatively low amounts: *P22virus* (from the family *Podoviridae*), *Lambdavirus* (from the family *Siphoviridae*), *P2virus* (from the family *Myoviridae*, figure 2). Confirmation of their presence was done by previously developed PCR assays [6]. We detected all of the temperate phages above except the P2-viruses. Nevertheless running the compiled database of integrases (E-value cutoff 1.0E-3) uniquely showed the presence of the integrase, which had more than 85% of homology with known integrases of *P2virus* genus (figure 3). That's why we developed our own PCR to find a source of this temperate phage.

Results of the PCR tests demonstrated that the source of the temperate P2-like phage was a *K. pneumoniae* 246 culture (figure 4a). Purification of the lytic phage strains growed previously on the *K. pneumoniae* 246 was done through passaging of their single plaques on the prophage-free *K. pneumoniae* 509 isolate. Results of the PCR presented on the figure 4b show the absence of the P2-like integrase.

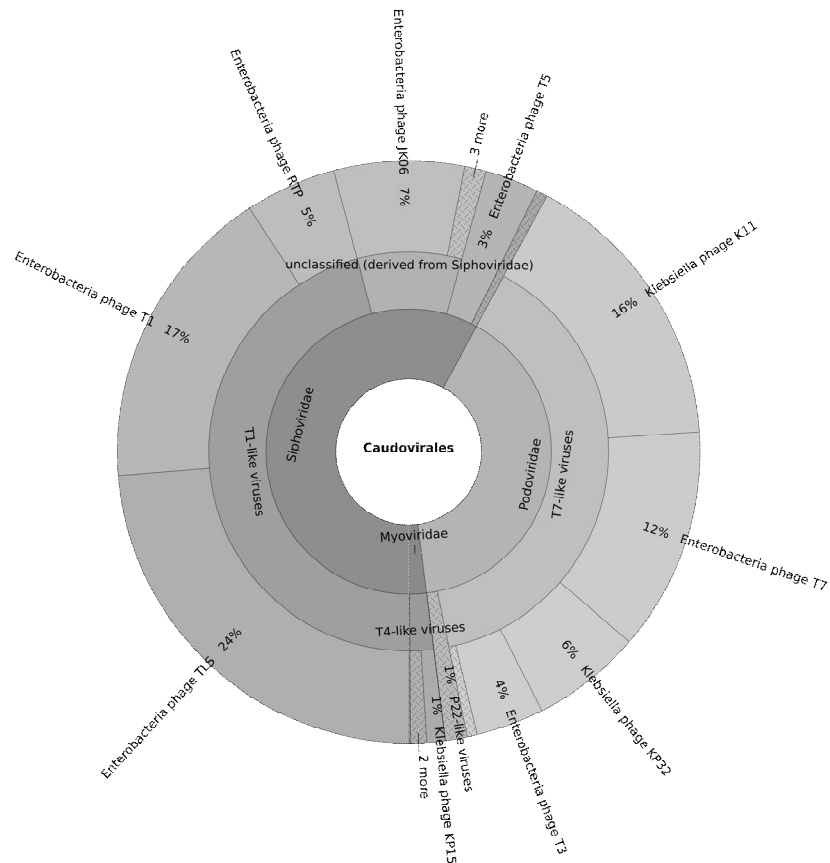


Figure 1. Visualization of the MG-RAST results of the level of *Caudovirales* order

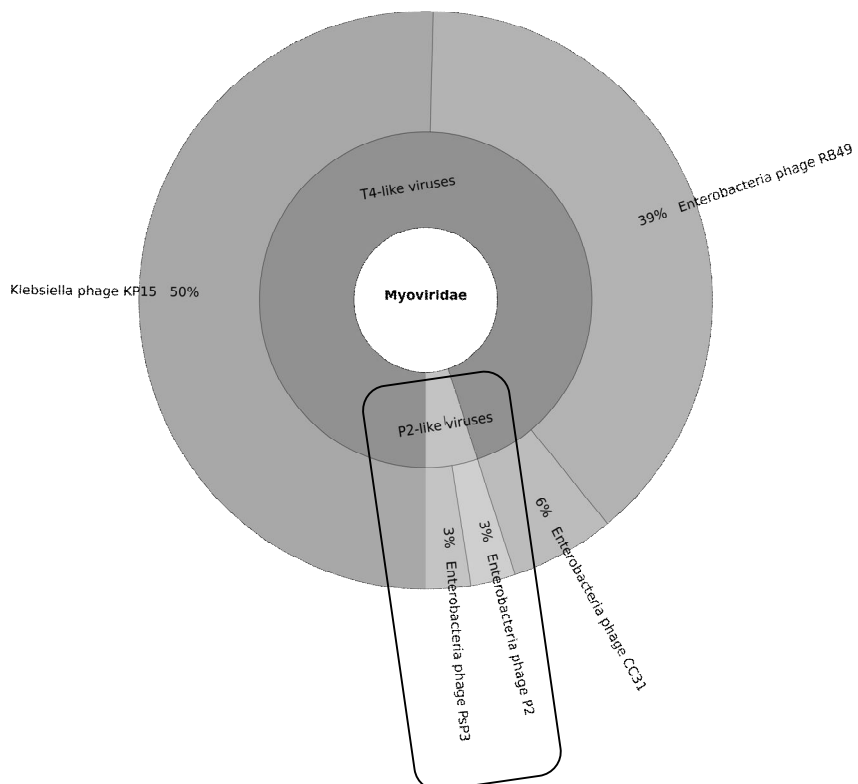


Figure 2. Visualization of the MG-RAST results of the level of *Myoviridae* family

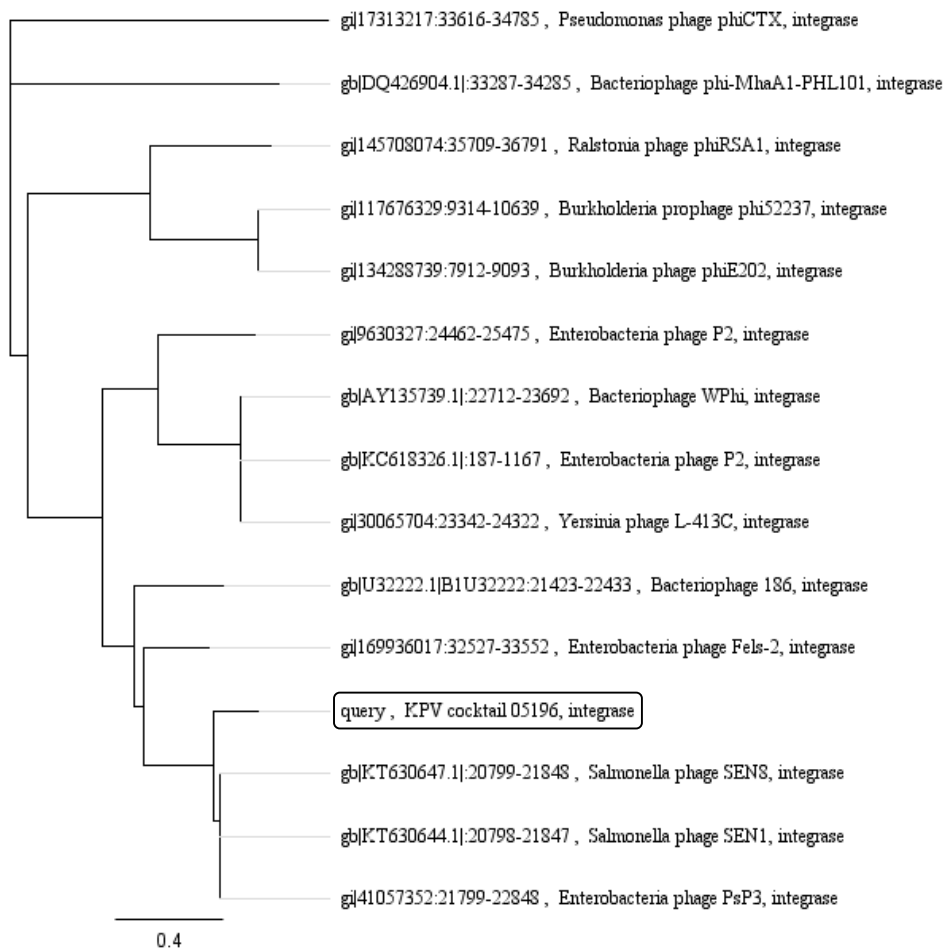


Figure 3. Phylogenetic analysis of aminoacid sequences of integrases belonging to phages of *P2virus* genus; in the frame highlighted the found integrase from the cocktail

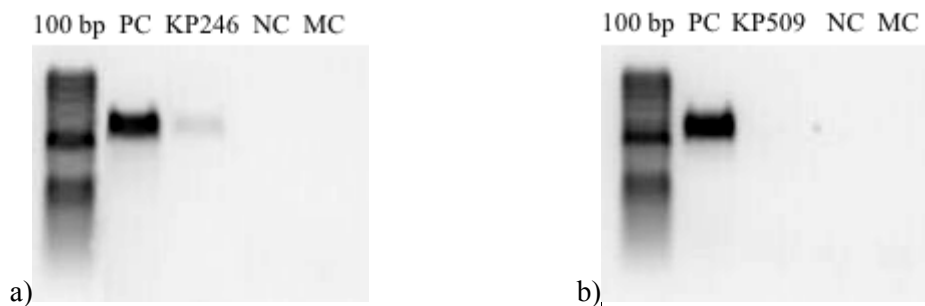


Figure 4. Results of PCR detection of the *P2virus* integrase: a) before temperate phage control; b) after passaging on the prophage-free klebsiella: 100 bp – DNA ladder; PC – positive control (DNA KPV_05196 cocktail); KP246 – *K. pneumoniae* 246 culture DNA; KP509 – *K. pneumoniae* 509 culture DNA; NC – negative control (control of extraction); MC – negative control (reaction mix)

Different efficacy of the PCR shows higher P2-like prophage concentration in bacteriophage cocktail in comparison with a culture. This phenomenon allows suggesting that the bacteriophage propagation process itself makes a signal (probably induced SOS-like response) for the prophage induction. Consequently the importance of temperate phage absence control grows for the previous stages of development and manufacturing processes.

Further metaviromic confirmation of any other induced prophage probably coming from the substituted bacterial cultures might be required. However this test can be performed beforehand in a batch mode

for a number of different isolates. These isolates can be further better characterized and used as constant host strains for large bacteriophage production.

Reliability of temperate phage induction may vary for different bacterial species and strains as well as depend on prophages, their defectiveness and quantity within certain bacterial genomes. The developed approach may be combined with the classical *in vitro* induction methods to increase probability of temperate bacteriophage detection. Under these conditions the approach may be suitable for all stages of development and manufacture of phage-based products.

It's interesting that run of the compiled database of integrases showed 2648 positive results among total 6019 sequences of all complete genomes of bacteriophages available on the GenBank. Corresponding BLAST hits (maximally 20 per sequence) with certain levels of similarity are presented on figure 5. Probably further optimization of the developing of integrases database is necessary as well as the E-value cutoff level has to be justified.

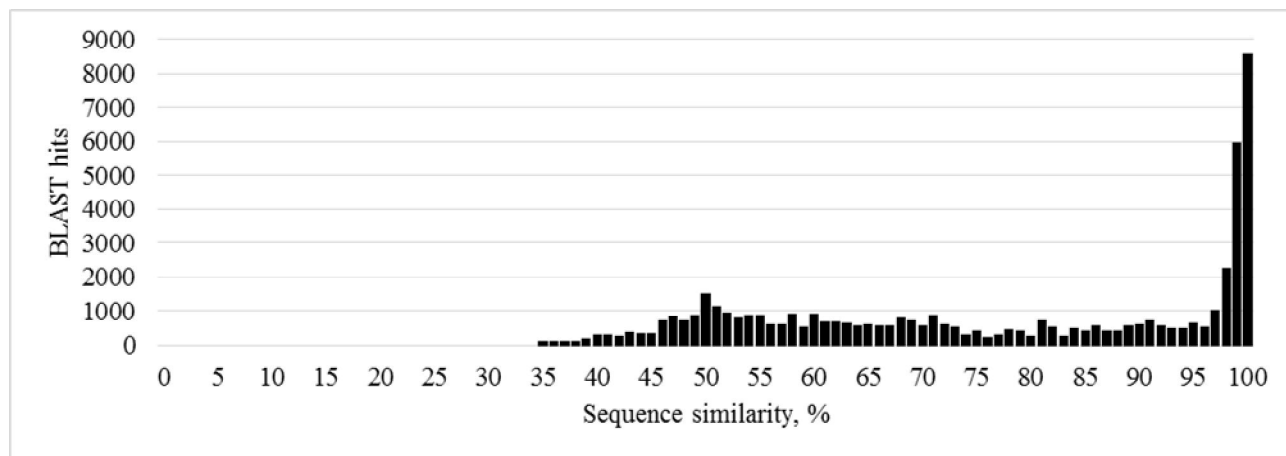


Figure 5. Sequence similarity distribution of the detected integrases within public available bacteriophage genomic sequences

Conclusions. Thus it is possible to formulate methodological approach for production control of bacteriophage preparations that allows identify and eliminate temperate bacteriophages (figure 6).

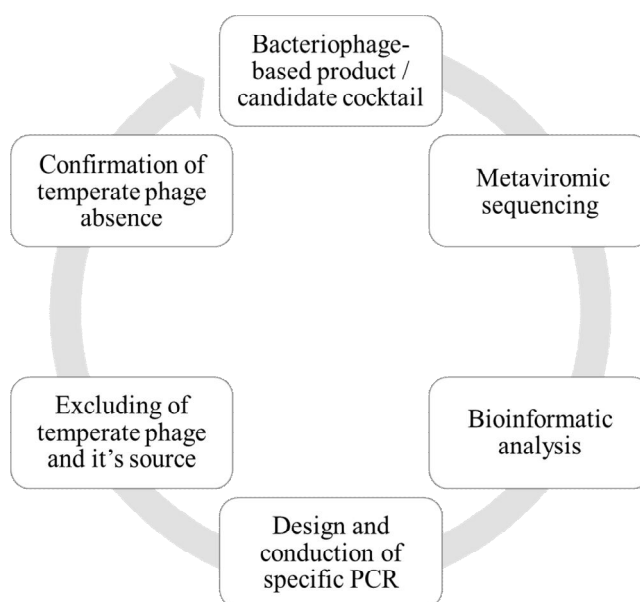


Figure 6. Integrative approach for production control of temperate phages in preparations

The developed approach can be used with different procedures of preparation of phage stocks and final products. For example it is constantly used within previously disclosed pipeline for the development

of phage-based products [2].

Further update and structurization of the presented database lead to a powerful tool for rapid and reliable characterization of bacteriophages and their hosts. This tool might be improved by the development of specialized software based on it for selection of the appropriate microorganisms.

References

1. Adams M. H. Bacteriophages. New York, Interscience, 1959, 592 p.
2. Aleshkin A. V., Volozhantsev N. V., Svetoch E. A., Kiseleva I. A., Rubal'sky E. O., Afanas'ev S. S., Borzilov A. I., Zatevalov A. M., Vasil'ev D. A., Zolotukhin S. N., Zeigarnik M. V., Galimzyanov Kh. M., Rubal'sky O. V. Bacteriophages as probiotics: phage-based probiotic dietary supplement in prophylaxis against foodborne infections. *Infectious Diseases [Infektsionnye Bolezni]*, 2016, vol. 14, no. 2, pp. 31–40. doi: 10.20953/1729-9225-2016-2-31-40.
3. Arndt D., Marcu A., Liang Y., Wishart D. S. PHAST, PHASTER and PHASTEST: Tools for finding phage in bacterial genomes. *Briefings in Bioinformatics*, 2017, bbx121. doi: 10.1093/bib/bbx121.
4. Aslanov B. I. Epidemiologicheskaya otsenka bakteriofagov kak faktorov evolyutsii hospital'nykh shtammov i sredstv bor'bi s vnutri-bolnichnymi infektsiyami. *Dissertatsiya doktora meditsinskikh nauk [Epidemiological evaluation of bacteriophages as factors of evolution of hospital strains and as means of struggle against nosocomial infections]*. Saint Petersburg, 2016, 233 p.
5. Bae T., Baba T., Hiramatsu K., Schneewind O. Prophages of *Staphylococcus aureus* Newman and their contribution to virulence. *Molecular Microbiology*, 2006, vol. 62, no. 4, pp. 1035–1047. doi: 10.1111/j.1365-2958.2006.05441.x.
6. Balding C., Bromley S. A., Pickup R. W., Saunders J. R. Diversity of phage integrases in Enterobacteriaceae: development of markers for environmental analysis of temperate phages. *Environmental Microbiology*, 2005, vol. 7, pp. 1558–1567. doi: 10.1111/j.1462-2920.2005.00845.x.
7. Bolduc B., Youens-Clark K., Roux S., Hurwitz B. L., Sullivan M. B. iVirus: facilitating new insights in viral ecology with software and community data sets imbedded in a cyberinfrastructure. *The ISME Journal*, 2017, vol. 11, no. 1, pp. 7–14. doi: 10.1038/ismej.2016.89.
8. Bolger A. M., Lohse M., Usadel B. Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics*, 2014, vol. 30, no. 15, pp. 2114–2120. doi: 10.1093/bioinformatics/btu170.
9. Conesa A., Götz S., Garcia-Gomez J. M., Terol J., Talon M., Robles M. Blast2GO: a universal tool for annotation, visualization and analysis in functional genomics research. *Bioinformatics*, 2005, vol. 21, pp. 3674–3676. doi: 10.1093/bioinformatics/bti610.
10. Fogg P. C. M., Colloms S., Rosser S., Stark M., Smith M. C. M. New applications for phage integrases. *Journal of Molecular Biology*, 2014, vol. 426, no. 15, pp. 2703–2716. doi: 10.1016/j.jmb.2014.05.014.
11. Lima-Mendez G., Van Helden J., Toussaint A., Leplae R. Prophinder: a computational tool for prophage prediction in prokaryotic genomes. *Bioinformatics*, 2008, vol. 24, no. 6, pp. 863–865. doi: 10.1093/bioinformatics/btn043.
12. McNair K., Bailey B. A., Edwards R. A. PHACTS, a computational approach to classifying the lifestyle of phages. *Bioinformatics*, 2012, vol. 28, no. 5, pp. 614–618. doi: 10.1093/bioinformatics/bts014.
13. Meyer F., Paarmann D., D'Souza M., Olson R., Glass E. M., Kubal M., Paczian T., Rodriguez A., Stevens R., Wilke A., Wilkening J., Edwards R. A. The metagenomics RAST server – a public resource for the automatic phylogenetic and functional analysis of metagenomes. *BMC Bioinformatics*, 2008, vol. 9, no. 1, pp. 386. doi: 10.1186/1471-2105-9-386.
14. Ondov B. D., Bergman N. H., Phillippy A. M. Interactive metagenomic visualization in a Web browser. *BMC Bioinformatics*, 2011, vol. 12, pp. 385. doi: 10.1186/1471-2105-12-385.
15. Pirnay J. P., Blasdel B. G., Bretaudeau L., Buckling A., Chanishvili N., Clark J. R., Corte-Real S., Debarbieux L., Dublanche A., De Vos D., Gabard J., Garcia M., Goderdzishvili M., Górski A., Hardcastle J., Huys I., Kutter E., Lavigne R., Merabishvili M., Olchawa E., Parikka K. J., Patey O., Pouillot F., Resch G., Rohde C., Scheres J., Skurnik M., Vaneechoutte M., Van Parys L., Verbeken G., Zizi M., Van den Eede G. Quality and safety requirements for sustainable phage therapy products. *Pharmaceutical Research*, 2015, vol. 32, no. 7, pp. 2173–2179. doi: 10.1007/s11095-014-1617-7.
16. Roux S., Tournayre J., Mahul A., Debroas D., Enault F. Metavir 2: new tools for viral metagenome comparison and assembled virome analysis. *BMC Bioinformatics*, 2014, vol. 15, pp. 76. doi: 10.1186/1471-2105-15-76.
17. Weinbauer M. G. Ecology of prokaryotic viruses. *FEMS Microbiology Reviews*, 2004, vol. 28, no. 2, pp. 127–181. doi: 10.1016/j.femsre.2003.08.001.

ВЛИЯНИЕ ПРОЦЕССОВ ДЕГРАДАЦИИ КОЛЛАГЕНА НА КАРДИОГЕМОДИНАМИЧЕСКОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Севостьянова Ирина Викторовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru.

Полунина Екатерина Андреевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: gilti2@yandex.ru.

Воронина Людмила Петровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: voroninaluda74@mail.ru.

Ахминеева Азиза Халиловна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой профилактической медицины и здорового образа жизни, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Климчук Денис Олегович, аспирант кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: klimchuk.asf@gmail.com.

Изучено кардиогемодинамическое ремоделирование у 77 больных хронической сердечной недостаточностью (с сохранной и сниженной систолической функцией) в зависимости от процессов деградации коллагена I типа. В результате проведенного исследования в группе больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной систолической функцией было выявлено уменьшение толщины задней стенки при увеличении уровня карбокситерминального телопептида коллагена I типа. У больных хронической сердечной недостаточностью с сохранной систолической функцией независимо от уровня карбокситерминального телопептида коллагена I типа наблюдалось замедление скорости раннего диастолического наполнения, являющееся одним из признаков диастолической дисфункции. В группе больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной систолической функцией прослеживалось статистически значимое увеличение скорости раннего диастолического наполнения при увеличении уровня карбокситерминального телопептида коллагена I типа.

Ключевые слова: *трансмитральный диастолический поток, левый желудочек, карбокситерминальный телопептид коллагена I типа, хроническая сердечная недостаточность.*

THE INFLUENCE OF THE PROCESSES OF COLLAGEN DEGRADATION ON CARDIOHEMODYNAMIC REMODELING IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Sevost'yanova Irina V., Cand. Sci. (Med.), Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru.

Polunina Ekaterina A., Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Research Institute of the Regional Infectious Pathology, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: gilti2@yandex.ru.

Voronina Lyudmila P., Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: voroninaluda74@mail.ru.

Akhmineeva Aziza Kh., Dr. Sci. (Med.), Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Klimchuk Denis O., Post-graduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: klimchuk.asf@gmail.com.

Cardiohemodynamic remodeling was studied in 77 patients with chronic heart failure (with a preserved and reduced systolic function) depending on the degradation processes of type I collagen. As a result of the study, in the group of patients with chronic heart failure with reduced systolic function, we revealed a decreased thickness of the posterior wall with an increased level of carboxyterminal telopeptide of type I collagen. In patients with chronic heart failure with a preserved systolic function, regardless of the level of carboxyterminal telopeptide of type I collagen, a reduced velocity of early diastolic filling was observed, which is one of the signs of diastolic dysfunction. In the group of patients with chronic heart failure with a reduced systolic function, a statistically significant increase in the velocity of early diastolic filling was observed with an increased level of carboxyterminal telopeptide of type I collagen.

Key words: *transmitral diastolic flow, left ventricle, carboxyterminal telopeptide of type I collagen, chronic heart failure.*

Введение. Сердечная недостаточность ассоциируется с активацией нейрогормональных и цитокиновых сигнальных путей, приводящих к изменению структурно-функционального состояния кардиомиоцитов и межклеточного пространства [1, 3, 12, 17]. Такая клеточная перестройка завершается существенными морфологическими изменениями структурной организации сердца, называемыми ремоделированием, которые способствуют дальнейшей дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и прогрессированию хронической сердечной недостаточности (ХСН) [2, 5, 9, 18].

По определению M. Pfeffer (1985), ремоделирование сердца – это структурно-геометрические изменения ЛЖ, включающие в себя процессы гипертрофии миокарда и дилатации сердца, приводящие к изменению его геометрии и нарушению систолической и диастолической функции [21]. Ремоделирование сердца также характеризуется изменениями в интерстициальной ткани [4, 6, 11, 23]. При этом общее содержание интерстициального коллагена непрерывно регулируется балансом процессов деградации и синтеза коллагена I и III типа, а также фибронектина, синтез которых увеличивается при повреждении миокарда [7, 14, 15, 16].

У больных ХСН происходит нарушение процессов образования и распада коллагена, поэтому поиск маркеров, позволяющих на ранних этапах обнаружить нарушения указанных процессов, в настоящее время является актуальной проблемой кардиологии [13, 19, 22].

Уже доказана взаимосвязь нарушений в процессах образования и распада коллагена и, как следствие, ремоделирования миокарда у больных ХСН и эндотелина-1, цитокинов (трансформирующий фактор роста- β , фактор некроза опухоли- α , интерлейкина 6 и др.), системы матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов. Дискутируется роль синтеза оксида азота и карбокситерминального телопептида коллагена I типа в ремоделировании миокарда [13, 20]. Предполагается, что продукты деградации интерстициального коллагена, к которым и относится карбокситерминальный телопептид коллагена I типа, могут служить биохимическими маркерами дезадаптивного ремоделирования миокарда и прогрессирования ХСН. В связи с этим актуальность приобретает изучение структурно-функциональных характеристик миокарда в зависимости от уровня данного телопептида.

Цель: изучить и проанализировать кардиогемодинамическое ремоделирование у больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от процессов деградации коллагена I типа.

Материалы и методы исследования. Проведение данного клинического исследования одобрено Региональным независимым этическим комитетом (заседание РНЭК от 25.09.2013 г., протокол № 3). Поправок к исходному протоколу РНЭК не было.

Было обследовано 114 пациентов с ХСН и 30 соматически здоровых лиц (группа контроля). Критериями включения в исследование стали: возраст не старше 60 лет и наличие ХСН, возникшей на фоне подтвержденного диагноза: «ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения II–III функционального класса + артериальная гипертензия 2–3 степени».

Критериями исключения служили недавно перенесенные: инфаркт миокарда (до 1 года), острое нарушение мозгового кровообращения, аортокоронарное шунтирование, ангиопластика (менее 6 месяцев назад), врожденные и приобретенные пороки сердца, нестабильное эндокринное заболевание, злокачественные новообразования, выраженная почечная недостаточность, печеночная недостаточность, системные заболевания, психиатрические заболевания вне стадии ремиссии.

Первую группу составили 77 больных ХСН с сохраненной систолической функцией, во вторую группу были включены 37 пациентов с ХСН со сниженной систолической функцией. Обе группы были разделены на две подгруппы с нормальным и повышенным уровнем карбокситерминального

телопептида коллагена I типа в крови. Средний возраст обследованных больных составил 56,4 [40; 60] года. Средняя длительность заболевания – 9,2 [3; 18] года.

Диагноз ХСН определялся в соответствии с Национальными рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов и Общества специалистов по сердечной недостаточности по диагностике и лечению ХСН (IV пересмотр, 2012) [10]. С целью оценки тяжести клинических проявлений ХСН использовали шкалу оценки клинического состояния при ХСН (модификация В.Ю. Мареева, 2000) [8]. Функциональный класс (ФК) ХСН выставляли по результатам теста с 6-минутной ходьбой. При наличии объективных признаков ХСН по данным шкалы оценки клинического состояния и теста с 6-минутной ходьбой всем больным проводилась эхокардиография с оценкой фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Диагноз ХСН с сохранной систолической функцией определяли при наличии трех условий: 1) симптомов и признаков сердечной недостаточности; 2) нормальной или незначительно нарушенной систолической функции ЛЖ (ФВ ЛЖ $\geq 50\%$); 3) нарушения релаксации ЛЖ и/или его растяжимости.

Ультразвуковое исследование сердца осуществляли на сканерах «ALOKA-5500 Prosaund» («Hitachi Aloka Medical Ltd.», Япония) и «G-60» («Siemens», Германия) электронным секторальным датчиком с частотой 3,0 МГц в одномерном (М), двухмерном (В) режимах и в режиме доплер-эхокардиографии.

Определение уровня карбокситерминального телопептида коллагена I типа (ICTP) производили с применением диагностических наборов Serum CrossLaps (CTX-I) ELISA (определение С-концевых телопептидов, образующихся при деградации коллагена I типа в сыворотке) («IDS», Англия).

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica 12.0 («StatSoft, Inc.», США). Для каждого показателя и групп наблюдений вычисляли медиану, 5 и 95 процентиля. Поскольку в большинстве групп признаки имели отличное от нормального распределение, то для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных двух несвязанных групп использовали U-критерий Манна-Уитни. Оценка интенсивности корреляционной связи осуществляли с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. За критический уровень статистической значимости принимали 5 % ($p = 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение. На начальном этапе работы был поставлен вопрос: как меняется толщина стенок ЛЖ и величина скоростей трансмитрального диастолического потока в зависимости от уровня ICTP у больных ХСН с сохранной и сниженной систолической функцией (табл.).

Таблица

Толщина стенок левого желудочка и величина скоростей трансмитрального диастолического потока у больных хронической сердечной недостаточностью с сохранной и сниженной систолической функцией

Показатель/группа	Контроль (n = 30)	ХСН с сохранной систолической функцией (n = 77)	ХСН со сниженной систолической функцией (n = 37)
ТМЖП в диастолу, мм	8,5 [6,0; 9,5]	12 [10; 14,5], $p_1 < 0,001$	11 [7; 16], $p_1 < 0,001$, $p_2 = 0,167$
ТЗС в систолу, мм	12,5 [11; 14]	15,5 [14; 17,5], $p_1 < 0,001$	12 [9; 16], $p_1 = 0,364$, $p_2 < 0,001$
Ve, м/с	0,87 [0,67; 0,98]	0,74 [0,57; 0,90], $p_1 < 0,001$	0,8 [0,6; 1], $p_1 = 0,078$, $p_2 = 0,005$
Va, м/с	0,64 [0,51; 0,67]	0,65 [0,45; 0,96], $p_1 = 0,154$	0,5 [0,3; 0,9], $p_1 = 0,027$, $p_2 = 0,002$
Ve/Va	1,36 [1,31; 1,64]	1,23 [0,73; 1,61], $p_1 = 0,009$	1,6 [0,75; 3], $p_1 = 0,369$, $p_2 < 0,001$

Примечание: ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗС – толщина задней стенки; Ve – скорость раннего диастолического наполнения; Va – скорость позднего диастолического наполнения; p_1 – уровень статистической значимости различий с группой контроля; p_2 – уровень статистической значимости различий с группой больных с хронической сердечной недостаточностью с сохранной систолической функцией

В подгруппе больных ХСН с сохранной систолической функцией и нормальным уровнем ICTP толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в диастолу составила 12 [9; 15] мм, что было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). У больных ХСН с сохранной систолической функцией и повышенным уровнем ICTP ТМЖП в диастолу составила 12,5 [10,5; 14] мм, что было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$) и сопоставимо с подгруппой больных ХСН с сохранной систолической функцией и нормальным уровнем ICTP. То есть в группе больных ХСН с сохранной систолической функцией не прослеживалось зависимости ТМЖП от уровня ICTP, а увеличение данного параметра в обеих подгруппах отражает

процессы гипертрофии ЛЖ у больных артериальной гипертензией, составляющих основную часть группы больных ХСН с сохранной систолической функцией.

В подгруппе больных ХСН со сниженной систолической функцией и нормальным уровнем ИСТР ТМЖП в диастолу составила 12,5 [8; 17] мм, что было статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$) и сопоставимо с подгруппой больных ХСН с сохранной систолической функцией и нормальным уровнем ИСТР ($p = 0,264$). В подгруппе больных ХСН со сниженной систолической функцией и повышенным ИСТР ТМЖП в диастолу составила 9,5 [6; 12] мм, что было статистически значимо выше относительно группы контроля ($p < 0,001$), но статистически значимо ниже относительно подгруппы больных ХСН с сохранной систолической функцией и повышенным уровнем ИСТР ($p = 0,035$), а также подгруппы больных ХСН со сниженной систолической функцией и нормальным уровнем ИСТР ($p = 0,014$). То есть, несмотря на статистически значимое увеличение ТМЖП в обеих подгруппах больных ХСН со сниженной систолической функцией по сравнению с контролем, в подгруппе больных ХСН со сниженной систолической функцией и повышенным уровнем ИСТР прослеживалось уменьшение ТМЖП. На основании этого факта был сделан вывод о том, что у больных ХСН со сниженной систолической функцией усиление процессов деградации интерстициального коллагена является одним из механизмов уменьшения толщины стенок, приводя в итоге к дилатации полостей сердца.

Подобная тенденция прослеживалась относительно толщины задней стенки (ТЗС) ЛЖ в систолу. Так, в подгруппе больных ХСН с сохранной систолической функцией и нормальным ИСТР ТЗС составила 16 [13; 18] мм, что было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). В подгруппе больных ХСН с сохранной систолической функцией и повышенным уровнем ИСТР ТЗС составила 15 [13; 17] мм, что было статистически значимо выше относительно группы контроля ($p < 0,001$) и сопоставимо с подгруппой больных ХСН с сохранной систолической функцией и нормальным уровнем ИСТР. То есть у больных ХСН с сохранной систолической функцией не было выявлено статистически значимой зависимости ТЗС от уровня ИСТР. Увеличение ТЗС в обеих подгруппах больных ХСН с сохранной систолической функцией отражает процессы гипертрофии стенок ЛЖ, свойственной основному заболеванию, приведшему к ХСН.

У больных ХСН со сниженной систолической функцией и нормальным уровнем ИСТР ТЗС составила 14 [9; 18] мм, что было статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p = 0,031$), но статистически значимо ниже по сравнению с подгруппой больных ХСН с сохранной систолической функцией и нормальным ИСТР ($p = 0,021$). У больных с ХСН со сниженной систолической функцией и повышенным ИСТР ТЗС составила 11 [8; 14] мм, что было сопоставимо с группой контроля ($p = 0,317$), однако было статистически значимо ниже относительно подгруппы больных ХСН с сохранной систолической функцией и повышенным ИСТР ($p < 0,001$), а также относительно подгруппы больных ХСН со сниженной систолической функцией и нормальным уровнем ИСТР ($p = 0,001$).

Таким образом, в группе больных ХСН со сниженной систолической функцией прослеживалось уменьшение ТЗС при увеличении уровня ИСТР, что указывало на значимую роль процессов деградации интерстициального коллагена в процессах дезадаптивного ремоделирования ЛЖ с уменьшением толщины его стенок.

Помимо толщины стенок ЛЖ, были проанализированы скоростные характеристики трансмитрального диастолического потока у больных ХСН с сохранной и сниженной систолической функцией в зависимости от уровня ИСТР. Так, в подгруппе больных ХСН с сохранной систолической функцией и нормальным уровнем ИСТР скорость раннего диастолического наполнения (V_e) составила 0,73 [0,55; 0,9] м/с, что было статистически значимо ниже, чем в группе контроля ($p = 0,012$). У больных ХСН с сохранной систолической функцией и повышенным уровнем ИСТР V_e составила 0,73 [0,54; 0,94] м/с, что было статистически незначимо ниже, чем в группе контроля ($p = 0,016$), и сопоставимо с подгруппой больных ХСН с сохранной систолической функцией и нормальным уровнем ИСТР ($p = 0,855$). То есть у больных ХСН с сохранной систолической функцией независимо от уровня ИСТР наблюдалось замедление скорости раннего диастолического наполнения, являющееся одним из признаков диастолической дисфункции.

В подгруппе больных ХСН со сниженной систолической функцией и нормальным уровнем ИСТР V_e была статистически значимо ниже относительно группы контроля ($p = 0,046$), а также относительно подгруппы больных ХСН с сохранной систолической функцией и нормальным уровнем ИСТР ($p = 0,018$), составив 0,7 [0,6; 0,82] м/с. У больных ХСН со сниженной систолической функцией и повышенным уровнем ИСТР V_e составила 0,83 [0,7; 1,0] м/с, что было сопоставимо с группой

контроля ($p = 0,133$), но было статистически значимо выше по сравнению с подгруппой больных ХСН с сохранной систолической функцией и повышенным уровнем ИСТР ($p = 0,007$) и по сравнению с подгруппой больных ХСН со сниженной систолической функцией и нормальным уровнем ИСТР ($p = 0,003$). То есть в группе больных ХСН со сниженной систолической функцией прослеживалось статистически значимое увеличение скорости раннего диастолического наполнения при увеличении уровня ИСТР. Таким образом, усиление процессов дегградации интерстициального коллагена, приводящее к ослаблению соединительнотканного «каркаса» сердца и увеличению полости ЛЖ, обуславливает также некоторое облегчение диастолы и псевдонормализацию скорости раннего трансмитрального диастолического потока у больных ХСН со сниженной систолической функцией.

Интерес представляет тот факт, что зависимость скорости позднего диастолического наполнения (V_a) от уровня ИСТР прослеживалась у больных ХСН как со сниженной, так и с сохранной систолической функцией.

Так, в подгруппе больных ХСН с сохранной систолической функцией и нормальным уровнем ИСТР V_a составила 0,60 [0,45; 0,96] м/с, что было сопоставимо с группой контроля ($p = 0,682$). В группе больных ХСН с сохранной систолической функцией и повышенным уровнем ИСТР V_a составила 0,50 [0,25; 0,76] м/с, что было сопоставимо с группой контроля ($p = 0,052$), но статистически значимо ниже по сравнению с подгруппой больных ХСН с сохранной систолической функцией и нормальным ИСТР ($p = 0,026$). Таким образом, у пациентов с повышенным уровнем ИСТР и усилением процессов интерстициального коллагена снижалась скорость позднего диастолического наполнения ЛЖ, то есть снижалась эффективность активной систолы предсердий, что можно считать одним из ранних эхокардиографических проявлений ХСН даже при сохранной систолической функции ЛЖ.

В подгруппе больных ХСН со сниженной систолической функцией и нормальным уровнем ИСТР V_a составила 0,6 [0,3; 0,94] м/с, что было сопоставимо как с группой контроля ($p = 0,139$), так и с подгруппой больных ХСН с сохранной систолической функцией и нормальным уровнем ИСТР. У больных ХСН со сниженной систолической функцией и повышенным уровнем ИСТР V_a составила 0,50 [0,3; 0,7] м/с, что было статистически значимо ниже относительно группы контроля ($p = 0,004$) и подгруппы больных ХСН со сниженной систолической функцией и нормальным уровнем ИСТР ($p = 0,036$), но сопоставимо с подгруппой больных ХСН с сохранной систолической функцией и повышенным уровнем ИСТР ($p = 0,828$). Таким образом, зависимость скорости позднего диастолического наполнения от уровня ИСТР прослеживалась и в группе больных ХСН со сниженной систолической функцией, что отражало уменьшение эффективности активной систолы предсердий при усилении процессов дегградации интерстициального коллагена при ХСН с уже измененной систолой ЛЖ.

При анализе отношения скоростей раннего и позднего диастолического наполнения (V_e/V_a) в группе больных ХСН с сохранной систолической функцией статистически значимой его зависимости от уровня ИСТР проследить не удалось. Так, у больных ХСН с сохранной систолической функцией и нормальным ИСТР отношение V_e/V_a составило 1,21 [0,73; 1,64], что было сопоставимо с группой контроля ($p = 0,103$). У больных ХСН с сохранной систолической функцией и повышенным ИСТР отношение V_e/V_a составило 1,46 [0,7; 2,88], что было сопоставимо и с группой контроля ($p = 0,103$), и с подгруппой больных ХСН с сохранной систолической функцией и нормальным уровнем ИСТР ($p = 0,570$).

В подгруппе больных ХСН со сниженной систолической функцией и нормальным уровнем ИСТР отношение V_e/V_a составило 1,16 [0,67; 2,1], что было сопоставимо как с группой контроля ($p = 0,611$), так и с группой больных ХСН с сохранной систолической функцией и нормальным ИСТР ($p = 0,36$). У больных ХСН со сниженной систолической функцией и повышенным ИСТР отношение V_e/V_a составило 1,6, что было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля ($p = 0,044$), по сравнению с подгруппой больных ХСН с сохранной систолической функцией и повышенным уровнем ИСТР ($p = 0,028$), а также по сравнению с подгруппой больных ХСН со сниженной систолической функцией и нормальным уровнем ИСТР ($p = 0,036$).

Известно, что снижение отношения V_e/V_a менее 1 является признаком диастолической дисфункции и ригидного типа ремоделирования миокарда желудочка. Такие пациенты встречались во всех исследуемых группах, на что указывало снижение 5 перцентиля отношения V_e/V_a менее 1 во всех исследуемых группах. В то же время в группах больных ХСН как с сохранной, так и сниженной систолической функцией и повышенным уровнем ИСТР наблюдались пациенты с отношением V_e/V_a более 2, на что указывало увеличение 95 перцентиля данного показателя. Это отражало появление среди наблюдаемых пациентов с повышенным уровнем ИСТР лиц с наиболее тяжелым типом диастолической дисфункции – рестриктивным.

Заключение. В группе больных хронической сердечной недостаточностью с сохранной систолической функцией не было выявлено зависимости толщины межжелудочковой перегородки от уровня карбокситерминального телопептида коллагена I типа, а увеличение данного параметра в обеих подгруппах отражает процессы гипертрофии левого желудочка у больных артериальной гипертензией, составляющих основную часть группы больных хронической сердечной недостаточностью с сохранной систолической функцией.

Несмотря на статистически значимое увеличение толщины межжелудочковой перегородки по сравнению с контролем в обеих подгруппах больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной систолической функцией, в подгруппе больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной систолической функцией и повышенным уровнем карбокситерминального телопептида коллагена I типа прослеживалось уменьшение толщины межжелудочковой перегородки относительно подгруппы больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной систолической и нормальным уровнем карбокситерминального телопептида коллагена I типа. Из этого факта можно сделать вывод о том, что у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной систолической функцией усиление процессов деградации интерстициального коллагена является одним из механизмов уменьшения толщины стенок, приводя в итоге к дилатации полостей сердца.

Не было выявлено статистически значимой зависимости толщины задней стенки левого желудочка в систолу от уровня карбокситерминального телопептида коллагена I типа у больных хронической сердечной недостаточностью с сохранной систолической функцией. Увеличение толщины задней стенки левого желудочка в систолу в обеих подгруппах больных хронической сердечной недостаточностью с сохранной систолической функцией отражает процессы гипертрофии стенок левого желудочка, свойственной основному заболеванию, приведшему к хронической сердечной недостаточности. В группе больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной систолической функцией было выявлено уменьшение толщины задней стенки левого желудочка в систолу при увеличении уровня карбокситерминального телопептида коллагена I типа. Это указывало на значимую роль процессов деградации интерстициального коллагена в процессах дезадаптивного ремоделирования левого желудочка с уменьшением толщины его стенок.

У больных хронической сердечной недостаточностью с сохранной систолической функцией независимо от уровня карбокситерминального телопептида коллагена I типа наблюдалось замедление скорости раннего диастолического наполнения, являющегося одним из признаков диастолической дисфункции. В группе больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной систолической функцией прослеживалось статистически значимое увеличение скорости раннего диастолического наполнения при увеличении уровня карбокситерминального телопептида коллагена I типа. Таким образом, усиление процессов деградации интерстициального коллагена, приводящее к ослаблению соединительнотканного «каркаса» сердца и увеличению полости левого желудочка, приводит также к некоторому облегчению диастолы и псевдонормализации скорости раннего трансмитрального диастолического потока у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной систолической функцией.

Зависимость скорости позднего диастолического наполнения от уровня карбокситерминального телопептида коллагена I типа прослеживалась у больных хронической сердечной недостаточностью и со сниженной, и с сохранной систолической функцией. А именно – у пациентов с повышенным уровнем карбокситерминального телопептида коллагена I типа и усилением процессов деградации интерстициального коллагена снижалась скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка, то есть снижалась эффективность активной систолы предсердий, что можно считать одним из эхокардиографических проявлений хронической сердечной недостаточности как при сохранной систолической функции левого желудочка, так и при хронической сердечной недостаточности с уже измененной систолой левого желудочка.

У больных хронической сердечной недостаточностью с сохранной систолической функцией статистически значимой зависимости отношения скоростей раннего и позднего диастолического наполнения от уровня карбокситерминального телопептида коллагена I типа проследить не удалось. В то же время в группах больных хронической сердечной недостаточностью как с сохранной, так и сниженной систолической функцией и повышенным уровнем карбокситерминального телопептида коллагена I типа наблюдались пациенты с отношением «скорость раннего диастолического наполнения / скорость позднего диастолического наполнения» более 2, что отражало появление у части пациентов с повышенным уровнем карбокситерминального телопептида коллагена I типа наиболее тяжелого типа диастолической дисфункции – рестриктивного.

Список литературы

1. Аверин, Е. Е. Сердечно-сосудистое ремоделирование, повышение уровней провоспалительных цитокинов и иммунные реакции на коллаген у больных хронической сердечной недостаточностью и депрессией / Е. Е. Аверин, С. И. Чернова, И. А. Зборовская // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. 17, № 2. – С. 96–98.
2. Бабак, О. Я. Роль ренин-ангиотензиновой системы в ремоделировании сердца и сосудов / О. Я. Бабак, Н. А. Кравченко // Украинский терапевтический журнал. – 2005. – № 2. – С. 89–97.
3. Гасанов, А. Г. Роль изменений внеклеточного матрикса при возникновении сердечно-сосудистых заболеваний / А. Г. Гасанов, Т. В. Бершова // Биомедицинская химия. – 2009. – Т. 55, № 2. – С. 155–168.
4. Горшунова, Н. К. Интерстициальный фиброз как определяющий фактор типа ремоделирования миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертензией пожилого возраста / Н. К. Горшунова, Н. В. Медведев, В. В. Савич, О. Л. Усенкова // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2015. – № 3. – С. 11–15.
5. Горшунова, Н. К. Патогенетические особенности этапного развития хронической сердечной недостаточности у больных артериальной гипертензией при старении / Н. К. Горшунова, Н. В. Медведев // Геронтология. – 2015. – Т. 3, № 4. – С. 8–13.
6. Драпкина, О. М. Предсердный фиброз и ремоделирование миокарда предсердий как морфологический субстрат генеза фибрилляций предсердий / О. М. Драпкина // Медицинский вестник. – 2014 – Т. 19, № 9. – С. 63–85.
7. Ким, Л. Б. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка и фазы репаративного фиброза / Л. Б. Ким, В. Ю. Куликов, Н. Г. Минина, О. Ю. Верба // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия : биология, клиническая медицина. – 2005. – Т. 3, № 3. – С. 53–63.
8. Ларина, В. Н. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности (по рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 г.) / В. Н. Ларина, И. И. Чукаева // Лечебное дело. – 2016. – № 3. – С. 37–48.
9. Ларина, В. Н. Индекс производительности миокарда левого желудочка сердца : возможности применения для оценки прогноза у больных пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью / В. Н. Ларина, Б. Я. Барт, Е. Н. Дергунова // Сердечная недостаточность. – 2014. – Т. 15, № 6. – С. 339–346.
10. Мареев, В. Ю. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) / В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев, Г. П. Арутюнов, А. В. Коротеев, Ю. В. Мареев, А. Г. Овчинников // Сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 14, № 7 (81). – С. 379–472.
11. Медведев, Н. В. Апоптоз и интерстициальный фиброз в развитии ремоделирования миокарда у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией / Н. В. Медведев, Н. К. Горшунова // Успехи геронтологии. – 2013. – Т. 26, № 2. – С. 326–330.
12. Осипова, О. А. Патогенетические механизмы участия межклеточного матрикса миокарда в ремоделировании сердца у больных хронической сердечной недостаточностью / О. А. Осипова, К. Г. Плаксина, А. А. Комисов, О. А. Годлевская // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия : Медицина. Фармация. – 2015. – Т. 32, № 22 (219). – С. 18–25.
13. Полунина, О. С. Роль белков-матриксинов и их ингибиторов в развитии сердечно-сосудистой патологии и ремоделирования миокарда / О. С. Полунина, А. И. Аксенов // Астраханский медицинский журнал. – 2016. – Т. 11, № 2. – С. 42–57.
14. Шурыгин, М. Г. Влияние фактора роста фибробластов на механические свойства левого желудочка при постинфарктном кардиосклерозе / М. Г. Шурыгин, Н. Н. Дремина // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2006. – № 6. – С. 178–179.
15. Chistiakov, D. A. The role of cardiac fibroblasts in post-myocardial heart tissue repair / D. A. Chistiakov, A. N. Orekhov, Y. V. Bobryshev // Exp. Mol. Pathol. – 2016. – Vol. 101 (2). – P. 231–240.
16. Colby, A. S. Cardiac Fibroblast. The Renaissance Cell / A. S. Colby, L. K. Stephanie Bowers, A. B. Troy // Circulation Research. – 2009. – Vol. 105 (12). – P. 1164–1176.
17. Dorn, G. W. Apoptotic and non-apoptotic programmed cardiomyocyte death in ventricular remodeling / G. W. Dorn // Cardiovascular Research. – 2009. – Vol. 81 (3). – P. 465–473.
18. Gurrin, J. Cardiofibrosis and postinfarction remodeling of cardiac muscle / J. Gurrin // Lancet. – 2007. – Vol. 87. – P. 180–223.
19. Kalogeropoulos, A. S. Novel association patterns of cardiac remodeling markers in patients with essential hypertension and atrial fibrillation / A. S. Kalogeropoulos, S. Tsiodras, A. G. Rigopoulos, E. A. Sakadakis, A. Triantafyllis, D. T. Kremastinos, I. Rizos // BMC Cardiovasc Disord. – 2011. – Vol. 30. – P. 11–77.
20. Lopez, B. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure / B. Lopez, R. Querejeta, A. Gonzalez, E. Sanchez, M. Larman, J. Diez // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 43 (11). – P. 2028–2035.
21. Pfeffer, M. A. Survival after an experimental myocardial infarction : beneficial effects of long-term therapy with captopril / M. A. Pfeffer, J. M. Pfeffer, C. Steinberg, P. Finn // Circulation. – 1985. – Vol. 72 (2). – P. 406–412.

22. Sun, G. Effect of High Thoracic Sympathetic Nerve Block on Serum Collagen Biomarkers in Patients with Chronic Heart Failure / G. Sun, F. Liu, R. Qu // *Cardiology*. – 2016. – Vol. 3, № 136 (2). – P. 102–107.
23. Zagorianou, A. The effect of long-term amiodarone administration on myocardial fibrosis and evolution of left ventricular remodeling in a porcine model of ischemic cardiomyopathy / A. Zagorianou, M. Maroukias, S. G. Drakos, N. Diakos, P. Konstantopoulos, D. N. Perrea, M. Anastasiou-Nana, K. Malliaras // *Springerplus*. – 2016. – Vol. 15 (1). – P. 1568.

References

1. Averin E. E., Chernova S. I., Zborovskaya I. A. Serdechno-sosudistoe remodelirovanie, povyshenie urovney provospalitel'nykh tsitokinov i immunnnye reaktsii na kollagen u bol'nykh khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu i depressiyey [Cardiovascular remodeling, rising of levels of proinflammatory cytokines and immune reactions to collagen in patient of the chronic heart failure and depression]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* [Journal of New Medical Technologies], 2010, vol. 17, no. 2, pp. 96–98.
2. Babak O. Ya., Kravchenko N. A. Rol' renin-angiotenzinovoy sistemy v remodelirovanii serdtsa i sodudov [The role of the renin-angiotensin system in cardiac and vascular remodeling]. *Ukrainskiy terapevticheskiy zhurnal* [Ukrainian Therapeutic Journal], 2005, no. 2, pp. 89–97.
3. Gasanov A. G., Bershova T. V. Rol' izmeneniy vnekletochnogo matriksa pri vozniknovenii serdechno-sosudistyykh zabolevaniy [The role of changes of matrix metalloproteinase in cardiovascular diseases]. *Biomeditsinskaya khimiya* [Biomedical Chemistry], 2009, vol. 55, no. 2, pp. 155–168.
4. Gorshunova N. K., Medvedev N. V., Savich V. V., Usenkova O. L. Interstitsial'nyy fibroz kak opredelyayushchiy faktor tipa remodelirovaniya miokarda levogo zheludochka u bol'nykh arterial'noy gipertoniey pozhilogo vozrasta [Interstitial fibrosis as a determining factor in typing left ventricular myocardial remodeling in elderly patients with arterial hypertension]. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i ego zdorov'e"* [Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"], 2015, no. 3, pp. 11–15.
5. Gorshunova N. K., Medvedev N. V. Patogeneticheskie osobennosti etapnogo razvitiya khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti u bol'nykh arterial'noy gipertoniey pri starenii [Pathogenetic features of staged development of chronic heart failure in patients with arterial hypertension during aging]. *Gerontologiya* [Gerontology], 2015, vol. 3, no. 4, pp. 8–13.
6. Drapkina, O. M. Predserdnyy fibroz i remodelirovanie miokarda predserdiy kak morfologicheskii substrat geneza fibrillyatsiy predserdiy [Atrial fibrosis and myocardial remodeling of the atria as a morphological substrate of the genesis of atrial fibrillation]. *Meditsinskiy vestnik* [Medical Bulletin], 2014, vol. 19, no. 9, pp. 63–85.
7. Kim L. B., Kulikov V. Yu., Minina N. G., Verba O. Yu. Postinfarktnoe remodelirovanie levogo zheludochka i fazy reparativnogo fibroza [Postinfarction remodeling of left ventricle and phase reparative fibrosis]. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: biologiya, klinicheskaya meditsina* [Bulletin of the Novosibirsk State University. Series: Biology, Clinical Medicine], 2005, vol. 3, no. 3, pp. 53–56.
8. Larina V. N., Chukaeva I. I. Diagnostika i lechenie khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti (po rekomendatsiyam Evropeyskogo obshchestva kardiologov po diagnostike i lecheniyu ostroy i khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti 2016 g.) [Diagnosis and treatment of chronic heart failure (based on 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure)]. *Lechebnoe delo* [General Medicine], 2016, no. 3, pp. 37–48.
9. Larina V. N., Bart B. Ya., Dergunova E. N. Indeks proizvoditel'nosti miokarda levogo zheludochka serdtsa: vozmozhnosti primeneniya dlya otsenki prognoza u bol'nykh pozhilogo vozrasta s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu [Performance index of left ventricular myocardium: possible using for evaluation of prognosis in elderly patients with chronic heart failure]. *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'* [Russian Heart Failure Journal], 2014, vol. 15, no. 6, pp. 339–346.
10. Mareev V. Yu., Ageev F. T., Arutyunov G. P., Koroteev A. V., Mareev Yu. V., Ovchinnikov A. G. Natsional'nye rekomendatsii OASN, RKO i RNMOТ po diagnostike i lecheniyu KhSN (chetvertyy peresmotr) [SEHF, RSC and RSMSIM national guidelines on CHF diagnostics and treatment (fourth revision). Approved at the SEHF Congress on December 7, 2012, at the SEHF Board of Directors meeting on March 31, 2013, and at the RSC Congress on September 25, 2013]. *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'* [Russian Heart Failure Journal], 2013, vol. 14, no. 7 (81), pp. 379–472.
11. Medvedev N. V., Gorshunova N. K. Apoptoz i interstitsial'nyy fibroz v razvitii remodelirovaniya miokarda u bol'nykh pozhilogo vozrasta s arterial'noy gipertoniey [Apoptosis and interstitial fibrosis in the development of myocardial remodeling in elderly patients with arterial hypertension]. *Uspekhi gerontologii* [Advances in Gerontology], 2013, vol. 26, no. 2, pp. 326–330.
12. Osipova O. A., Plaksina K. G., Komisov A. A., Godlevskaya O. A. Patogeneticheskie mekhanizmy uchastiya mezhketochnogo matriksa miokarda v remodelirovanii serdtsa u bol'nykh khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu [The pathogenetic mechanisms of participation of myocardial extracellular matrix remodeling of the heart in patients with chronic heart failure]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya* [Belgorod State University Scientific Bulletin. Series: Medicine. Pharmacy], 2015, vol. 32, no. 22 (219), pp. 18–25.

13. Polunina O. S., Aksenov A. I. Rol' belkov-matriksinov i ikh ingibitorov v razvitii serdechno-sosudistoy patologii i remodelirovaniya miokarda [Significance of the system of matrix proteins and their inhibitors in genesis of cardiovascular pathology and myocardial remodeling]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan medical journal], 2016, vol. 11, no. 2, pp. 42–57.
14. Shurygin M. G., Dremina N. N. Vliyanie faktora rosta fibroblastov na mekhanicheskie svoystva levogo zheludochka pri postinfarktnom kardioskleroze [Influence of fibroblast growth factor on the mechanical properties of the post-infarction left ventricular cardiosclerosis]. Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk [Bulletin of the East-Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences], 2006, no. 6, pp. 178–179.
15. Chistiakov D. A., Orekhov A. N., Bobryshev Y. V. The role of cardiac fibroblasts in post-myocardial heart tissue repair. Exp. Mol. Pathol., 2016, vol. 101, no. 2, pp. 231–240.
16. Colby A. S., Stephanie Bowers L. K., Troy A. B. Cardiac Fibroblast. The Renaissance Cell. Circulation Research, 2009, vol. 105, no. 12, pp. 1164–1176.
17. Dorn G. W. Apoptotic and non-apoptotic programmed cardiomyocyte death in ventricular remodeling. Cardiovascular Research., 2009, vol. 81, no. 3, pp. 465–473.
18. Gurrin J. Cardiofibrosis and postinfarction remodeling of cardiac muscle. Lancet., 2007, vol. 87, pp. 180–223.
19. Kalogeropoulos A. S., Tsiodras S., Rigopoulos A. G., Sakadakis E. A., Triantafyllis A., Kremastinos D. T., Rizos I. Novel association patterns of cardiac remodeling markers in patients with essential hypertension and atrial fibrillation. BMC Cardiovasc Disord., 2011, vol. 30, pp. 11–77.
20. Lopez B., Querejeta R., Gonzalez A., Sanchez E., Larman M., Diez J. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. J. Amer. Coll. Cardiol., 2004. vol. 43, no. 11, pp. 2028–2035.
21. Pfeffer M. A., Pfeffer J. M., Steinberg C., Finn P. Survival after an experimental myocardial infarction: beneficial effects of long-term therapy with captopril. Circulation, 1985, vol. 72, no. 2, pp. 406–412.
22. Sun G., Liu F., Qu R. Effect of High Thoracic Sympathetic Nerve Block on Serum Collagen Biomarkers in Patients with Chronic Heart Failure. Cardiology, 2016, vol. 3, no. 136 (2), pp. 102–107.
23. Zagorianou A. M., Maroungkas M., Drakos S. G., Diakos N., Konstantopoulos P., Perrea D. N., Anastasiou-Nana M., Malliaras K. The effect of long-term amiodarone administration on myocardial fibrosis and evolution of left ventricular remodeling in a porcine model of ischemic cardiomyopathy. Springerplus, 2016, vol. 15, no. 1, pp. 1568.

УДК 577.161.2:616.12-008.331.1:616-018.74

14.03.00 – Медико-биологические науки

© О.В. Семячкина-Глушковская, Л.В. Янковская,
Т.Д. Искра, А.Е.Ш. Шариф, В.М.М. Аль Кассаб,
И.М. Агранович, Л.Н. Шорина, 2017

ВЛИЯНИЕ ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА НА МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Семячкина-Глушковская Оксана Валерьевна, доктор биологических наук, заведующая кафедрой физиологии человека и животных биологического факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», Россия, 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, д. 83, тел.: + 7-927-115-51-57, e-mail: glushkovskaya@mail.ru.

Янковская Людмила Валерьевна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой поликлинической терапии, УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Республика Беларусь, 230009, г. Гродно, ул. Горького, д. 80, тел.: 8 (0152) 70-46-31, e-mail: yankovliuda@yandex.ru.

Искра Татьяна Дмитриевна, кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры физиологии человека и животных биологического факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», Россия, 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, д. 83, тел.: + 7-987-321-89-48, e-mail: tata-isk@yandex.ru.

Шариф Али Есмаат Шариф, аспирант кафедры физиологии человека и животных биологического факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», Россия, 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, д. 83, тел.: +7-987-317-47-85, e-mail: esmtshareef@yahoo.co.uk.

Аль Кассаб Валид Махди Муслим, магистрант кафедры физиологии человека и животных биологического факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», Россия, 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, д. 83, тел.: (8452) 51-92-20, e-mail: walidmahdi2008@gmail.com.

Агранович Илана Михайловна, аспирант кафедры физиологии человека и животных биологического факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», Россия, 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, д. 83, тел.: +7-937-245-46-50, e-mail: ilana.agranovich@yandex.ru.

Шорина Лидия Николаевна, кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры физиологии человека и животных биологического факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», Россия, 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, д. 83, тел.: +7-845-251-92-20, e-mail: shorinaln@rambler.ru.

Изучено содержание 25-гидроксид-витамина D (25(OH)D), оксида азота (NO) в крови крыс, механизмы эндотелийзависимой вазодилатации сосудов в условиях хронической стресс-индуцированной артериальной гипертензии и влияние ежедневного приема холекальциферола на эти показатели. Исследование проведено на 136 половозрелых беспородных белых крысах-самцах. Стресс-индуцированную артериальную гипертензию моделировали методом длительного пребывания в условиях «перенаселения». Сформированы четыре группы крыс: 1) нормотензивные крысы с нормальным артериальным давлением, 2) гипертензивные крысы с высокими значениями среднего артериального давления и частоты сердечных сокращений, 3) нормотензивные крысы, в течение 4 месяцев получавшие холекальциферол по 2 500 МЕ/сутки, 4) гипертензивные крысы, которые получали тот же препарат в течение того же времени, что и нормотензивные животные из группы 3. У гипертензивных крыс повысился уровень среднего артериального давления, снизилось содержание 25(OH)D на 46 % и NO на 56 % по сравнению с контролем. В 4 группе животных уровень среднего артериального давления снижался на 15 % по сравнению с группой гипертензивных крыс, содержание 25(OH)D и NO увеличивались на 29 % и 70 %, соответственно. Сосудистая чувствительность к ацетилхолину не изменилась у нормотензивных крыс, но улучшилась – на 34 % у гипертензивных крыс из 4 группы. Таким образом, применение холекальциферола у гипертензивных крыс в дозе 2 500 МЕ/сутки приводит к снижению среднего артериального давления, улучшению показателей эндотелиальной функции сосудов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, холекальциферол, оксид азота, эндотелийзависимая вазодилатация, витамин D.

INFLUENCE OF CHOLECALCIFEROL INTAKE ON MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF STRESS-INDUCED ARTERIAL HYPERTENSION

Semyachkina-Glushkovskaya Oksana V., Dr. Sci. (Biol.), Head of the Department, Saratov State University, 83 Astrakhanskaya St., Saratov, 410012, Russia, tel.: +7-927-115-51-57, e-mail: glushkovskaya@mail.ru.

Yankovskaya Lyudmila V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department, Grodno State Medical University, 80 Gorkogo St., Grodno, 230008, Republic of Belarus, tel.: 8 (0152) 70-46-31, e-mail: yankovliuda@yandex.ru.

Iskra Tat'yana D., Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Saratov State University, 83 Astrakhanskaya St., Saratov, 410012, Russia, tel.: + 7-987-321-89-48, e-mail: tata-isk@yandex.ru.

Sharif Ali Esmat Sharif, post-graduate student, Saratov State University, 83 Astrakhanskaya St., Saratov, 410012, Russia, tel.: +7-987-317-47-85, e-mail: esmtshareef@yahoo.co.uk.

Al Qassab Walid Mahdi Muslim, graduate student, Saratov State University, 83 Astrakhanskaya St., Saratov, 410012, Russia, tel.: (8452) 51-92-20, e-mail: walidmahdi2008@gmail.com.

Agranovich Ilana M., post-graduate student, Saratov State University, 83 Astrakhanskaya St., Saratov, 410012, Russia, tel.: +7-937-245-46-50, e-mail: ilana.agranovich@yandex.ru.

Shorina Lidiya N., Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Saratov State University, 83 Astrakhanskaya St., Saratov, 410012, Russia, tel.: +7-845-251-92-20, e-mail: shorinaln@rambler.ru.

The aim of the study was to evaluate the quantity of 25-hydroxy-vitamin D (25(OH)D) and nitric oxide (NO) in the blood of rats, mechanisms of endothelium-dependent vasodilatation in rats under the conditions of chronic stress-induced arterial hypertension (AH) and the influence of daily cholecalciferol administration on these indicators. The study covered 136 eugamic, white outbred male rats. Stress-induced arterial hypertension was modeled by a prolonged stay in conditions of "overpopulation". Four groups of rats were formed: 1) normotensive rats with normal blood pressure; 2) hypertensive rats with high values of mean arterial blood pressure and heart rate; 3) normotensive rats receiving

cholecalciferol 2,500 IU/day for 4 months, and 4) hypertensive rats receiving cholecalciferol 2,500 IU/day for 4 months, as normotensive animals from group 3. Hypertensive rats had increased level of mean blood pressure, decreased level of 25(OH)D by 46 % and NO by 56 % compared to the control. In group 4 the level of mean blood pressure decreased by 15 % compared to the hypertensive rats group, the 25(OH)D and NO values increased by 29 % and 70 %, respectively. The vascular sensitivity to acetylcholine did not change in normotensive rats, but it improved by 34 % in hypertensive rats from group 4. Administration of cholecalciferol in hypertensive rats in a dose of 2500 IU/day leads to a decrease of mean arterial blood pressure and to improvement of vascular endothelial function.

Key words: *arterial hypertension, cholecalciferol, nitric oxide, endothelium-dependent vasodilatation, vitamin D.*

Введение. Артериальная гипертензия (АГ) сегодня – это одно из наиболее распространенных заболеваний, частота встречаемости которого в популяции разных стран составляет 30–45 % и увеличивается с возрастом [16]. Дефицит витамина D рассматривают как новую «эпидемию» в мире, ее частота встречаемости – 60–96 % в группах лиц разного возраста [5, 13]. В последние годы опубликован ряд экспериментальных и клинических исследований, подтверждающих роль витамина D в сложном механизме формирования АГ, а его дефицит рассматривают как фактор риска развития АГ и ее осложнений [10, 14, 25]. Разработаны модели на животных по развитию АГ, вызванной острым дефицитом витамина D [8, 20]. Однако в научных обзорах приведены весьма противоречивые данные относительно роли витамина D в поддержании гипертензивного статуса [23]. Остро дискуссионными остаются вопросы относительно механизмов, лежащих в основе витамин-D-зависимых изменений в уровне артериального давления (АД) и развития АГ.

АГ относится к полифакторным заболеваниям со сложными патогенетическими механизмами регуляции АД. В основе сердечно-сосудистого континуума лежит дисфункция эндотелия, под которой понимают, прежде всего, дисбаланс эндотелиальной выработки вазодилататоров (оксид азота (NO), эндотелиальный гиперполяризующий фактор, простаглицлин) и вазоконстрикторов (эндотелин, ангиотензин II, простагландин F_{2α}, тромбоксан A₂). Среди механизмов, через которые витамин D влияет на АД, выделяют его воздействие на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [15, 24] и функцию эндотелия [18, 26]. Вместе с тем, небольшое число работ и их противоречивость при оценке взаимосвязей биомаркеров витамина D с показателями функции эндотелия и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы указывают на необходимость дальнейшего проведения исследований, углубляющих представление о механизмах влияния витамина D, в частности, на функцию эндотелия, что позволит патогенетически обосновать назначение препаратов витамина D.

Цель: изучить содержание 25-гидрокси-витамина D (25(OH)D), оксида азота (NO) в крови крыс, механизмы эндотелийзависимой вазодилатации сосудов в условиях хронической стресс-индуцированной артериальной гипертензии и влияние ежедневного приема холекальциферола на эти показатели.

Материалы и методы исследования. Обследовано 136 половозрелых беспородных белых крыс-самцов массой 200–250 г. Животных содержали в условиях вивария на стандартном рационе. Все экспериментальные процедуры проводили в соответствии с принципами Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным с использованием протокола H-147 от 17.04.2001 г. Регистрацию гемодинамических параметров – среднего артериального давления (ср. АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) у бодрствующих крыс осуществляли на компьютерно-вычислительном комплексе для прямой регистрации кровяного давления у мелких животных PowerLab/400 ML 401 («ADInstruments Ltd.», Австралия) с программным обеспечением Chart 4 («ADInstruments Ltd.», Австралия), оснащенным датчиками кровяного давления MLT0699 («ADInstruments Ltd.», Австралия). С этой целью за сутки до начала экспериментов животным вживляли полиэтиленовый катетер в аорту через левую ветвь сонной артерии под общей нембуталовой анестезией (0,40 мг/кг) [2, 11, 12].

Стресс-индуцированную АГ у экспериментальных животных моделировали методом длительного пребывания в условиях высокой популяционной плотности («перенаселения») [3]. Измерение уровня АД и ЧСС проводили в соответствии со стандартной операционной процедурой прямой регистрации сигналов кровяного давления. Забор крови у экспериментальных животных осуществляли утром натощак. Показатели АД, 25(OH)D и NO оценивали каждый месяц по мере формирования гипертензивного статуса у крыс.

Определение содержания в крови общего 25(OH)D (нг/мл) проводили методом иммуноферментного анализа с применением набора Rat 25OH Vitamin D Total ELISA (США).

Определение концентрации NO (мкг/мл) проводили спектрофотометрическим методом с использованием реактива Грисса-Илосвая на спектрофотометре СФ-2000 Био («ОКБ Спектр», Россия)

по интенсивности окраски при длине волны 583 нм [7, 17].

Эндотелийзависимую вазодилатацию у нормотензивных и гипертензивных крыс изучали при внутривенном введении 0,3 мкг/кг ацетилхолина («Chemapol», Чехия) с оценкой максимального отклонения ср. АД в течение первой минуты после болюсной инъекции препарата.

Все экспериментальные животные были разделены на четыре группы: нормотензивные крысы (НК) – с нормальным АД; гипертензивные крысы (ГК) с высокими значениями ср. АД и ЧСС; НК + D3 и ГК + D3 – группы нормотензивных и гипертензивных крыс, которые в качестве фармакологического замещения витамина D ежедневно в течение 4 месяцев получали холекальциферол («Медана Фарма», Польша) в виде водного раствора в дозе 2 500 МЕ. В каждую из указанных групп вошло от 8 до 12 животных.

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием программы «Statistica 7.0» («StatSoft, Inc.», США). Данные представлены в виде среднего значения и ошибки среднего ($M \pm m$). Сравнение двух групп по количественному признаку проводили при помощи t-критерия Стьюдента. Для оценки взаимосвязи между переменными использовали корреляционный анализ Пирсона (r). Рассчитывали показатель динамики «Δ» как разность повторного и исходного значений. Нулевая гипотеза отвергалась на уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Как видно из представленных в таблице 1 данных, у экспериментальных крыс через 4 месяца хронического стресса отмечалось развитие АГ, что подтверждается достоверным увеличением ср. АД и ЧСС по сравнению с интактными животными. У ГК произошло достоверное снижение содержания витамина D на 46 % ($\Delta 46 \pm 1$ %; $p < 0,05$). Аналогичные изменения наблюдались со стороны продукции NO, которая снизилась на 56 % ($\Delta 56 \pm 1$ %; $p < 0,05$) по сравнению с контролем. Так, содержание NO в крови составило в среднем $0,17 \pm 0,01$ мкг/мл, что было ниже ($p = 0,04$) по сравнению с интактными животными, у которых содержание NO было в среднем $0,38 \pm 0,02$ мкг/мл.

Таблица 1

Показатели ср. АД, ЧСС и содержание 25(OH)D в крови крыс в процессе формирования АГ

Показатели	Контроль (n = 10)	Модель стресс-индуцированной АГ			
		1 месяц (n = 10)	2 месяца (n = 10)	3 месяца (n = 10)	4 месяца (n = 10)
Ср. АД, мм рт. ст.	109 ± 3	115 ± 4	112 ± 5	117 ± 3	149 ± 3*
ЧСС, уд/мин	382 ± 14	397 ± 12	394 ± 11	401 ± 12	444 ± 14*
25(OH)D, нг/мл	19,9 ± 1,1	18,2 ± 0,6	19,0 ± 0,6	18,1 ± 0,5	10,8 ± 0,5*
NO, мкг/мл	0,38 ± 0,02	0,34 ± 0,01	0,36 ± 0,05	0,29 ± 0,08	0,17 ± 0,01*

Примечание: * – $p < 0,05$ относительно контроля

Значения ср. АД на введение ацетилхолина представлены в таблице 2, которая показывает, что у НК введение ацетилхолина привело к снижению ср. АД на 58 ± 5 %, что подтверждает сохранность эндотелийзависимой вазодилатации сосудов у интактных животных. В группе ГК, напротив, не наблюдалось статистически значимых изменений ср. АД в ответ на введение ацетилхолина – динамика составила $\Delta 8 \pm 1$ %, что подтверждает развитие дисфункции эндотелия на фоне хронически высокого АД.

Таблица 2

Значения ср. АД при введении ацетилхолина в группах нормотензивных и гипертензивных крыс

Показатели	Нормотензивные крысы (n = 12)	Гипертензивные крысы (n = 12)
Базальные уровни ср. АД, мм рт. ст.	99 ± 2 (100 ± 2 %)	162 ± 5* (100 ± 4 %)
Ср. АД после введения ацетилхолина, мм рт. ст.	42 ± 3† ($\Delta 58 \pm 5$ %)	158 ± 3 ($\Delta 8 \pm 1$ %)

Примечания: * – $p < 0,05$ относительно контроля; † – $p < 0,05$ по сравнению с базальным уровнем ср. АД

Результаты влияния фармакологического замещения содержания витамина D на исследуемые показатели в группах НК + D3 и ГК + D3 представлены в таблице 3, которая демонстрирует, что длительное, то есть на протяжении всего срока формирования повышенного АД у крыс, ежедневное применение холекальциферола в дозе 2 500 МЕ оказывало терапевтический эффект на ср. АД, содержание NO и 25(OH)D в крови. Так, в группе ГК + D3 уровень ср. АД достоверно снизился на 15 % ($p < 0,05$), содержание 25(OH)D и NO увеличилось на 29 % ($p < 0,05$) и 70 % ($p < 0,05$), соответственно. Однако, несмотря на явные улучшения исследуемых показателей, они не достигли нормальных значений. У НК применение холекальциферола не оказывало влияния ни на уровень ср. АД, ни на содержание 25(OH)D и NO в крови крыс.

Таблица 3

Показатели ср. АД и содержание 25(ОН)D и оксида азота в крови у крыс, получавших холекальциферол

Показатели	НК до введения препарата (n = 10)	НК + D3 (n = 10)	ГК до введения препарата (n = 10)	ГК + D3 (n = 8)
Ср. АД, мм рт. ст.	109 ± 3	106 ± 3	149 ± 3*	127 ± 3†*
NO, мкг/мл	0,38 ± 0,02	0,36 ± 0,03	0,17 ± 0,01*	0,29 ± 0,02†*
25(ОН)D, нг/мл	19,9 ± 1,1	20,3 ± 0,7	10,8 ± 0,5*	13,9 ± 0,3†*

Примечания: * – $p < 0,05$ относительно нормотензивных крыс (НК), † – $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями

Исследование эффектов длительного применения холекальциферола на эндотелийзависимую вазодилатацию выявило аналогичные результаты, то есть фармакологическое замещение содержания витамина D оказывало терапевтическое воздействие у гипертензивных, но не у нормотензивных крыс (табл. 4). Как видно из таблиц 2 и 4, сосудистая чувствительность к ацетилхолину не изменилась у НК, но существенно улучшилась у ГК (на 34 % ($p < 0,05$)), что по выраженности реакции было в 4,3 раза выше ($p < 0,05$) по сравнению с группой ГК, не принимавших холекальциферол.

Таблица 4

Значения ср. АД при введении ацетилхолина в группах нормотензивных и гипертензивных крыс, принимавших холекальциферол в течение 4 месяцев

Показатели	Нормотензивные крысы (n = 12)	Гипертензивные крысы (n = 12)
Базальные уровни ср. АД, мм рт. ст.	98 ± 1 (100 ± 2 %)	135 ± 5* (100 ± 4 %)
Ср. АД после введения ацетилхолина, мм рт.ст.	45 ± 3 † (Δ46 ± 5 %)	90 ± 2 † (Δ34 ± 1 %)

Примечания: * $p < 0,05$ относительно контроля; † – $p < 0,05$ по сравнению с базальным уровнем ср. АД

Результаты исследования показали, что развитие стресс-индуцированной АГ сопровождается подавлением эндотелиальной функции сосудов, что выражалось в снижении как содержания NO в крови, так и эндотелийзависимой вазодилатации при введении ацетилхолина. Полученные научные данные согласуются с сформировавшейся концепцией о нарушении эндотелиального механизма расслабления сосудов при формировании гипертензивного статуса [9, 17]. В предыдущих клинических и экспериментальных исследованиях авторы также показали снижение активности NO-ергической системы, а также сосудистой чувствительности к ацетилхолину при АГ [4, 6, 7, 18, 19, 27].

Для исследования роли витамина D в развитии АГ, были проделаны эксперименты, разделенные на две стадии. На первом этапе выполнения экспериментальных исследований произведена оценка содержания и изменения уровня витамина D в крови половозрелых крыс на фоне формирования гипертензивного статуса. Результаты наглядно показали, что высокие значения АД, соответствующие АГ, сопровождаются развитием дефицита витамина D (табл. 1). Эти результаты органично согласуются с литературными данными ряда авторов, в которых показано снижение витамина D у гипертензивных объектов [1, 8, 9, 14, 20, 21, 22, 25, 26]. На других моделях АГ, в частности, на спонтанно гипертензивных крысах, показано, что на фоне развития АГ у животных формируется дефицит продукции основного активного метаболита витамина D, что сопровождается подавлением эндотелийзависимого сокращения аорты за счет снижения концентрации свободного кальция в цитозоле эндотелиальных клеток [26].

Второй этап экспериментов был направлен на поиск ответа на вопрос: «Возможно ли фармакологическим замещением витамина D провести коррекцию его дефицита и ассоциированных с этим сосудистых нарушений?». Решение второй задачи реализовывалось за счет определения таких показателей, как ср. АД, содержание 25(ОН)D и NO в крови крыс на фоне ежедневного длительного применения холекальциферола в дозе 2 500 МЕ, что, по данным ряда исследований, является наиболее эффективной дозой для вспомогательной терапии АГ [6, 10, 14, 25]. Дополнительный прием холекальциферола осуществляли в течение 4 месяцев, то есть на протяжении всего срока формирования гипертензивного статуса у крыс. Показано, что в условиях нормы холекальциферол не оказывал каких-либо эффектов на указанные показатели. Напротив, у гипертензивных крыс данная терапия приводила к снижению ср. АД, улучшению эндотелийзависимой вазодилатации и повышению продукции NO (табл. 2–4). Это согласуется с существующими экспериментальными данными, свидетельствующими о том, что антигипертензивные эффекты витамина D проявляются за счет улучшения функции эндотелия (путем повышения активности эндотелиальной NO-синтазы, снижения

эндотелиальных молекул адгезии, через противовоспалительные свойства), а также подавления активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, оксидативного стресса и ряда геномных механизмов его влияния [8, 15, 21, 22, 24, 26].

Однако фармакологического замещения дефицита витамина D у гипертензивных крыс недостаточно для эффективного лечения АГ, несмотря на значительные терапевтические эффекты в отношении ср. АД и показателей эндотелиальной функции сосудов.

Заключение. Применение холекальциферола у гипертензивных крыс в дозе 2 500 МЕ/сутки приводит к снижению среднего артериального давления, улучшению показателей эндотелиальной функции сосудов и может быть важным вспомогательным инструментом в антигипертензивной терапии, что требует более детальных исследований.

Исследования поддержаны грантом РФФИ № 17-15-01263.

Список литературы

1. Дудинская, Е. Н. Роль витамина D в развитии артериальной гипертензии / Е. Н. Дудинская, О. Н. Ткачева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 77–81.
2. Семячкина-Глушковская, О. В. Механизмы регуляции кардиоваскулярной стресс-реактивности и их вклад в развитие артериальной гипертензии : дис. ... д-ра биол. наук / О. В. Семячкина-Глушковская. – Астрахань, 2011. – 273 с.
3. Семячкина-Глушковская, О. В. Пат. 2472231 Рос. Федерация, МПК G09В 23/28 (2006.01), Способ экспериментального моделирования стресс-индуцированного развития острого язвенного кровотечения / О. В. Семячкина-Глушковская, В. А. Бедникова, А. В. Кузнецова, И. А. Фролов, И. А. Семячкин-Глушковский, С. В. Капралов, Т. Г. Анищенко, О. А. Бибикина, В. В. Тучин, Ю. Г. Шапкин; Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского». – № 2011124711; заявл. 16.06.2011; опубл. 10.01.2013; Бюл. № 1.
4. Семячкина-Глушковская, О. В. Роль стресса в развитии артериальной гипертензии / О. В. Семячкина-Глушковская, Т. Г. Анищенко. – Germany, Saarbrücken : LAP Lambert Academic Publishing GmbH & Co. KG, 2012. – 220 с.
5. Янковская, Л. В. Взаимосвязь уровня витамина D с возрастом, полом, диагнозом и факторами сердечно-сосудистого риска / Л. В. Янковская, В. А. Снежицкий, В. В. Поворознюк, А. Г. Мойсеенок, Н. П. Егорченко // Медицинский журнал Белорусского государственного медицинского университета. – 2017. – № 2. – С. 78–84.
6. Янковская, Л. В. Влияние приема холекальциферола на активность ренина плазмы и функцию эндотелия у лиц с артериальной гипертензией / Л. В. Янковская, Л. В. Кежун, Н. С. Слободская // Рецепт. – 2016. – № 5. – С. 542–553.
7. Anishenko, T. G. Effect of age and sex on renal hypertension and concentration of nitric oxide in the blood of albino rats / T. G. Anishenko, O. V. Semyachkina-Glushkovskaya, V. A. Berdnikova // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2010. – Vol. 149, № 1. – P. 1–4.
8. Argacha, J. F. Vitamin D deficiency-induced hypertension is associated with vascular oxidative stress and altered heart gene expression / J. F. Argacha, D. Egrise, S. Pochet, D. Fontaine, A. Lefort, F. Libert, S. Goldman, P. van de Borne, G. Berkenboom, R. Moreno-Reyes // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2011. – Vol. 58, № 1. – P. 65–71.
9. Brandes, R. P. Endothelial Dysfunction and Hypertension / R. P. Brandes // Hypertension. – 2014. – Vol. 64, № 5. – P. 924–928.
10. Burgaz, A. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension : a meta-analysis / A. Burgaz, N. Orsini, S. C. Larsson, A. Wolk // J. Hypertens. – 2011. – Vol. 29, № 4. – P. 636–645.
11. Dworkin, B. R. A chronic arterial catheter and low compliance system for recording blood pressure and heart rate from the rat / B. R. Dworkin, R. J. Filewich, J. Da Costa, E. Eissenberg, N. E. Miller // Am. J. Physiol. – 1980. – Vol. 239. – P. H137–H141.
12. Fejes-Toth, G. Chronic arterial and venous catheterization of conscious, unrestrained rats / G. Fejes-Toth, A. Naray-Fejes-Toth, D. Ratge, J. C. Frölich // Hypertension. – 1984. – Vol. 6, № 6 (Pt. 1). – P. 926–930.
13. Holick, M. F. Vitamin D deficiency / M. F. Holick // N. Engl. J. Med. – 2007. – № 357. – P. 266–281.
14. Kunutsor, S. K. Vitamin D and high blood pressure: causal association or epiphenomenon? / S. K. Kunutsor, S. Burgess, P. B. Munroe, H. Khan // Eur. J. Epidemiol. – 2014. – Vol. 29, № 1. – P. 1–14.
15. Li, Y. C. Vitamin D : a negative endocrine regulator of the rennin-angiotensin system and blood pressure / Y. C. Li, G. Qiao, M. Uskokovic, W. Xiang, W. Zheng, J. Kong // J. Ster. Biochem. Molec. Biol. – 2004 – Vol. 89–90 (1–5). – P. 387–392.

16. Mancia, G. Task Force Members. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension : the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz, J. Redón, A. Zanchetti, M. Böhm, T. Christiaens, R. Cifkova, G. De Backer, A. Dominiczak, M. Galderisi, D. E. Grobbee, T. Jaarsma, P. Kirchhof, S. E. Kjeldsen, S. Laurent, A. J. Manolis, P. M. Nilsson, L. M. Ruilope, R. E. Schmieder, P. A. Sirnes, P. Sleight, M. Viigimaa, B. Waeber, F. Zannad // *J. Hypertens.* – 2013. – Vol. 31, № 7. – P. 1281–1357.
17. Puddu, P. Endothelial dysfunction in hypertension / P. Puddu, G. M. Puddu, F. Zaca, A. Muscari // *Acta Cardiol.* – 2000. – Vol. 55, № 4. – P. 221–232.
18. Semyachkina-Glushkovskaya, O. Activity of Vasorelaxation and Vasoconstriction Mechanisms in Rats With Early and Established Stress-Induced Hypertension / O. Semyachkina-Glushkovskaya, V. Berdnikova, Y. A. Kuznecova, I. Semyachkin-Glushkovskij, S. Syndeev, O. Bibikova, A. Sjestnova, A. Vinogradov // *Journal of Hypertension.* – 2011. – Vol. 29, № 318. – P. 93.
19. Semyachkina-Glushkovskaya, O. V. Sex differences in cardiovascular control by nitric oxide in normotensive and hypertensive rats at rest and during stress / O. V. Semyachkina-Glushkovskaya, T. Anishchenko, S. Kapralov, R. Novikov, K. Skvorcov, Y. Kuznecova, A. Kuznecova // *Health.* – 2010. – Vol. 2, № 8. – P. 897–905.
20. Stavenuiter, A. W. A novel rat model of vitamin D deficiency : safe and rapid induction of vitamin D and calcitriol deficiency without hyperparathyroidism / A. W. Stavenuiter, M. V. Arcidiacono, E. Ferrantelli, E. D. Keuning, M. Vila Cuenca, P. M. ter Wee, R. H. Beelen, M. G. Vervloet, A. S. Dusso // *BioMed Research International.* – 2015. – Article ID 604275.
21. Sugden, J. A. Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels / J. A. Sugden, J. I. Davies, M. D. Witham, A. D. Morris, A. D. Struthers // *Diabet Med.* – 2008. – Vol. 25, № 3. – P. 320–325.
22. Talmor, Y. Calcitriol blunts the deleterious impact of advanced glycation end products on endothelial cells / Y. Talmor, E. Golan, S. Benchetrit, J. Bernheim, O. Klein, J. Green, G. Rashid // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2008. – Vol. 294, № 5. – P. 1059–1064.
23. Tamez, H. Does Vitamin D Modulate Blood Pressure? / H. Tamez, S. Kalim, R. I. Thadhani // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2013. – Vol. 22, № 2. – P. 204–209.
24. Tomaschitz, A. Independent association between 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and the renin-angiotensin system The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study / A. Tomaschitz, S. Pilz, E. Ritz, T. Grammer, C. Drechsler, B. O. Boehm, W. März // *Clinica Chimica Acta.* – 2010. – Vol. 411, № 17–18. – P. 1354–1360.
25. Witham, M. D. Effect of vitamin D on blood pressure : a systematic review and meta-analysis / M. D. Witham, M. A. Nadir, A. D. Struthers // *J. Hypertens.* – 2009. – Vol. 27, № 10. – P. 1948–1954.
26. Wong, M. S. Vitamin D derivatives acutely reduce endothelium-dependent contractions in the aorta of the spontaneously hypertensive rat / M. S. Wong, R. Delansome, R. Y. Man, P. M. Vanhoutte // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2008. – Vol. 295, № 1. – P. 289–296.
27. Yankovskaya, L. Relationship between vascular endothelial function and vitamin D and parathyroid hormone levels in women with arterial hypertension / L. Yankovskaya, V. Snezhitskiy // *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej.* – 2014. – Vol. 124, № 10. – P. 532–539.

References

1. Dudinskaya E. N., Tkacheva O. N. Rol' vitamina D v razvitii arterial'noy gipertenzii [Vitamin D role in arterial hypertension development] *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]*, 2012, vol. 11, no. 3, pp. 77–81.
2. Semyachkina-Glushkovskaya O. V. Mekhanizmy regulyatsii kardiovaskulyarnoy stress-reaktivnosti i ikh vklad v razvitie arterial'noy gipertenzii: dissertatsiya doktora biologicheskikh nauk [Mechanisms of regulation of cardiovascular stress-reactivity and their role in hypertension development. Thesis of Doctor of Biological Sciences]. Astrakhan, 2002, 273 p.
3. Semyachkina-Glushkovskaya O. V., Bednikova V. A., Kuznetsova A. V., Frolov I. A., Semyachkin-Glushkovskiy I. A., Kapralov S. V., Anishchenko T. G., Bibikova O. A., Tuchin V. V., Shapkin Yu. G. Sposob eksperimental'nogo modelirovaniya stress-indutsirovannogo razvitiya ostrogo yazvennogo krovotecheniya [The method of experimental modeling of stress-induced development of acute ulcer bleeding]. Patent RF, no. 2472231, 2013.
4. Semyachkina-Glushkovskaya O. V., Anishchenko T. G. Rol' stressa v razvitii arterial'noy gipertenzii [The role of stress in development of arterial hypertension]. Germany, Saarbrücken, LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG, 2012, 220 p.
5. Yankovskaya L. V., Snezhitskiy V. A., Povoroznyuk V. V., Moyseenok A. G., Egorchenko N. P. Vzaimosvyaz' urovnya vitamina D s vozrastom, polom, diagnozom i faktorami serdechno-sosudistogo riska [Interrelation of vitamin D level with age, sex, diagnosis and cardiovascular risk factors]. *Meditsinskiy zhurnal Belorusskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta [Medical Journal of the Belorussian State Medical University]*, 2017, no. 2, pp. 78–84.

6. Yankovskaya L. V., Kezhun L. V., Slobotskaya N. S. Vliyanie priema kholekal'tsiferola na aktivnost' renina plazmy i funktsiyu endoteliya u lits s arterial'noy gipertenziey [Effect of supplemental intake of cholecalciferol on the plasma renin activity and endothelial function in patients with arterial hypertension]. *Retsept [Prescription]*, 2016, vol. 5, pp. 542–553.
7. Anishenko T. G., Semyachkina-Glushkovskaya O. V., Berdnikova V. A. Effect of age and sex on renal hypertension and concentration of nitric oxide in the blood of albino rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2010, vol. 149, no. 1, pp. 1–4.
8. Argacha, J. F., Egrise D., Pochet S., Fontaine D., Lefort A., Libert F., Goldman S., van de Borne P., Berkenboom G., Moreno-Reyes R. Vitamin D deficiency-induced hypertension is associated with vascular oxidative stress and altered heart gene expression. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2011, vol. 58, no. 1, pp. 65–71.
9. Brandes R.P. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Hypertension*, 2014, vol. 64, no. 5, pp. 924–928.
10. Burgaz A., Orsini N, Larsson SC, Wolk A. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens*, 2011, vol. 29, no. 4, pp. 636–645.
11. Dworkin, B. R., Filewich R. J., Da Costa J., Eissenberg E., Miller N. E. A chronic arterial catheter and low compliance system for recording blood pressure and heart rate from the rat. *Am. J. Physiol*, 1980, vol. 239, pp. H137–H141.
12. Fejes-Toth G., Náray-Fejes-Tóth A., Ratge D., Frölich J. C. Chronic arterial and venous catheterization of conscious, unrestrained rats. *Hypertension*, 1984, vol. 6, no. 6 (Pt. 1), pp. 926–930.
13. Holick M. F. Vitamin D deficiency. *N Engl. J. Med*, 2007, no. 357, pp. 266–281.
14. Kunutsor S. K., Burgess S., Munroe P. B., Khan H. Vitamin D and high blood pressure: causal association or epiphenomenon? *Eur. J. Epidemiol.*, 2014, vol. 29, no. 1, pp. 1–14.
15. Li Y. C., Qiao G., Uskokovic M., Xiang W., Zheng W., Kong J. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J. Ster. Biochem. Molec. Biol.*, 2004, vol. 89, no. 90, pp. 387–392.
16. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redón J., Zanchetti A., Böhm M., Christiaens T., Cifkova R., De Backer G., Dominiczak A., Galderisi M., Grobbee D. E., Jaarsma T., Kirchhof P., Kjeldsen S. E., Laurent S., Manolis A. J., Nilsson P. M., Ruilope L. M., Schmieder R. E., Sirnes P. A., Sleight P., Viigimaa M., Waeber B., Zannad F. Task Force Members. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens*, 2013, vol. 31, no. 7, pp. 1281–1357.
17. Puddu P., Puddu G. M., Zaca F., Muscari A. Endothelial dysfunction in hypertension. *Acta Cardiol.*, 2000, vol. 55, no. 4, pp. 221–232.
18. Semyachkina-Glushkovskaya O., Berdnikova V., Kuznecova Y., Semyachkin-Glushkovskij I., Syndeev S., Bibikova O., Sjestnova A., Vinogradov, A. Activity of Vasorelaxation and Vasoconstriction Mechanisms in Rats With Early and Established Stress-Induced Hypertension. *Journal of Hypertension*, 2011, vol. 29, no. 318, pp. 93.
19. Semyachkina-Glushkovskaya O., Anishchenko T. G., Kapralov S., Novikov R., Skvorcov K., Kuznecova Y., Kuznecova A. Sex differences in cardiovascular control by nitric oxide in normotensive and hypertensive rats at rest and during stress. *Health*, 2010, vol. 2, no. 8, pp. 897–905.
20. Stavenuiter A. W., Arcidiacono M. V., Ferrantelli E., Keuning E. D., Vila Cuenca M., ter Wee P. M., Beelen R. H., Vervloet M. G., Dusso A. S. A Novel Rat Model of Vitamin D Deficiency: Safe and Rapid Induction of Vitamin D and Calcitriol Deficiency without Hyperparathyroidism. *BioMed Research International*, 2015, Article ID 604275.
21. Sugden J. A., Davies J. I., Witham M. D., Morris A. D., Struthers A. D. Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabet Med*, 2008, vol. 25, no. 3, pp. 320–325.
22. Talmor Y., Golan E., Benchetrit S., Bernheim J., Klein O., Green J., Rashid G. Calcitriol blunts the deleterious impact of advanced glycation end products on endothelial cells. *Am. J. Physiol. Renal Physiol*, 2008, vol. 294, no. 5, pp. 1059–1064.
23. Tamez H., Kalim S., Thadhani R. I. Does Vitamin D Modulate Blood Pressure? *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2013. – Vol. 22, № 2. –P. 204–209.
24. Tomaschitz A., Pilz S., Ritz E., Grammer T., Drechsler C., Boehm B. O., März W. Independent association between 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and the renin–angiotensin system The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Clinica Chimica Acta*, 2010, vol. 411, no. 17–18, pp. 1354–1360.
25. Witham M. D., Nadir M. A., Struthers A. D. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens*, 2009, vol. 27, no. 10, pp. 1948–1954.
26. Wong M. S., Delansorne R., Man R. Y., Vanhoutte P. M. Vitamin D derivatives acutely reduce endothelium-dependent contractions in the aorta of the spontaneously hypertensive rat. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*, 2008, vol. 295, no. 1, pp. 289–296.
27. Yankouskaya L., Snezhitskiy V. Relationship between vascular endothelial function and vitamin D and parathyroid hormone levels in women with arterial hypertension. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 2014, vol. 124, no. 10, pp. 532–539.

НСV-ИНДУЦИРОВАННАЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА: ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ, СКОРОСТЬ РАЗВИТИЯ И ПРЕДИКТОРЫ

Щаницына Светлана Евгеньевна, аспирант кафедры внутренних, профессиональных заболеваний и пульмонологии, ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119435, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11/5, тел.: (499) 248-53-33, e-mail: shanitzina@list.

Бурневич Эдуард Збигневич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних, профессиональных заболеваний и пульмонологии, ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119435, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11/5, тел.: (499) 248-53-33, e-mail: moukhin_nephro@yandex.ru.

Мухин Николай Алексеевич, доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой внутренних, профессиональных заболеваний и пульмонологии, ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119435, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11/5, тел.: (499) 248-53-33, e-mail: moukhin_nephro@yandex.ru.

Проведен ретроспективный анализ данных 824 пациентов с хроническим гепатитом С, среди которых определена частота развития гепатоцеллюлярной карциномы. Путем взвешивания по полу и возрасту данные экстраполированы на общероссийскую популяцию больных. Из общего числа исследуемых пациентов выделено 322 человека с циррозом печени, у которых были изучены прогностические факторы, ассоциированные с повышенным риском гепатоцеллюлярной карциномы (предикторы). Применен как одно-, так и многофакторный анализ. Частота развития гепатоцеллюлярной карциномы составила 2,8 % (23 человека) среди исследуемой группы пациентов с хроническим гепатитом С, скорость развития гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с циррозом составила 1 % в год. При экстраполяции данных на общероссийскую популяцию больных частота развития гепатоцеллюлярной карциномы составила 1,5 %. У пациентов с циррозом печени выявлены следующие предикторы гепатоцеллюлярной карциномы: возраст в момент инфицирования 40 лет и старше, заражение путем гемотрансфузии, иммуносупрессивная терапия, интервал времени между первым и вторым эпизодами декомпенсации более 12 месяцев. По данным многофакторного анализа независимым предиктором стал эпизод декомпенсации, свидетельствующий почти о 4-кратном повышении риска гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с циррозом печени (ОШ = 3,99, ДИ 95 % 1,36–11,7). Выявлена корреляция гепатоцеллюлярной карциномы со значением жесткости печени 30 кПа и более по данным эластометрии ($p < 0,001$).

Ключевые слова: хронический гепатит С, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, предикторы, факторы риска.

HCV-INDUCED HEPATOCELLULAR CARCINOMA: INCIDENCE RATE, RATE OF DEVELOPMENT AND PREDICTORS

Shchanitsyna Svetlana E., postgraduate student, Sechenov First Moscow State Medical University, 11/5 Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia, tel.: (499) 248-53-33, e-mail: shanitzina@list.

Burnevich Eduard Z., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Sechenov First Moscow State Medical University, 11/5 Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia, tel.: (499) 248-53-33, e-mail: moukhin_nephro@yandex.ru.

Mukhin Nikolai A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Sechenov First Moscow State Medical University, 11/5 Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia, tel.: (499) 248-53-33, e-mail: moukhin_nephro@yandex.ru.

The data of 824 patients with chronic hepatitis C were retrospectively analyzed; the incidence rate of hepatocellular carcinoma among them was evaluated. The results were extrapolated to Russian population of patients with chronic hepatitis C after age and sex adjustment. Prognostic factors (predictors) associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma (predictors) were evaluated among patients with liver cirrhosis (322) that had been set apart from the total number of the patients studied. Both uni- and multivariate analysis is used. The incidence rate of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C was 2,8 % (23), the rate of development of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients was 1 % per year. When extrapolating the data to the all-Russian population of patients, the incidence rate of hepatocellular carcinoma was 1,5 %. In cirrhotic patients the following predictors of hepatocellular carcinoma were identified: age at the time of infection of 40 and older, infection by blood transfusion, immunosuppressive therapy, time interval between the first two episodes of decompensation of more than 12 months. According to the

multivariate analysis, the episode of decompensation was an independent predictor indicating an almost 4-fold increase in the risk of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis (OR = 3,99, CI 95 % 1,36–11,7). The hepatocellular carcinoma correlated with liver stiffness value of 30 kPa and over according to elastometry data ($p < 0,001$).

Key words: *chronic hepatitis C, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, predictors, risk factors.*

Введение. Актуальность проблемы HCV-индуцированной гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) определяется ее высокой социально-экономической значимостью. ГЦК занимает первое место в структуре причин смерти при циррозе печени в исходе хронического гепатита С (ХГС) в западных странах. Официальных российских данных по заболеваемости и смертности от HCV-индуцированной ГЦК не существует. В 2010 г. оценочное число больных HCV-индуцированной ГЦК составило 1 189 пациентов, расчетное значение смертности от HCV-индуцированной ГЦК – 1 509 человек [5]. Экономическое бремя ГЦК в России чрезвычайно велико: расчетное число общих затрат здравоохранения, связанных с ГЦК, составило 2,6 млрд руб. в 2008 г. [1]. Учитывая неблагоприятную эпидемиологическую ситуацию по ХГС, почти трехкратный рост заболеваемости ХГС за последние 15 лет [3], увеличение доли пациентов с циррозом в исходе ХГС, сегодня следует ожидать только повышения как эпидемиологических показателей, так и финансовых затрат, связанных с ростом частоты HCV-индуцированной ГЦК. Актуальность рассматриваемой проблемы несомненна, а изучение прогностических факторов развития ГЦК у пациентов с ХГС представляется важной задачей современной гепатологии.

Цель: изучить прогностические факторы развития гепатоцеллюлярной карциномы у больных с циррозом печени в исходе хронического гепатита С.

Для достижения поставленной цели решены следующие задачи:

- 1) определение частоты развития ГЦК у пациентов с ХГС;
- 2) выявление предикторов, а также определение скорости развития ГЦК у пациентов с циррозом печени в исходе ХГС.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ данных 862 пациентов с ХГС, наблюдавшихся с января 2010 г. по сентябрь 2016 г. в гепатологическом отделении Клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней имени Е.М. Тареева Университетской клинической больницы № 3 ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова». Дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Из 862 человек данные 38 пациентов были элиминированы в соответствии с критериями исключения, для детального анализа были отобраны данные 322 больных с циррозом печени в исходе ХГС.

Критериями включения стали следующие: диагноз «цирроз печени в исходе ХГС», возраст – старше 17 лет. Диагноз «цирроз печени в исходе ХГС» устанавливали на основании типичных клинико-лабораторных, ультразвуковых и эндоскопических признаков и результатов вирусологического анализа (наличие HCV-Ab и HCV-РНК в сыворотке крови). В ряде случаев диагноз был подтвержден данными биопсии и/или эластометрии печени.

Критерии исключения из исследования были следующие: наличие другой причины хронического заболевания печени, а именно – холестатического поражения печени (первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит), аутоиммунного гепатита, болезни Вильсона, активной HBV-инфекции (исключались пациенты с наличием HBsAg в сыворотке крови), сочетанной дельта-инфекции, метастатического поражения печени, паразитарной инвазии (эхинококкоз печени). Также критериями исключения стали беременность и перенесенная трансплантация печени. Допускались к исследованию пациенты с сочетанной латентной HBV-инфекцией или пациенты с перенесенным гепатитом В. Диагноз ГЦК устанавливали в соответствии с современными рекомендациями Европейского общества по изучению печени. ГЦК диагностировали на основании данных биопсии печени и по характерным данным визуализирующих методов, а именно – УЗИ в сочетании с мультиспиральной компьютерной томографией или магнитно-резонансной томографией с контрастированием [10].

Статистический анализ осуществляли с помощью программ Microsoft Office Excel 13 с пакетом прикладных программ и IBM SPSS Statistica 22 («SPSS: An IBM Company», США). Проверку на нормальность распределения проводили при помощи теста Колмогорова-Смирнова. Учитывая, что распределение параметров не соответствовало нормальному, для характеристики количественных признаков определяли групповую медиану и квартили (25–75 перцентили). Качественные признаки были представлены в абсолютных значениях и процентах. При сравнении групп по количественным признакам применяли методы непараметрической статистики: U-критерий Манна-Уитни (двухсторонний тест) для двух выборок и критерий Краскала-Уоллиса для сравнения трех и более выборок.

Сравнение групп по качественным признакам осуществляли путем оценки таблиц сопряженности и расчета критерия χ^2 Пирсона (двухсторонний тест, точный критерий Фишера при числе наблюдений в ячейках таблицы менее 5). Для выявления взаимосвязи количественных или порядковых признаков применяли непараметрические методы корреляционного анализа Спирмена (до 0,3 – слабая; 0,3–0,7 – умеренная; 0,7–1,0 – сильная). Для номинальных признаков оценивали меру сопряженности: значимость – по критерию χ^2 Пирсона, силу связи – по критерию сопряженности для сравнения номинальных признаков и критерию эта-квадрат (η^2) для оценки связи между количественными и номинальными признаками. Для параметров, выявленных при однофакторном анализе, проводили многофакторный анализ методом бинарной логистической регрессии. Переменные, включенные в регрессию, имели значимость $p < 0,05$ при однофакторном анализе. Использовали метод принудительного включения с вероятностью включения 0,05 и вероятностью исключения 0,10 или более. Определяли отношение шансов с 95 % доверительным интервалом.

Результаты исследования и их обсуждение. Общая характеристика пациентов с ГЦК кратко отображена в таблице. Развитие ГЦК отмечено только у пациентов на стадии цирроза печени, тяжесть которого соответствовала классу В по Child-Pugh почти у половины пациентов (48 %) и классам А и С (26 и 26 %, соответственно) – у оставшихся больных.

Таблица

Общая характеристика больных с HCV-индуцированной ГЦК

Параметры	ГЦК (n = 23)	
	абс.	%
Возраст (года)	54 (50–65)	
Мужчины/женщины	14/9	61/39
Индекс массы тела (ИМТ) (кг/м ²)	29 (26–31)	
Курение	8	34,8
Алкоголь	8	34,8
Сахарный диабет 2 типа	6	26,1
Варикозное расширение вен пищевода (ВРВП)	17	73,9
Путь заражения		
Инвазивные процедуры	9	39
Гемотрансфузии	3	13
Возраст в момент заражения (года)	25 (20–40)	
Длительность инфекции (года)	28 (19,5–31,7)	
Индекс Child-Pugh	7 (5–11)	
А/В/С	6/11/6	26/48/26
Эластометрия, кПа (n=118)	39,7 (29,1–41,5)	
Индекс Model of End-stage Liver Disease (MELD)	11,5 (9,1–23,5)	
Генотип вируса		
1b/3a/2	18/4/1	78/17/4
Противовирусная терапия (ПВТ)	5	21,7
Стойкий вирусологический ответ (СВО)		
Отсутствует/рецидив	4	80,0
Есть	1	20,0

Примечание: абс. – абсолютные значения

Представим последовательность и результаты данного исследования.

1. В ходе работы определена частота развития ГЦК, составившая 2,8 % (23 / 824) (23 человека из 824 изученных) среди всех больных ХГС, наблюдавшихся в Клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней имени Е.М. Тареева. Для устранения неравномерности между количеством респондентов обоих полов и разных возрастных групп и повышения репрезентативности выборки произведено взвешивание наблюдений в зависимости от пола и возраста. Для взвешивания использовали данные о частоте развития ХГС в зависимости от пола и возраста [3, 9]. После взвешивания исследуемая выборка практически не отличалась от популяции в крупных эпидемиологических исследованиях, что дало возможность (с определенными ограничениями) экстраполировать полученные данные на общероссийскую популяцию больных ХГС: при этом частота развития HCV-индуцированной ГЦК составила 1,5 % (рис. 1).

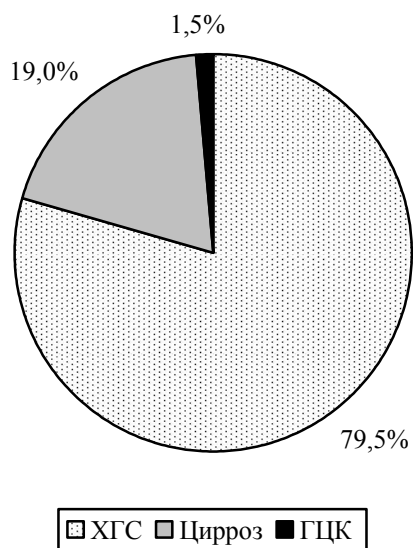


Рис. 1. Частота развития ГЦК у пациентов с ХГС (взвешенные данные для Российской Федерации)

2. Рассчитана скорость развития ГЦК у пациентов с циррозом печени в исходе ХГС, составившая 1 % в год. Для расчета скорости применена следующая формула: скорость развития ГЦК = $(R_2 - R_1) / (t_2 - t_1)$, % в год, где R_1 и R_2 – частота развития ГЦК во время первого и второго учета (%), t_1 и t_2 – время первого и второго учета (года). Время развития ГЦК определяли как разницу между годом развития ГЦК и годом выявления цирроза печени. Чтобы объективизировать данные, для времени первого и второго учета использовали 25 и 75 перцентили, что позволило оценить 50 % наиболее распространенных результатов и исключить смещение результатов, связанное с крайними и пропущенными данными.

3. С помощью однофакторного анализа выявлены следующие значимые предикторы ГЦК: возраст в момент заражения 40 лет и более, факт проведения иммуносупрессивной терапии, заражение путем гемотрансфузии, эпизод декомпенсации (в анамнезе или на момент обследования), а также интервал времени между первым и вторым эпизодами декомпенсации более 12 месяцев.

4. Единственным независимым предиктором ГЦК, сохранившим свою значимость при многофакторном анализе, оказался эпизод декомпенсации цирроза печени. При развитии декомпенсации риск наличия ГЦК повышался почти в 4 раза (ОШ = 3,99, ДИ 95 % 1,36–11,7) (рис. 2). Под декомпенсацией понималось развитие таких осложнений цирроза, как асцит, кровотечение из ВРВП, желтуха, печеночная энцефалопатия, тромбоз воротной вены, гепаторенальный синдром, спонтанный бактериальный перитонит.

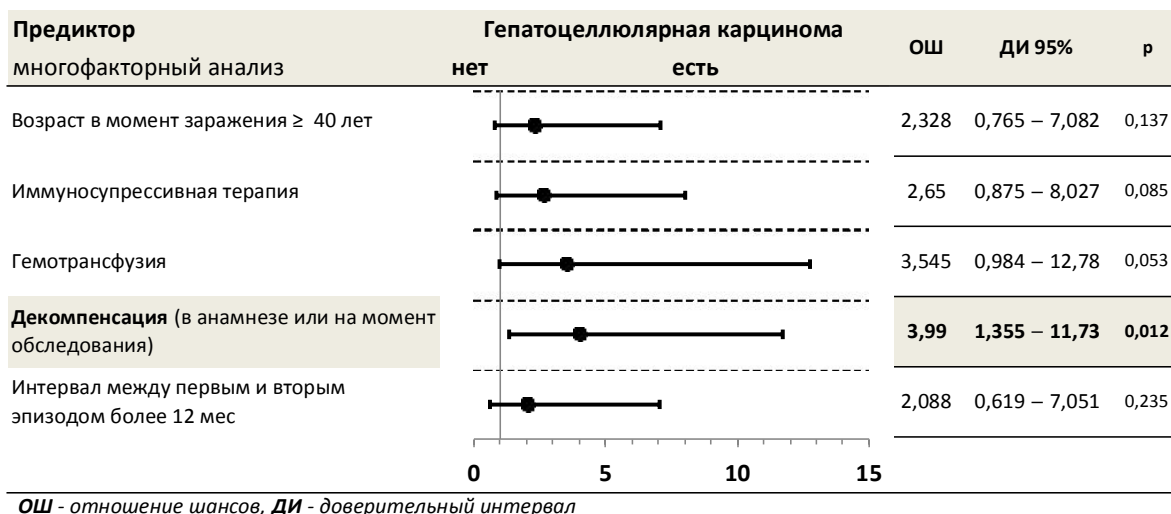


Рис. 2. Предикторы ГЦК у пациентов с циррозом печени в исходе ХГС (многофакторный анализ)

5. Выявлены слабые, но значимые корреляции ГЦК с индексом Child-Pugh ($\eta^2 = 0,044$, $p < 0,001$), индексом MELD ($\eta^2 = 0,074$, $p < 0,001$), индексом массы тела ($\eta^2 = 0,0002$, $p = 0,043$), уровнем креатинина ($\eta^2 = 0,026$, $p = 0,007$), уровнем аспартат-аминотрансферазы (АСТ) ($\eta^2 = 0,02$, $p = 0,003$), количеством эпизодов декомпенсации ($\eta^2 = 0,008$, $p = 0,014$), уровнем альфа-фетопротеина (АФП) 14 нг/мл и более ($r = 0,244$, $p < 0,001$), гипоальбуминемией ($r = 0,145$, $p = 0,011$).

Также выявлена слабая, но значимая корреляция ГЦК со значением жесткости печени 30 кПа и более по данным эластометрии ($r = 0,301$, $p < 0,001$): в группе пациентов с компенсированным циррозом жесткость печени была значимо меньше, чем у пациентов с ГЦК (21 кПа vs 39 кПа, $p < 0,001$) (рис. 3).

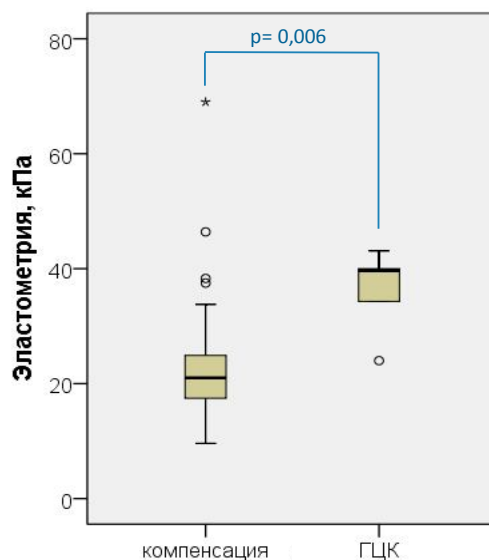


Рис. 3. Значения жесткости печени (эластометрия, Fibroscan) у пациентов с компенсированным циррозом и ГЦК в исходе ХГС

У 19 (83 %) пациентов из 23 диагноз ГЦК был установлен на фоне декомпенсации цирроза печени, однако у 4 больных ГЦК диагностирована на фоне полностью компенсированного цирроза. Самыми частыми клиническими проявлениями при ГЦК стали желтуха (зафиксирована у 16 (70 %) из 23 пациентов) и асцит (диагностирован у 13 (57 %) из 23 пациентов). Реже встречались печеночная энцефалопатия (выявлена у 7 пациентов), тромбоз воротной вены (зафиксирован у 3 человек) и спонтанный бактериальный перитонит (диагностирован у 1 больного). Значимые корреляции ГЦК выявлены для желтухи ($p < 0,001$), тромбоза воротной вены ($p < 0,001$) и асцита ($p = 0,007$).

6. Связь между генотипом вируса и ГЦК не выявлена (соотношение генотипов 1b/3a/2 отобразено в таблице).

Также не удалось обнаружить связи между ГЦК и отсутствием или неэффективностью противовирусного лечения, что объясняется малым количеством пациентов, получавших ПВТ. Из всех больных с ГЦК только 5 пациентам проводилась ПВТ (всем – на стадии цирроза), из них только у 1 человека был достигнут СВО.

Ни у одного пациента с ГЦК не было выявлено признаков латентной HBV-инфекции (пациенты с активной HBV-инфекцией в исследование не были включены).

В ходе настоящей работы определена не только частота встречаемости HCV-индуцированной ГЦК (2,8 %) среди непосредственно изучаемой группы пациентов ХГС, но также путем взвешивания по полу и возрасту с некоторой долей погрешности определена частота развития ГЦК в общероссийской популяции больных ХГС, составившая 1,5 %. Если учесть, что оценочное число HCV-инфицированных больных в Российской Федерации по самым скромным подсчетам составляет 3,2 млн [11], тогда расчетное число пациентов с ГЦК составит 48 000 человек. Данное значение оказывается намного больше рассчитанного ранее абсолютного числа пациентов с HCV-индуцированной ГЦК и составляющего 1 189 случаев (2010 г.) [5]. По-видимому, это связано с недоучетом эпидемиологических параметров ХГС в Российской Федерации и с ростом частоты неблагоприятных исходов ХГС, в том числе ГЦК. Полученный показатель частоты развития (1,5 %) сравним с данными крупного американского исследования, в котором частота развития

НСV-индуцированной ГЦК составила 1,3 % (более 100 тыс. пациентов с ХГС, 2006 г.) [12, 16]. Подсчет результатов настоящего исследования ограничивался отсутствием в Российской Федерации крупных эпидемиологических исследований по частоте развития ХГС в зависимости от пола и возраста.

Рассчитанная скорость развития ГЦК у пациентов с циррозом печени в исходе ХГС (1 % в год) является также сравнимой с общемировыми показателями, полученными в ходе крупных систематических обзоров и мета-анализов и составляющими от 1 до 7 % в год [6, 16], по другим данным – 2–8 % в год [7]. В доступной отечественной литературе не найдено данных о скорости развития НСV-индуцированной ГЦК.

Выявленные в однофакторном анализе прогностические факторы риска развития ГЦК описаны уже достаточно давно. Прогрессирование НСV-инфекции зависит от взаимодействия факторов вируса и хозяина [2]. Связь ГЦК и такого фактора, как заражение путем гемотрансфузии, объясняется большим количеством вируса, одномоментно попавшего в организм, что влияет на темпы прогрессирования болезни [4]. Также известен нелинейный характер прогрессирования, связанный не только с длительностью заболевания, но и с возрастом в момент инфицирования: при заражении в старшем возрасте (по данным настоящего исследования – в возрасте 40 лет и старше) прогрессирование заболевания происходит быстрее. Влияние иммуносупрессивной терапии объясняется очевидным снижением иммунного статуса, способствующего ослаблению механизмов противоопухолевой защиты. Выявленную корреляцию ГЦК с интервалом времени между первым и вторым эпизодами декомпенсации более 12 месяцев можно объяснить следующим образом. Даже после успешного лечения первых осложнений цирроза условия для дальнейшего прогрессирования заболевания сохраняются. С течением времени в условиях цирротически измененной печени, портальной гипертензии и наличия вируса «успевает» произойти злокачественная трансформация процесса.

В плане практических рекомендаций интересным фактом является выявленная корреляция ГЦК со значением жесткости 30 кПа и более при эластометрии печени, что можно использовать в качестве дополнительного параметра для выделения группы пациентов с повышенным риском НСV-индуцированной ГЦК [15]. Полученные данные сравнимы с результатами поперечного исследования из Франции (n = 265), показавшего, что у пациентов с ГЦК значение жесткости печени выше, чем у больных с циррозом Child A без ГЦК (35,3 vs 19,0 кПа, $p < 0,0001$) [14].

Единственным независимым предиктором ГЦК, выявленным в ходе многофакторного анализа, стал эпизод декомпенсации цирроза печени. ГЦК может быть диагностирована и на фоне компенсированного цирроза печени в исходе ХГС (у 4 пациентов в данном исследовании), однако в подавляющем большинстве случаев диагноз ГЦК устанавливается уже при декомпенсированном циррозе, в том числе, когда ГЦК становится непосредственной причиной декомпенсации. По данным настоящего исследования более чем у половины больных (52 %) диагноз ГЦК был установлен при первом эпизоде декомпенсации. С практической точки зрения важно помнить, что при развитии декомпенсации цирроза (появление асцита, желтухи, печеночной энцефалопатии, тромбоза воротной вены, кровотечения из ВРВП) всегда следует подозревать и исключать ГЦК, так как риск наличия гепатоцеллюлярной карциномы у больных с декомпенсированным циррозом повышен.

Выявленные корреляции ГЦК с индексами Child, MELD, повышением уровней АФП, АСТ, креатинина, гипоальбуминемией являются закономерным отражением тяжести цирроза печени.

В данной работе не было выявлено связи ГЦК с определенным генотипом вируса. В зарубежной литературе этот вопрос остается на стадии дискуссии: в работах американских авторов показана роль генотипа 3 в развитии НСV-индуцированной ГЦК, итальянские авторы демонстрируют роль генотипа 1b [8, 13].

Не выявлено связи ГЦК с такими важными факторами, как избыточный прием алкоголя, сахарный диабет 2 типа, отсутствие или неэффективность ПВТ, что, вероятно, связано с малым количеством пациентов с ГЦК в данной работе.

Выводы:

1. Частота развития гепатоцеллюлярной карциномы в общей структуре больных хроническим гепатитом С составляет 1,5 %. Скорость развития гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с компенсированным циррозом печени в исходе хронического гепатита С составляет 1 % в год.

2. Развитие НСV-индуцированной гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с циррозом печени коррелирует с возрастом в момент заражения 40 лет и старше, фактом проведения иммуносупрессивной терапии, определенным путем заражения (гемотрансфузия). Независимым

предиктором HCV-индуцированной гепатоцеллюлярной карциномы является развитие эпизода декомпенсации цирроза печени, что свидетельствует о 4-кратном повышении риска гепатоцеллюлярной карциномы (ОШ = 3,99, ДИ 95 % 1,36–11,7).

У пациентов с циррозом печени в исходе хронического гепатита С определены прогностические факторы, ассоциированные с повышенным риском гепатоцеллюлярной карциномы (однофакторный анализ). Оценена значимость развития эпизода декомпенсации цирроза печени как независимого предиктора, свидетельствующего о 4-кратном повышении риска гепатоцеллюлярной карциномы (многофакторный анализ). Подсчитана скорость развития гепатоцеллюлярной карциномы при циррозе печени в исходе хронического гепатита С. Получены данные по частоте развития гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с хроническим гепатитом С, которые с определенными ограничениями можно экстраполировать на общероссийскую популяцию больных хроническим гепатитом С. Полученные оценочные значения намного превышают официальные статистические данные, отражая масштаб проблемы.

Недостатком данной работы является малое число больных с гепатоцеллюлярной карциномой, не позволившее в полной мере оценить факторы риска. Другими ограничениями работы являются ретроспективный дизайн, а также типичная для одноцентрового исследования возможность систематической ошибки, что связано со смещением выборки пациентов. Кроме того, при расчете скорости развития гепатоцеллюлярной карциномы проанализированы ретроспективные данные о времени установления диагноза «цирроз печени», что не обладает высокой степенью достоверности. Использование квартилей позволило исключить крайние значения и уменьшить возможное смещение результатов. Тем не менее полученное в ходе данной работы значение скорости развития гепатоцеллюлярной карциномы является лишь оценочным, для получения более точных значений необходимо проспективное исследование. Кроме того, данное исследование поперечное, не включавшее в себя пациентов младше 17 лет. Результаты любого поперечного исследования следует интерпретировать на момент его проведения, тогда как их автоматический перенос на другие периоды времени нежелателен.

Список литературы

1. Базин, И. С. Анализ социально-экономического бремени гепатоцеллюлярной карциномы в России / И. С. Базин, М. В. Омеляновский, В. В. Авксентьева, И. С. Крысанов, О. И. Ивахненко // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2010. – № 2. – С. 22–27.
2. Ивашкин, В. Т. Факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы / В. Т. Ивашкин, М. А. Морозова, М. В. Маевская, И. А. Соколова, Е. Н. Герман, М. В. Бундина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2009. – Т. 19, № 1. – С. 4–15.
3. Пименов, Н. Н. Гепатит С в России : эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора / Н. Н. Пименов, В. П. Чуланов, С. В. Комарова, И. В. Карандашова, А. Д. Неверов, Г. В. Михайловская, В. А. Долгин, Е. Б. Лебедева, К. В. Пашкина, Г. С. Коршунова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2012. – № 3. – С. 4–10.
4. Шифф, Ю. Р. Вирусные гепатиты и холестатические заболевания / Ю. Р. Шифф, М. Ф. Соррел, У. С. Мэддрей; пер. с англ. В. Ю. Халатова; под ред. В. Т. Ивашкина, Е. А. Климовой, И. Г. Никитина, Е. Н. Широковой – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 408 с.
5. Ющук, Н. Д. Бремя вирусных гепатитов в Российской Федерации и пути его снижения в долгосрочной перспективе (на примере гепатита С) / Н. Д. Ющук, О. О. Знойко, Н. А. Якушечкина, С. К. Зырянов, С. А. Шутько, П. А. Белый, А. Н. Козина, С. А. Чапурин, Ю. Ю. Чурилин, Е. А. Луговских // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85, № 12. – С. 79–85.
6. Alazawi, W. Systematic review : Outcome of compensated cirrhosis due to chronic hepatitis C infection / W. Alazawi, M. Cunningham, J. Dearden, G. R. Foster // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2010. – Т. 32, № 3. – P. 344–355.
7. Bruix, J. Management of hepatocellular carcinoma : An update / J. Bruix, M. Sherman // Hepatology. – 2011. – Т. 53, № 3. – P. 1020–1022.
8. Bruno, S. Hepatitis C virus genotype 1b as a major risk factor associated with hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis : a seventeen-year prospective cohort study / S. Bruno, A. Crosignani, P. Maisonneuve, S. Rossi, E. Silini, M. U. Mondelli // Hepatology. – 2007. – Т. 46, № 5. – P. 1350–1356.
9. Christensen, P. B. Hepatitis C prevalence in Denmark -an estimate based on multiple national registers / P. B. Christensen, G. Hay, P. Jepsen, L. H. Omland, S. A. Just, H. B. Krarup, N. Weis, N. Obel, S. Cowan // BMC Infect. Dis. – 2012. – Т. 12, № 1. – P. 178.
10. European Association For The Study Of The Liver EASL-EORTC clinical practice guidelines : management of hepatocellular carcinoma / European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer // J. Hepatol. – 2012. – Т. 56, № 4. – P. 908–943.

11. Hope, V. D. Prevalence and estimation of hepatitis B and C infections in the WHO European Region : a review of data focusing on the countries outside the European Union and the European Free Trade Association / V. D. Hope, I. Eramova, D. Capurro, M. C. Donoghoe // *Epidemiol. Infect.* – 2014. – T. 142, № 2. – P. 270–286.
12. Kanwal, F. Increasing prevalence of HCC and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection / F. Kanwal, T. Hoang, J. R. Kramer, S. M. Asch, M. B. Goetz, A. Zeringue, P. Richardson, H. B. El-Serag // *Gastroenterology.* – 2011. – T. 140, № 4. – P. 1182–1188.
13. Kanwal, F. HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of U.S. Veterans with HCV / F. Kanwal, J. R. Kramer, J. Ilyas, Z. Duan, H. B. El-Serag // *Hepatology.* – 2014. – T. 60, № 1. – P. 98–105.
14. Nahon, P. Liver stiffness measurement in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma : a case-control study / P. Nahon, A. Kettaneh, M. Lemoine, O. Seror, N. Barget, J.-C. Trinchet, M. Beaugrand, N. Ganne-Carrié // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – T. 21, № 2. – P. 214–219.
15. Park, M. S. Non-invasive prediction of development of hepatocellular carcinoma using transient elastography in patients with chronic liver disease / M. S. Park, K.-H. Han, S. U. Kim // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2014. – T. 8, № 5. – P. 501–511.
16. Younossi, Z. M. The impact of hepatitis C burden : an evidence-based approach / Z. M. Younossi, F. Kanwal, S. Saab, K. A. Brown, H. B. El-Serag, W. R. Kim, A. Ahmed, M. Kugelmas, S. C. Gordon // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2014. – T. 39, № 5. – P. 518–531.

References

1. Bazin I. S., Omel'yanovskiy M. V., Avksent'eva V. V., Krysanov I. S., Ivakhnenko O. I. Analiz sotsial'no-ekonomicheskogo bremeni gepatotsellyulyarnoy kartsinomy v Rossii [Analysis of Socio-Economic Burden of Hepatocellular Carcinoma in Russia.]. *Meditinskije tekhnologii. Otsenka i vybor* [Medical technologies. Assessment and choice], 2010, no. 2, pp. 22–27.
2. Ivashkin V. T., Morozova M. A., Maevskaya M. V., Sokolina I. A., German E. N., Bundina M. V. Faktory riska razvitiya gepatotsellyulyarnoy kartsinomy [Risk factors of development of hepatocellular carcinoma]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii* [The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology], 2009, vol. 19, no. 1, pp. 4–15.
3. Pimenov N. N., Chulanov V. P., Komarova S. V., Karandashova I. V., Neverov A. D., Mikhaylovskaya G. V., Dolgin V. A., Lebedeva E. B., Pashkina K. V., Korshunova G. S. Gepatit C v Rossii: epidemiologicheskaya kharakteristika i puti sovershenstvovaniya diagnostiki i nadzora [Hepatitis C in Russia: current epidemiology and approaches to improving diagnosis and surveillance]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni* [Epidemiology and infectious diseases], 2012, no. 3, pp. 4–10.
4. Schiff E. R., Sorrell M. F., Maddrey W. C. Virusnye gepatity i kholesticheskie zabolevaniya. [Viral hepatitis and cholestatic disease]. Translated from English V. Yu. Khalatov; Ed. V. T. Ivashkin, E. A. Klimova, I. G. Nikitin, E. N. Shirokova. Moscow, GEOTAR-Media, 2010, 408 p.
5. Yushchuk N. D., Znoyko O. O., Yakushechkina N. A., Zyryanov S. K., Shut'ko S. A., Belyy P. A., Kozina A. N., Chapurin S. A., Churilin Yu. Yu., Lugovskikh E. A. Bremya virusnykh gepatitov v Rossiyskoy Federatsii i puti ego snizheniya v dolgosrochnoy perspektive (na primere gepatita C) [The burden of viral hepatitis in the Russian Federation and ways of its reduction for the long term (in case of hepatitis C)]. *Terapevticheskiy arkhiv* [Therapeutic archive], 2013, vol. 85, no. 12, pp. 79–85.
6. Alazawi W., Cunningham M., Dearden J., Foster G. R. Systematic review: outcome of compensated cirrhosis due to chronic hepatitis C infection. *Aliment Pharmacol Ther.*, 2010, vol. 32, no. 3, pp. 344–355.
7. Bruix J., Sherman M. American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*, 2011, vol. 53, no. 3, pp. 1020–1022.
8. Bruno S., Crosignani A., Maisonneuve P., Rossi S., Silini E., Mondelli M. U. Hepatitis C virus genotype 1b as a major risk factor associated with hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a seventeen-year prospective cohort study. *Hepatology*, 2007, vol. 46, no. 5, pp. 1350–1356.
9. Christensen P. B., Hay G., Jepsen P., Omland L. H., Just S. A., Krarup H. B., Weis N., Obel N., Cowan S. Hepatitis C prevalence in Denmark -an estimate based on multiple national registers. *BMC Infect Dis.*, 2012, vol. 6, no. 12, pp. 178.
10. European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.*, 2012, vol. 56, no. 4, pp. 908–943.
11. Hope V. D., Eramova I., Capurro D., Donoghoe M. C. Prevalence and estimation of hepatitis B and C infections in the WHO European Region: a review of data focusing on the countries outside the European Union and the European Free Trade Association. *Epidemiol Infect.*, 2014, vol. 142, no. 2, pp. 270–286.
12. Kanwal F., Hoang T., Kramer J. R., Asch S. M., Goetz M. B., Zeringue A., Richardson P., El-Serag H. B. Increasing prevalence of HCC and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*, 2011, vol. 140, no. 4, pp. 1182–1188.

13. Kanwal F., Kramer J. R., Ilyas J., Duan Z., El-Serag H. B. HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of U.S. Veterans with HCV. *Hepatology*, 2014, vol. 60, no. 1, pp. 98–105.
14. Nahon P., Kettaneh A., Lemoine M., Seror O., Barget N., Trinchet J. C., Beaugrand M., Ganne-Carrié N. Liver stiffness measurement in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma: a case-control study. *Eur. J. Gastroenterol Hepatol.*, 2009, vol. 21, no. 2, pp. 214–219.
15. Park M. S., Han K. H., Kim S. U. Non-invasive prediction of development of hepatocellular carcinoma using transient elastography in patients with chronic liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.*, 2014, vol. 8, no. 5, pp. 501–511.
16. Younossi Z. M., Kanwal F., Saab S., Brown K. A., El-Serag H. B., Kim W. R., Ahmed A., Kugelmas M., Gordon S. C. The impact of hepatitis C burden: an evidence-based approach. *Aliment Pharmacol Ther.*, 2014, vol. 39, no. 5, pp. 518-531.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

УДК 616-01/-099

© А.А. Поляков, О.В. Демикова,
С.А. Оприщенко, З.Х. Корнилова, 2017

14.01.00 – Клиническая медицина

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПЛАЗМАФЕРЕЗА И ВНУТРИВЕННОГО ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ КРОВИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ НА ПОЗДНИХ СТАДИЯХ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Поляков Алексей Александрович, заведующий отделением гемосорбции, ГБУЗ «Туберкулезная больница имени А.Е. Рабухина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия, 141504, Московская область, г. Солнечногорск, ул. Рабухина, д. 7, тел.: 8-926-950-68-90, e-mail: kajukovalnp@gmail.com.

Демикова Ольга Владимировна, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, Россия, 107564, ул. Яузская аллея, д. 2, тел.: 8-916-105-04-56, e-mail: demikhova@mail.ru.

Оприщенко Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, главный врач, ГБУЗ «Туберкулезная больница имени А.Е. Рабухина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия, 141504, Московская область, г. Солнечногорск, ул. Рабухина, д. 7, тел.: (495) 994-12-57, e-mail: tbr@zdrav.mos.ru.

Корнилова Зульфира Хусаиновна, доктор медицинских наук, заведующая отделением телекоммуникационных технологий, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, Россия, 107564, ул. Яузская аллея, д. 2.

Проведено обследование и лечение 101 пациента с впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. На фоне проводимой противотуберкулезной и антиретровирусной терапии регистрировали высокую частоту нежелательных явлений (86,7–100 %). При применении плазмафереза у пациентов с токсико-аллергическими реакциями замечена положительная рентгенологическая динамика, прекращение бактериовыделения, нормализация биохимических показателей крови. При использовании внутривенного лазерного облучения крови у больных с тяжелыми, деструктивными формами туберкулеза и неэффективным курсом интенсивной фазы противотуберкулезной терапии наблюдали купирование интоксикационных и бронхо-легочных симптомов, а также благоприятные показатели рентгенологического и микробиологического исследований.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, плазмаферез, внутривенное лазерное облучение крови.

EFFICACY OF A COMBINED USE OF PLASMAPHERESIS AND INTRAVENOUS LASER IRRADIATION OF BLOOD IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED TUBERCULOSIS IN THE LATE STAGES OF HIV INFECTION

Polyakov Aleksey A., Head of Department, Tuberculosis Hospital named after A.E. Rabukhin of the Moscow City Health Department, 7 Rabukhina St, Solnechnogorsk, Moscow region, 141504, Russia, tel.: 8-926-950-68-90, e-mail: kajukovalnp@gmail.com.

Demikhova Ol'ga V., Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Research, Central Research Institute of Tuberculosis, 2 Yauzskaya Alley St., Moscow, 107564, Russia, tel.: 8-916-105-04-56, e-mail: Demikhova@mail.ru.

Oprishchenko Sergey A., Dr. Sci. (Med.), Chief Medical Officer, Tuberculosis Hospital named after A.E. Rabukhin of the Moscow City Health Department, 7 Rabukhina St., Solnechnogorsk, Moscow region, 141504, Russia, tel.: (495) 994-12-57, e-mail: tbr@zdrav.mos.ru.

Kornilova Zul'fira Kh., Dr. Sci. (Med.), Head of Department, Central Research Institute of Tuberculosis, 2 Yauzskaya Alley St., Moscow, 107564, Russia.

101 patients with newly diagnosed tuberculosis in the late stages of HIV infection were examined and treated. Against the backdrop of antituberculous and antiretroviral therapy, a high incidence of adverse events was recorded (86,7–100 %). With the use of plasmapheresis in patients with toxic-allergic reactions there was a positive x-ray dynamics, abacillation of bacterial excretion, normalization of biochemical parameters of blood. When intravenous laser irradiation of blood was used in patients with severe, destructive forms of tuberculosis and an ineffective course

of an intensive phase of antituberculous therapy, there was a relief of intoxication and bronchopulmonary symptoms, as well as favorable data of radiographic and microbiological studies.

Key words: *tuberculosis, HIV infection, plasmapheresis, intravenous laser irradiation of blood.*

Введение. По данным Федерального Центра по профилактике и борьбе со СПИДом, Российская Федерация входит в первую десятку стран по числу ВИЧ-инфицированных [2, 11]. За последние 4 года кумулятивное количество зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции среди граждан нашей страны непрерывно растет и составляет 720 803, 800 531, 907 607 и 1 007 827 человек, соответственно [5, 6, 7].

Среди индикаторных заболеваний при ВИЧ-инфекции лидирующую позицию в Российской Федерации занимает туберкулез, заболеваемость которым прогрессивно увеличивается (2009 г. – 4,4; 2013 г. – 6,5; 2014 г. – 7,4; 2015 г. – 8,2 на 100 000 населения) [3, 4, 5, 6, 7]. Пациентам с туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции проводят длительные курсы противотуберкулезной (ПТТ) и антиретровирусной (АРВТ) терапии [9, 10, 12], прием которых сопровождается развитием нежелательных явлений (НЯ) в виде аллергических и токсических реакций, неудовлетворительных биохимических показателей [8, 9]. Эти явления снижают эффективность ПТТ и АРВТ, осложняют течение туберкулеза, усугубляют и без того выраженное состояние иммунодефицита [1, 13]. Поэтому поиск новых, патогенетически обоснованных методов комплексного лечения туберкулеза у больных с коинфекцией (ТБ/ВИЧ) представляет в настоящее время несомненную актуальность.

Цель: изучить эффективность комплексного лечения больных впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с применением плазмафереза и внутривенного лазерного облучения крови.

Материалы и методы исследования. В течение 2009–2015 гг. на базе ГБУЗ г. Москвы «Туберкулезная больница имени А.Е. Рабухина» после получения информированного согласия было проведено проспективное рандомизированное исследование 101 пациента с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания на поздних стадиях ВИЧ-инфекции (4Б, 4В), которым проводили ПТТ, АРВТ и при появлении НЯ – антигистаминную, гепатопротекторную, дезинтоксикационную терапию. Больным, у которых после проведенного лечения, купирование НЯ имело временный эффект, применяли плазмаферез (ПА). Пациентам, у которых НЯ были купированы традиционными методами, в связи с неэффективностью интенсивной фазы лечения применяли внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК). Больным, которые в силу отсутствия приверженности к лечению и социальной дезадаптации отказывались от ПА и ВЛОК, продолжали терапию только ПТТ и АРВТ. В связи с этим исследуемые пациенты были разделены на две группы. Критерии включения в 1 группу (основную) составили: сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции, комплексное лечение с использованием ПА и ВЛОК (n = 60). Больные 1 группы были разделены на 2 подгруппы: 1а подгруппа – 30 пациентов, которые получали ПТТ и АРВТ в сочетании с ПА; 1б подгруппа – 30 пациентов, которые получали ПТТ и АРВТ в сочетании с ВЛОК. Критерии включения во 2 (контрольную) группу составили: сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции, лечение ПТТ и АРВТ (n = 41).

У всех пациентов лечение начинали с противотуберкулезной терапии. Сроки начала АРВТ зависели от исходного количества CD4 + лимфоцитов и вирусной нагрузки. Пациентам 1а подгруппы выполняли процедуру малообъемного ПА безаппаратным методом и на отечественном аппарате для мембранного лечебного и (или) донорского плазмафереза АМПлд-«ТТ» «Гемофеникс» (ЗАО «Трекпор Технолоджи», Россия) с использованием плазмофильтра мембранного стерильного ПФМ-01-ТТ «Роса» (ЗАО «Трекпор Технолоджи», Россия). Курс ПА составил 3–5 процедур, с частотой 1 раз в неделю, после приема завтрака, с удалением до 20 % от объема циркулирующей плазмы за процедуру.

Показаниями к применению плазмафереза явились: токсические реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (тошнота, рвота, диарея, изжога, дискомфорт в эпигастральной области); нарушение функции печени и поджелудочной железы (токсический гепатит, неблагоприятные биохимические показатели); токсические неврологические реакции (слабость, головные боли, головокружение, дискоординация движений, парестезии, ослабление памяти и умственной деятельности); аллергические реакции (кожная сыпь, зуд, отеки, одышка, бронхоспазм, эозинофилия в крови). При проведении ПА среди пациентов 1а подгруппы в 2 (6,7 %) случаях отмечали осложнения в виде развития цитратной реакции (сердцебиение, гиперемия кожи лица, парестезии). Таким пациентам немедленно прекращали ПА, проводили внутривенное вливание 5 мл 10 % раствора глюконата кальция и струйное внутривенное вливание 200,0 мл физиологического раствора, добивались

купирования реакции и далее продолжали процедуру.

Больным 1б подгруппы проводили ВЛОК на отечественном аппарате «АЗОР-ВЛОК» (ООО «Азор», Россия), с использованием длины волны излучения 0,63 мкм и мощности излучения в вене – 2 мВ. Курс ВЛОК составил 10 процедур, ежедневно, в течение 30 мин после завтрака. Показаниями к применению ВЛОК явились: неэффективный курс интенсивной фазы ПТТ и неблагоприятные лабораторные показатели иммунного статуса (снижение количества CD4, CD8-лимфоцитов, высокая вирусная нагрузка). Осложнений при проведении ВЛОК не наблюдали.

Эффективность применения ПА и ВЛОК оценивали через 1, 2, 3, 4 месяца, а также по окончании основного курса лечения. Критериями эффективности применения комплексного метода лечения являлись: клинические показатели, улучшение переносимости ПТТ и АРВТ, рентгенологическая динамика в легких, прекращение бактериовыделения, нормализация гемограммы и биохимических показателей крови. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью лицензионной программы Microsoft Office Excel 2007, «BIOSTAT 2009» («Analyst Soft Inc.», США). Определяли: процентное выражение ряда данных (%), среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего (m), среднеквадратическое отклонение (σ), 95 % доверительный интервал, медиану (Me). Для оценки существенности различий использовали критерий χ^2 . Значения считались достоверными при $p < 0,05$, высоко достоверными – $p < 0,001$, недостоверными – $p > 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. В условиях специализированного стационара всем пациентам проводили комплексное обследование, на основании которого устанавливали клиническую форму и фазу туберкулеза, наличие бактериовыделения и лекарственной устойчивости. Среди пациентов 1 и 2 групп преобладали диссеминированные формы туберкулеза органов дыхания – 42 (70 %) и 28 (68,3 %) человек, соответственно, с преобладанием инфильтративного компонента – 43 (71,7 %) и 30 (73,2 %) пациентов, соответственно, в сочетании с внелегочными формами туберкулеза – 101 (100 %) обследованный, с высокой частотой бактериовыделения – 42 (70 %) и 25 (61 %) человек, соответственно, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью – 21 (35 %) и 14 (34,1 %) пациентов, соответственно.

На фоне проводимой ПТТ и АРВТ терапии у подавляющего большинства пациентов исследуемых групп наблюдали развитие НЯ в виде жалоб со стороны органов ЖКТ, неврологической симптоматики, аллергических реакций. Структура нежелательных явлений среди пациентов 1 и 2 групп представлена в таблице 1.

Таблица 1

Структура нежелательных явлений среди пациентов 1 и 2 групп

Нежелательные явления	1 группа (n = 60)		2 группа (n = 41)	Достоверность различий между признаками (p)
	1а подгруппа (n = 30)	1б подгруппа (n = 30)		
Реакции со стороны органов ЖКТ (тошнота, рвота и др.)	24 (80 %)	19 (63,3 %)	25 (61 %)	–
Лекарственный гепатит	23 (76,7 %)	7 (23,3 %)	21 (51,2 %)	1а–1б (p ≤ 0,04), 1б–2 (p ≤ 0,05)
Аллергические реакции	17 (56,7%)	14 (46,7 %)	19 (46,3 %)	–
Неврологические реакции (слабость, головокружение, онемение конечностей)	13 (43,3 %)	15 (50 %)	20 (48,8 %)	–
Всего	30 (100 %)	26 (86,7 %)	41 (100 %)	–

При появлении НЯ проводили курс антигистаминной, гепатопротекторной, дезинтоксикационной (инфузионной) терапии. У всех пациентов 1а подгруппы (100 %), несмотря на проводимое лечение, сохранялись стойкие токсико-аллергические реакции на фоне проводимой ПТТ и АРВТ, в связи с чем им был применен курс лечения плазмаферезом.

У 86,7 % больных 1б подгруппы при появлении НЯ проводили соответствующее лечение с использованием антигистаминной, гепатопротекторной, дезинтоксикационной (инфузионной) терапии, которое показало высокую эффективность в виде купирования НЯ и нормализации лабораторных показателей, в связи с чем им не применяли курс лечебного ПА. Однако у этих пациентов отмечали отсутствие эффективности после проведенной интенсивной фазы ПТТ, что и явилось показанием для назначения курса лечения ВЛОК.

Проведена оценка клинической эффективности лечения с применением ПА и ВЛОК среди пациентов 1 группы в сравнении с контрольной группой. У больных 1а и 1б подгрупп установилась

достоверно более выраженная положительная динамика купирования интоксикационных и бронхолегочных симптомов по сравнению с пациентами 2 группы (табл. 2).

Таблица 2

Динамика клинических симптомов до и после лечения среди пациентов 1 и 2 групп

Клинические симптомы	1 группа (n = 60)				2 группа (n = 41)	
	1а подгруппа (n = 30)		1б подгруппа (n = 30)		до лечения	после лечения
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения		
Субфебрильная, фебрильная температура, слабость, утомляемость	30 (100 %)	2 (6,7 %) $p \leq 0,0001$	30 (100 %)	3 (10 %) $p \leq 0,0001$	41 (100 %)	20 (48,8 %) $p \leq 0,001$
Средняя температура тела	$38,5 \pm 0,2$	$36,7 \pm 0,3$	$38,8 \pm 0,7$	$36,6 \pm 0,6$	$38,6 \pm 0,4$	$37,0 \pm 0,5$
Диарея	10 (33,3 %)	0 (0 %) $p \leq 0,001$	13 (43,3 %)	0 (0 %) $p \leq 0,001$	15 (36,6 %)	7 (17,1 %)
Пониженный аппетит, дефицит массы тела	29 (96,7 %)	1 (3,3 %) $p \leq 0,0001$	30 (100 %)	1 (3,3 %) $p \leq 0,0001$	40 (97,6 %)	25 (61 %)
Кашель	16 (40 %)	0 (0 %) $p \leq 0,001$	15 (50 %)	0 (0 %) $p \leq 0,001$	22 (53,7 %)	11 (26,8 %)
в том числе с мокротой	15 (91,7 %)	0 (0 %) $p \leq 0,0001$	11 (76,9 %)	0 (0 %) $p \leq 0,0001$	18 (81,8 %)	10 (45,5 %)

Проанализирована рентгенологическая динамика туберкулеза органов дыхания среди пациентов 1 и 2 групп до- и после лечения. На фоне применения ПА и ВЛОК у пациентов 1а и 1б подгрупп регистрировали уменьшение инфильтрации легочной ткани через 1–2 месяца после применения ПА и ВЛОК в подавляющем большинстве случаев – 28 (93,3 %) по сравнению с больными 2 группы – 22 (53,7 %). Достоверно чаще наблюдали закрытие полостей распада через 2–4 месяца после применения ПА и ВЛОК среди пациентов 1 группы – 4 из 6 (66,7 %) и 6 из 9 (66,7 %) по сравнению с больными 2 группы – 2 из 10 (20 %) (рис. 1).

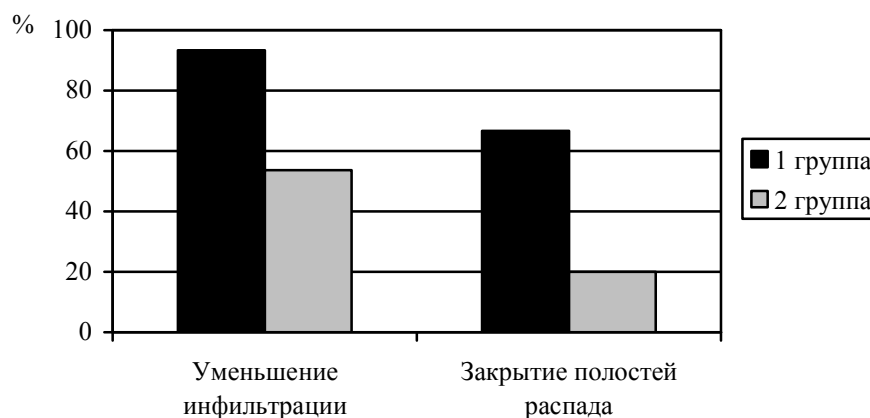


Рис. 1. Динамика рентгенологических изменений в легких на фоне лечения среди пациентов 1 и 2 групп

Изучена частота бактериовыделения среди пациентов 1 и 2 групп до и после лечения. Замечено статистически достоверное уменьшение бактериовыделения через 1–2 месяца после применения ПА и ВЛОК среди пациентов 1а подгруппы с 18 (60 %) до 2 (6,7 %) ($p \leq 0,0001$) и 1б подгруппы – с 24 (80 %) до 3 (10 %) ($p \leq 0,0001$). У больных 2 группы достоверно значимого снижения бактериовыделения не наблюдали – 25 (61 %) и 14 (34,1 %), соответственно (рис. 2).

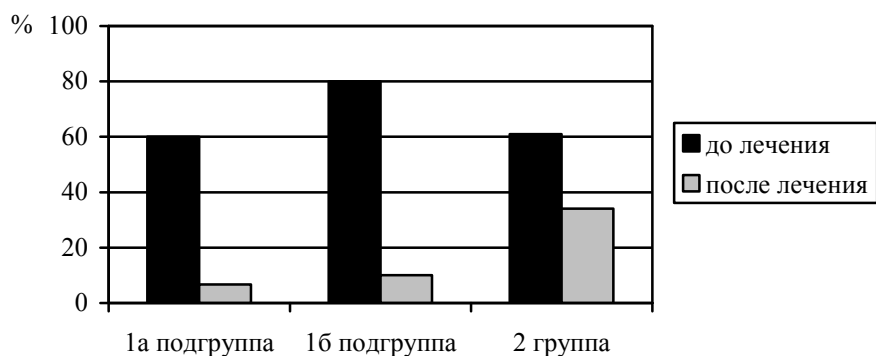


Рис. 2. Частота бактериовыделения до и после лечения среди пациентов 1 и 2 групп

Изучена динамика изменения гемоглобина и СОЭ в клиническом анализе крови исследуемых пациентов. При поступлении в стационар была обнаружена анемия различной степени выраженности во всех исследуемых группах ($105,1 \pm 3,1$ г/л, $104,6 \pm 5,3$ г/л и $104,5 \pm 3,9$ г/л, соответственно). Через 4–5 месяцев комплексного лечения с применением ПА и ВЛОК у больных 1а и 1б подгрупп регистрировали постепенное и стабильное повышение гемоглобина ($124 \pm 5,7$ г/л и $125 \pm 4,3$ г/л, соответственно), в отличие от пациентов 2 группы – $108,9 \pm 5,6$ г/л ($p \leq 0,05$). При выписке среди пациентов 1а и 1б подгрупп отмечали значение гемоглобина в пределах референсных значений, у больных 2 группы – без динамики.

При поступлении в стационар замечено ускорение СОЭ в клиническом анализе крови больных всех исследуемых групп ($42,6 \pm 3,9$; $46,9 \pm 4,13$ и $44,2 \pm 3,26$ мм/ч, соответственно). Через 4 месяца комплексного лечения среди пациентов 1а и 1б подгрупп регистрировали достоверно значимое снижение СОЭ ($24,6 \pm 5,02$ и $25,6 \pm 3,58$ мм/ч, соответственно), в то время как у больных 2 группы наблюдали повышение СОЭ ($53,5 \pm 5,27$ мм/ч) ($p \leq 0,05$). При выписке в 1а и 1б подгруппах отмечали дальнейшее достоверное снижение СОЭ ($21,7 \pm 3,67$ и $19,7 \pm 4,1$ мм/ч, соответственно) по сравнению с больными 2 группы ($44,2 \pm 3,7$ мм/ч) ($p \leq 0,05$).

У всех пациентов были исследованы показатели биохимического анализа крови. При поступлении в специализированный стационар среди больных 1а, 1б подгрупп и 2 группы установлено превышение нормативных значений показателей аланинаминотрансферазы (АЛТ) ($51,3 \pm 11,7$; $47,3 \pm 5,7$ и $44,8 \pm 8,0$ ед/л, соответственно) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) ($79,8 \pm 12,6$; $93,3 \pm 9,9$ и $71 \pm 10,8$ ед/л, соответственно). Практически сразу после применения ПА и ВЛОК у пациентов 1а и 1б подгрупп регистрировали снижение АЛТ ($23 \pm 8,86$ и $31,6 \pm 12,8$ ед/л, соответственно) и АСТ ($37,8 \pm 8,28$; $31,5 \pm 32,73$ ед/л) до референсных значений, которые сохранялись вплоть до выписки из стационара. Во 2 группе в течение всего времени пребывания в клинике регистрировали стойкое повышение АЛТ ($68,1 \pm 22,6$ ед/л) и АСТ ($82,15 \pm 20,2$ ед/л).

У всех пациентов 1 и 2 групп при поступлении регистрировали нормальное содержание общего белка в биохимическом анализе крови ($74,6 \pm 2,3$ и $75,5 \pm 2,3$ г/л, соответственно). К моменту выписки из стационара в обеих группах не наблюдали отклонение от физиологических значений данного показателя ($77,0 \pm 1,6$ и $76,4 \pm 1,4$ г/л, соответственно).

Был исследован иммунный статус пациентов 1 и 2 групп. При поступлении в стационар у подавляющего большинства больных 1а и 1б подгрупп регистрировали угнетение иммунитета. Так, в 1а подгруппе наблюдали достоверно высокое количество пациентов с $CD4 \leq 100$ – 25 (83,3 %) в отличие от тех, у кого показатель $CD4$ составил 100–200 – 1 (3,3 %) ($p \leq 0,0001$) и $CD4 = 200$ –350 – 4 (13,3 %) ($p \leq 0,0001$). В 1б подгруппе количество больных с $CD4 \leq 100$ также было достоверно выше – 24 (80 %) по сравнению с теми, у кого $CD4$ был 100–200 – 6 (20 %) ($p \leq 0,0001$) и $CD4 = 200$ –350 – 0 (0 %) ($p \leq 0,0001$). У пациентов 2 группы отмечали менее выраженное угнетение иммунитета, когда количество больных с $CD4 \leq 100$ было ниже, чем в 1а и 1б подгруппах – 19 (46,3 %), но достоверно выше тех, у кого $CD4$ составил 100–200 – 9 (22 %) ($p \leq 0,036$) и $CD4 = 200$ –350 – 13 (31,7 %).

Через 1 месяц после применения ПА в 1а подгруппе количество больных с $CD4 \leq 100$ уменьшилось до 3 (10 %), через 3 месяца и к моменту выписки таковые не наблюдались – 0 (0 %). Число пациентов с $CD4 = 100$ –200 через 1 месяц после применения ПА также уменьшилось до 14 (46,7 %), составив к моменту выписки – 5 (16,7 %) человек. Напротив, количество больных с $CD4 = 200$ –350 через 1 месяц после применения ПА увеличилось до 13 (43,3 %) человек, составив на момент

выписки подавляющее большинство – 25 (83,3 %) больных.

В 16 подгруппе через 1 месяц после применения ВЛОК наблюдали уменьшение количества больных с $CD4 \leq 100$ до 3 (10 %), которое составило при выписке 2 (6,7 %) пациента. Число пациентов с $CD4 = 100-200$ через 1 месяц после применения ВЛОК также уменьшалось до 7 (23,3 %), составив к моменту выписки – 2 (6,7 %) человека. Напротив, количество больных с $CD4 = 200-350$ через 1–2 месяца комплексной терапии увеличивалось до 20 (66,7 %) человек, составив на момент выписки подавляющее большинство – 26 (86,7 %) больных.

Во 2 группе через 1–2 месяца ПТТ и АРВТ терапии количество больных с $CD4 \leq 100$ также уменьшалось до 9 (22 %), составив на выписке – 1 (2,4 %) человек. Однако число пациентов с $CD4 = 100-200$ на протяжении всего курса лечения и к моменту выписки существенно не менялось – 9 (22 %) и 10 (24,4 %) человек, соответственно. Количество больных с $CD4 = 200-350$ через 1–2 месяца ПТТ и АРВТ, а также к моменту выписки не имело достоверно значимых различий – 23 (56,1 %) и 25 (61 %) человек, соответственно

Изучена вирусная нагрузка среди пациентов исследуемых групп. При поступлении в специализированную клинику у пациентов 1 группы регистрировали достоверно более высокую вирусную нагрузку по сравнению с больными 2 группы, что свидетельствовало об активации ВИЧ-инфекции ($1\ 188\ 003 \pm 45,3$ и $648\ 624 \pm 21,8$, соответственно) ($p \leq 0,04$). Через 1–2 месяца лечения в условиях специализированной клиники отмечали достоверно значимое снижение вирусной нагрузки в обеих группах ($13\ 143 \pm 14,9$ и $35\ 393 \pm 12,6$) ($p \leq 0,0001$ и $p \leq 0,001$). Однако вирусная нагрузка пациентов 1 группы была достоверно ниже, чем у больных 2 группы ($p \leq 0,001$). При выписке из профильного стационара вирусная нагрузка больных 1 группы ($632 \pm 4,5$) была достоверно ниже таковых из 2 группы – $3\ 200 \pm 10,9$ ($p \leq 0,05$).

Выводы:

1. У пациентов с впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции при проведении противотуберкулезной и антиретровирусной терапии регистрируется высокая частота нежелательных явлений (86,7–100 %) вследствие токсического действия противотуберкулезной и антиретровирусной терапии.

2. У пациентов с коинфекцией (ТБ/ВИЧ) и наличием стойких токсико-аллергических реакций, не поддающихся лечению традиционными методами, применение плазмафереза способствует купированию нежелательных явлений, снижению показателей аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, повышает клиническую эффективность противотуберкулезной терапии в виде положительной рентгенологической динамики и прекращения бактериовыделения.

3. Использование внутривенного лазерного облучения крови у больных с коинфекцией (ТБ/ВИЧ), наличием тяжелых, деструктивных форм туберкулеза и неэффективным курсом интенсивной фазы противотуберкулезной терапии способствует повышению эффективности лечения туберкулеза, подтверждаемого купированием интоксикационных и бронхо-легочных симптомов и благоприятными показателями рентгенологического и микробиологического исследований.

4. Применение плазмафереза и внутривенное лазерное облучение крови в комплексном лечении впервые выявленного туберкулеза у пациентов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции позволяет своевременно купировать нежелательные явления, повысить эффективность базисной терапии и качество жизни, а также улучшить витальный прогноз.

Список литературы

1. Бабаева, И. Ю. Диссеминированный туберкулез легких у больных ВИЧ-инфекцией / И. Ю. Бабаева, О. В. Демикова, А. В. Кравченко. – М. : НьюТерра, 2010. – 162 с.
2. Информационный бюллетень № 38 «ВИЧ-инфекция». – Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом. – Режим доступа : <http://www.hivrussia.ru/stat/index.shtml>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 10.05.2017.
3. Корнилова, З. Х. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией / З. Х. Корнилова, И. В. Луконина, Л. П. Алексеева // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – Т. 87, № 3. – С. 3–9.
4. Нечаева, О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России в 2014 г. – Федеральный Центр мониторинга противодействия распространению туберкулеза – Режим доступа : <http://mednet.ru/ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza.html>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 10.05.2017.
5. Нечаева, О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России в 2015 г. – Федеральный Центр мониторинга противодействия распространению туберкулеза – Режим доступа: <http://mednet.ru/ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza.html>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 10.05.2017.

6. Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2013 г.». – Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом. – Режим доступа : <http://www.hivrussia.ru/stat/index.shtml>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 10.05.2017.
7. Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2014 г.». – Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом. Последние эпидемиологические данные по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации (по состоянию на 31.12.2014 г.). Подробная статистика. – Режим доступа : <http://www.hivrussia.ru/stat/index.shtml>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 10.05.2017.
8. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Общероссийская общественная организация «Российское Общество Фтизиатров». Москва 2016. – Режим доступа : http://roftb.ru/netcat_files/doks2016/rec2016.pdf, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 10.05.2017.
9. Хоффман, К. Лечение ВИЧ-инфекции / К. Хоффман, Ю. К. Рокштро. – М. : Р. Валент, 2012 – 720 с.
10. Alvarez, M. A. Research Priorities for HIV/M. tuberculosis co-Infection / M. A. Alvarez, P. Arbelaez, F. I. Bastos, B. Berkhout, B. Bhattacharya, G. Bocharov, V. Chereshevnev, P. Cuchi, M. Daumer, O. Demikhova, K. Feldmann, L.F. Garcia, C. Giehl, A. Gulalia, B. Kampmann, E. Karamov, P. Kebaabetswe, M. Kiselev, A. L. Knellwolf, A. L. Kritski, C. Lange, C. Lopez-Galindez, A. Makone, A. Martin, H. Mayanja-Kizza, R. Mcnerney, A. Meyerhans, G. B. Migliori, M. G. Morgado, J. Nachege, B. Ngwira, M. Odermarsky, M. Ota, J. C. Palomino, G. E. Pfyffer, W. Preiser, V. Ritacco, J. Robledo, C. Rodrigues, H. Salomon, S. Samper, J. Sanchez, M. Sester, P. Seth, B. Seti, I. Sidorovich, R. Singla, L. Sonnier, C. Torti, E. Tortoli, W. Vandavelde, S. Vella, V. Veloso, H. von Briesen, K. Walia, G. Walzl, C. Wingfield // *The Open Infectious Diseases Journal*. – 2011. – Vol. 5. – P. 14–20.
11. Clinical protocol for the WHO European Region. Management of Tuberculosis and HIV Coinfection. World Health Organization – Режим доступа : www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/218515/Management-of-tuberculosis-and-HIV-coinfection-Eng.pdf, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 10.05.2017.
12. Demikhova, O. V. The Situation of HIV/M. tuberculosis Co-Infection in Russia / O. V. Demikhova, E. V. Karamov // *The Open Infectious Diseases Journal*. – 2011. – Vol. 5. – P. 36–50.
13. Padmapriyadarsini, C. Diagnosis & treatment of tuberculosis in HIV co-infected patients / C. Padmapriyadarsini, G. Narendran, S. Swaminathan // *Indian J. Med. Res.* – 2011. – Vol. 134. – P. 850–865.

References

1. Babaeva I. Yu., Demikhova O. V., Kravchenko A. V. Disseminirovannyi tuberkulez legkikh u bol'nykh VICH-infektsiy [Disseminated tuberculosis of the lung in patients with HIV infection]. Moscow, NewTerra, 2010, 162 p.
2. Informatsionnyy byulleten' № 38 «VICH – infektsiya». – Federal'nyy nauchno-metodicheskiy tsentr po profilaktike i bor'be so SPIDom. [Information bulletin № 38 “HIV-infection». Federal Scientific and Methodological Center for AIDS Prevention and Control]. Available at: <http://www.hivrussia.ru/stat/index.shtml> (accessed 10 May 2017).
3. Kornilova Z. Kh., Lukonina I. V., Alekseeva L. P. Tuberkulez v sochetanii s VICH-infektsiy [Tuberculosis concurrent with HIV infection]. *Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and Lung Diseases]*, 2010, vol. 87, no. 3, pp. 3–9.
4. Nechaeva O.B. Epidemicheskaya situatsiya po tuberkulezu v Rossii v 2014 g. Federal'nyy Tsentr monitoringa protivodeystviya rasprostraneniyu tuberkuleza [The epidemic situation of tuberculosis in Russia in 2014. TB Monitoring Center]. Available at: <http://mednet.ru/ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza.html> (accessed 10 May 2017).
5. Nechaeva O.B. Epidemicheskaya situatsiya po tuberkulezu v Rossii v 2015 g. Federal'nyy Tsentr monitoringa protivodeystviya rasprostraneniyu tuberkuleza [The epidemic situation of tuberculosis in Russia in 2015. TB Monitoring Center]. Available at: <http://mednet.ru/ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza.html> (accessed 10 May 2017).
6. Справка “VICH-infektsiya v Rossiyskoy Federatsii v 2013 g”. Federal'nyy nauchno-metodicheskiy tsentr po profilaktike i bor'be so SPIDom [HIV-infection in the Russian Federation in 2013. Federal Scientific and Methodological Center for AIDS Prevention and Control] Available at: <http://www.hivrussia.ru/stat/index.shtm> (accessed 10 May 2017).
7. Справка “VICH-infektsiya v Rossiyskoy Federatsii na 31 dekabrya 2014 g”. Federal'nyy nauchno-metodicheskiy tsentr po profilaktike i bor'be so SPIDom [Reference “HIV infection in the Russian Federation as of December 31, 2014”. Federal Scientific and Methodological Center for AIDS Prevention and Control]. Available at: <http://www.hivrussia.ru/stat/index.shtml> (accessed 10 May 2017).
8. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza u bol'nykh VICH-infektsiy. Obshcherossiyskaya obshchestvennaya organizatsiya “Rossiyskoe Obshchestvo Ftiziatrov” [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis in patients with HIV infection. All-Russian Public Organization “Russian Society of Phthisiatricians”]. Available at: http://roftb.ru/netcat_files/doks2016/rec2016.pdf (accessed 10 May 2017).
9. Hoffman K., Rokshtro Yu. K. Lechenie VICH-infektsii [Treatment of HIV infection]. Moscow, R. Valent, 2012, 720 p.

10. Alvarez M. A., Arbelaez P., Bastos F. I., Berkhout B., Bhattacharya B., Bocharov G., Chereshev V., Cuchi P., Daumer M., Demikhova O., Feldmann K., Garcia L. F., Giehl C., Gulalia A., Kampmann B., Karamov E., Kebaabetswe P., Kiselev M., Knellwolf A. L., Kritski A. L., Lange C., Lopez-Galindez C., Makone A., Martin A., Mayanja-Kizza H., Mcnerney R., Meyerhans A., Migliori G. B., Morgado M. G., Nachega J., Ngwira B., Odermarsky M., Ota M., Palomino J. C., Pfyffer G. E., Preiser W., Ritacco V., Robledo J., Rodrigues C., Salomon H., Samper S., Sanchez J., Sester M., Seth P., Seti B., Sidorovich I., Singla R., Sonnier L., Torti C., Tortoli E., Vandavelde W., Vella S., Veloso V., von Briesen H., Walia K., Walzl G., Wingfield C. *Prioritetnye issledovanya pri HIV/M. tuberculosis co-infeciyi* [Research Priorities for HIV/M. tuberculosis co-Infection]. *Otkrytyi infectionnyi gurnal* [The Open Infectious Diseases Journal], 2011, vol. 5, pp. 14–20.

11. Clinical protocol for the WHO European Region. Management of Tuberculosis and HIV Coinfection. World Health Organization. Available at: www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/218515/Management-of-tuberculosis-and-HIV-coinfection-Eng.pdf (accessed 10 May 2017).

12. Demikhova O. V., Karamov E. V. The Situation of HIV/M. tuberculosis Co-Infection in Russia. *The Open Infectious Diseases Journal*, 2011, vol. 5, pp. 36–50.

13. Padmapriyadarsini C., Narendran G., Swaminathan S. Diagnosis & treatment of tuberculosis in HIV co-infected patients. *Indian J. Med. Res.*, 2011, vol. 134, pp. 850–865.

УДК 616.127 – 005.8 – 036. 11 – 036.88

14.01.00 – Клиническая медицина

© М.А. Чичкова, Н.В. Коваленко, 2017

КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Чичкова Марина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой кардиологии факультета последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: m.chichkova@mail.ru.

Коваленко Наталья Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии факультета последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: kovalenkonatasha1@rambler.ru.

Представлены данные о факторах, обуславливающих осложненное течение инфаркта миокарда и риск развития летального исхода заболевания. По данным собственных исследований ведущими факторами осложненного течения инфаркта миокарда с развитием летального исхода являются: острый ишемический инсульт, перенесенные ранее острые нарушения мозгового кровообращения, первые сутки Q-образующего инфаркта миокарда передней стенки левого желудочка сердца, постинфарктный кардиосклероз, мужской пол, возраст старше 70 лет. Доказана значимость коморбидной патологии в развитии осложнений инфаркта миокарда. Установлено, что инфаркт миокарда в 9,2 % случаев осложняется ишемическим инсультом, зачастую это случается в первую неделю заболевания с высоким процентом летальности (72,2 %). В случае сочетания инфаркта миокарда и ишемического инсульта отмечается превалирование церебральной очаговой симптоматики, что значительно затрудняет диагностику инфаркта миокарда. Для уменьшения количества неблагоприятных исходов и повторных госпитализаций пациентов необходима разработка алгоритмов индивидуального доклинического прогнозирования.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, коморбидная патология, аортальный стеноз, тропонин.

CLINICAL AND PROGNOSTIC MARKERS OF LETHAL OUTCOMES OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Chichkova Marina A. Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department; Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: m.chichkova@mail.ru.

Kovalenko Natal'ya V. Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: kovalenkonatasha1@rambler.ru.

The article presents information about the factors that cause a complicated course of myocardial infarction and the risk of lethal outcomes of the disease. According to our own research, the leading factors in the complicated course of myocardial infarction with the development of a lethal outcome are: acute ischemic stroke, prior acute cerebrovascular accidents, the first day of Q-wave myocardial infarction of the anterior wall of the left ventricle of the heart, postinfarction cardiosclerosis, male sex, age over 70 years. The importance of comorbid pathology in the development of complications of myocardial infarction has been proved. It has been found that in 9,2 % of cases myocardial infarction is complicated by ischemic stroke, it often happens in the first week of the disease with a high percentage of mortality (72,2 %). In the case of a combination of myocardial infarction and ischemic stroke, the prevalence of cerebral focal symptoms is noted, which significantly complicates the diagnosis of myocardial infarction. To reduce the number of adverse outcomes and re-hospitalizations of patients, it is necessary to develop individual preclinical prognosis algorithms.

Key words: *myocardial infarction, comorbid pathology, aortic stenosis, troponin.*

Введение. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается важнейшей медико-социальной проблемой современности ввиду большой распространенности и неуклонного роста заболеваемости у лиц трудоспособного возраста во всех развитых странах мира. В 2014 г. в Российской Федерации было зарегистрировано 7,6 млн больных с ИБС, из них число умерших составило 492,3 тыс. (52,3 %) [11]. На долю острых форм этого заболевания приходится 5,4 % от общей заболеваемости ИБС [4].

По данным литературы, в последние годы отмечается снижение смертности от острого инфаркта миокарда (ИМ) на 5 % (в 2015 г. – 13,3 случаев на 100 тыс. населения, в 2014 г. – 14,0 эпизодов на 100 тыс. населения) [3]. Однако в среднем по стране госпитальная летальность при остром ИМ составляет 15,5 %, сохраняется высокий уровень летальности в первые сутки после поступления в стационар – до 40 % [3, 5, 13].

Проблема прогнозирования исходов заболеваний актуальна и изучается при различных заболеваниях терапевтического профиля [9, 10], занимая особое место в кардиологии. Прогнозирование течения ИМ и ранняя профилактика осложнений крайне важны для оптимальной тактики лечения пациентов.

Наличие коморбидной патологии у больного с ИМ приводит к формированию синдрома взаимотягости с соответствующими клиническими особенностями болезни, обуславливающими необходимость новых подходов в диагностике и оптимизации тактики лечения таких пациентов.

Анализ данных многочисленных исследований показал прогностическую значимость большого количества показателей у больных с острым ИМ. Наибольшее значение имеют клинικο-демографические данные: пол и возраст пациентов, уровень систолического артериального давления и частота сердечных сокращений при первичном осмотре, наличие признаков сердечной недостаточности, ИМ в анамнезе, артериальной гипертензии, сахарного диабета, ожирения, анемии, дисциркуляторной энцефалопатии высоких степеней, хронической почечной недостаточности, сроки поступления в клинику от начала заболевания и время от симптомов до реваскуляризации миокарда [1, 2, 6, 14].

Доказана прогностическая значимость инструментальных показателей для оценки риска смертельных осложнений при ИМ. По данным литературы, количественная оценка распространенности и выраженности отклонения сегмента ST от изолинии и локализация ИМ позволяет выявить больных высокого риска. В прогнозировании осложнений ИМ установлена важная роль рецидивирующих желудочковых нарушений ритма сердца, выявление поздних потенциалов желудочков и систолической дисфункции миокарда, многосудистый характер поражения коронарного русла [2, 6, 8]. Согласно проведенным исследованиям, неблагоприятный прогноз ИМ достоверно связан с увеличением уровня кардиоспецифичных маркеров некроза миокарда: тропонина и МВ-фракции креатинфосфокиназы [7]. Доказано, что уровень содержания тропонина в сыворотке крови прямо пропорционален объему повреждения миокарда и коррелирует с риском смерти [2]. Многофакторный анализ клинических, лабораторных и инструментальных данных позволяет повысить точность прогностических моделей, однако в настоящее время не определены их оптимальные соотношения [12].

Учитывая многогранный патогенез ИМ, проблема его сочетания с коморбидной патологией сложна, многообразна и недостаточно изучена.

Цель: определить клинико-прогностические факторы осложненного течения инфаркта миокарда и оценить влияние коморбидной патологии на летальные исходы заболевания.

Материалы и методы исследования. Материалом исследования послужили клинические данные 738 пациентов (373 мужчин и 365 женщин) с острым ИМ, поступивших в ГБУЗ АО «Городская

клиническая больница № 3 имени С.М. Кирова» г. Астрахани в 2015 году. Средний возраст обследованных составил $65,3 \pm 1,36$ лет. В исследование были включены все случаи ИМ на основании комплексной оценки клинических проявлений заболевания, результатов электрокардиографии, эхокардиографии, коронароангиографии и лабораторных данных. У 286 (38,7 %) пациентов был диагностирован ИМ с подъемом сегмента ST. Повторный ИМ был установлен у 170 (23,0 %) обследованных. Первую группу исследования составили 115 (65 мужчин и 50 женщин) умерших пациентов. Вторая группа исследования включала в себя 623 (308 мужчин и 315 женщин) пациента с благоприятным исходом ИМ.

У всех пациентов были определены стандартные лабораторные показатели: общий анализ крови, общий анализ мочи, оценка уровня гликемии, креатинина, мочевины, электролитов, исследование липидного спектра крови (общий холестерин, триглицериды, липопротеины высокой и низкой плотности, атерогенный индекс), скорости клубочковой фильтрации, коагулограммы.

Установлены уровни кардиоспецифических ферментов: креатинфосфокиназы (КФК) и ее МВ-фракции, тропонина, аспаратаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы. Показатели активности общей фракции КФК и МВ-фракции изучали спектрофотометрическим методом на анализаторе. Тропониновый тест выполняли с помощью наборов Troponin I-Check-1 For reader use only («Vedalab», Франция).

Всем пациентам выполняли электрокардиографическое исследование в 12 стандартных отведениях на многоканальном электрокардиографе CARDIOVIT AT-101 («Schiller», Швейцария). Основным методом диагностики структурно-функционального состояния сердца была эхокардиография, включавшая в себя доплерометрию, проведенную на аппарате АНГИОДИН-СОНО/П-УЛЬТРА («Биосс», Россия). Измерение проводили в М- и В-режимах в стандартных эхокардиографических позициях с оценкой линейных и объемных показателей сердца, определяли нарушения общей и сегментарной сократимости миокарда по Симпсону. Допплер-эхокардиографическим методом оценивали диастолическую функцию левого желудочка.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием табличного редактора Microsoft Excel и программы Statistica 8.0. («StatSoft, Inc.», США). Показатели представлены в виде средних величин (M) с соответствующими им ошибками средней (m). Качественные значения представлены в абсолютных числах (n) и процентах (%), которые сравнивали по критерию Пирсона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение. В исследуемой группе госпитальная летальность оставила 15,6 %. Анализ гендерно-возрастных характеристик показал, что наиболее высокая летальность зарегистрирована у женщин старше 80 лет (80,2 %). Повторные ИМ регистрировались достоверно чаще у больных в первой группе исследования с летальным исходом ИМ (87,4 % против 76,5 %, соответственно, $p < 0,05$). Прогностически неблагоприятным вариантом локализации ИМ является передняя стенка левого желудочка – 60,6 %, нижний ИМ наблюдался у 27,3 % умерших пациентов и 12,1 % приходится на ИМ другой локализации.

В первой группе исследования у пациентов с летальным исходом отмечались более высокие показатели уровня тропонина по сравнению со второй группой исследования ($1621,10 \pm 10,15$ пг/мл против $1100,90 \pm 9,75$ пг/мл, ($p < 0,05$)). Прогностически неблагоприятным течением ИМ являлся выраженный лейкоцитоз, установленный в первой группе исследования – $17,6 \pm 1,12 \times 10^{12}/л$, тогда как во второй группе исследования – $10,9 \pm 1,07 \times 10^{12}/л$, ($p < 0,05$). Уровень гипергликемии также был достоверно выше у пациентов в первой группе исследования с летальным исходом ИМ ($15,8 \pm 0,98$ ммоль/л против $9,72 \pm 0,54$ ммоль/л, ($p < 0,05$)). Выявлена достоверно значимая связь развития летального исхода у пациентов с наличием аортального стеноза, который был диагностирован у 47 (6,4 %) обследованных, из них умерло 70 % пациентов.

Анализ влияния коморбидной патологии на течение ИМ показал, что сахарный диабет 2 типа у лиц с фатальным ИМ встречается в 30 % случаях, а среди пациентов второй группы – у 21,6 % ($p < 0,05$). У 42 пациентов (36,5 %), в первой группе исследования, до развития ИМ отмечалась анемия различной степени тяжести, тогда как во второй группе исследования анемия встречалась лишь у 38 пациентов (6,1%), что существенно влияло течение и исход ИМ.

До развития ИМ, в первой группе исследования у 15 (13,04 %) пациентов отмечалась хроническая почечная недостаточность, из них умерло 13 (86,7 %) пациентов ($p < 0,05$). Во второй группе исследования не было пациентов с хронической почечной недостаточностью. Значимого влияния хронической обструктивной болезни легких на развитие летального исхода в данном исследовании не выявлено ($p > 0,05$).

Согласно полученным данным, у 68 (9,2 %) пациентов из общего числа исследуемых ИМ осложняется ишемическим инсультом (ИИ), чаще в первую неделю заболевания с высоким процентом летальности (72,2 %) ($p < 0,05$). В первой группе исследования сочетание инфаркта миокарда и ишемического инсульта наблюдалось у 49 (42,6%) пациентов, тогда как во второй группе исследования у 19 (27,9%) пациентов ($p > 0,05$).

Ишемический инсульт был установлен у 38 (55,9 %) пациентов при поступлении одновременно с диагностикой ИМ, у 16 (23,5 %) больных в течение первых 3 дней ИМ, в 10 (14,7 %) случаях на 3–14 день коронарного события, у 4 (5,9 %) пациентов инсульт диагностирован на аутопсии. Сочетание ИМ и ИИ достоверно чаще встречалось у мужчин (57,4 %), чем у женщин (42,6 %) ($p < 0,05$). Средний возраст пациентов составил $69,7 \pm 1,92$ лет.

По локализации мозговых инфарктов преобладали поражения в каротидном бассейне (левой среднемозговой артерии (СМА) – 25 (36,8 %) человек, правой СМА – 28 (41,2 %) человек), реже в вертебробазилярном бассейнах – 12 (17,6 %) пациентов. Кардиоэмболический подтип ИИ выявлен у 52 (76 %) исследуемых пациентов, у 7 (10,3 %) пациентов встречался лакунарный инсульт, атеротромботический подтип – у 5 (7,3 %) пациентов, инсульт неустановленной этиологии – у 4 (5,9%) больных. У 31 исследуемого пациента (18 мужчин и 13 женщин) инсульт был повторным (45,6 %).

При сочетании ИМ и ИИ у 46 (67,6 %) пациентов определены Q-образующие ИМ; не Q-образующий ИМ диагностирован у 22 (32,4 %) больных. На долю повторных ИМ приходится 30 (41,2 %) случаев. У 41 (60,3 %) пациента ИМ был преимущественно передней и переднеперегородочной локализации, у 18 (26,5%) пациентов был диагностирован нижний ИМ.

Выявлены статистически значимые различия в развитии осложнений ИМ при сочетании с острым нарушением мозгового кровоснабжения. Отек легких встречался достоверно чаще у пациентов с сочетанием ИМ и ИИ по сравнению с пациентами, перенесшими только ИМ (44,1 % и 25,4 %, соответственно; $p < 0,05$).

Ярким примером сочетания ИМ и ИИ является случай пациента К. 70 лет. Больной поступил в первичное сосудистое отделение ГБУЗ АО «Городской клинической больницы № 3» с жалобами на давящие интенсивные боли за грудиной с иррадиацией в левое плечо. В анамнезе у пациента артериальная гипертензия в течение 10 лет. Интенсивные давящие боли за грудиной впервые появились 2 дня назад, за медицинской помощью не обращался. Сегодня в связи с усилением одышки и сохраняющимся болевым синдромом вызвал скорую медицинскую помощь.

При осмотре состояние тяжелое. В легких везикулярное дыхание, влажные хрипы в нижнебоковых отделах с обеих сторон. ЧДД 22 в минуту. Границы сердца расширены влево на 1,5 см снаружи от левой срединно-ключичной линии. Тоны сердца неритмичные (выслушиваются экстрасистолы 7–10 в мин), акцент II тона на аорте. Систолический шум на аорте, V точке, верхушке сердца. ЧСС 100 ударов в минуту. АД = 150/100 мм рт. ст. Печень не увеличена. Отеков нет.

На электрокардиограмме: Ритм синусовый, неправильный (желудочковая экстрасистолия парные и ранние экстрасистолы типа «R на T»). Q-образующий ИМ передне-перегородочной области.

На фоне назначенного лечения болевой синдром был купирован (раствор нитроглицерина 0,1 % – 10 мл (внутривенно, капельно); раствор фуросемида 80 мг («Софарма» АО, Болгария), (внутривенно, струйно), раствор надропарина кальция 0,6 ЕД/сутки подкожно («Фраксипарин», Глаксо Вэллком Продакшен, Франция); таблетка ацетилсалициловой кислоты 250 мг per os (Меди Сорб, Россия), таблетка клопидогреля 300 мг per os («Плавикс», «Санофи Винтроп Индустрия», Франция)).

Через 45 мин после поступления в стационар у пациента появились жалобы на слабость левой верхней конечности, затруднение произношения речи, головокружение. При осмотре двигательной и рефлекторной системы выявлен левосторонний парез верхней конечности. Мышечная сила и тонус в левой верхней конечности снижены (до 4 баллов) по пирамидному типу.

Выполнена компьютерная томография головного мозга: признаки острой стадии острого нарушения мозгового кровообращения в бассейне кровоснабжения правой средней мозговой артерии.

По лабораторным данным выявлена дислипидемия, повышение уровня маркеров некроза (тропонин 2760 пг/мл). В общем анализе крови лейкоцитоз $14,7 \times 10^9/л$, СОЭ – 15 мм/ч.

Выставлен диагноз:

1. Ишемическая болезнь сердца. Q-образующий инфаркт миокарда передне-перегородочной области от 21.01.2015 г. Класс тяжести III по шкале Killip. Полиморфная желудочковая экстрасистолия от 21.01.2015 г.

Осложнения: Хроническая сердечная недостаточность IIА функциональный класс III по NYHA. Отек легких от 21.01.2015 г.

2. Ишемический инсульт, кардиоэмболический подтип в бассейне правой средне-мозговой артерии. Легкий левосторонний верхний монопарез.

Сопутствующий диагноз: Атеросклероз аорты, сосудов головного мозга. Вторичная артериальная гипертензия.

К лечению добавлен раствор цитиколина (цераксон) по 1 000 мг (10 мл) каждые 12 ч, внутривенно/капельно; раствор метопролола 1 % – 5,0 мл 2 раза в день, с последующим переходом на таблетированные формы метопролола 50–100 мг/сутки. После проведенной терапии пациент был выписан в удовлетворительном состоянии, приступов стенокардии нет, достигнуты целевые уровни артериального давления, восстановлена функция верхней конечности.

Выводы:

1. Прогностически неблагоприятными факторами развития летального исхода при инфаркте миокарда является возраст пациента старше 80 лет, женский пол, наличие аортального стеноза, высокий уровень тропонина и сочетание коморбидной патологии (сахарного диабета, анемии, хронической почечной недостаточности).

2. Ведущими факторами риска сочетанного развития ишемического инсульта на фоне инфаркта миокарда является мужской пол, возраст старше 70 лет, перенесенные ранее острые нарушения мозгового кровообращения, постинфарктный кардиосклероз, первые сутки Q-образующего инфаркта миокарда передней стенки левого желудочка сердца.

3. Учитывая высокую смертность (72,2 %) пациентов при сочетании двух сосудистых катастроф, необходимо дальнейшее изучение этиологии и патогенеза инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения с разработкой алгоритмов индивидуального доклинического прогнозирования.

Список литературы

1. Бабаева, Н. Н. Портрет сердца больных в острейшем периоде ишемического инсульта / Н. Н. Бабаева, В. В. Белопасов // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 50–54.
2. Бобровская, Е. Е. Предикторы осложненного течения и неблагоприятного прогноза инфаркта миокарда / Е. Е. Бобровская, Н. Н. Бурова, В. Е. Кон // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, № 5. – С. 539–542.
3. Бойцов, С. А. Сравнительный анализ данных Российского и зарубежных регистров острого коронарного синдрома / С. А. Бойцов, П. Я. Довгалевский, В. И. Гриднев, Е. В. Ощепкова, В. А. Дмитриев // Кардиологический вестник. – 2010. – № 1. – С. 82–86.
4. Бокерия, Л. А. Сердечно-сосудистая хирургия – 2015. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения / Л. А. Бокерия, Р. Г. Гудкова. – М. : Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, 2016. – 208 с.
5. Болдырева, В. В. Сахарный диабет 2 типа как предиктор осложнений острого периода инфаркта миокарда / В. В. Болдырева, Ю. М. Чичков // Медицинская весна 2017 : мат-лы Всероссийской научно-практической студенческой конференции с международным участием (Москва, 25 мая 2017) – М. : Издательство ФГАОУ ВО «Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова», 2017. – С. 408–409.
6. Ганюков, В. И. Предикторы госпитальной летальности пациентов с острым инфарктом миокарда в кардиохирургической клинике / В. И. Ганюков, Р. С. Тарасов, Н. С. Бохан, П. А. Шушпанников, Г. В. Моисеенков, О. Л. Барбараш, Л. С. Барбараш // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2010. – № 23. – С. 19–25.
7. Дорохова, О. В. Факторы риска наступления неблагоприятных коронарных событий у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и сахарным диабетом 2 типа / О. В. Дорохова, В. Ю. Фирсакова, Д. А. Андреев, О. М. Масленникова // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2014. – Т. 19. – № 1. – С. 30–33.
8. Ложкина, Н. Г. Проблемы прогнозирования исходов острого коронарного синдрома / Н. Г. Ложкина, В. Н. Максимов, А. Д. Куимов, Ю. И. Рагино, М. И. Воевода // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 4. – Режим доступа : <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=9952>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 06.06.2017.
9. Мисюрин, В. А. Новые маркеры прогрессирования хронического миелолейкоза / В. А. Мисюрин, А. В. Мисюрин, Л. А. Кесаева, Ю. П. Финашугина, Е. Н. Мисюрина, И. Н. Солдатова, А. А. Крутов, Н. А. Лыжко, Т. В. Ахлынина, А. Е. Лукина, Т. И. Колошейнова, Н. В. Новицкая, Е. Г. Аршанская, Е. Г. Овсянникова, Р. А. Голубенко, В. А. Лапин, Т. И. Пospelова, В. А. Тумаков, А. Ю. Барышников // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2014. – Т. 7, № 2. – С. 206–212.

10. Овсянникова, Е. Г. Современные аспекты диагностики, прогнозирования и лечения хронического миелолейкоза / Е. Г. Овсянникова, Е. А. Попов, И. Л. Давыдкин, Б. Н. Левитан, Л. В. Заклякова, Л. А. Щербак, А. Д. Теплый // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 27–44.
11. Чазова, И. Е. Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями : проблемы и пути их решения / И. Е. Чазова, Е. В. Ощепкова // Вестник Росздравнадзора. – 2015. – № 5. – С. 7–10.
12. Correia, L. C. Prognostic value of cytokines and chemokines in addition to the GRACE Score in non-ST-elevation acute coronary syndromes / L. C. Correia, B. B. Andrade, V. M. Borges // Clin. Chim. Acta. – 2010. – Vol. 411. – P. 540–545.
13. Granger, C. B. Predictors of hospital mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events / C. B. Granger, R. J. Goldberg, O. Dabbous // Arch. Intern. Med. – 2003. – Vol. 163. – P. 2345–2353.
14. Schmidt, M. 25 year trends in first time hospitalization for acute myocardial infarction, subsequent short and long term mortality, and the prognostic impact of sex and comorbidity : a Danish nationwide cohort study / M. Schmidt, J. B. Jacobsen, T. L. Lash // BMJ. – 2012. – Vol. 344. – P. 356.

References

1. Babaeva N. N., Belopasov V. V. Portret serdtsa bol'nykh v ostreyshe periodе ishemicheskogo insulta [The portrait of the heart in patients with the acutest period of ischemic stroke]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2013, vol. 8, no. 4, pp. 50–54.
2. Bobrovskaya E. E., Burova N. N., Kon V. E. Prediktory oslozhnennogo techeniya i neblagopriyatnogo prognoza infarkta miokarda [Predictors of complications and of unfavorable outcomes in myocardial infarction]. Arterial'naya gipertenziya [Arterial Hypertension], 2009, vol. 15, no. 5, pp. 539–542.
3. Boytsov S. A., Dovgalevskiy P. Ya., Gridnev V. I., Oshchepkova E. V., Dmitriev V. A. Sravnitel'nyy analiz dannykh Rossiyskogo i zarubezhnykh registrov ostrogo koronarnogo sindroma [Comparative analysis of the data of Russian and foreign acute coronary syndrome registries]. Kardiologicheskii vestnik [Cardiologic Herald], 2010, no. 1, pp 82–86.
4. Bokeriya L. A., Gudkova R. G. Serdechno-sosudistaya khirurgiya – 2015. Bolezni i vrozhdennye anomalii sistemy krovoobrashcheniya [Cardiovascular surgery - 2015. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system]. Moscow, A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, 2016, 208 p.
5. Boldyreva V. V., Chichkov Yu. M. Sakharnyy diabet 2 tipa kak prediktor oslozhneniy ostrogo perioda infarkta miokarda [Type 2 diabetes mellitus as a predictor of complications of an acute period of myocardial infarction]. Materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy studencheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem "Meditsinskaya vesna 2017" [Materials of All-Russian Scientific and Practical Student Conference with International Participation "Medical Spring 2017"]. Moscow, Publishing House of the First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, 2017, pp. 408–409.
6. Ganyukov V. I., Tarasov R. S., Bokhan N. S., Shushpannikov P. A., Moiseyev G. V., Barbarash O. L., Barbarash L. S. Prediktory gospital'noy letal'nosti patsientov s ostrym infarktom miokarda v kardiokhirurgicheskoy klinike [Predictors of hospital mortality of patients with acute myocardial infarction in a cardiosurgical clinic]. Mezhdunarodnyy zhurnal interventsiionnoy kardioangiologii [International Journal of Interventional Cardioangiology], 2010, no. 23, pp. 19–25.
7. Dorokhova O. V., Firsakova V. Yu., Andreev D. A., Maslennikova O. M. Faktory riska nastupleniya neblagopriyatnykh koronarnykh sobytii u bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom bez pod"ema segmenta ST i sakharnym diabetom 2 tipa [Risk factors for unfavorable coronary disorders in patients with acute coronary syndrome without ST-segment ascent and diabetes mellitus 2 type]. Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii [Bulletin of the Ivanovo Medical Academy], 2014, no. 1, pp. 30–33.
8. Lozhkina N. G., Maksimov V. N., Kuimov A. D., Ragino Yu. I., Voevoda M. I. Problemy prognozirovaniya iskhodov ostrogo koronarnogo sindroma [Prediction of outcome of acute coronary syndrome]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya [Modern Problems of Science and Education], 2013, no. 4, pp. 154. Available at: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=9952> (accessed 06 June 2017).
9. Misyurin V. A., Misyurin A. V., Kesaeva L. A., Finashutina Yu. P., Misyurina E. N., Soldatova I. N., Krutov A. A., Lyzhko N. A., Akhlynina T. V., Lukina A. E., Kolosheynova T. I., Novitskaya N. V., Arshanskaya E. G., Ovsyannikova E. G., Golubenko R. A., Lapin V. A., Pospelova T. I., Tumakov V. A., Baryshnikov A. Yu. Novye markery progressirovaniya khronicheskogo mieloleukoza [New molecular markers of CML progression]. Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika [Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice], 2014. vol. 7, no. 2, pp. 206–212.
10. Ovsyannikova E. G., Popov E. A., Davydkin I. L., Levitan B. N., Zaklyakova L. V., Shcherbak L. A., Teplyy A. D. Sovremennye aspekty diagnostiki, prognozirovaniya i lecheniya khronicheskogo mieloleukoza [Modern aspects of diagnosis, prognosis and treatment of chronic myeloid leukemia]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2015, vol. 10, no. 3, pp. 27–44.
11. Chazova I. E., Oshchepkova E. V. Bor'ba s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami: problemy i puti ikh resheniya [The fight against cardiovascular diseases: problems and solutions at the present stage]. Vestnik Roszdravnadzora [Bulletin of Roszdravnadzor], 2015, no. 5, pp. 7–10.

12. Correia L. C., Andrade B. B., Borges V. M. Prognostic value of cytokines and chemokines in addition to the GRACE Score in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Clin. Chim. Acta.*, 2010, vol. 411, pp 540–545.
13. Granger C. B., Goldberg R. J., Dabbous O. Predictors of hospital mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch. Intern. Med.*, 2003, vol. 163, pp. 2345–2353.
14. Schmidt M., Jacobsen J. B., Lash T. L. 25 year trends in first time hospitalization for acute myocardial infarction, subsequent short and long term mortality, and the prognostic impact of sex and comorbidity: a Danish nationwide cohort study. *BMJ*, 2012, vol. 344, pp. 356.

**ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ,
ПРЕДСТАВЛЯЕМЫХ К ПУБЛИКАЦИИ
В «АСТРАХАНСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ЖУРНАЛЕ»**

Обращаем ваше внимание на то, что «Астраханский медицинский журнал» входит в рекомендованный ВАК РФ перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук, для соответствия требованиям которых авторы должны строго соблюдать следующие правила

1. Требования, которые в дальнейшем могут обновляться, разработаны с учетом **«Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы»**, составленных Международным комитетом редакторов медицинских журналов.

2. **«Астраханский медицинский журнал» принимает к печати научные обзоры, оригинальные статьи, нормативно-методические документы, рецензии и информационные материалы**, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных или электронных изданиях. Использование более 10 % другого, опубликованного ранее, своего текста не допускается.

3. **Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала** согласно действующему законодательству, регулирующему оборот прав на результаты интеллектуальной собственности. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных автором гарантий.

4. С целью корректного воспроизведения публикуемого материала следует помнить о запрете плагиата, который выражается в незаконном использовании под своим именем чужого произведения или чужих идей, а также в заимствовании фрагментов чужих произведений без указания источника заимствования, в умышленном присвоении авторства. Под плагиатом понимается как дословное копирование, компиляция, так и перефразирование чужого текста. При использовании заимствований из текста другого автора ссылка на источник обязательна. **В случае подтверждения плагиата или фальсификации результатов статья безоговорочно отклоняется.** В связи с чем, предоставляя в Редакцию оригинальную статью, необходимо включить в состав сопроводительных документов заключение об оригинальности (<http://advego.ru/plagiatus>).

5. Статья должна быть тщательно выверена авторами и подписана каждым из них. **Редакция журнала оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи независимо от их объема, включая изменение названий статей, терминов и определений.** Небольшие исправления стилистического, номенклатурного или формального характера вносятся в статью без согласования с автором. Если статья перерабатывалась автором в процессе подготовки к публикации, датой поступления статьи считается день получения Редакцией окончательного текста.

6. Статья должна сопровождаться **официальным направлением учреждения**, в котором выполнена работа. На первой странице одного из экземпляров рукописи должна стоять виза «В печать» и подпись руководителя, заверенная круглой печатью учреждения, а в конце – подписи всех авторов с указанием ответственного за контакты с Редакцией (фамилия, имя, отчество, полный рабочий адрес и телефон).

7. **Рукопись должна быть представлена в 3 экземплярах, а также в электронном виде.** Текст печатается в формате А4, через 1 интервал (шрифт Times New Roman), ширина полей: левое – 2 см, правое – 2 см, верхнее – 2 см, нижнее – 2,5 см.

8. **Все страницы рукописи должны быть пронумерованы** (внизу по центру). Текст выравнивается по ширине с абзацными отступами 1 см.

9. На первой странице рукописи указываются **сопроводительные сведения**:

1) УДК (в левом углу листа, без отступа от края);

2) название статьи (по центру, прописными буквами с полужирным начертанием, размер шрифта 11 pt; после названия точка не ставится);

3) фамилия, имя, отчество автора(ов), ученая степень, ученое звание, должность, полное наименование основного места работы (с указанием кафедры, отдела, лаборатории), полный почтовый служебный адрес, e-mail, номер служебного или сотового телефона (размер шрифта 11 pt);

4) группа специальностей, по которой представлена статья (03.02.00 – Общая биология, 03.03.00 – Физиология, 14.01.00 – Клиническая медицина, 14.03.00 – Медико-биологические науки и 14.04.00 – Фармацевтические науки) в соответствии с Номенклатурой научных специальностей, приложение к приказу Минобрнауки РФ № 59 от 25.02.2009.

10. После сопроводительных сведений следует резюме (10–15 строк), ключевые слова (8–10) (размер шрифта 10 pt). Резюме должно быть информативным и полностью раскрывать содержание статьи; недопустимо использование аббревиатур.

11. Далее следует перевод на английский язык всех сопроводительных сведений, резюме и ключевых слов в той же последовательности.

12. Название статьи должно быть объемом не более 200 знаков, включая пробелы; должно быть информативным, недопустимо использование аббревиатур, причастных и деепричастных оборотов, вопросительных и восклицательных знаков.

13. Основной текст статьи должен иметь размер шрифта 11 pt. Возможна публикация на английском языке. Оригинальные статьи должны включать в себя разделы: введение, цель исследования, материалы и методы, результаты и их обсуждение (статистическая обработка результатов обязательно), выводы или заключение.

14. Объем оригинальных статей должен составлять от 5 до 10 страниц, объем обзорных статей – от 5 до 16 страниц, писем в редакцию и других видов публикаций – 3–5 страниц, включая таблицы, рисунки и список литературы (не менее 20 источников – для оригинальных работ и не менее 30 – для обзоров).

15. Текст рукописи должен соответствовать научному стилю речи, быть ясным и точным, без длинных исторических введений, необоснованных повторов и неологизмов. Необходима строгая последовательность изложения материала, подчиненная логике научного исследования, с отчетливым разграничением результатов, полученных автором, от соответствующих данных литературы и их интерпретации.

16. Во введении оригинальной статьи следует кратко обозначить состояние проблемы, актуальность исследования, сформулировать цель работы. Следует упоминать только о тех работах, которые непосредственно относятся к теме.

17. В разделе «Материалы и методы» должна быть ясно и четко описана организация проведения данного исследования (дизайн):

- указание о соблюдении этических норм и правил при выполнении исследования (в случае предоставления оригинальных статей в состав сопроводительных документов необходимо включить выписку из протокола заседания этического комитета);

- объем и вариант исследования, одномоментное (поперечное), продольное (проспективное или ретроспективное исследование) или др.;

- способ разделения выборки на группы, описание популяции, откуда осуществлялась выборка (если основная и контрольная группа набирались из разных популяций, назвать каждую из них);

- критерии включения и исключения наблюдений (если они были разными для основной и контрольной групп, привести их отдельно);

- обязательное упоминание о наличии или отсутствии рандомизации (с указанием методики) при распределении пациентов по группам, а также о наличии или отсутствии маскировки («ослепления») при использовании плацебо и лекарственного препарата в клинических испытаниях;

- подробное описание методов исследования в воспроизводимой форме с соответствующими ссылками на литературные источники и с описанием модификаций методов, выполненных авторами;

- описание использованного оборудования и диагностической техники с указанием производителя, название диагностических наборов с указанием их производителей и нормальных значений для отдельных показателей;

- описание процедуры статистического анализа с обязательным указанием наименования программного обеспечения, его производителя и страны (например: Statistica («StatSoft», США; «StatSoft», Россия), принятого в исследовании критического уровня значимости p (например, «критической величиной уровня значимости считали 0,001»). Уровень значимости рекомендуется приводить с точностью до третьего десятичного разряда (например, 0,038), а не в виде неравенства ($p < 0,05$ или $p > 0,05$). Необходимо расшифровывать, какие именно описательные статистики приводятся для количественных признаков (например: «среднее и средне-квадратическое отклонение ($M + s$)»; «медиана и квартили $Me [Q1; Q3]$). При использовании параметрических методов статистического анализа

(например, t-критерия Стьюдента, корреляционного анализа по Пирсону) должны быть приведены обоснования их применимости.

18. В исследованиях, посвященных **изучению эффективности и безопасности лекарственных средств**, необходимо точно указывать все использованные препараты и химические вещества, дозы и пути их введения. Для обозначения лекарственных средств следует применять **международные непатентованные наименования** с указанием в скобках торговых наименований, фирмы-производителя и страны-производителя по следующему примеру: Лозартан («Лозап», фирма-производитель «Zentiva», Чехия). Наименования препаратов необходимо начинать с прописной буквы.

19. В исследованиях, посвященных клиническому этапу **изучения эффективности и безопасности незарегистрированных лекарственных средств (вновь разрабатываемых препаратов или известных препаратов в новой лекарственной форме) или лекарственных средств по схемам, не отраженным в официальных инструкциях по применению**, необходимо предоставить в Редакцию разрешительные документы, выданные Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения.

20. При исследовании эффективности диагностических методов следует приводить результаты в виде чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов с расчетом их доверительных интервалов.

21. При исследовании эффективности медицинского вмешательства (метода лечения или профилактики) необходимо сообщать результаты сопоставления основной и контрольной групп как до вмешательства, так и после него.

22. В разделе «**Результаты и их обсуждение**» следует излагать собственные результаты исследования в логической последовательности, выделять только важные наблюдения; не допускается дублирование информации в тексте и в иллюстративном материале. При обсуждении результатов выделяют новые и актуальные аспекты данного исследования, критически сравнивая их с другими работами в данной области, а также подчеркивают возможность применения полученных результатов в дальнейших исследованиях.

23. **Выводы или заключение** работы необходимо связать с целью исследования, при этом следует избегать необоснованных заявлений. Раздел «Выводы» должен включать пронумерованный список положений, подтвержденных в результате статистического анализа данных.

24. Все **сокращения слов и аббревиатуры**, кроме общепринятых, должны быть расшифрованы при первом упоминании. С целью унификации текста при последующем упоминании необходимо придерживаться сокращений или аббревиатур, предложенных автором (исключение составляют выводы или заключение). В тексте статьи не должно быть более 5–7 сокращений. Общепринятые сокращения приводятся в соответствии с системой СИ, а названия химических соединений – с рекомендациями ИЮПАК.

25. В статье должно быть использовано оптимальное для восприятия материала количество **таблиц, графиков, рисунков или фотографий** с подрисовочными подписями. В случае заимствования таблиц, графиков, диаграмм и другого иллюстративного материала следует указывать источник. **Ссылки на таблицы, графики, диаграммы и др. в тексте обязательны. Иллюстративный материал помещают после ссылок на него в тексте.**

26. При **оформлении таблиц** необходимо придерживаться следующих правил:

- таблицы выполняются штатными средствами Microsoft Word;
- все таблицы в статье должны быть пронумерованы арабскими цифрами по сквозному принципу (по правому краю страницы над названием таблицы без сокращения слова «Таблица» и без знака №);
- каждая таблица должна иметь краткое, отвечающее содержанию наименование (по центру, с применением полужирного начертания, после названия точка не ставится). Заголовки граф и строк необходимо формулировать лаконично и точно;
- информация, представленная в таблицах, должна быть емкой, наглядной, понятной для восприятия и отвечать содержанию той части статьи, которую она иллюстрирует;
- в случае представления в таблице материалов, подверженных обязательной статистической обработке, в примечании к таблице необходимо указывать, относительно каких групп осуществлялась оценка значимости изменений;
- если в таблице представлены материалы, обработанные при помощи разных статистических подходов, необходимо конкретизировать сведения в примечании. Например, *Примечание:* * – уровень значимости изменений $p < 0,05$ относительно контрольной группы (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений);

• однотипные таблицы должны быть построены одинаково; рекомендуется упрощать построение таблиц, избегать лишних граф и диагональных разделительных линеек.

27. Графики и диаграммы в статье должны быть выполнены с помощью «Microsoft Graph», должны быть пронумерованы арабскими цифрами по сквозному принципу (по центру страницы с указанием «Рис. 1. Название», шрифт 10 pt полужирным начертанием, после названия точка не ставится). В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения (Например: титр антител в реакции прямой гемагглютинации, Ig), приводятся пояснения по каждой кривой. В случае, если в диаграммах представляются статистически обработанные данные, необходимо отразить погрешности графически.

28. Фотографии должны быть представлены в формате TIFF или JPEG с разрешением не менее 300 dpi. В подписях к микрофотографиям необходимо указывать кратность увеличения.

29. Не допускается представление копий иллюстраций, полученных ксерокопированием.

30. Если иллюстративный материал в работе представлен однократно, то он не нумеруется.

31. Все данные внутри таблиц, надписи внутри рисунков и графиков должны быть напечатаны через 1 интервал, шрифт Times New Roman, размер шрифта 10 pt. Формулы следует набирать с помощью «Microsoft Equation».

32. После основного текста статьи должен следовать «Список литературы» (размер шрифта 10 pt), который приводится в алфавитном порядке, сначала – источники на русском языке или родственных русскому языкам, затем – иностранные. Для статей необходимо указывать фамилию и инициалы всех авторов, название публикации, наименование журнала (сборника), год издания, том, номер выпуска, страницы (от – до). Для книг следует привести фамилию и инициалы всех авторов, название книги по титульному листу, место издания, издательство, год, общее количество страниц. Для диссертаций (авторефератов) необходимо указывать автора, название диссертации (автореферата), (дис. ... д-ра (канд.) мед. (биол.) наук), город, год, страницы. Список литературы оформляется в соответствии с ГОСТ 7.1–2003. В тексте ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком литературы, например, [1] или [2, 4, 22].

33. В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет и всесторонне отражающие текущее состояние рассматриваемого вопроса. Нельзя ограничивать список русскоязычными источниками. Список литературы зарубежных авторов должен быть полным, соответствующим их вкладу в освещение вопроса. **Автор статьи несет полную ответственность за точность информации и правильность библиографических данных.**

Примеры оформления литературы.

1. Аронов, Д. А. Функциональные пробы в кардиологии / Д. А. Аронов, В. П. Лупанов. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – 328 с.

2. Блэйк, П. Г. Современные представления об анемии при почечной недостаточности / П. Г. Блэйк // Нефрология и диализ. – 2000. – Т. 2, № 4. – С. 278–286.

3. Горелкин, А. Г. Пат. 2387374 Рос. Федерация, МПК А61В5/107 Способ определения биологического возраста человека и скорости старения / А. Г. Горелкин, Б. Б. Пинхасов; заявитель и патентообладатель ГУ НЦКЭМ СО РАМН. – № 2008130456/14; заявл. 22.07.2008; опубл. 27.04.2010. Бюл. № 12.

4. Иванов, В. И. Роль индивидуально-типологических особенностей студентов в адаптации к учебной деятельности : автореф. дис. ... канд. биол. наук / В. И. Иванов. – Томск, 2002. – 18 с.

5. Онищенко, Г. Г. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии / Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкин, С. С. Афанасьев, В. В. Поспелова; под ред. Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкина, С. С. Афанасьева, В. В. Поспеловой – М. : ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. – 608 с.

6. Johnson, D. W. Novel renoprotective actions of erythropoietin : New uses for an old hormone / D. W. Johnson, C. Forman, D. A. Vesey // Nephrology. – 2006. – Vol. 11, № 4. – P. 306–312.

34. Далее следует список литературы («References»), оформленный в следующем порядке: все авторы и название статьи в транслитерированном варианте (использовать сайт <http://www.translit.ru/>, выбрав стандарт BGN. Окошко переключения между стандартами размещается под строкой с буквами алфавита), перевод названия статьи на английский язык в квадратных скобках, наименование русскоязычного источника в транслитерированном варианте, перевод названия источника на английский язык в квадратных скобках, выходные данные с обозначениями на английском языке.

Примеры оформления списка литературы в латинице (References).

1. **Пример оформления книги:** Aronov D. A., Lupanov V. P. *Funktsional'nye proby v kardiologii* [Functional probes in cardiology]. Moscow, Medpress-inform, 2007, 328 p.
2. **Пример оформления статьи из журнала:** Bleyk P. G. *Sovremennye predstavleniya ob anemii pri pochechnoy nedostatochnosti* [Modern concepts of anemia in kidney insufficiency]. *Nefrologiya i dializ* [Nephrology and dialysis], 2000, vol. 2, no. 4, pp. 278–286.
3. **Пример оформления патента:** Gorelkin A. G., Pinkhasov B. B. *Sposob opredeleniya biologicheskogo vozrasta cheloveka i skorosti stareniya* [The way of definition of man's biological age and senility speed]. Patent RF, no. 2387374, 2010.
4. **Пример оформления диссертации:** Ivanov V. I. *Rol' individual'no-tipologicheskikh osobennostey studentov v adaptatsii k uchebnoy deyatel'nosti. Avtoreferat dissertatsii kandidata biologicheskikh nauk* [The role of individual-typological peculiarities of students in adaptation to the academic work. Abstract of thesis of Candidate of Biological Sciences]. Tomsk, 2002, 18 p.
5. **Пример оформления статьи с DOI:** Bassan R., Pimenta L., Scofano M., Gamarski R., Volschan A.; Chest Pain Project investigators, Sanmartin C. H., Clare C., Mesquita E., Dohmann H. F., Mohallem K., Fabricio M., Araújo M., Macaciel R., Gaspar S. *Probability stratification and systematic diagnostic approach for chest pain patients in the emergency department. Crit. Pathw. Cardiol.*, 2004, vol. 3, no. 1, pp. 1–7. doi: 10.1097/01.hpc.0000116581.65736.1b.
6. **Пример оформления статьи из сборника трудов:** Kantemirova B. I., Kasatkina T. I., Vyazovaya I. P., Timofeeva N. V. *Issledovanie detoksitsiruyushchey funktsii pecheni po vosstanovlennomu glutationu krovi u detey s razlichnoy somaticheskoy patologiyey* [The investigation of liver detoxicytic function according to restoring blood glutation in children with different somatic pathology]. *Sbornik nauchnykh trudov Astrakhanskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii* [Collection of scientific works of the Astrakhan State Medical Academy], 2003, pp. 388–391.
7. **Пример оформления материалов конференций:** Lushnikov E. V. *Voprosy organizatsii statisticheskogo ucheta deyatel'nosti uchrezhdeniy zdravookhraneniya po okazaniyu ekstremnoy meditsinskoy pomoshchi naseleniyu* [The questions of organizations of statistic correction in the activity of establishments of Health protection Ministry in rendering extreme-medical help to the population]. *Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Zdorov'e naseleniya v sovremennykh usloviyakh»* [Materials of scientific-practical conference “Health of population in modern conditions”]. Kursk, 2000, pp. 73–75.
8. **Пример оформления интернет-ресурса:** *Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya RF ot 04.06.2007 № 394 «O provedenii epidemiologicheskogo stomatologicheskogo obsledovaniya naseleniya Rossiyskoy Federatsii»* [The order of Ministry of Health protection and social development of RF 04.06.2007 № 394 “On conduction of epidemiologic stomatologic observation of population in RF”]. Available at: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4084875> (accessed 10 January 2013).

Порядок принятия и продвижения статьи:

1. Получение Редакцией рукописи статьи в 3 экземплярах, а также сопроводительных документов: официального направления учреждения, для оригинальных статей – заключения оригинальности (<http://www.antiplagiat.ru>) и выписки из протокола этического комитета.
2. Ознакомление с текстом статьи, рецензирование и сообщение автору (в течение 1 месяца) о решении редакционной коллегии по ее опубликованию. В случае принципиального положительного решения редакционной коллегии о возможности публикации статьи при необходимости внесения определенных правок информация представляется автору по электронной почте (если ответ не будет получен в течение 1 месяца со дня отправки уведомления, статья снимается с дальнейшего рассмотрения).
3. Подготовка статьи редакцией и ее публикация в номере.
4. В одном номере журнала может быть напечатана только одна статья первого автора.
5. Статьи, получившие отрицательное заключение редакционной коллегии и/или оформленные с нарушением изложенных правил, в журнале не публикуются и авторам не возвращаются.

Рукописи направлять по адресу: 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121,
Астраханский ГМУ, «Астраханский медицинский журнал», редакция.

Для авторов статей на базе Центра поддержки технологий и инноваций
ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России
выполняется бесплатный патентно-информационный поиск по патентным информационным ресурсам ФИПС.

18+

ISSN 1992-6499

**АСТРАХАНСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ**

**Научно-практический
медицинский журнал**

2017

ТОМ 12

№ 3

Начальник издательского отдела – В.Б. Нигдыров
Литературное редактирование – И.В. Иванова
Компьютерная правка и макетирование – О.В. Денисов
Подписан в печать – 02.10.2017
Уч. печ. л. – 6,3
Заказ № 4396
Тираж 500 экз. (Первый завод – 100 экз.)

Отпечатано в Издательском отделе Астраханского ГМУ.
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121