

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор — **Ильченко Людмила Юрьевна** — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора — **Былова Надежда Александровна** — к.м.н., доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

- Адашева Татьяна Владимировна** — д.м.н., профессор, МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)
- Айнабекова Баян Алькеновна** — д.м.н., профессор, АО «Медицинский университет Астана» (Казахстан, Алматы)
- Ватутин Николай Тихонович** — д.м.н., профессор, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького (Донецк, Украина)
- Виноградский Борис Викторович** — д.м.н., Кливлендский медицинский центр (Кливленд, США)
- Волкова Наталья Ивановна** — д.м.н., профессор, РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)
- Гендлин Геннадий Ефимович** — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
- Дворецкий Леонид Иванович** — д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
- Заугольникова Татьяна Васильевна** — к.м.н., доцент, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
- Карабиненко Александр Александрович** — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
- Карпов Игорь Александрович** — д.м.н., профессор, Белорусский государственный медицинский университет (Беларусь, Минск)
- Медведев Владимир Эрнстович** — к.м.н., доцент, Российский университет дружбы народов (Москва, Россия)
- Михин Вадим Петрович** — д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия)
- Никифоров Виктор Сергеевич** — д.м.н., профессор, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
- Ойроткина Ольга Шонкоровна** — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
- Сайфутдинов Рустам Ильхамович** — д.м.н., профессор, Оренбургская государственная медицинская академия (Оренбург, Россия)
- Стаценко Михаил Евгеньевич** — д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия)
- Ткачева Ольга Николаевна** — д.м.н., профессор, Российский геронтологический научно-клинический центр РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
- Чесникова Анна Ивановна** — д.м.н., профессор, РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)
- Ягода Александр Валентинович** — д.м.н., профессор, Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия)
- Якушин Сергей Степанович** — д.м.н., профессор, Рязанский государственный медицинский университет им. И.И. Павлова (Рязань, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

- Бойцов Сергей Анатольевич** — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, РКНПК Минздрава РФ (Москва, Россия)
- Васюк Юрий Александрович** — д.м.н., профессор, МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)
- Мазуров Вадим Иванович** — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
- Малеев Виктор Васильевич** — д.м.н., профессор, академик РАН, ЦНИИ эпидемиологии Минздрава РФ (Москва, Россия)
- Мельниченко Галина Афанасьевна** — д.м.н., профессор, академик РАН, Институт клинической эндокринологии (Москва, Россия)
- Мухин Николай Алексеевич** — д.м.н., профессор, академик РАН, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
- Насонов Евгений Львович** — д.м.н., профессор, академик РАН, НИИР им. В.А. Насоновой (Москва, Россия)
- Никитин Юрий Петрович** — д.м.н., профессор, академик РАН, НИИ терапии СО РАН (Новосибирск, Россия)
- Скворцова Вероника Игоревна** — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Министерство здравоохранения РФ (Москва, Россия)
- Терентьев Владимир Петрович** — д.м.н., профессор, РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)
- Тюрин Владимир Петрович** — д.м.н., профессор, Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
- Федосеев Глеб Борисович** — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
- Хохлов Александр Леонидович** — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Ярославский государственный медицинский университет (Ярославль, Россия)
- Шляхто Евгений Владимирович** — д.м.н., профессор, академик РАН, ФМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Научно-практический журнал для работников здравоохранения

Включён в Перечень ведущих рецензируемых периодических изданий ВАК Минобрнауки РФ



ARCHIVE OF INTERNAL MEDICINE
www.medarhive.ru
АВГУСТ 2017 (№ 4(36))

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Общество с ограниченной ответственностью «Синапс»
115088, Москва, ул. Угрешская, д. 2, стр. 145
Тел.: (495) 777-41-17
E-mail: info@medarhive.ru

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Чернова Ольга Александровна
o_chernova@medarhive.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ

115088, Москва, ул. Угрешская, д. 2, стр. 145
Тел.: (495) 777-41-17

Научный консультант

Федоров Илья Германович, к.м.н., доцент,
РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

Верстка

Виталий Котов

Отдел распространения и рекламы

Александр Мазуров
reklama@medarhive.ru

Тираж 3000 экземпляров.

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Свидетельство о регистрации
ПИ № ФС77-45961 от 26 июля 2011 г.

ISSN 2226-6704 (Print)
ISSN 2411-6564 (Online)

Отпечатано в типографии «Onebook.ru»

ООО «Сам Полиграфист»
г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, корп. 5
www.onebook.ru

Ⓐ авторский материал

Ⓟ публикации на правах рекламы

Контент доступен под лицензией
Creative Commons Attribution 4.0 License.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Статьи журнала представлены в Российской универсальной научной электронной библиотеке www.elibrary.ru

Подписной индекс в каталоге «Почта России» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-4

THE EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF — **Ilchenko Ludmila Yurievna** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF — **Bylova Nadezda Alexandrovna** — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

The Editorial Board

Adasheva Tatyana Vladimirovna — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Ayanabekova Bayan Alkenovna — Dr. Sci. (Med.), prof., Medical University of Astana (Kazakhstan, Almaty)

Vatutin Nikolay Tikhonovich — Dr. Sci. (Med.), prof., M. Gorky Donetsk National Medical University (Donetsk, Ukraine)

Vinogradsky Boris — Dr. Sci. (Med.), University Hospitals Cleveland Medical Center (Cleveland, USA)

Volkova Natalia Ivanovna — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Gendlin Gannadiy Efimovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Dvoretzky Leonid Ivanovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Zaugolnikova Tatyana Vasilievna — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Karabinenko Alexandr Alexandrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Karpov Igor Aleksandrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Medvedev Vladimir Ernstovich — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the People's Friendship University of Russian (Moscow, Russia)

Mikhlin Vadim Petrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Kursk state medical university (Kursk, Russia)

Nikiforov Victor Sergeevich — Dr. Sci. (Med.), prof., the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)

Oynotkinova Olga Shonkorovna — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Sayfutdinov Rustam Ilkhamovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)

Statsenko Mikhail Evgenyevich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Tkachyova Olga Nikolaevna — Dr. Sci. (Med.), prof., Russian Gerontology Clinical Research Center the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Chesnikova Anna Ivanovna — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Yagoda Alexander Valentinovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)

Yakushin Sergey Stepanovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov (Ryazan, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Boitsov Sergey Anatolievich — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Russian cardiology research and production complex, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Vasyuk Yuri Alexandrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Moscow State Medical and Dental University (Moscow, Russia)

Mazurov Vadim Ivanovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)

Maleev Victor Vasilyevich — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, professor, the Central Research Institute for Epidemiology (Moscow, Russia)

Melnichenko Galina Afanacievna — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the Institute of Clinical Endocrinology (Moscow, Russia)

Mukhin Nikolay Alekseevich — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Nasonov Evgeny Lvovich — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, the Institute of rheumatology of the Russian Academy of Medical Science (Moscow, Russia)

Nikitin Yuri Petrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the Siberian Branch of the Russian Academy of Science (Novosibirsk, Russia)

Skvortsova Veronika Igorevna — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Russian Ministry of Health (Moscow, Russia)

Terentev Vladimir Petrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Tyurin Vladimir Petrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the National medical and surgical center of N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

Fedoseev Gleb Borisovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)

Khokhlov Alexander Leonidovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Yaroslavl state medical university (Yaroslavl, Russia)

Shlyakhto Evgeny Vladimirovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, the Federal Almazov North-West Medical Research Centre (Saint-Petersburg, Russia)

Scientific and practical journal for health professionals

Included the List of the Russian reviewed scientific magazines in which the main scientific results of theses on competition of academic degrees of the doctor and candidate of science have to be published.



ARCHIVE OF INTERNAL MEDICINE
www.medarhive.ru

AUGUST 2017 (№ 4(36))

FOUNDER AND PUBLISHER

«SINAPS» LLC
115088, Moscow, Ugreshskaya str., 2-145
info@medarhive.ru

CHIEF EXECUTIVE OFFICER

Chernova Olga Alexandrovna
o_chernova@medarhive.ru

JOURNAL EDITORIAL OFFICE

115088, Moscow, Ugreshskaya str., 2-145
Phone: +7(495)777-41-17

SCIENTIFIC CONSULTANTS

Fedorov Ilya Germanovich — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

PAGE-PROOFS

Kotov Vitaly

ADVERTISING

Mazurov Alexandr
reklama@medarhive.ru

Circulation 3000 exemplars

It is registered by state committee of the Russian Federation on the press

The certificate on registration of mass media ПИ № ФС77-45961,
26 July 2011

ISSN 2226-6704 (Print)
ISSN 2411-6564 (Online)

Printed «Onebook.ru»

«Sam Poligrafist»
Moscow, Volgograd Prospect, 42-5
www.onebook.ru

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

Ⓐ copyrighted material

Ⓟ as advertising publishing

The journal is included in Russia Science Citation Index (RSCI)

Journal data are published on website of Russian General Scientific Electronic Library www.elibrary.ru

Subscription index in the catalogue «Russian Post» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-4

СОДЕРЖАНИЕ

ЛЕКЦИИ

- Л.М. Фархутдинова*
 Преждевременное половое созревание
 центрального происхождения 245

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

- В.И. Совалкин, Г.Р. Бикбавова, Ю.А. Емельянова*
 Современный взгляд на патогенез и лабораторную диагностику язвенного колита
 (обзор литературы) 252

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Н.Ф. Плавунцов, Л.Ф. Верхотурова,
 В.А. Кадышев, А.Н. Рожнецкий*
 Московская станция скорой медицинской
 помощи. От истоков к современности 260

- М.В. Столбова, Ю.В. Лискова, Н.Э. Артемова,
 Р.И. Сайфутдинов, О.В. Бугрова*
 Особенности инфекционного эндокардита
 у инъекционных «солевых» наркоманов 267

- А.П. Фёдорова, О.В. Серебрякова, Д.М. Серкин,
 Н.Н. Страмбовская, Б.С.Пушкарёв*
 Ассоциации генетических полиморфизмов
 GLN192ARG PON1 и C3238G APOC3
 у женщин с ишемической болезнью
 сердца на фоне сахарного диабета 2 типа
 и гипотиреоза 271

- О.А. Овсянникова, Д.В. Карпеева, М.Д. Осипенко*
 Влияние этилметилгидроксипиридина малата
 на абсолютное количество эритробластических
 островков в условиях воздействия
 серосодержащего газа на разных этапах
 постнатального онтогенеза 278

- В.И. Шевцова, А.А. Зуйкова*
 Концентрация свободного и связанного цинка
 в крови лиц с различным статусом курения 283

- Н.Ю. Кононова, Т.Е. Чернышова, Р.М. Загратдинова*
 Оценка биологического возраста и темпа
 старения у пациенток с недифференциро-
 ванной дисплазией соединительной ткани 287

- Х.З. Гадаборшева, Е.С. Левицкая, М.М. Батюшин,
 Н.В. Антипова, Н.А. Броницкая, Е.А. Синельник,
 И.В. Сарвилина*
 Анализ взаимосвязи почечного ремоде-
 лирования и белка сосудистой адгезии-1
 (VAP-1) при хронических первичных
 гломерулонефритах 292

- И.Т.Муркамилов, К.А. Айтбаев,
 В.В.Фомин, Ф.А. Юсупов*
 Субклиническое ремоделирование
 каротидных артерий при хроническом
 гломерулонефрите 300

РАЗБОР КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

- М.В. Быков, В.В. Лазарев, В.Г. Багаев,
 К.С. Мадорский, Л.В. Быкова*
 Редко выявляемое осложнение при кате-
 теризации внутренней яремной вены —
 повреждение блуждающего нерва 306

- И.А. Гришечкина, Т.Н. Поломошнова*
 Сочетание язвенного колита и болезни
 Виллебранда (клиническое наблюдение) 313

- А.С. Барменова, Т.А. Баешева,
 Н.С. Умбеталина, В.А. Сухова*
 Болезнь Рандю-Ослера-Вебера у женщины
 75 лет 318

С 2016 ГОДА СТАТЬИ В ЖУРНАЛ ПРИНИМАЮТСЯ ЧЕРЕЗ РЕДАКЦИОННУЮ ПЛАТФОРМУ:

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2017):

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

CONTENT

LECTURES

- L.M. Farkhutdinova*
Central precocious puberty 245

REVIEW ARTICLES

- V.I. Sovalkin, G.R. Bikbavova,
Yu.A. Emel'yanova*
The modern view of the pathogenesis and laboratory diagnostics of ulcerative colitis (literature review) 252

ORIGINAL ARTICLE

- N.F. Plavunov, L.F. Verkhoturova,
V.A. Kadyshchev, A.N. Rozhenetskij*
The moscow ambulance station.
From the source to the present 260

- M.V. Stolbova, U.V. Liscova, N.E. Artemova,
R.I. Saifutdinov, O.V. Bugrova*
Features of an infectious endocarditis
in injection «salt» addicts 267

- A.P. Fyodorova, O.V. Serebryakova, D.M. Serkin,
N.N. Strambovskaya, B.S. Pushkarev*
Association of polymorphisms GLN192ARG
PON1 AND S3238G APOC3 in women with
coronary heart disease and diabetes mellitus
type 2 and hypothyroidism 271

- O.A. Ovsyannikova, D.V. Karpeeva, M.D. Osipenko*
The influence of the Ethylmethylhydroxypyridine
malate on the absolute quantity of erythrocyte
islets in the condition of sulfur dioxides impact
on the different stages of ontogeny 278

- V.I. Shevtsova, A.A. Zuykova*
Concentration of free and connected zinc in
blood of persons with various status of smoking 283

- N.Yu. Kononova, T.E. Chernyshova, R.M. Zagrtidinova*
Assessment of biological age and rate of aging of
patients with undifferentiated connective tissue
dysplasia 287

- H.Z. Gadaborsheva, E.S. Levitskaya, M.M. Batiushin,
N.V. Antipova, N.A. Bronovitskaya, E.A. Sinelnik,
I.V. Sarvilina*
Analysis of the relationship between renal remo-
deling and vascular adhesion-1 protein (VAP-1)
in chronic primary glomerulonephritis 292

- I.T. Murkamilov, K.A. Aitbaev,
V.V. Fomin, F.A. Yusupov*
Subclinical lesion of carotid arteries in chronic
glomerulonephritis 300

ANALYSIS OF CLINICAL CASES

- M.V. Bykov, V.V. Lazarev, K.S. Madorskii,
V.G. Bagaev, L.V. Bykova*
Rarely detected complication during
catheterization of internal jugular vein —
damage to the vagus nerve 306

- I.A. Grishechkina, T.V. Polomoshnova*
Combination of the ulcerative colitis and
von Willebrand disease (a case report) 313

- A.S. Barmenova, T.A. Bayesheva,
N.S. Umbetalina, V.A. Suhova*
Rendu-Osler-Weber disease at 75 years old
woman 318

SINCE 2016, ARTICLES IN THE JOURNAL HAVE BEEN ACCEPTED
THROUGH THE EDITORIAL PLATFORM:

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

NEW GUIDELINES OF PUBLICATION FOR AUTHORS OF ARTICLES (2017):

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Л.М. Фархутдинова*

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ СОЗРЕВАНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

L.M. Farkhutdinova*

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

CENTRAL PRECOCIOUS PUBERTY

Резюме

Статья посвящена проблеме преждевременного полового созревания центрального генеза — одному из орфанных заболеваний. Отражены современная классификация, этиопатогенез, клиника, диагностика и дифференциальная диагностика, лечение, прогноз и профилактика болезни. Преждевременное половое созревание значительно чаще встречается у девочек, чем у мальчиков, и наиболее распространенным патогенетическим вариантом является идиопатический. В основе патогенеза — ранняя активация оси гипоталамус-гипофиз-половые железы, что обуславливает развитие пубертата, клинически сходного с физиологическим. Избыток половых гормонов приводит к закрытию эпифизов и низкому конечному росту. Ключевыми диагностическими мероприятиями являются проба с гонадотропин-рилизинг-гормоном, а также визуализирующие исследования головного мозга, надпочечников и половых желез. Главным гормональным критерием центральной формы преждевременного полового созревания считается значительное повышение лютеинизирующего гормона в ответ на стимуляцию люлиберином — более 10 мЕД/мл. Для лечения преждевременного полового созревания центрального генеза применяются аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона, непрерывное введение которых блокирует рецепторы на гонадотропных клетках гипофиза, что вызывает снижение секреции гонадотропинов и соответственно половых стероидов. Через 3 месяца терапии наблюдается регресс вторичных половых признаков, через 1–1,5 года снижается скорость роста до нормальных значений, к концу 3-го года лечения уменьшается отношение костного возраста к хронологическому, что улучшает ростовой прогноз. Терапию продолжают до начала пубертата, так как ее прекращение вызывает возобновление болезни. Лечение является наиболее эффективным при раннем начале, когда костный возраст не превышает 12 лет. Прогноз в большинстве случаев благоприятный.

Ключевые слова: гонадотропин-зависимое преждевременное половое созревание, ускоренное половое развитие

Для цитирования: Фархутдинова Л.М. ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ СОЗРЕВАНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ. Архивъ внутренней медицины. 2017; 7(4): 245 - 251. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-245-251

Abstract

The article is devoted to the problem of central precocious puberty — one of the orphan diseases. The modern classification, etiopathogenesis, clinic, diagnosis and differential diagnosis, treatment, prognosis and prevention of the disease are presented. Precocious puberty is much more common in girls than in boys, and the most common pathogenetic option is idiopathic. The pathogenesis is the early activation of the hypothalamic-pituitary-sex gland axis, which causes the development of puberty clinically similar to the physiological one. Excess sex hormones lead to the closure of the epiphyses and low final growth. The key diagnostic measure is a test with gonadotropin-releasing hormone, as well as visualizing studies of the brain, adrenals and gonads. The main hormonal criterion for the central form of precocious puberty is a significant increase in luteinizing hormone in response to stimulation with luliberin — more than 10 mU/ml. Gonadotropin-releasing hormone analogues are used for the treatment of central precocious puberty, the continuous injection of which blocks receptors on gonadotropic cells of the pituitary gland, which causes a decrease in the secretion of gonadotropins and, accordingly, sex steroids. Regress of secondary sexual characteristics is observed after 3 months of therapy, decrease in the rate of growth to normal values after 1-1,5 years, decrease in the ratio of bone age to chronological, which improves the growth forecast — by the end of the 3rd year of treatment. Therapy is continued until the onset of puberty, as its cessation causes the resumption of the disease. Treatment is most effective at an early onset, when the bone age does not exceed 12 years. The forecast is favorable in most cases.

Key words: gonadotrophin-dependent precocious puberty, accelerated sexual development

For citation: Farkhutdinova L.M. CENTRAL PRECOCIOUS PUBERTY. Archive of internal medicine. 2017; 7(4): 245 - 251. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-245-251

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-245-251

17-ОП — 17-гидроксипрогестерон, ВДКН — врожденная дисфункция коры надпочечников, ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон, ДГЭА-С — дегидроэпиандростерон, ЛГ — лютеинизирующий гормон, ППС — преждевременное половое созревание, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон

*Контакты/Contacts. E-mail: farkhutdinova@gmail.com

Введение

Преждевременное половое созревание (ППС) центрального генеза — орфанное заболевание, которое выявляется с частотой 1 случай на 5–10 тысяч детей. В связи с редкой распространенностью болезни одной из проблем является недостаточная осведомленность практических врачей. Вместе с тем своевременное лечение данной патологии в большинстве случаев обеспечивает благоприятный прогноз.

Половое созревание считается ранним при появлении вторичных половых признаков у девочек до 8 лет и у мальчиков до 9 лет. Синдром ППС значительно чаще встречается у девочек, чем у мальчиков, и его центральная форма является наиболее распространенной.

Классификация синдрома преждевременного полового созревания

Основана на представлениях о патогенезе заболевания и локализации первичного патологического процесса в системе гипоталамус–гипофиз–половые железы–надпочечники. Классификация включает гонадотропин-зависимые (центральные или истинные) формы патологии, обусловленные активацией гипоталамо-гипофизарной системы, а также гонадотропин-независимые (периферические или ложные), связанные с избыточной секрецией половых гормонов половыми железами или надпочечниками. Перечисленные клинические варианты ППС характеризуются наличием всех основных признаков пубертата — появление вторичных половых признаков, увеличение объема наружных половых органов, ускорение роста и костного созревания, поэтому называются полными. Выделяют также неполное, или парциальное ППС, которое проявляется изолированным вторичным оволосением (ускоренное пубархе) и изолированным увеличением молочных желез (ускоренное телархе).

- Гонадотропинзависимое ППС
 - Идиопатическое
 - Церебральное
 - Опухоли (гамартомы гипоталамуса, глиомы зрительного тракта и дна III желудочка, пинеаломы)
 - Неопухолевая патология (арахноидальные кисты III желудочка, гидроцефалия, родовая травма, энцефалит, менингит, токсоплазмоз, облучение, хирургическое вмешательство)
 - Врожденные синдромы (нейрофиброматоз 1-го типа, туберозный склероз, синдром Рассела-Сильвера, синдром ВанВайк-Грумбах при некомпенсированном первичном гипотиреозе)

- Длительное воздействие половых гормонов (позднее или неадекватное лечение врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН), позднее удаление стероидпродуцирующей опухоли)
- Гонадотропин-независимое ППС
 - Автономная активация гонад (синдром МакКьюна-Олбрайта-Брайцева, тестостоксикоз, овариальные кисты)
 - Опухоли гонад (яичек — лейдигоммы, сертолиомы; яичников — гранулезоклеточные опухоли, овариальные карциномы)
 - Заболевания надпочечников (ВДКН — дефицит 21- и 11 β -гидроксилазы, аденома, карцинома)
 - ХГЧ (хорионический гонадотропин человека) — секретирующие опухоли краниальной и экстракраниальной локализации (гепатобластома, пениалома, герминома, хориокарцинома, тератома)
- Неполные формы ППС
 - Ускоренное пубархе
 - Ускоренное телархе

Следует учитывать, что гонадотропин-независимые формы ППС могут трансформироваться в гонадотропин-зависимые в результате вторичной активации гипоталамо-гипофизарной оси под действием повышенного уровня половых гормонов [2, 5, 6].

Этиопатогенез

Гонадотропин-зависимое ППС в подавляющем числе случаев является идиопатическим. Исследования последних лет выявили при данной форме заболевания генетические дефекты — активирующие мутации в гене *GPR54*, а также инактивирующие мутации в гене *MKNR3*, который регулирует синтез белка-ингибитора импульсной секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). Второй по частоте причиной ППС у девочек и наиболее частой у мальчиков является гипоталамическая гамартома — доброкачественная опухоль, обусловленная врожденным нарушением формирования головного мозга. Она представляет собой эктопию гипоталамической ткани, нейроны которой секретируют ГнРГ и не реагируют на воздействие физиологических ингибиторов в допубертатный период. Реже раннее половое созревание связано с глиомой — первичной опухолью головного мозга, пинеаломой — опухолью шишковидного тела. При неопухолевом генезе этиологическими факторами центрального ППС являются также арахноидальные кисты хиазмально-селлярной области и дна III желудочка, гидроцефалия, последствия родовой травмы, энцефалита, менингита.

Развитие ППС при нейрофиброматозе 1-го типа и туберозном склерозе связывают с формировани-

ем в центральной нервной системе генетически детерминированных доброкачественных новообразований. Наследственный синдром Рассела-Сильвера характеризуется выраженными нарушениями эмбриогенеза с повышенным уровнем гонадотропинов, вызывающих ранний пубертат. Преждевременное половое созревание при врожденном первичном гипотиреозе — синдром Ван-Вайка-Грумбах, обусловлено повышением функциональной активности гипофиза на фоне тиреоидной недостаточности.

При центральной форме заболевания ранняя активация секреции ГнРГ приводит к увеличению выработки гипофизарных гонадотропинов, которые, в свою очередь, активируют синтез половых гормонов в яичниках и яичках, что обуславливает развитие признаков пубертата.

В отличие от истинного ППС гиперпродукция половых гормонов при ложных формах синдрома не связана с влиянием гонадотропинов. Наиболее частой причиной периферического ППС являются ферментативные дефекты синтеза стероидов в надпочечниках (подавляющее число случаев — дефицит 21-гидроксилазы, в 10 раз реже — 11 β -гидроксилазы), вызывающие повышенную продукцию надпочечниковых андрогенов. Синдром Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева, развивающийся у девочек, и тестостоксикоз у мальчиков обусловлены генетическими мутациями. В первом случае мутация гена *GNAS1* активирует рецепторы лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), что приводит к увеличению секреции эстрогенов в яичниках и образованию крупных кист. Во втором — мутация гена *LHCGR*, кодирующего рецептор ЛГ, вызывает избыточную продукцию тестостерона в яичках без увеличения их объема, так как последний зависит от стимулирующего влияния ФСГ. ХГЧ-секретирующие опухоли обуславливают развитие ППС в связи с ЛГ-подобной активностью ХГЧ и выявляются преимущественно у мальчиков. К редким причинам ППС относятся также опухоли гонад.

Ускоренное телархе связывают с транзиторной активацией секреции ФСГ и повышенной чувствительностью ткани грудных желез к эстрадиолу, ускоренное пубархе — с преходящей гиперпродукцией андрогенов надпочечниками.

Риск развития нарушений полового созревания повышается у детей, матери которых употребляют во время беременности алкоголь, наркотики, страдают эндокринными заболеваниями и не получают адекватного лечения. Провоцировать развитие ППС могут также ожирение, экзогенное поступление гормонов, неблагоприятные факторы окружающей среды [1, 2, 5, 6].

Клиника

Центральное ППС характеризуется изменениями в гипоталамо-гипофизарной системе, которые происходят в процессе полового созревания у здоровых детей, поэтому клинически имитирует нормальный препубертатный и пубертатный периоды, являясь полным (со всеми признаками половой зрелости) и изосексуальным. В отличие от физиологического пубертата, средний возраст которого у девочек колеблется от 8 до 13 лет, а у мальчиков — от 9 до 14 лет, ППС манифестирует обычно в возрасте 3–5 лет, а при гипоталамической гамартоме — до 3-х лет.

Половое развитие у девочек включает увеличение молочных желез (телархе), лобковое (пубархе) и аксиллярное оволосение, а также менархе. По сравнению с нормальным пубертатом половое оволосение характеризуется меньшей интенсивностью. Другие андрогензависимые признаки (акне, жирная себорея, активность потовых желез) также в большинстве случаев появляются после 6–7 лет, в возрасте физиологической активации андрогеновой функции надпочечников. Развитие менархе зависит от активности патологического процесса. При идиопатическом ППС менструальная реакция в большинстве случаев наблюдается через 5–6 лет после появления вторичных половых признаков, при гипоталамической гамартоме — через несколько месяцев, при ложной форме ППС — одновременно с увеличением молочных желез. У девочек при полной форме заболевания формируется женская фигура.



Рисунок 1. Перуанская девочка в возрасте 5 лет и 7 месяцев с сыном [3]

Figure 1. Peruvian girl at the age of 5 years and 7 months with her son [3]

Известен случай идиопатического ППС у перуанской девочки, которая в 5 лет и 7 месяцев родила здорового мальчика весом 2700 г, став самой молодой мамой в истории медицины (рис. 1). Впоследствии она вышла замуж, родила второго сына в 38 лет, дожила до 83-х летнего возраста и умерла от инфаркта [3].

На рисунке 2 представлен случай ППС у девочки 4-х лет на фоне гамартмы.



А

Б

Рисунок 2. А. 4-х-летняя девочка с развитием молочных желез III-IV стадии по шкале Таннера на фоне преждевременной половой зрелости центрального генеза. **Б.** Магнитно-резонансная томография головного мозга: стрелкой указана гамартма [9]
Figure 2. А. 4-year-old girl with the development of the mammary glands of the III-IV stage on a scale of Tanner because of central precocious puberty. **В.** Magnetic resonance imaging of the brain: the arrow indicates hamartoma [9].



Рисунок 3. Преждевременное половое созревание у мальчика 3-х лет на фоне опухоли головного мозга [4]
Figure 3. 3 years boy with central precocious puberty because of a brain tumor [4]

Симптомами ППС центрального генеза у мальчиков являются увеличение наружных половых органов, половое оволосение (рост усов и бороды), акне, специфическое потоотделение, увеличение мышечной массы и сперматогенез. У них появляется грубый мужской голос. Ложная форма ППС отличается прогрессированием вторичных половых признаков в отсутствие увеличения объема яичек.

На рисунке 3 представлена фотография мальчика 3-х лет, симптомы ППС у которого появились в полугодовалом возрасте. При обследовании диагностирована опухоль головного мозга, и после ее удаления пациент выздоровел.

Раннее половое созревание сопровождается ускорением роста, которое достигает пубертатных значений — 10–15 см в год, вместе с тем избыток половых гормонов приводит к раннему закрытию эпифизов и низкому конечному росту. Ускорение костного возраста считается наиболее точным маркером интенсивности полового созревания. При истинном ППС конечный рост составляет в среднем 146–150 см у девочек и 150–156 см у мальчиков. Максимальное ускорение костного возраста наблюдается у детей с гипоталамической гамартомой, при которой конечный рост колеблется в пределах 135–148 см.

Психоневрологический статус при ППС характеризуется двигательной и эмоциональной расторможенностью, эйфоричностью, у мальчиков возможны агрессивность, аффективные реакции. Интеллектуальное развитие, как правило, не страдает.

Диагностика и дифференциальная диагностика

Основными диагностическими мероприятиями являются: проба с ГнРГ (люлиберином¹), повышение ЛГ в ходе которой считается главным гормональным маркером истинного ППС, а также визуализирующие исследования головного мозга, надпочечников и половых желез. При истинном ППС базальный уровень гонадотропинов достигает пубертатных значений, однако в 30–50 % случаев не превышает препубертатного диапазона. Содержание тестостерона у мальчиков возрастает, а концентрация эстрогенов у девочек может колебаться от допубертатного до пубертатного уровня.

Таким образом, характерными признаками центрального ППС являются: пубертатный базальный

¹ Люлиберин — синоним ГнРГ, поскольку последний в большей степени влияет на секрецию ЛГ, чем ФСГ.

уровень гонадотропинов и пубертатное повышение их уровня, прежде всего ЛГ, в ответ на стимуляцию ГнРГ, увеличение яичников и матки у девочек и пубертатный объем яичек и уровень тестостерона у мальчиков, а также объемное образование головного мозга при опухолевом генезе заболевания.

В дифференциальной диагностике различных форм ППС имеют значение также анамнез, особенности клинического статуса, результаты анализа стероидной секреции, цитогенетический анализ, рентгенографическое определение костного возраста, данные офтальмологического исследования.

В семейном анамнезе наличие братьев с ППС или сестер с признаками вирилизации свидетельствует о возможном ВДКН. Тестотоксикоз характеризуется преждевременным пубертатом у мужчин по материнской и отцовской линии. Анамнез болезни при гипоталамической гамартоме и тестотоксикозе отличается ранней манифестацией и быстрым прогрессированием вторичных половых признаков. Кратковременный анамнез наблюдается также при ППС опухолевого генеза. Для синдрома Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева характерно волнообразное течение заболевания, а также мульти-системность поражения: гиперпигментация кожи, костная дисплазия, гиперфункция других эндокринных желез и др.

Клинический осмотр позволяет дифференцировать полные формы ППС и изолированные телархе и пубархе. Признаки выраженной эстрогенизации (пигментация половых органов и ареол, наличие кровянистых выделений) отличают эстрогенпродуцирующие опухоли яичника. Выраженная андрогенизация у мальчиков без увеличения объема яичек предполагает патологию надпочечников (андростерома, ВДКН), а в сочетании с асимметрией яичек — опухоль яичек и тестотоксикоз.

Пигментные неправильной формы крупные пятна кофейного цвета на коже выявляются при синдроме Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева, а множественные мелкие пятна и пальпируемые подкожные фибромы — при нейрофиброматозе 1-го типа. Наиболее частыми проявлениями туберозного склероза являются гипопигментные кожные пятна и ангиофибромы лица. Синдром Рассела-Сильвера отличается задержкой роста и непропорциональностью туловища. Признаки гипотиреоза — значительное отставание в росте, мышечная гипотония, низкий грубый голос, задержка психомоторного развития и др., свидетельствуют о синдроме ВанВайк-Грумбах.

Психоневрологические нарушения отмечаются при гипоталамической гамартоме, патогномичным признаком которой являются пароксизмаль-

ные состояния с приступами так называемого насильственного смеха. Новообразования головного мозга (глиома, пинеалома, нейрофиброматоз 1-го типа, туберозный склероз, интракраниальная ХГЧ-секретирующая опухоль) характеризуются многообразной неврологической симптоматикой, различными нарушениями зрения.

Лабораторные исследования включают тест с ГнРГ, определение содержания половых гормонов (тестостерон, эстрадиол), дегидроэпиандростерона (ДГЭА-С), 17-гидроксипрогестерона (17-ОП) и ХГЧ. Для исключения гипотиреоза анализируют уровень тиреотропного гормона и свободного тироксина. Молекулярно-генетические исследования позволяют подтвердить диагноз наследственного заболевания.

Для проведения теста с ГнРГ наиболее информативным считается использование аналогов люлиберина со сроком действия 24 часа: диферелин 0,1 подкожно или буселерин по одной капле в каждую ноздрю. Уровень ЛГ и ФСГ анализируют до пробы, а также через 1 и 4 часа после введения препарата. Для гонадотропин-зависимого ППС характерно значительное повышение ЛГ в ответ на стимуляцию — более 10 мЕД/мл. При гонадотропин-независимых формах ответная реакция ЛГ резко снижена. У больных с ХГЧ-секретирующей опухолью исходный уровень ЛГ, в связи с перекрестной иммунологической реактивностью с ХГЧ, повышен и не изменяется после введения люлиберина. При преждевременном телархе выявляется выраженный подъем ФСГ в ходе теста, в то время как ответ ЛГ незначительный.

Анализ уровня половых гормонов в дифференциальной диагностике большого значения не имеет. Так, при гонадотропин-зависимой форме ППС у девочек однократное определение концентрации эстрадиола может не выявить отклонений. У больных с синдромом Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева обнаруживают увеличение уровня эстрадиола до 1000 пкмоль/л, снижающегося до препубертатных значений при регрессе заболевания. У мальчиков повышенное содержание тестостерона обнаруживают при всех формах ППС.

Значительное увеличение уровня ДГЭА-С, который не подавляется в ходе дексаметазонового теста, характерно для андрогенпродуцирующих опухолей надпочечников. При ускоренном пубархе ДГЭА-С повышен до пубертатных значений. Классическая форма ВДКН отличается сверхвысокой концентрацией 17-ОП, снижающейся в ответ на прием дексаметазона. При неклассической форме ВДКН уровень 17-ОП повышен умеренно и возрастает в 4–5 раз после стимуляции адренкортикотропным гормоном.

В случае ХГЧ-продуцирующих опухолей выявляется значительное увеличение бета-ХГЧ и альфа-фетопротейна. При первичном гипотиреозе обнаруживают выраженное повышение тиреотропного гормона в сочетании со снижением свободного тироксина.

Молекулярно-генетическое исследование при ВДКН выявляет мутацию гена *CYP21* (дефицит 21-гидроксилазы) или *CYP11B1* (дефицит 11β-гидроксилазы). Для синдрома Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева характерна мутация гена *GNAS1*, тестостоксикоза — гена *LHCGR*, нейрофиброматоза 1-го типа — мутация гена *NF1*.

Визуализация головного мозга проводится с использованием магнитно-резонансной томографии. ХГЧ-секретирующие опухоли интенсивно васкуляризированы, поэтому для их выявления применяется томография с контрастированием. Наиболее информативным методом визуализации надпочечников является компьютерная томография. Ультразвуковое исследование органов малого таза у девочек позволяет определить степень увеличения яичников и матки, обнаружить опухоли яичников, фолликулярные кисты при синдроме Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева. У мальчиков сонография выявляет опухоли яичка, а также аденоматозные узлы, которые характерны для тестостоксикоза.

Рентгенография кистей рук с определением костного возраста позволяет оценить степень влияния на костную ткань половых гормонов, которая зависит от их уровня и длительности воздействия. Наибольшее увеличение костного возраста характерно для гипоталамической гамартомы, тестостоксикоза и ВДКН. В меньшей степени костный возраст повышается при андрогенсекретирующей опухоли надпочечника, а также некоторых опухолях головного мозга, обуславливающих наряду с ППС недостаточность гормона роста. Изолированные телархе и пубархе не сопровождаются изменением скорости созревания костной ткани.

Офтальмологическое исследование позволяет выявить нарушения, характерные для опухоли центральной нервной системы [1, 2, 5-7, 9].

Лечение

Применяются аналоги ГнРГ, непрерывное введение которых блокирует рецепторы на гонадотропных клетках гипофиза, что вызывает снижение секреции его гормонов и соответственно половых стероидов. В России зарегистрированы трипторелин и лейпрорелин. Являясь синтетиче-

скими, они устойчивы к разрушающему действию пептидаз, при этом активность в 100 раз выше, чем у натурального пептида. Средняя доза — 100 мкг/кг массы тела, вводится внутримышечно 1 раз в 28 дней.

Критерии для проведения терапии:

- подтвержденное гонадотропин-зависимое ППС (уровень ЛГ в ответ на стимуляцию ГнРГ выше 10 ЕД/л);
- быстрое прогрессирование клинических симптомов болезни (опережение костного возраста на 2 года и более, ускорение роста более чем на 2 SD за предшествующий год);
- повторные менструации у девочек до 7 лет и увеличение объема яичек более 8 мл у мальчиков до 8 лет.

Медленно прогрессирующие формы ППС («телархе-вариант») у девочек не требуют терапии.

На фоне лечения аналогом ГнРГ выраженное снижение гонадотропинов и половых гормонов наблюдается через 3 недели после введения препарата. Спустя 3 месяца от начала терапии происходит регресс вторичных половых признаков, а через 1–1,5 года снижается скорость роста до нормальных значений — 4–5 см в год. К концу 3-го года лечения уменьшается отношение костного возраста к хронологическому, что улучшает ростовой прогноз. Терапию аналогом ГнРГ продолжают до начала пубертата, так как ее прекращение вызывает возобновление болезни.

Лечение является наиболее эффективным при раннем начале, когда костный возраст не превышает 12 лет. Благодаря обратимости гонадотропной супрессии под действием аналога ГнРГ, через 3–12 месяцев после окончания терапии процессы полового созревания восстанавливаются.

Гипоталамическая гамартома в диаметре обычно не превышает 1,5 см и не имеет тенденции к росту, поэтому в случае преобладания симптомов ППС лечение проводят аналогами ГнРГ. При выраженных неврологических симптомах используют высокотехнологические методы (радиохирургический, стереотаксическая радиочастотная термокоагуляция). Следует учитывать, что удаление гамартомы не всегда эффективно, поскольку вторичная активация астроглиальных клеток в окружающих гипоталамус тканях может стимулировать секрецию ЛГ-РГ, что обуславливает сохранение клиники ППС.

При глиомах хиазмально-оптической области и дна III желудочка применяют нейрохирургические методы и лучевую терапию. Оптические гли-

омы в сочетании с нейрофиброматозом 1-го типа способны спонтанно регрессировать, поэтому в таких случаях тактика часто выжидательная. Герминативно-клеточные опухоли характеризуются высокой радиочувствительностью, что позволяет использовать лучевую терапию в комбинации с химиотерапией.

В случае синдрома ВанВайк-Грумбах замещающая терапия тиреоидными гормонами вызывает обратное развитие симптомов ППС.

Лечение аналогами ГнРГ гонадотропин-независимой формы ППС является ошибкой. При ложном ППС неопухоловой природы применяют препараты, изменяющие гормональный метаболизм, блокирующие секрецию гормонов или их взаимодействие с рецепторами. Длительная гиперэстрогемия с частыми и массивными кровотечениями при синдроме Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева является показанием к назначению ингибитора ароматазы, превращающей андрогены в эстрогены, или рецепторов к эстрогенам. При тестостеронемии применяется блокатор стероидогенеза кетоканазол, антиандроген ципротерон, а также комбинация бикалутамида, ингибирующего андрогеновые рецепторы, и антиэстрогенового препарата, подавляющего периферическую конверсию андрогенов в эстрогены.

Всех детей с синдромом ППС следует наблюдать 1 раз в 3–6 мес. до завершения физиологического пубертата. Исследование костного возраста проводят 1 раз в год.

Прогноз

Прогноз у пациентов с идиопатической формой ППС и гипоталамическими гамартомами в большинстве случаев благоприятный. В случае глиальных новообразований III желудочка хирургическое вмешательство и лучевая терапия часто приводит к гипопитуитаризму и необходимости замещающей гормональной терапии.

Профилактика

Мерами профилактики считаются рациональное и сбалансированное питание, контроль массы тела, регулярное посещение педиатра, наблюдение эндокринолога в случае наследственной предрасположенности к раннему половому созреванию, ранняя диагностика врожденного дефицита ферментов стероидогенеза надпочечников, генетическое консультирование с учетом данных семейного анамнеза [5-8].

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Петеркова В.А., Семичева Т.В., Горельшев С.К., Лозовая Ю.В. Преждевременное половое развитие. Клиника, диагностика, лечение. Пособие для врачей. М. 2013; 40 с. Peterkova V.A., Semicheva T.V., Gorelyshev S.K., Lozovaya Y.V. Premature sexual development. Clinic, diagnostics, treatment. Manual for physicians. M. 2013; 40 p. [in Russian].
2. Руководство по детской эндокринологии под ред. Чарльза Г.Д. Брука, Розалинд С. Браун; пер. с англ. под ред. В.А. Петерковой. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009; 352 с. Guidelines for pediatric endocrinology ed. Charles GD Brooke, Rosalind S. Brown: translation from english. ed. VA Peterkova. M.: GEOTAR Media. 2009; 352 p. [in Russian].
3. Сайт «Редкие исторические фото» (Rare Historical Photos) <http://rarehistoricalphotos.com/lina-medina-youngest-mother-1939/> (дата обращения 10.01.17). Site «Rare historical photos» (Rare Historical Photos) <http://rarehistoricalphotos.com/lina-medina-youngest-mother-1939/> (date of the application 10.01.17) [in Russian].
4. Сайт <http://daily.bhaskar.com/news/TOP-delhi-boy-early-puberty-5337589-PHO.html?seq=2> (дата обращения 10.01.17). Site <http://daily.bhaskar.com/news/TOP-delhi-boy-early-puberty-5337589-PHO.html?seq=2> (date of the application 10.01.17) [in Russian].
5. Смирнов В.В. Накула А.А. Преждевременное половое развитие: причины, диагностика, лечение. Лечащий врач. 2014; 1: 12–20. Smirnov VV, Nakula AA. The premature sexual development: causes, diagnosis, treatment // The attending physician. 2014; 1: 12-20 [in Russian].
6. Карева М.А., Семичева Т.В. Синдром преждевременного полового созревания. В кн.: Эндокринология: национальное руководство под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016; 1031–1044. Kareva M.A., Semicheva T.V. Syndrome of precocious puberty. In the book: Endocrinology: national leadership ed. I.I. Dedov, G.A. Melnichenko. M.: GEOTAR Media. 2016; 1035–1044 [in Russian].
7. Kim E.Y. Long-term effects of gonadotropin-releasing hormone analogs in girls with central precocious puberty. Korean J. Pediatr. 2015; 58(1): 1-7. doi: 10.3345/kjp.2015.58.1.1. Epub 2015 Jan 31.
8. Li P., Li Y., Yang C.L. Gonadotropin releasing hormone agonist treatment to increase final stature in children with precocious puberty: a meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2014 Dec; 93(27): e260. doi: 10.1097/MD.0000000000000260.
9. Stephen M.D., Zage P.E., Waguespack S.G. Gonadotropin-Dependent Precocious Puberty: Neoplastic Causes and Endocrine Considerations. International Journal of Pediatric Endocrinology. 2011. doi:10.1155/2011/184502.

Ⓐ

Статья получена/Article received 30.01.2017 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
29.05.2017 г.

В.И. Совалкин, Г.Р. Бикбавова, Ю.А. Емельянова*ГБОУ ВПО ОмГМУ Минздрава России, кафедра госпитальной терапии, эндокринологии,
Омск, Россия

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ И ЛАБОРАТОРНУЮ ДИАГНОСТИКУ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

V.I. Sovalkin, G.R. Bikbavova, Yu.A. Emel'yanova*

Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

THE MODERN VIEW OF THE PATHOGENESIS AND LABORATORY DIAGNOSTICS OF ULCERATIVE COLITIS (LITERATURE REVIEW)

Резюме

Основной теорией патогенеза воспалительных заболеваний кишечника в настоящее время считается активация иммунного ответа к антигенам собственной кишечной микрофлоры у генетически предрасположенных лиц. «Золотым стандартом» диагностики язвенного колита является колоноскопия с морфологическим исследованием биоптата. В связи с инвазивностью, сложностью в подготовке и проведении, высокой стоимостью эндоскопического исследования, существует потребность в применении лабораторных биомаркеров язвенного колита, с помощью которых можно выделить группу лиц, подлежащих углубленному инструментальному обследованию. В обзоре освещается современный взгляд на патогенез заболевания, специфические лабораторные биомаркеры в диагностике язвенного колита, для мониторинга эффективности проводимой терапии, в качестве предикторов тяжелого течения язвенного колита, прогнозирования терапевтического ответа и раннего выявления рецидива.

Ключевые слова: язвенный колит, лабораторные маркеры**Для цитирования:** Совалкин В.И., Бикбавова Г.Р., Емельянова Ю.А. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ И ЛАБОРАТОРНУЮ ДИАГНОСТИКУ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). Архив внутренней медицины. 2017; 7(4): 252 - 259. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-252-259**Abstract**

The basic theory of the pathogenesis of inflammatory bowel disease (IBD) is currently considered a violation of immune activation and immune response against its own antigens to the intestinal flora in genetically predisposed individuals. "The gold standard" diagnosis of UC is colonoscopy with biopsy morphological study. Due to the invasiveness, complexity in the preparing and conducting, the high cost of endoscopy there is a need in the application of laboratory biomarkers UC, with which you can select a group of persons subject to an in-depth examination of the instrumental. The review highlights the modern view of the pathogenesis of the disease, the ability to use a variety of laboratory biomarkers in the diagnosis of UC, for monitoring the effectiveness of the therapy, as predictors of severe course of UC, therapeutic response prediction and early detection of recurrence.

Key words: ulcerative colitis, laboratory markers**For citation:** Sovalkin V.I., Bikbavova G.R., Emel'yanova Yu.A. THE MODERN VIEW OF THE PATHOGENESIS AND LABORATORY DIAGNOSTICS OF ULCERATIVE COLITIS (LITERATURE REVIEW). Archive of internal medicine. 2017; 7(4): 252 - 259. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-252-259

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-252-259

ASCA — манановый полисахарид клеточной стенки *Saccharomyces cerevisiae*, miR — микроРНК, PAMP — патоген-ассоциированные молекулярные структуры, pANCA — перинуклеарный нейтрофильный антиген, TLR — Toll-подобные рецепторы, АМП — антимикробные пептиды, БК — болезнь Крона, ВЗК — воспалительные заболевания кишечника, ГКС — глюкокортикостероиды, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИЛ — интерлейкин, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ФКП — фекальный кальпротектин, ФНО- α — фактор некроза опухоли-альфа, ЯК — язвенный колит

*Контакты/Contacts. E-mail: neganova.y@mail.ru

Распространенность, предрасполагающие факторы и патогенетические аспекты язвенного колита

Язвенный колит (ЯК) — это хроническое заболевание неизвестной этиологии, которое характеризуется иммунным воспалением слизистой оболочки толстой кишки, проявляется тенезмами, диареей с кровью и слизью [13]. У части больных могут присутствовать и внекишечные проявления (артропатии, поражения кожи, глаз, первичный склерозирующий холангит и др.). Клиническое течение заболевания непредсказуемо: у ряда пациентов имеет место чередование периодов обострения и ремиссии, а у других — непрерывно рецидивирующее течение [47]. Морфологически для ЯК характерно нарушение архитектоники крипт, их атрофия, наличие хронического воспалительного инфильтрата и язв. Характерными признаками ЯК являются воспалительные псевдополипы, сохраняющиеся в большинстве случаев во время ремиссии болезни.

Первый пик заболеваемости ЯК приходится на возраст 15-30 лет, второй — в 50-70 лет [12]. Исследования указывают на одинаковое количество больных воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) среди женщин и мужчин. Распространенность ЯК составляет от 21 до 268 случаев на 100 тысяч населения. Ежегодный прирост заболеваемости составляет 5-20 случаев (на 100 тысяч населения), и этот показатель продолжает увеличиваться (приблизительно в 6 раз за последние 40 лет) [35]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, проведенным в Московской области, частота ЯК в европейской части нашей страны соответствует 20,4 на 100 тысяч населения [41]. Наиболее высокие показатели распространенности ВЗК отмечаются в экономически развитых странах Северной Америки [30]. Высокая заболеваемость ВЗК в Скандинавии [28], Великобритании [45], в то время как в Восточной Европе остаётся на более низком уровне [21]. Различные данные по частоте ЯК в мире объясняются доступностью проведения эндоскопического исследования в том или ином регионе, уровнем осведомленности врачей о данной нозологии, генетической предрасположенностью, особенностями питания, образом жизни и, безусловно, методологией проведения эпидемиологических исследований.

Значимыми факторами в генезе ЯК являются прием нестероидных противовоспалительных препаратов, пероральных контрацептивов, высокий гигиенический уровень в детстве, непереносимость лактозы, употребление в больших количествах рафинированных углеводов, обсуждается роль искусственного вскармливания и психологического стресса. Известно, что аппендэктомия в молодом возрасте оказывала профилактический эффект в отношении развития

ЯК [59]. Важное место среди факторов окружающей среды отводится курению. Курение предотвращает появление ЯК, но способствует возникновению БК. Существует мнение, что отказ от курения может привести к развитию ремиссии БК, и, напротив, к обострению ЯК [46].

По мнению большинства ученых, в патогенез ЯК вовлечены генетические, иммунологические и бактериальные механизмы [4, 39]. Обсуждается участие микрофлоры кишечника в патогенезе ЯК. У лиц, страдающих ВЗК, изменяется соотношение нормальных и патогенных кишечных бактерий. При ЯК имеет значение изменение метаболизма или вирулентных свойств комменсальных бактерий [10, 22, 26].

Кишечная палочка (*E. coli*) — граммотрицательные палочковидные бактерии, входящие в состав нормальной микрофлоры ЖКТ человека. Помимо симбиотических штаммов, существуют клоны, обладающие вирулентными свойствами. Более 100 «энтеровирулентных» типов *E. coli* объединены в 4 класса: энтеропатогенные (ЕРЕС), энтеротоксигенные (ЕТЕС), энтероинвазивные (ЕИЕС) и энтерогеморрагические (ЕНЕС). Патогенные штаммы *E. coli* проявляют адгезию к слизистой оболочке кишечника, проникают в эпителиальные клетки и производят энтеротоксины и цитотоксины. Исследования адгезии на слизистой оболочке патогенных штаммов *E. coli* в генезе ЯК являются спорными. Ряд исследований демонстрирует, что патогенные штаммы кишечной палочки обнаруживаются лишь в небольшом количестве образцов ткани больных ЯК [36]. По мнению других авторов, вирулентные штаммы *E. coli* участвуют в патогенезе ЯК [32]. Третья точка зрения: не все патогенные штаммы *E. coli* ассоциированы с ЯК [15]. По данным ряда исследований, известно, что токсин *Clostridium difficile* связан с обострением ВЗК [44]. Бактероиды вульгатус (*Bacteroides vulgatus*) входят в состав микрофлоры толстой кишки здорового человека, при ВЗК обнаруживаются в повышенной концентрации и выделяют ферменты, расщепляющие муцин [19]. Дисбаланс микрофлоры приводит к повышенной продукции бактериями сероводорода, блокирующего метаболизм короткоцепочечных жирных кислот в эпителии толстой кишки, что приводит к энергетическому голоданию эпителия и является одним из важных аспектов патогенеза ЯК [17, 18, 42].

Известно, что антимикробные пептиды (АМП) играют основную роль в защите макроорганизма от инфекционных агентов. Установлены два типа АМП — дефензины и кателицидины. Выделяют α -, β - и γ -дефензины, значение которых в противомикробном иммунитете подтверждается их высоким уровнем содержания в циркулирующих нейтрофилах [4]. При увеличении содержания α -дефензина в сыворотке более 312 нг/мл, β -дефензина в копрофильtrate более

213 нг/г и кальпротектина в кале более 232 мкг/г риск рецидива ЯК повышается [3].

В последние годы активно обсуждаются возможности терапии ВЗК пробиотиками. Одним из основных механизмов действия пробиотиков считается их конкуренция с патогенной микрофлорой. К примеру, *Lactobacillus GG* и *Lactobacillus plantarum* 299V конкурируют с энтерогеморрагическим штаммом *E. coli* O157 H7 [31]. Пробиотики, стимулируя выработку масляной кислоты, повышают экспрессию белков теплового шока, которые, в свою очередь, оказывают противовоспалительное действие, подавляя выработку модуляторов воспаления. Значительное количество зарубежных исследований, посвящено применению в терапии ВЗК пробиотического комбинированного препарата VSL#3, состоящему из 4 штаммов *Lactobacillus* (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus* и *L. delbrueckii*), 3 штаммов *Bifidobacterium* (*B. longum*, *B. breve* и *B. infantis*) и штамма *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus*. VSL#3 был исследован в 2 неконтролируемых и 3 рандомизированных контролируемых испытаниях. В неконтролируемых исследованиях при средней степени активности ЯК применение VSL#3 позволяет достичь клинической ремиссии у половины больных и способствует сокращению клинической активности заболевания. Изменения индекса эндоскопической активности оказались одинаковыми в группах VSL#3 и плацебо [50, 54].

Kruis и соавт. в 1997 и 2004 годах в двух рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях сопоставляли эффективность терапии *E. coli* Nissle 1917 и 5-АСК (1,5 г). Авторы сделали вывод, что применение *E. coli* Nissle 1917 эффективно в поддержании ремиссии язвенного колита, как и месалазин [27].

В 2007 году Mallon провел [34] Кокрановский систематический обзор и метаанализ продемонстрировавший нецелесообразность применения пробиотиков при обострении язвенного колита, согласно которому включение пробиотиков в терапию атаки ЯК не повышает вероятность достижения ремиссии, но может снижать клиническую активность ЯК.

Доказательные данные об эффективности пробиотиков сложно применить в практике. Дальнейшее понимание этиологии и патогенеза ВЗК, биологического эффекта различных штаммов бактерий будут способствовать созданию эффективных пробиотических препаратов.

Детальный взгляд на патогенез ВЗК указывает, что врожденный иммунитет обеспечивает ответ через распознавание патоген-ассоциированных молекулярных структур (РАМП) и приводит к изоляции и выведению патогенов, активации специфического

приобретенного иммунитета [6]. Врожденная иммунная система распознает РАМП через экспрессию образ (паттерн) — распознающих рецепторов, к которым относятся NOD-рецепторы, маннозолектиновые рецепторы и Toll-подобные рецепторы (TLR). Они способны различать липополисахариды, липопротеины, ДНК, РНК бактерий и вирусов, а также другие РАМП-структуры микроорганизмов. Подавление активности TLR с помощью лекарственных препаратов является одним из новых направлений в лечении ВЗК. На 11 Конгрессе Европейской организации по изучению БК и ЯК (ECCO-2016) доложено о III фазе испытаний DIMS0150 агониста TLR9. Исследование COLLECT представило доказательства того, что местное введение агониста DIMS0150 TLR 9 вызывает эндоскопическую и гистологическую ремиссию у пациентов с тяжелой атакой и атакой средней степени тяжести ЯК [9].

Генетические факторы, участвующие в воспалительных и иммунных механизмах, играют важную роль в патогенезе ВЗК. Наследственная информация зашифрована в виде последовательности нуклеотидов в дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК). Ключевое направление реализации генетической информации в клетке идет от ДНК к РНК и затем к белку. Примерно 75% ДНК в геноме человека транскрибируются, будучи матрицей для синтеза РНК. Лишь 3% ДНК кодируют РНК, с которой впоследствии будут синтезированы белки [29], т.е. большая часть РНК в клетке является некодирующей. Выдающимся открытием последних десятилетий стало обнаружение нового класса соединений — микроРНК, которые способны влиять на процессы транскрипции ДНК, вызывать деградацию м-РНК на посттранскрипционном уровне, угнетать синтез продуктов гиперэкспрессированных генов. Очевидно, что подавление экспрессии генов с участием микроРНК является универсальным механизмом, широко вовлеченным в большинство внутриклеточных сигнальных путей. Доказано, что микроРНК необходимы для поддержания клеточного гомеостаза и нормального функционирования различных систем, а изменение их экспрессии связано с развитием патологических процессов, включая онкологические, инфекционные, нейродегенеративные и аутоиммунные. Изучение профиля микроРНК (miR) у больных аутоиммунными заболеваниями выявило нарушения их экспрессии [48].

Попытки использовать микроРНК в терапии различных болезней стало следующим этапом в их изучении. В одобренную клиническую практику еще не введены препараты, основанные на микроРНК или взаимодействии с ними. МикроРНК-терапевтические стратегии делятся на искусственное повышение уровня определенных микроРНК и на подавление их экспрессии. Исследования в этом направлении подводят к персонализации медицины, позволяя выявлять недостаток или повышенную

экспрессию различных микроРНК у конкретного пациента. В настоящее время проходят клинические испытания микроРНК, предназначенной для лечения вирусного гепатита С — антагониста miR-122 [43]. Другой пример микроРНК-терапии, достигшей стадии клинических исследований, синтетический аналог miR-34. Онкосупрессорный эффект его исследуют у пациентов с нерезектабельным раком печени (первичным и метастатическим) [46]. Прочие микроРНК-агенты пока находятся на стадии доклинических исследований.

Лабораторные биомаркеры язвенного колита

Диагноз ЯК устанавливается на основании данных истории заболевания, клинической картины, рентгенологических, эндоскопических и морфологических изменений. Безусловно, инструментальные методы диагностики являются «золотым стандартом» в диагностике ВЗК, но в то же время они имеют недостатки: лучевая нагрузка, инвазивность, необходимость подготовки пациентов к исследованию, в том числе психологическую. Одной из малоинвазивных методик исследования толстой кишки является виртуальная колоноскопия, позволяющая видеть трехмерные изображения толстой кишки с возможностью оценить состояние ее слизистой оболочки [8]. Лабораторные биомаркеры ЯК помогут своевременно выявить группу лиц, подлежащих углубленному инструментальному обследованию, кроме того, лабораторные биомаркеры позволят оценить состояние пациента во время лечения, показать возможный исход заболевания и предполагаемые результаты лечения.

При атаке ЯК отмечают изменения гематологических показателей: лейкоцитоз, повышение содержания нейтрофилов (особенно палочкоядерных), повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), анемия. Количество лейкоцитов увеличивается в острую фазу воспаления, но может изменяться на фоне приема таких препаратов как азатиоприн и глюкокортикостероиды. СОЭ в значительной степени зависит от размеров и количества эритроцитов, а также от других факторов, включая возраст, пол и беременность [37]. Тромбоциты также играют активную роль в воспалительном ответе и считаются важным показателем активности ЯК и болезни Крона (БК). Средний объем тромбоцитов был предложен в качестве потенциального маркера клинической активности заболевания, он обратно пропорционален уровню С-реактивного белка (СРБ) и СОЭ [25].

В диагностике ЯК отводится важное место простому и информативному исследованию уровня СРБ. В условиях воспаления, инфекции СРБ синтезируется преимущественно гепатоцитами под контролем провоспалительных цитокинов: интерлейкина-6

(ИЛ-6), в меньшей степени — интерлейкина-1 (ИЛ-1) и ФНО- α [14]. Сывороточная концентрация СРБ в ответ на воспаление или повреждение тканей повышается более уровня 5 мг/л в течение 6 часов, достигая максимума в течение 48 часов. Период полувыведения СРБ в среднем составляет 19 часов. При обратном развитии воспалительной реакции уровень циркулирующего СРБ уменьшается в течение 4–9 часов. Уровень СРБ не зависит от наличия анемии, уровня сывороточных белков. При успешном лечении уровень СРБ снижается в течение нескольких дней, тогда как СОЭ снижается только спустя 2–4 недели. В литературе проводятся сравнения повышения уровня СРБ у пациентов с БК и ЯК: у пациентов с БК значения СРБ выше, чем у пациентов с ЯК, также как и уровень ИЛ-6. Это связывают с тем, что при БК воспаление трансмуральное, а при ЯК воспаление в пределах слизистой оболочкой [23]. Определение СРБ рекомендуется при проведении дифференциального диагноза между функциональными заболеваниями и органической патологией желудочно-кишечного тракта.

Цитокины — это низкомолекулярные белки, которые продуцируются клетками иммунной системы и обеспечивают процесс взаимодействия клеток. ФНО- α — ключевой цитокин в воспалительной реакции при аутоиммунных патологических состояниях. Провоспалительные цитокины ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , ИФ- β , ИЛ-8 являются основными стимуляторами синтеза белков острой фазы при ВЗК. В исследованиях показано, что в слизистой оболочке толстой кишки у пациентов ЯК экспрессия провоспалительных цитокинов увеличена [51].

Известно, что у больных ВЗК выявляются повышенные титры антител к перинуклеарным нейтрофильным антигенам (pANCA) и манановому полисахариду клеточной стенки *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). J. Mallolas и соавт. [33] предположили, что ANCA могут связываться с антигенами нейтрофилов, подвергшихся апоптозу. В процессе апоптоза «антигены-мишени» для этих антител, расположенные в цитоплазме нейтрофилов, транслоцируются на наружную поверхность мембраны клеток и могут стимулировать продукцию ANCA. В России проводились исследования [7], в ходе которых выяснили, что у больных гормонозависимой/гормонорезистентной тяжелой формой ЯК чаще выявлялся диагностический титр ANCA. Была обнаружена ассоциация положительного титра ANCA с более частым рецидивированием ЯК. Исследование Solberg I.C. выявило ассоциацию диагностического титра ANCA с потребностью в азатиоприне [49] и более высоким риском колэктомии [57] у больных ЯК. Исследование Van Assche G. указывает, что pANCA-положительным пациентам требуется более раннее назначение инфликсимаба [55]. ASCA обнаруживаются у 39-69% пациентов с БК и у 5-15% с ЯК [58].

У больных ВЗК были изучены три серологических маркера, связанные с иммунным ответом на бактерии. Это антитела к порину С мембраны *Escherichia coli* (anti-OmpC), к компонентам *Pseudomonas fluorescens* (anti-I2) и к бактериальному флагеллину *Clostridium sBir1* (anti-sBir1). Положительный титр anti-OmpC был низким в группе больных ЯК и у здоровых людей (5-11% и 5% соответственно) [40]. Положительные титры Anti-I2 пептида и anti-sBir1 более характерны для БК, чем для ЯК [56]. А-Cbir1 ассоциированы с БК тонкой кишки, с пенетрирующей и фибростенозирующей формами. Таким образом, при подозрении у больного на БК в диагностически сложных случаях может быть успешным исследование ASCA, антител к компонентам *Pseudomonas fluorescens* (anti-I2) и к бактериальному флагеллину *Clostridium sBir1* (anti-sBir1). Авторы другого исследования указывают, что у больных БК с положительными ASCA, anti-OmpC и anti-I2 отмечался лучший ответ на антибактериальную терапию, по сравнению с ASCA, anti-OmpC и anti-I2- негативными.

Как известно, больные ЯК входят в группу риска развития колоректального рака. Представляют интерес исследования биомаркеров рака толстой у больных ЯК. Белок p53 был открыт в 1979 году А. Левиным, Д. Лейном и У. Олдом и получил свое название по молекулярной массе (53 килодальтона). В дальнейшем было доказано, что белок p53 выполняет функцию супрессора образования злокачественных опухолей и соответственно ген TP53 является антионкогеном. Доказано, что при повреждении гена TP53 развиваются онкологические заболевания, т. к. недостаточное функционирование белка p53 делает возможным клеточное деление даже при поврежденной ДНК [20]. Сывороточные антитела к p53 были обнаружены у 9,3% пациентов с ЯК. Некоторыми исследователями предлагается включить данный тест в программы наблюдения за больными ЯК.

К настоящему времени доказана положительная роль фекального кальпротектина (ФКП) и лактоферрина в проведении дифференциального диагноза между ВЗК и СРК, подозрении на новообразование кишечника [5]. При ВЗК слизистая оболочка кишки инфильтрирована лимфоцитами, плазмócитами и нейтрофильными лейкоцитами продуцирующими лактоферрин, эластазу, лизоцим, миелопероксидазу и кальпротектин. Из них более стабильными являются лактоферрин и кальпротектин. В 2009 г. J.P. Gisbert с соавт. продемонстрировал, что частота рецидива в последующие 3 месяца у больных ВЗК в состоянии ремиссии составила 30% при увеличенном уровне ФКП и 7,8% при нормальном уровне ФКП; 25% при увеличенном уровне лактоферрина и 10% при нормальном уровне лактоферрина.

МикроРНК — малые (как правило, от 19 до 24 нуклеотидов в длину), некодирующие одноцепочечной

РНК, регуляторы биологических процессов, вызывают деградацию мРНК на посттранскрипционном уровне и угнетают синтез продуктов гиперэкспрессированных генов. МикроРНК обнаружены у человека, животных, растений и вирусов. Всего у 223 видов найдено 35828 зрелых микроРНК, из них в организме человека идентифицировано 2588 микроРНК [2].

Исследования, фокусированные в основном на онкопатологии демонстрируют, что в большинстве случаев изменения уровня микроРНК предшествуют появлению стандартных биомаркеров. Профиль циркулирующих микроРНК коррелирует с профилем микроРНК в тканях. Таким образом, циркулирующие микроРНК обладают прогностическим значением и могут использоваться в качестве неинвазивного биомаркера заболеваний (рак, аутоиммунные заболевания, воспаление, заболевания сердечно-сосудистой системы).

Изменения экспрессии у больных ВЗК циркулирующей микроРНК и микроРНК в слизистой оболочке толстой кишки продемонстрированы в ряде работ. Первое исследование, в котором микроРНК определялись непосредственно в слизистой оболочке толстой кишки больных ЯК проведено Wu F. и др. в университете Джона Хопкинса в Балтиморе в 2008 году. Проводилось сравнение экспрессии микроРНК у пациентов с ЯК и БК в стадии обострения и ремиссии, синдромом раздраженного кишечника, инфекционным и микроскопическим колитом. При активном ЯК изменялась экспрессия 11 микроРНК (miR-16, miR-21, miR-23a, miR-24, miR-29a, miR-126, miR-195, miR-let-7f, miR-192, miR-375, and miR-422b), особое внимание обращено на изменение экспрессии miR-192. После публикации этого исследования, появились другие работы, целью которых была идентификация микроРНК, определение патогенетической роли микроРНК и выяснение закономерностей экспрессии микроРНК в генезе ЯК и БК [52].

В работе Fasseu M. и др. проведенной во Франции в 2010 году исследовалась экспрессия микро-РНК у пациентов с ЯК (n=8), БК (n=8) и у здоровых людей (n=10). В группе пациентов с ЯК и БК в стадии ремиссии и обострения изменялась экспрессия miR-26a, -29b, -126, -127-3p, -324-3p.

В другом исследовании [24] проводилось сравнение циркулирующей микроРНК и микроРНК в биоптатах из ободочной кишки у 36 пациентов ВЗК и 33 здоровых волонтеров. В периферической крови больных ЯК обнаружено значительное увеличение miR-29a. У больных ЯК экспрессия miR-16 в тканях и в крови коррелировала с активностью заболевания, что указывает на роль miR-16 в качестве биомаркера активности ЯК. По мнению ряда авторов miR-16 регулирует производство медиаторов воспаления, но главная его цель — ФНО-α [53].

Экспрессия miR-155 повышается при ЯК [52], следом увеличивается и синтез ФНО- α . В перспективе ученые планируют использовать этот факт в создании иммуноподавляющей мишени терапии. Изменение уровня miR-155, которое регулирует воспалительные и иммунные реакции, было продемонстрировано в биоптатах слизистой оболочки больных ЯК [41]. В исследование были включены больные ЯК (n=8) и БК (n=8). У больных ЯК было обнаружено, что экспрессия miR-155 приводит к повышению продукции ФНО- α и липополисахаридов, чего не отмечалось у пациентов с БК.

Наиболее значимые достижения в изучении ВЗК ежегодно освещаются на конгрессе Европейской организации по изучению болезни Крона и язвенного колита (ЕССО). В 2015 году группой авторов [38] доложено об исследовании показателей микроРНК (miR-1290, miR-4508, miR-149-5p) в плазме у отвечающих и не отвечающих на глюкокортикостероиды (ГКС) больных ЯК со среднетяжелой и тяжелой атакой и в группе контроля. Сравнение вышеперечисленных микро-РНК между реагирующими и не реагирующими на ГКС-терапию не показали существенных различий.

На конгрессе ЕССО в 2016 году в секции «Генетика» Н. Wang, S. Zhang, Q. Yuc с соавторами предложили исследовать циркулирующий miR-223 в качестве нового биомаркера ВЗК. Исследование сывороточного miR-223 проводилось у больных ЯК (n=50) и БК (n=50) и в группе здоровых людей (n=50). Экспрессия miR-223 увеличилась в 2,2 раза у пациентов с БК и в 2,8 раза у пациентов с ЯК по сравнению с контрольной группой. Уровень сывороточного miR-223 коррелировал с СОЭ и С-реактивным белком при БК и при ЯК.

Таким образом, прогресс в раскрытии роли микроРНК в патогенезе язвенного колита даст возможность использовать их как биомаркеры и предикторы прогноза. В целом, изучение роли микроРНК в регуляции аутоиммунного воспаления при ВЗК может способствовать пониманию патологических процессов и повлиять на развитие стратегий профилактики и лечения этих социально значимых заболеваний.

Заключение

Резюмируя данные исследований, можно прийти к выводу, что ЯК — это заболевание, возникающее на стыке генетической предрасположенности, воздействия определенных факторов окружающей среды и изменения микрофлоры кишечника. Ни один из этих факторов сам не является достаточным для развития заболевания. Необходимо учитывать, что распространенность ВЗК увеличивается как в эко-

номически развитых, так и в развивающихся странах. В связи с этим нужно своевременно выделять группу лиц, подлежащих углубленному инструментальному обследованию. Результаты исследований с участием большого количества больных ЯК позволили получить информацию о роли доступных на сегодняшний день биомаркеров в определении активности заболевания, в проведении дифференциального диагноза патологии кишечника, прогнозирования терапевтического ответа и раннего выявления рецидива. Включение биомаркеров в протоколы обследования больных ЯК требует дальнейшего изучения. Результаты этих исследований будут способствовать улучшению ранней диагностики ЯК и повышению эффективности лечения ВЗК.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Алешина Г.М., Кокряков В.Н., Шамова О.В., и др. Современная концепция об антимикробных пептидах как молекулярных факторах иммунитета. Медицинский академический журнал. 2010; 4:149-160.
Aleshina, G.M., Kokryakov V.N., Shamova O.V., et al. The modern concept of antimicrobial peptides as molecular factors of immunity. Medical academic journal. 2010; 4: 149-160 [In Russian].
2. Баулина, Н.М., Кулакова О.Г., Фаворова О.О. МикроРНК: роль в развитии аутоиммунного воспаления. Acta naturae. 2016; 8(1/28):23-36.
Baulina, N.M., Kulakova O.G., Favorova O.O. MicroRNAs: role in the development of autoimmune inflammation. Asta naturae. 2016; 8 (1/28): 23-36 [In Russian].
3. Ильяшенко М.Г. Клинико-диагностическое значение антимикробных пептидов у больных язвенным колитом, диссертация к.м.н. 2014 год.
Ilyashenko M.G. Clinical and diagnostic value of antimicrobial peptides in patients with ulcerative colitis, the thesis D.M., 2014 [In Russian].
4. Конович Е.А., Халиф И.Л., Шапина М.В. Иммунопатогенез воспалительных заболеваний кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2013; 4: 69-78.
Konovich E.A., Halif I.L., Shapina M.V. The immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2013; 4: 69-78 [In Russian].
5. Лазебник Л.Б., Гусейн-Заде М.Г., Ефремов Л.И., и др. Фекальный кальпроктин как биомаркер эффективности различных медицинских вмешательств у больных воспалительными заболеваниями кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013; 8: 11-16.
Lazebnik L.B., Guseyn-Zade M.G., Efremov L.I. et al. Fecal kalproktein as a biomarker of the effectiveness of various medical interventions in patients with inflammatory bowel disease. Of experimental and clinical gastroenterology. 2013; 8: 11-16 [In Russian].
6. Фиокки К. Современные патогенетические аспекты воспалительных заболеваний кишечника. Байкальский форум по проблемам воспалительных заболеваний толстой кишки. 2012: 3–70.

- Fiokki K. Modern aspects of pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Baikal Forum on inflammatory diseases of the colon*. 2012; 3-70 [In Russian].
7. Харитонов А.Г., Кондрашина Э.А., Барановский А.Ю., и др. Клинико-иммунологически особенности различных вариантов течения язвенного колита. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013; 3: 22-26.
Haritonov A.G., Kondrashina E.A., Baranovskii A.Yu., et al. Clinical and immunological features of different variants of the ulcerative colitis. *Clinical Laboratory Diagnostika*. 2013; 3: 22-26 [In Russian].
8. Хомутова Е.Ю., Игнатъев Ю.Т., Скрипкин Д.А., и др. Виртуальная колоноскопия: методика проведения. *Радиология — практика*. 2009; 2: 21-27.
Homutova E.Yu., Ignatev Yu.T., Skripkin D.A., et al. Virtual colonoscopy: Methodology. *Radiologiya — practice*. 2009; 2: 21-27 [In Russian].
9. Atreya R., Öst A., Admyre C., et al. OP002 Histopathological response and remission after dual topical application of the Toll-like receptor 9 agonist DIMS0150 in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. April 2016; 150(Issue 4, Suppl. 1): S775.
10. Bellavia M., Tomasello G., Romeo M. et al. Gut microbiota imbalance and chaperoning system malfunction are central to ulcerative colitis pathogenesis and can be counteracted with specifically designed probiotics: a working hypothesis. *Medical Microbiology and Immunology*. 2013; 202(6): 393–406.
11. Belousova E.A. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Russia. *Falk Symposium*. 2006: 31.
12. Bernstein CN, Rawsthorne P, Cheang M, et al. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *Am. J. Gastroenterol*. 2006; 101: 993–100.
13. Campieri M., Gionchetti P. Review Bacteria as the cause of ulcerative colitis. *Gut*. 2001; 48: 132-135 doi:10.1136/gut.48.1.132.
14. Darlington G.J., Wilson D.R., Lachman L.B. Monocyte-conditioned medium, interleukin-1, and tumor necrosis factor stimulate the acute phase response in human hepatoma cells in vitro. *J. Cell. Biol*. 1986; 103: 787–793.
15. De Cruz P., Prideaux L., Wagner J., et al. Characterization of the gastrointestinal microbiota in health and inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel. Dis*. 2012; 18: 372.
16. Di Martino M.T., Campani V., Misso G. et al. In Vivo Activity of MiR-34a Mimics Delivered by Stable Nucleic Acid Lipid Particles (SNALPs) against Multiple Myeloma. *PLoS One*. 2014; 9(2): e90005.
17. Duffy M., O'Mahony L., Coffey J.C., Collins J.K., Shanahan F., Redmond H.P., and Kirwan W.O. Sulfate-reducing bacteria colonize pouches formed for ulcerative colitis but not for familial adenomatous polyposis. *Dis. Colon. Rectum*. 2002; 45: 384–388.
18. Edmond L.M., Hopkins M.J., Magee E.A., and Cummings J.H. The effect of 5-aminosalicylic acid-containing drugs on sulfide production by sulfate-reducing and amino acid-fermenting bacteria. *Inflamm Bowel Dis*. 2003; 9: 10–17.
19. Fujita H., Eishi Y., Ishige I., et al. Quantitative analysis of bacterial DNA from *Mycobacteria* spp., *Bacteroides vulgatus*, and *Escherichia coli* in tissue samples from patients with inflammatory bowel diseases. *J. Gastroenterol*. 2002; 37: 509-516.
20. George P. . p53 How crucial is its role in cancer? *Int. J. Curr. Pharm. Res*. 2011; 3: 19–25.
21. Gheorghe C., Pascu O., Gheorghe L., et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in adults who refer to gastroenterology care in Romania: a multicentre study. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2004; 16: 1153–1159.
22. Gosiewski T., Strus M., Fyderek K. et al. Horizontal distribution of the fecal microbiota in adolescents with inflammatory bowel disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2012; 54(1): 20–27.
23. Gross V., Andus T., Caesar I., et al. Evidence for continuous stimulation of interleukin-6 production in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1992; 102: 514–519.
24. Iborra M., Bernuzzi F., Correale C. et al. Identification of serum and tissue micro-RNA expression profiles in different stages of inflammatory bowel disease *Clinical & Experimental Immunology*. 2013; 173(Issue 2): 250–258.
25. Kapsoritakis A.N., Koukourakis M.I., Sfiridaki A. et al. Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. *Am. J. Gastroenterol*. 2001; 96: 776–781.
26. Khan M.W., Kale A.A., Bere P., Vajjala S., Gounaris E., and Pakanati K.C. Microbes, intestinal inflammation and probiotics. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*. 2012; 6 (1): 81–94.
27. Kruis W. et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut*. 2004; 53(11): 1617–1623.
28. Lapidus A. Crohn's disease in Stockholm County during 1990–2001: an epidemiological update; *World J. Gastroenterol*. 2006; 12: 75–81.
29. Ling H., Fabbri M., Calin G.A. MicroRNAs and other non-coding RNAs as targets for anticancer drug development. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2013; 12(11): 847–65.
30. Loftus C.G., Loftus E.V., Harmsen W.S. et al. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940–2000 *Inflamm. Bowel. Dis*. 2007; 13: 254–261.
31. Mack, D. R. et al. Probiotics inhibit enteropathogenic *E. coli* adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. *Am. J. Physiol*. 1999; 276 (4 /1): G941–950.
32. Magdalena Pilarczyk-Zurek, Agnieszka Chmielarczyk, Possible role of *Escherichia coli* in propagation and perpetuation of chronic inflammation in ulcerative colitis. *BMC Gastroenterology* 2013; 13(1): 61, DOI: 10.1186/1471-230X-13-61.
33. Mallolas J., Esteve M., Rius E. et al. *Gut*. 2000; 47(1): 74–78.
34. Mallon P. et al. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2007; 4: CD005573.
35. Marchal J., Hilsden R. Environment and epidemiology of inflammatory bowel disease. In *Inflammatory bowel disease*. Ed. Satsangi J., Sutherland L. Churchill-Livingstone. 2003: 17-28.
36. McMullen L., Leach S.T., Lemberg D.A. Day A.S. Current roles of specific bacteria in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Microbiology*. 2015; 1(1): 82-91.
37. Mendoza J.L., Abreu M.T. Biological markers in inflammatory bowel disease: practical consideration for clinicians. *Gastroenterol. Clin. Biol*. 2009; 33 Suppl 3: S158–S173.
38. Naves J.E., Manye J., Loren V., et al. P021 Differential plasma microRNA expression profile in ulcerative colitis patients according to their response to corticosteroids. Abstracts of the 10th Congress of ECCO:S87.
39. Ordás I, Eckmann L, Talamini M. et al. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012; 380: 1606–1619.
40. Papp M., Norman G.L., Altorjay I. et al. Utility of serological markers in inflammatory bowel diseases: gadget or magic? *World J. Gastroenterol*. 2007; 13: 2028–2036.

41. Pathak S., Grillo A.R., Scarpa M. et al. MiR-155 modulates the inflammatory phenotype of intestinal myofibroblasts by targeting SOCS1 in ulcerative colitis. *Experimental & Molecular Medicine*. 2015; 47: e164.
42. Pitcher M.C.L., Cummings J.H. Hydrogen sulphide: a bacterial toxin in ulcerative colitis? *Gut*. 1996; 39: 1–4.
43. Qiu Z., Dai Y. Roadmap of miR-122-related clinical application from bench to bedside. *Expert Opin. Invest. Drugs*. 2014; 23(3): 347–355.
44. Rhodes J.M. The role of *Escherichia coli* in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2007 May; 56(5): 610–612.
45. Rubin G.P., Hungin a P., Kelly P.J. et al. Inflammatory bowel disease: epidemiology and management in an English general practice population *Aliment Pharmacol Ther*. 2000; 14: 1553–1559.
46. Shepherd B., Schwartz D.A. Inflammatory bowel disease: diagnostic and treatment options. *Hosp. Physician*. 2005; 41(10): 11–19.
47. Silverberg M.S., Satsangi J., Ahmad T., Arnott I.D., Bernstein C.N., Brant S.R., Caprilli R., Colombel J.F., Gasche C., Geboes K. et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can. J. Gastroenterol*. 2005; 19 Suppl A: 5A–36A.
48. Singh R.P., Massachi I., Manickavel S. et al. *Autoimmun. Rev*. 2013; 12: 1160–1165.
49. Solberg I.C., Lygren I., Cvancarova M. et al. *Inflamm. bowel dis*. 2009; 15(3): 406–414.
50. Sood A. et al. The probiotic preparation, VSL #3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2009; 7(11): 1202–1209, 1209 e1.
51. Strober W., Fuss I.J. Pro-Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of IBD, *Gastroenterology*. 2011; 140(6): 1756–1767.
52. Takagi T., Naito Y., Mizushima K. et al. Increased expression of micro-RNA in the inflamed colonic mucosa of patients with active ulcerative colitis. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2010; 25 (Suppl. 1): S129–133.
53. Tomankova T., Petrek M., Gallo J. et al. MicroRNAs: emerging regulators of immune-mediated diseases. *Scand. J. Immunol*. 2011. doi: 10.1111/j.1365-3083.2011.02650.x.
54. Tursi A. et al. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am. J. Gastroenterol*. 2010; 105 (10): 2218–2227.
55. Van Assche G., Vermeire S., Rutgeerts P. Inflammab therapy for patients with inflammatory bowel disease: 10 years on. *Eur. J. Pharmacol*. 2009; 623 Suppl 1: S17–S25.
56. Vasiliauskas E. Recent advances in the diagnosis and classification of inflammatory bowel disease. *Curr. Gastroenterol. Rep*. 2003; 5: 493–500.
57. Vergara T., Cofré P., Cifuentes S. et al. *Rev. med. chil*. 2006; 134(8): 960–964.
58. Vermeire S., Van Assche G., Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel. Dis*. 2004; 10: 661–665.
59. Vidal A., Gómez-Gil E., Sans M., Portella M.J., Salamero M., Piqué J.M., Panés J. Life events and inflammatory bowel disease relapse: a prospective study of patients enrolled in remission. *Am. J. Gastroenterol*. 2006; 101: 775–781.

A

Статья получена/Article received 08.09.2016 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
18.05.2017 г.

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в научно-практической конференции для врачей общей практики (ВОП), терапевтов, кардиологов, неврологов, пульмонологов, гастроэнтерологов и врачей других специальностей Москвы и Московской области

«СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ ВРАЧОМ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ (СЕМЕЙНЫМ ВРАЧОМ)»,

которая пройдет 03 октября 2017 г., 09.00–18.30

Место проведения: г. Москва, Поликлиника №1 УДП РФ (пер. Сивцев Вражек 26/28), большой конференц-зал

Вход: свободный для специалистов

Организаторы

Российская ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) РФ

МПНКО «Ассоциация Молодых Медицинских Специалистов»

Журнал ВАК «Архивъ внутренней медицины»

Аккредитация

Программа конференции подана на аккредитацию в Координационный совет НМО при МЗ РФ для получения зачетных единиц (кредитов) в рамках Программы по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию.

Электронная регистрация

Предусмотрена предварительная электронная регистрация участников на портале журнала «Архивъ внутренней медицины» (www.school.medarhive.ru)

**Н.Ф. Плавун^{1,2}, Л.Ф. Верхотурова², В.А. Кадышев^{*1,2},
А.Н. Рожнецкий²**

¹— ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», кафедра скорой медицинской помощи лечебного факультета, Москва, Россия

²— ГБУ «Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова», Москва, Россия

МОСКОВСКАЯ СТАНЦИЯ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ. ОТ ИСТОКОВ К СОВРЕМЕННОСТИ

N.F. Plavunov^{1,2}, L.F. Verkhoturova², V.A. Kadyshev^{*1,2}, A.N. Rozhenetskij²

¹— Federal State budget institution of higher education «A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Moscow, Russia

²— First aid station named after A.S. Puchkov, Moscow, Russia

THE MOSCOW AMBULANCE STATION. FROM THE SOURCE TO THE PRESENT

Резюме

Настоящая статья приурочена к 130-летию со дня рождения Александра Сергеевича Пучкова, доктора медицинских наук, заслуженного врача РСФСР, бессменного руководителя Московской станции скорой медицинской помощи с 1923 по 1952 г. и выходу сборника его научных трудов. Данные, приведенные в статьях А.С. Пучкова, послужили основой для сопоставления показателей о деятельности Станции периода начала ее формирования и современной службы скорой и неотложной медицинской помощи города Москвы. Показаны некоторые особенности, характеристики и условия оказания скорой и неотложной медицинской помощи в городе Москве в 1926 г. Так, например, штат бригад увеличился в 67,9 раз (с 15 бригад в 1926 г до 1018 бригад в 2016 г). Среднее время прибытия бригады на несчастный случай, как в 1926 г, так и в 2016 г составляет 10 — 12 минут. Также значительно выросла доля вызовов бригад скорой медицинской помощи к детям до 15 лет. Проведенный анализ показателей работы за эти годы позволил проследить развитие станции скорой помощи от времени ее создания до сегодняшних дней. основополагающие принципы, заложенные А.С. Пучковым, сохраняются в работе скорой помощи и в настоящее время. Врачи и фельдшеры выездных бригад скорой и неотложной медицинской помощи продолжают оперативно оказывать медицинскую помощь всем нуждающимся в ней, руководствуясь многими положениями, которые разрабатывались и внедрялись более 90 лет назад.

Ключевые слова: *Московская станция скорой помощи, А.С. Пучков, медицинская статистика*

Для цитирования: Плавун Н.Ф., Верхотурова Л.Ф., Кадышев В.А., Рожнецкий А.Н. МОСКОВСКАЯ СТАНЦИЯ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ. ОТ ИСТОКОВ К СОВРЕМЕННОСТИ. Архив внутренней медицины. 2017; 7(4): 260 - 266. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-260-266

Abstract

This article is devoted to 130th anniversary and publication of academic writings of Alexander Puchkov — Doctor of Med. Sci., Honored Doctor of Russian Soviet Federative Socialist Republic. He was permanent leader of Moscow Ambulance Station from 1923 to 1952. Data presented in Puchkov's articles were used to compare performance of work of Moscow ambulance in it's formative period and our days.

This article shows specificities, characteristics and environment of Moscow ambulance in 1926 and 2016. For example, the number of brigades had increased by 67,9 times (from 15 in 1926 to 1018 in 2016). Average time of arrival to accident is 10-12 minutes is same for 1926 and 2016. The proportion of pediatric interventions (from birth to 15 years old) had increased. Analysis of indicators allows to look at development of Moscow ambulance station from it's formative period to our days.

Fundamental principles laid down by A. Puchkov last in many cases in work of Moscow Ambulance in our days. Ambulance doctors continue to provide medical assistance promptly in the framework spelt out more than 90 years ago.

Key words: *emergency medical services Moscow, A.S. Puchkov, medical statistics*

For citation: Plavunov N.F., Verkhoturova L.F., Kadyshev V.A., Rozhenetskij A.N. THE MOSCOW AMBULANCE STATION. FROM THE SOURCE TO THE PRESENT. Archive of internal medicine. 2017; 7(4): 260 - 266. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-260-266

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-260-266

Введение

10 (23) августа 2017 года исполняется 130 лет со дня рождения выдающегося организатора советского здравоохранения, доктора медицинских наук, заслуженного врача РСФСР Александра Сергеевича Пучкова (рис. 1).

Основная деятельность А.С. Пучкова связана с возрождением Московской Станции скорой помощи, которой он руководил с 1923 по 1952 гг. С 1995 г. Станция скорой и неотложной медицинской помощи города Москвы заслуженно носит имя А.С. Пучкова и является крупнейшим учреждением системы здравоохранения не только в России, но и в Европе.

Огромную и неоценимую работу А.С. Пучков с коллегами проводил по оказанию экстренной помощи внезапно заболевшим пациентам и людям с нарушением психики. Благодаря этому в 1926 г. была организована служба неотложной медицинской помощи для внезапно заболевших пациентов на дому, аналогов которой на тот период в мире не было, а в 1927 г. — неотложная психиатрическая помощь, что послужило началом создания в будущем других специализированных бригад скорой помощи (реанимационных, кардиологических, педиатрических и др.).

В своей многогранной деятельности А.С. Пучков уделял большое внимание вопросам ранней диагностики и лечения неотложных состояний и совместно с клиницистами на эти случаи разработал подробные инструкции. Принимал активное участие в создании оригинальной аппаратуры, позволившей значительно улучшить техническое оснащение станции и подвижного состава, повысить темпы и качество оказания скорой помощи, а также в конструировании санитарного транспорта.

А.С. Пучков всегда делал акцент на внимательном и неспешном отношении к больным: «Спешить везде, только не у постели больного». Почти во всех его статьях подчеркивается необходимость заботы о сотрудниках «скорой», потому что работа их тяжела и ответственна.

Этапы развития станций скорой помощи

В 1919 г. была основана Московская Станция скорой помощи. При организации Станции в определенной мере использовался опыт созданных ранее Одесской, Киевской и Ленинградской Станций скорой помощи, а также зарубежных учреждений аналогичного типа. И все же основные идеи работы зарождались на Московской Станции скорой помощи в ходе совместной практической деятельности всего



Рисунок 1. Пучков Александр Сергеевич 1887-1952
Figure 1. Puchkov Alexander 1887-1952

коллектива и в конкретных условиях столицы. «Вся эта большая работа произведена коллективно. Все сотрудники, начиная со старших врачей, и кончая сторожами гаража, внесли много творческой инициативы в организацию этого нового для Москвы дела» — пишет А.С. Пучков [2].

С 1919 по 1924 гг. никаких записей о работе Станции не сохранилось. В 1922 г. регистрация вызовов велась без определенной системы и только в 1923 г. с назначением на должность главного врача А.С. Пучкова им разработана документация для осуществления деятельности Московской Станции скорой помощи. Введена специальная книга учета, в которую заносились определенные сведения о регистрации вызовов, листы учета работы санитарных машин и другая необходимая учетная документация. На основании записей учетной документации проводился анализ оперативной обстановки, что, в свою очередь, позволяло в дальнейшем планировать развитие службы скорой помощи.

Особое значение имело введение сопроводительного листа, возвращаемого обратно из стационара и служащего для контроля над правильностью установления диагноза врачами скорой помощи. Сейчас этим документом пользуются все станции скорой помощи. Несколько лет спустя после его введения во всей внебольничной сети начали применять так называемые «обменные карты», созданные по типу образца сопроводительного листа А.С. Пучкова. Он также разработал систему контроля за состоянием коечного фонда города [1].

В 1924 г. А.С. Пучков ввел принципиально новую должность — старший дежурный врач станции

и разработал статус этой должности. Проведение этого важного мероприятия вначале натолкнулось на непонимание и сопротивление врачебного состава. Однако жизнь доказала необходимость и значимость должности опытного специалиста, который являлся главным организатором и координатором работы станции в период своего дежурства.

При непосредственном участии А.С. Пучкова были сконструированы беззвучные телефонные пульта оперативного отдела Станции, а также контрольный аппарат, фиксирующий число разговоров, скорость ответа и сам ответ оперативных работников гражданам, обращающимся по телефону «03». Кроме того, по его инициативе был налажен контроль скорости выезда бригады при помощи специально сконструированных часов, начинавших идти при получении вызова и сигнализирующих об отбытии бригады на вызов.

Итогом большой организаторской работы А.С. Пучкова явилась подготовка и утверждение Наркомздравом РСФСР регламента оказания первой медицинской помощи при неотложных состояниях, выпущенного 05.12.1927 г. и в последующем изданным с дополнениями 22.06.1938 г., 09.06.1941 г., 15.12.1944 г.

Одним из первых в стране А.С. Пучковым обоснована необходимость профилактического направления деятельности Станции скорой помощи в устранении причин несчастных случаев, аварий, дорожно-транспортных происшествий и катастроф, а также по предупреждению бытового травматизма.

Многие предложения руководства станции в то время были эффективно реализованы службами городского хозяйства: сняты подножки с левой стороны трамвайных вагонов, задние бамперы с троллейбусов, запрещены звуковые сигналы транспорта, снижающие внимание пешеходов, и его движение с ослепляющими фарами, заасфальтированы центральные улицы, введена продажа бытовых ядов в специальной посуде с яркой наклейкой «Яд», изменена форма стеклянной тары для хранения уксусной эссенции др.

Учитывая значимость службы и необходимость обмена накопленным опытом, А.С. Пучковым издается ряд статей на страницах научных медицинских журналов по актуальным проблемам организации скорой и неотложной медицинской помощи. По его инициативе организуются всесоюзные совещания, конференции, направленные на развитие и улучшение работы Станций скорой помощи СССР, созывавшиеся Наркомздравом:

- 1-ое Всероссийское совещание представителей скорой помощи союзных республик, Москва, март 1935 г.;

- 1-я Всесоюзная конференция по организации и подаче скорой медицинской помощи», Ленинград, декабрь 1937 г.;
- Всесоюзное совещание по вопросам организации и оказания скорой медицинской помощи, Киев, июнь 1940 г.

Значительная часть выводов, сделанных в этих докладах, легла в основу изданных инструкций Наркомздрова СССР по организационной и медицинской работе скорой помощи.

Свой богатый опыт по организации экстренной медицинской помощи на догоспитальном этапе А.С. Пучков обобщил в кандидатскую диссертацию на тему «Организация Московской Станции скорой помощи» и 17 мая 1946 г. в Центральном институте усовершенствования врачей в процессе успешной защиты, по предложению академика Н.Н. Бурденко, Высшая аттестационная комиссия утвердила ее как докторскую. В диссертации обобщен 25-летний опыт работы с момента организации станции. 15 марта 1947 г. ему присвоена ученая степень доктора медицинских наук. На основе диссертации в 1947 г. Медгизом была выпущена монография А.С. Пучкова «Организация скорой медицинской помощи в Москве», (в 1959 г. вышло 2-е издание книги).

Материал и методы исследования

Статистические данные, приведенные в работах А.С. Пучкова, послужили основой для сопоставления показателей о деятельности Станции в период начала ее формирования и современной Станции. Далее приведена сравнительная характеристика показателей 2016 г. с корректным сопоставлением и адаптацией к показателям 1926 г. Статистическая обработка данных проведена с использованием стандартного пакета прикладных программ «STATISTICA 6.0» «MS Office».

Некоторые характеристики оказания скорой и неотложной медицинской помощи в городе Москве в 1926 и 2016 гг.

Численность населения Москвы в 1926 г. составляла 2 080,0 тыс. чел или 16,2% от численности населения в 2016 г. (в 2016 г. — 12 415,4 тыс. чел.). Численность населения Москвы выросла в 6 раз, а его плотность увеличилась в 2,4 раза.

Количество подстанций скорой помощи: в 1926 г. — одна, в 2016 г. — пятьдесят семь.

Штатная численность медицинского персонала Станции увеличилась со 105,0 ставок в 1926 г. до 12 453,0 ставок — в 2016 г.

Штат бригад увеличился в 67,9 раз (с 15 бригад в 1926 г. до 1 018 бригад в 2016 г.), в том числе бригад с врачом в 86 раз (с 6 бригад до 512 бригад), бригад без врача — в 56,2 раза (с 9 бригад до 506 бригад).

ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ АВТОТРАНСПОРТОМ

В 1926 г. санитарный автотранспорт предоставлялся хозрасчетным предприятием, который находился в ведении отдела «Управления Подсобными предприятиями» Мосздравотдела. Штат автотранспорта состоял из 12 автомобилей и 3 мотоциклов.

В настоящее время автотранспорт предоставлен ГУП «МОСАВТОСАНТРАНС» и штат санитарного автотранспорта с учетом резерва состоит из 1 326 санитарных автомобилей, в том числе: санитарных автомобилей класса А — 96, класса В — 169, класса С — 61 (из них 3 автомобиля для новорожденных и 38 — повышенной проходимости).

Из таблицы 1 видно, что показатель количества обращений (звонков) на Станцию в 2016 году (на 1000 населения) по сравнению с 1926 годом вырос в 25,4 раза, количество вызовов (выездов) в 17,8 раз, а количество медицинских эвакуаций (госпитализаций) увеличилось в 8,1 раза.

Необходимо также отметить значительное увеличение количества вызовов бригад скорой медицинской помощи (СМП) к детям до 15 лет. Так, количество обращений за скорой медицинской помощью по поводу заболеваний детей составило по отчетным журналам в 1926 г. — 688 человек, в 2016 г. — 535 797 человек.

В 1926 г. бригады скорой медицинской помощи в основном выезжали на вызовы, связанные с различными происшествиями. Так доля вызовов к пациентам с травмами и отравлениями от числа всех лиц, которым была оказана медицинская помощь, составляла 77,3%, а с заболеваниями 22,7% (табл. 2).

Бригадами скорой медицинской помощи за 2016 г. выполнено на улице, общественные места — 402 164 вызова, в том числе 121 765 вызовов на травмы и отравления, и 280 399 вызовов по поводу различных заболеваний и состояний, что соответственно составило 30,3% и 69,7%.

С февраля 1926 г. в ночное время (с 20:00 до 08:00 час.), когда обычная помощь на дому уже не функционирует, на Станции начал работать пункт помощи на дому. За 1926 г. врачами пункта оказана медицинская помощь 5 177 пациентам, в том числе 673 пациентам с повреждениями и отравлениями и 4 504 пациентам с различными заболеваниями. Доля вызовов бригад пункта помощь на дому к пациентам с травмами и отравлениями составила — 12,8%, а к пациентам с различными заболеваниями

Таблица 1. Некоторые количественные характеристики работы Станции
Table 1. Some quantitative characteristics of the work ambulance Station

Показатель / Parameter	1926 г. / 1926 year	На 1 000 населения / Per 1000 population	2016 г. / 2016 year	На 1 000 населения / Per 1000 population
Количество обращений / The number of appeals	39 677	49,08	6 018 639	484,77
Количество вызовов (всего) / The number of calls (all)	37 508	48,03	3 990 967	321,45
Медицинская эвакуация / Medical evacuation	22 9671	41,04	1 109 247	89,34

Примечание: * — В 1926 г. существовали отдельные бригады по перевозке пациентов, число вызовов не учитывалось в общем числе вызовов, выполненных Станцией;

Таблица 2. Вызовы бригад скорой медицинской помощи на улице и общественные места (1926 и 2016 гг.)
Table 2. Calls to the ambulance crews on the street and public places (1926 and 2016)

Повод для обращения / The reason for the appeal	1926 г. / 1926 year		2016 г. / 2016 year	
	Количество пациентов / Quantity of patients	% от общего количества пациентов / % of the total number of patients	Количество пациентов / Quantity of patients	% от общего количества пациентов / % of the total number of patients
С ТРАВМАМИ / With injuries	3 478	37,9	116 599	29,0
С ОТРАВЛЕНИЯМИ / With a poisoning	3623	39,4	5 466	4,3
С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ / With various diseases	2 083	22,7	280 399	69,7
ВСЕГО / All	9 184	100	402 164	100

Таблица 3. Вызовы бригад скорой медицинской помощи в 2016 г на квартиру (в период времени с 20:00 до 08:00) и бригад отделения «помощи на дому» в 1926 г.

Table 3. Calls to ambulance teams in 2016 for the flat (in the time period from 20:00 to 08:00) and brigades of the branch of the «home care» in 1926

Повод для обращения / The reason for the appeal	1926 г. / 1926 year		2016 г. / 2016 year	
	Количество пациентов / Quantity of patients	% от общего количества пациентов / % of the total number of patients	Количество пациентов / quantity of patients	% от общего количества пациентов / % of the total number of patients
Всего оказана помощь на квартирах (%) / The total number of patients	5 177 / (100%)		1 276 137 / (100%)	
из них: of them				
с повреждениями (травмами) / with injuries	499	9,4	76 333	6,0
с отравлениями / with a poisoning	174	3,4	4 164	0,3
с заболеваниями / with various diseases	4 504	87,2	1 195 640	93,7
Медицинская эвакуация из квартир(%) / hospitalization of the apartments	619 / (12,0%)		281 663 / (22,1%)	

ми — 87,2%. Медицинская эвакуация потребовалась 619 пациентам, то есть в 12,8% случаев (табл. 3).

На квартирах, в промежуток времени с 20:00 до 08:00, в 2016 г. бригадами СМП оказана медицинская помощь 1 276 137 пациентов, из них 76 333 пациентов с повреждениями, 4 164 с отравлениями и 1 195 640 с различными заболеваниями. Доля пациентов с травмами и отравлениями составила — 6,3%, а пациентов с заболеваниями — 93,7%. Медицинская эвакуация потребовалась 281 663 пациентам или в 22,1% случаев.

Как в 1926 г., так и в 2016 г. основная доля вызовов бригад СМП к больным на квартиры составили вызовы к пациентам с острыми заболеваниями (острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, кровотечение и т.д.).

ОПЕРАТИВНАЯ РАБОТА

Одной из основных функций бригады скорой медицинской помощи является оказание квалифицированной помощи в минимально короткие сроки. Данную функцию в некоторой мере отражают такие показатели, как среднее время прибытия бригады на место вызова и среднее время выполнения вызова.

Среднее время прибытия на вызов на несчастный случай в 1926 г. составляло 10 — 12 минут, в 2016 г. на вызов в экстренной форме (в том числе на несчастный случай) — 11,1 минуты. Среднее время выполнения вызова бригадами скорой медицинской помощи составляло 30-40 минут, а бригадами отделения неотложной медицинской помощи 30-50 минут, сопоставимое среднее время выполнения вызова бригадами скорой медицинской помощи (без учета медицинской эвакуации) составило в 2016 г. 48 минут.

ВЫЗОВЫ К ПАЦИЕНТАМ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

А.С. Пучков приводит данные по заболеваниям, ранее входившим в отчет о работе Станции, в том числе: острые желудочно-кишечные заболевания, сердечные припадки (ангинозные приступы), острый аппендицит, печеночные и почечные колики.

Для сравнения за 2016 г. выбраны вызовы с установленными бригадой СМП диагнозами: острые желудочно-кишечные заболевания, острый коронарный синдром, нарушение ритма, гипертонический криз, острая левожелудочковая недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии, острый аппендицит, острый холецистит, камни желчного пузыря с коликой, мочекаменная болезнь с коликой. Доля каждого заболевания, в сумме перечисленных заболеваний в 1926 г., сопоставима (аналогична) доле заболевания в 2016 г. (табл. 4).

ВЫЗОВЫ К ПОСТРАДАВШИМ ОТ ВНЕШНИХ ПРИЧИН

А.С. Пучков в своих работах проводит анализ вызовов бригад СМП за 1926 г. к пострадавшим в несчастных случаях от внешних причин. Для сравнения были использованы сопоставимые данные по вызовам бригад за 2016 г. (табл. 5).

В 2016 г. в сравнении с 1926 г. отмечено снижение доли отравлений алкоголем (с 17,1% до 1,5%) и самоубийств (с 28,5% до 3,6%). Интересно, что в 2016 г. доля пострадавших при дорожно-транспортных происшествиях (17,4%) остается на уровне 1926 г. (17,1%); суммарная доля пострадавших от пожаров и получивших ожоги в 2016 г. (12,3%) остается на уровне 1926 г. (11,4%), а доля пострадавших в результате падения с высоты в 2016 г. (8,8%) близка к таковой в 1926 г. (10,8%).

МЕДИЦИНСКАЯ ЭВАКУАЦИЯ

В 1926 г. на Станции работал отдел перевозок, который занимался перевозкой пациентов, учетом и распределением свободных мест. Для транспортировки больных использовалось 9 машин днем и 2 машины ночью (7 машин для транспортировки «заразных», а остальные для «незаразных» больных). Назначение санитарного транспорта изменялось в зависимости от числа заявок на транспортировку. Заявка на

транспортировку «острозаразных» пациентов принималась как от граждан (при предварительно установленном врачом диагнозе), так и от врачей.

Для транспортировки «незаразных» больных заявки принимались только от врачей помощи на дому (или по нарядам районных психиатров), к застрахованным, при условии, что по тяжести состояния они не могут транспортироваться другими средствами. Всего в 1926 г. перевезено 22 967 человек (табл. 6).

Таблица 4. Диагнозы, установленные бригадами скорой медицинской помощи

Table 4. Diagnoses established by the ambulance teams

ЗАБОЛЕВАНИЯ / DISEASE	1926 г. / 1926 year		2016 г. / 2016 year	
	Количество пациентов / Quantity of patients	% от общего количества пациентов / % of the total number of patients	Количество пациентов / Quantity of patients	% от общего количества пациентов / % of the total number of patients
Острые желудочно-кишечные заболевания / Acute gastro-intestinal diseases	774	46,3	265 376	39,3
Сердечный приступ / Heart attack	530	31,7	281 312	41,6
Острый аппендицит / Acute appendicitis	192	11,5	83 026	12,3
Печеночные и почечные колики / Hepatic and renal colic	174	10,5	46 056	6,8
Итого / All	1 670/100%		675 770/100%	

Таблица 5. Сравнительные данные по оказанию скорой медицинской помощи при несчастных случаях за 1926 и 2016 гг.

Table 5. Comparative data on the provision of emergency medical care in case of accidents in 1926 and 2016

Причина несчастного случая / The cause of the accident	1926 г. / 1926 year	Доля от общего количества вызовов к пострадавшим от внешних причин / The proportion of the total number of calls made to victims of external causes	2016 г. / 2016 year	Доля от общего количества вызовов к пострадавшим от внешних причин / The proportion of the total number of calls made to victims of external causes
Пожары / Fire	211	5,0	560	0,6
Ожоги / Burns	268	6,4	10 321	11,7
Дорожно-транспортные происшествия / Traffic accident	721	17,1	15 347	17,4
Утопления / Drowning	71	1,7	101	0,1
Отравление алкоголем / Alcohol poisoning	716	17,0	316	1,5
Самоубийства / Suicide	1 201	28,5	3 215	3,6
Падение с высоты / Falling from a height	452	10,8	7 814	8,8

Таблица 6. Направления профилей коек для медицинской эвакуации

Table 6. Directions profile beds for medical evacuation

Направления медицинской эвакуации / Directions medical evacuation	1926 г. / 1926 year	%	2016 г. ¹ / 2016 year	%
Инфекционное / Infectious	14 288	66,8	126 216	23,2
Хирургическое / Surgical	1 912	8,9	495 950 ²	36,0
Терапевтическое / Therapeutic	2 578	12,1	110 178	20,2
Гинекологическое / Gynaecological	1 085	5,1	79 929	14,7
Психиатрическое / Psychiatric	1 516	7,1	31 960	5,9

Примечание: ¹ — В 2016 г. учтены только указанные в таблице профили коек; ² — Число пациентов направленных в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь в стационарных условиях по профилю хирургии за 2016 г. вошла сумма числа пациентов, направленных по профилю чистой и гнойной хирургии.

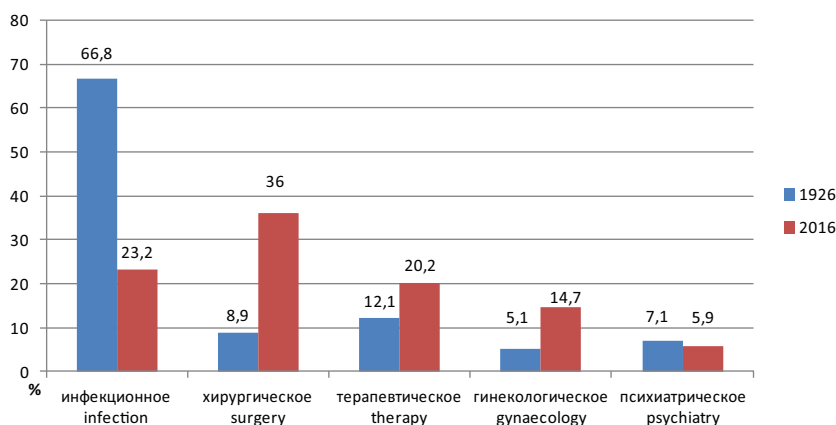


Рисунок 2. Структура направлений медицинской эвакуации 1926 и 2016 гг.

Figure 2. Causes of medical evacuation in 1926 and 2016

В настоящее время на Станции функционирует отдел медицинской эвакуации, который осуществляет учет и распределение коечного фонда соматического и инфекционного профилей, организацию медицинской эвакуации пациентов. В соответствии с утвержденным порядком медицинская эвакуация с места вызова, при ее необходимости, осуществляется бригадами всех профилей. Также, при наличии медицинских показаний, пациенты транспортируются из медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь в стационарных условиях, в медицинскую организацию, в составе которой имеется стационарное отделение для оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи (рис. 2).

Заключение

Критически оценивая сделанное, А.С. Пучков подчеркивал: «... мы ни в коем случае не мыслим, что нами создана совершенная система, которая уже не нуждается ни в каких дальнейших поправках. То, что стоит без движения не растет, не совершенствуется — отстает от жизни и перестает отвечать тем целям, которым оно призвано служить. Мы неустанно продолжаем улучшать работу нашей станции».

Сегодня мы живем в другое время, современная Станция скорой и неотложной медицинской помощи по своей оснащенности и возможностям не идет ни в какое сравнение с той службой, которая зарождалась в суровые 20-е годы прошлого столетия. Сейчас за сутки Московской Станцией скорой и неотложной медицинской помощи выполняется такое количество вызовов, сколько в то время осуществлялось за весь год.

Совершенствуются стандарты и алгоритмы оказания скорой медицинской помощи больным и пострадавшим, осваиваются современные лечебно-диагностические технологии, применяемые на догоспитальном

этапе. Однако, принципы, заложенные А.С. Пучковым, сохраняются в работе службы скорой медицинской помощи и в настоящее время. Врачи и фельдшера выездных бригад продолжают оперативно оказывать медицинскую помощь всем нуждающимся в ней, руководствуясь многими положениями, которые разрабатывались и внедрялись у самих истоков становления Станции около 100 лет назад.

Вспоминая А.С. Пучкова, мы отдаем дань глубокого уважения человеку, гуманисту, высокопрофессиональному специалисту и патриоту своей страны, благодаря подвижничеству которого удалось в государственном масштабе решить такой сложный и социально значимый вопрос, каким является оказание населению доступной и квалифицированной скорой медицинской помощи.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Пучков А.С. (к 125-летию со дня рождения). Неотложная медицинская помощь. Москва. 2012; 3: 75-76.
Puchkov A.S. (to the 125th anniversary of birthday). A medical emergency. Moscow. 2012; 3: 75-76 [in Russian].
2. Плавунов Н.Ф., Роженецкий А.Н., Колдин А.В., Кадышев В.А. Александр Сергеевич Пучков. Сборник научных трудов. К 130-летию со дня рождения. М.: Издательство «Спорт и Культура — 2000». 2016; 304 с., ил.
Plavunov N.F., Rozhenetskij A.N., Koldin A.V., Kadyshchev V.A. Alexander Puchkov. Collection of scientific works. To the 130th anniversary of birth. M.: Publishing house «Sport and Culture — 2000». 2016; 304 s., ill. [in Russian].

Ⓐ

Статья получена/Article received 01.06.2017 г.
Принята к публикации/Adopted for publication
21.06.2017 г.

М.В. Столбова*, Ю.В. Лискова, Н.Э. Артемова,
Р.И. Сайфутдинов, О.В. Бугрова

ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия

ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА У ИНЪЕКЦИОННЫХ «СОЛЕВЫХ» НАРКОМАНОВ

M.V. Stolbova*, U.V. Liscova, N.E. Artemova, R.I. Saifutdinov, O.V. Bugrova

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

FEATURES OF AN INFECTIOUS ENDOCARDITIS IN INJECTION «SALT» ADDICTS

Резюме

Цель исследования: изучение особенностей клиники, течения, лечебной тактики и исходов инфекционного эндокардита у пациентов, страдающих «солевой» наркоманией. **Материалы и методы:** обследованы 25 пациентов с инфекционным эндокардитом, принимающих «соль» внутривенно. Для верификации диагноза кроме стандартных исследований крови, мочи, мокроты, проводилось трансторакальное ЭхоКГ, рентгенографическое исследование грудной клетки (двукратно, при поступлении и перед выпиской больного из стационара). По определенным показаниям использовалась диагностическая фибробронхоскопия и компьютерная томография легких, проводились консультации невропатолога, кардиохирурга, инфекциониста. **Результаты и обсуждение:** у 84% пациентов обнаружена ВИЧ-инфекция. Острое течение заболевания и наличие сопутствующей патологии органов и систем наблюдалось у большинства пациентов, с преобладанием неврологических изменений (у 88% пациентов). Характерна скудная кардиальная симптоматика (шумы в области сердца выслушивались у 12% пациентов), частые поражения легких в результате эмболии легочной артерии (64%). Выявлены возбудители инфекции (в большинстве случаев *Staphylococcus aureus* — 32%), поражение сердечных клапанов по данным ЭхоКГ (у 72% пациентов вегетации на трикуспидальном клапане с различной степенью регургитации). Оптимизирован выбор антимикробных препаратов (цефалоспорины I-III поколения с аминогликозидами, ванкомицин). Положительный исход заболевания наблюдался у 84% пациентов, летальность составила 16%. **Выводы:** для инфекционного эндокардита инъекционных «солевых» наркоманов выявлены следующие особенности: острое течение заболевания; выраженные общие проявления, атипичность клинической картины, вовлечение сердечных клапанов, поражения легких в результате эмболии легочной артерии, раннее развитие полиорганной недостаточности, высокая смертность. В сравнении с инъекционными наркоманами, употребляющими другие наркотики, «солевые» наркоманы характеризуются более частым развитием инфекционного эндокардита, что, по-видимому, связано с влиянием катионов на систему иммунитета и присоединением яркой и разнообразной неврологической симптоматики.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, наркомания, клиника, диагностика, медикаментозная и физиотерапевтическая реабилитация

Для цитирования: Столбова М.В., Лискова Ю.В., Артемова Н.Э., Сайфутдинов Р.И., Бугрова О.В. ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА У ИНЪЕКЦИОННЫХ «СОЛЕВЫХ» НАРКОМАНОВ. Архивъ внутренней медицины. 2017; 7(4): 267 - 270. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-267-270

Abstract

The purpose of the research was studying of features of clinic, course, medical tactics and outcomes of infectious endocarditis in 25 patients suffering from "salt" drug addiction. **Materials and methods:** we examined 25 patients with infectious endocarditis, the host "salt" intravenously. To verify the diagnosis in addition to standard studies of blood, urine, sputum, was performed transthoracic EchoCG, x-ray study of the chest (twice, at admission and before discharge of the patient from the hospital). For certain indications used diagnostic fiber-optic bronchoscopy and computed tomography of the lungs, consulted a neurologist, cardiologist, infectious disease. **Results and discussion:** 84% of patients diagnosed with HIV. The acute course of the disease and presence of accompanying pathology of organs and systems was observed in the majority of patients, with a predominance of neurological changes (88%). Typical meager cardiac symptoms (noise in the region of the heart were heard in 12% of patients), frequent lung as a result of pulmonary embolism (64%). Identified infectious agents (in most cases *Staphylococcus aureus* -32%), the defeat of the heart valves according to the EchoCG (in 72% of patients vegetation on tricuspid valve with varying degrees of regurgitation). The choice of antimicrobial medicines was optimized (cephalosporins I-III generation, aminoglycosides, vancomycin). The positive outcome of a disease was observed in 84% of patients, mortality was 16%. **Conclusions:** for infectious endocarditis injecting a "salt" of the drug revealed the following:

*Контакты/Contacts. E-mail: stolbovam@yandex.ru

acute disease; pronounced General symptoms, atypical clinical picture, involvement of the heart valves, lungs result in pulmonary embolism, early development of multiple organ failure, high mortality. In comparison with injection drug users who inject other drugs, "salt" addicts are characterized by the frequent development of infectious endocarditis, which is apparently connected with the influence of "salt" on the immune system and joining the bright and varied neurological symptoms.

Key words: *infectious endocarditis, narcomania, clinical picture, diagnostics, medicamental and physiotherapeutic rehabilitation*

For citation: Stolbova M.V., Liscova U.V., Artemova N.E., Saifutdinov R.I., Bugrova O.V. FEATURES OF AN INFECTIOUS ENDOCARDITIS IN INJECTION «SALT» AD-DICTS. Archive of internal medicine. 2017; 7(4): 267 - 270. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-267-270

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-267-270

ДН — дыхательная недостаточность, ИЭ — инфекционный эндокардит

Наркомания в настоящее время является острой социальной и медицинской проблемой [1, 8]. Серьезной проблемой в наше время стало распространение наркозависимости от синтетических наркотических препаратов. С 2010 г. широко распространяется группа синтетических наркотиков — «соли», содержащих замещенные катионы, оказывающие эффекты, сходные с амфетамином и кокаином. Введение данного наркотика осуществляется не только внутривенно и внутримышечно, но также через прямую кишку, путем курения или вдыхания порошка носом. Характерной чертой «солевых» наркотиков является их влияние на нервную систему (происходит резкое снижение интеллекта, потеря способности справляться со своими чувствами и эмоциями) и иммунитет (присоединяются вирусные и бактериальные инфекции, появляется стоматит, сыпь, плохо заживают царапины и порезы). Одним из грозных осложнений инъекционной наркомании является инфекционный эндокардит (ИЭ). По мнению ряда исследователей [4, 6], ежегодная заболеваемость ИЭ у наркозависимых пациентов превышает 8–10%. Инфекционный эндокардит у наркозависимых пациентов характеризуется высокой летальностью 70–80% [2, 7]. Однако четкие данные относительно распространенности и летальности при ИЭ у «солевых» наркоманов в литературных источниках отсутствуют. Оригинальность данной работы заключается в выявлении и анализе характерных особенностей ИЭ у инъекционных наркоманов, использующих «соль», учитывая особенности влияния катионов на организм, и сравнении полученных данных с ИЭ у инъекционных наркоманов, использующих другие наркотики.

Цель исследования: оценить особенности клиники, течения, лечебной тактики и исходов инфекционного эндокардита у пациентов, страдающих «солевой» наркоманией.

Материалы и методы исследования

Критерии включения: пациенты мужского и женского пола старше 18 лет, употребление «соли» внутривенно не менее 1 месяца, наличие клинических и ЭхоКГ признаков ИЭ. Критерии исклю-

чения: пациенты с пневмоцистной пневмонией, ТВС-процессом, онкологической патологией. С января по сентябрь 2015 г. нами обследовано 25 пациентов с ИЭ, принимающих «соль» внутривенно. Столь малая группа объясняется тем, что не у всех поступивших пациентов было получено разрешение на обследование, и ряд пациентов самовольно покинули стационар, не окончив обследование и лечение. Для верификации диагноза кроме стандартных исследований крови, мочи, мокроты, проводилось трансторакальное ЭхоКГ, рентгенографическое исследование грудной клетки (двукратно, при поступлении и перед выпиской больного из стационара). По определенным показаниям использовалась диагностическая фибробронхоскопия и компьютерная томография легких, проводились консультации невропатолога, кардиохирурга, инфекциониста. Проводимое исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, все обследуемые пациенты подписали информированное согласие перед включением их в исследование.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета статистического анализа программы Statistica 7. Для количественного анализа признаков использовали методы непараметрической статистики, вычисляли критерий Манна-Уитни. В работе рассчитывались значения среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (δ), медиана.

Результаты и обсуждение

У обследуемых пациентов длительность приема «соли» составила от 6 месяцев до 5 лет, 6 пациентов ранее употребляли героин в течение 5–10 лет. В исследование были включены 7 женщин (28%) и 18 мужчин (72%) в возрасте от 24 до 49 лет. ВИЧ-инфекция обнаружена у 21 пациента (84%): у 5 человек — IVA стадия, у 16 — IVB стадия, из них постоянно специфической антиретровирусной терапией лечились только 3 человек (12%). Вирусные гепатиты В и С наблюдались у 80% пациентов, причем гепатит С встречался чаще — у 64%.

Включенные в исследования больные до поступления в стационар антибактериальными препара-

ми не лечились и поступили в стационар в сроки от 7 дней до 1,5 месяцев от начала первой клинической симптоматики. У большинства пациентов в первые дни наблюдалось повышение температуры до 39-40°C. Для больных в большинстве случаев была характерна выраженная одышка, тахикардия, кашель с незначительной мокротой, нередко кровохарканье. У 13 больных (52%) наблюдался лейкоцитоз до $19,0 \times 10^9$ /л, ускоренное СОЭ. У 2 больных (8%) определялось снижение лейкоцитов до $2,3 \times 10^9$ /л.

Характерными ранними симптомами поражения правых отделов сердца были боли в грудной клетке (64% больных) и одышка. При поражении левых отделов сердца ранним симптомом являлись отеки нижних конечностей (28% больных). Шумы в области сердца при поступлении выслушивались только у 3 пациентов (12%). У большинства больных течение ИЭ было острым.

При проведении ЭхоКГ у наблюдаемых пациентов вегетации на трикуспидальном клапане определялись у 18 больных (72%), вегетации на митральном клапане у 2 больных (8%) и у 5 больных (20%) — вегетации на всех клапанах. У 6 пациентов (24%) выявлены признаки значительной легочной гипертензии, максимальное $P_{ла} = 47$ мм рт.ст. В посевах крови в большинстве случаев выявлен *Staphylococcus aureus* (32%).

Явления сердечной недостаточности определялись у 21 (84%) пациента: из них более половины с СН IIIА стадии.

Поражения легких часто наблюдалось при ИЭ наркоманов. Как правило, пневмонии при ИЭ наркоманов протекали тяжело, с выраженной дыхательной недостаточностью (ДН). Большинство пациентов (92%) при поступлении имели I-II степень дыхательной недостаточности, определяемую пульсоксиметром ($СаО_2$ в %), 8% имели III степень дыхательной недостаточности. Нередко в легких определялись рецидивирующие множественные очаги деструкции с незначительной перифокальной реакцией (септикоэмболическая пневмония) (рис. 1). Зачастую в клинической картине преобладали именно поражения легких, что, по мнению ряда авторов, служит причиной диагностических ошибок [4]. Первоначальный диагноз пневмонии был у 16 (64%) пациентов ИЭ. Данный факт можно объяснить скудной кардиальной симптоматикой даже при большом размере вегетации и тяжелой трикуспидальной регургитации [3, 5].

У большинства больных наблюдались та или иная патология внутренних органов. Поражение печени выявлено у 11 пациентов, которое чаще характеризовалось повышением уровня аминотрансфераз у 50% и гепатомегалией (44%) по данным УЗИ. При-

знаки асцита наблюдались у 2 больных (8%), хронического панкреатита — у 36% больных.

Патология почек по данным УЗИ, а также анализ крови и мочевого осадка наблюдалась у 7 пациентов: признаки токсической почки — у 4 больных (16%), острая почечная недостаточность — у 1 пациента (4%), пиелонефрит с лейкоцитурией — у 2 пациентов (8%). Максимальный уровень креатинина у исследуемых пациентов составил 158 мкмоль/л. У 11 пациентов (44%) выявлена железодефицитная анемия различной степени тяжести.

Для «солевых» наркоманов характерны различные неврологические изменения, которые встречались у 88% пациентов. Исследуемых пациентов часто беспокоила бессонница, рассеянность, слуховые галлюцинации, повышенная тревожность, речевые дефекты, нередко выявлялись бредовые и навязчивые идеи. Изменения кожи в виде рубцов и трофических язв наблюдались только при длительном инъекционном употреблении «солевых» наркотиков.

Орофарингеальный кандидоз и микоз пищевода встречался у 5 пациентов (20%). Системный кандидоз, подтвержденный положительным анализом крови (+++), с титром АТ — 1/80 — у 1 пациента.

За время госпитализации смерть наступила у 4 больных (16%). Причиной смертельных исходов явилась полиорганная недостаточность. При поражении левых отделов сердца отмечено развитие множественных септических инфарктов в почках, миокарде, головном мозге.

В качестве медикаментозной реабилитации у данной категории пациентов с целью лечения ИЭ использовали комбинацию цефалоспоринов I-III поколения

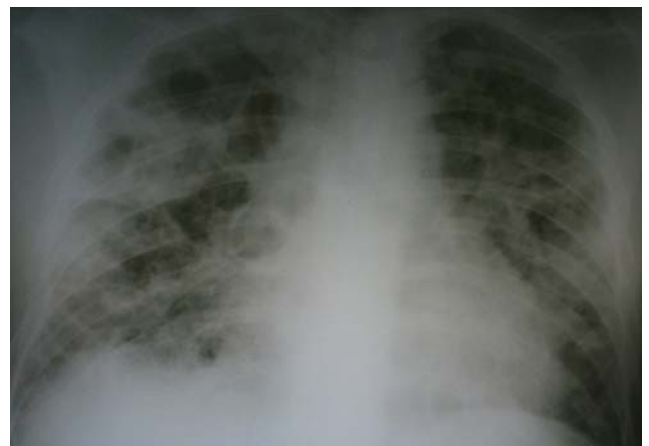


Рисунок 1. Рентгенограмма органов грудной клетки: септическая пневмония – множественные очаги деструкции с обеих сторон
Figure 1. X-ray of the chest: septic pneumonia – multiple centres of destruction on both sides

с аминогликозидами. При подозрении на MRSA инфекцию (метициллин-резистентный стафилококк), применялся ванкомицин. Суточную дозу препаратов корректировали с учетом недостаточности функции почек и печени. По показаниям проводилось симптоматическое лечение: дезинтоксикационная терапия, назначение гепатопротекторов, нестероидных противовоспалительных средств, ферментов, препаратов железа, мочегонных, иАПФ и антиагрегантов, противогрибковых препаратов.

У всех 16 пациентов с пневмонией использовали физиотерапевтическую терапию: ингаляции лазолвана через небулайзер для улучшения отхождения мокроты. При наличии синдрома бронхоспазма добавляли и ингаляции беродуала через небулайзер. Отмечен положительный эффект у больных с поражением легких при назначении физических методов реабилитации.

Для определения дальнейшей тактики лечения все больные с инфекционным эндокардитом были проконсультированы кардиохирургом. Серьезной проблемой лечения инфекционного эндокардита наркоманов является, с одной стороны, высокая стоимость лечения, с другой — необходимость протезирования клапанов. По мнению ряда авторов, неблагоприятный прогноз сохраняется даже при проведении оперативного лечения [4]. Смертность данной категории пациентов через год после оперативного лечения составляет 55%, через 3 года — 89%, поскольку при продолжении приема наркотиков (и даже при прекращении) возникает новая проблема — инфекционный эндокардит протезированных клапанов.

У 84% пациентов лечение ИЭ можно считать эффективным. У ряда больных уже в конце 1 недели лечения наблюдалось клиническое улучшение, однако у большинства пациентов улучшение наступало значительно медленнее. Сроки нахождения пациента в стационаре составили в среднем 28 к/дней.

Выводы

Таким образом, для ИЭ инъекционных «солевых» наркоманов характерны следующие особенности: острое течение заболевания; выраженные общие проявления — лихорадка, кашель, тахикардия, боли в грудной клетке, одышка, отеки ног, атипичность клинической картины (скудная кардиальная симптоматика), вовлечение сердечных клапанов (бактериальные вегетации, регургитация), поражения легких в результате эмболии легочной артерии, раннее развитие полиорганной недостаточности, высокая смертность. Приведенные данные, в целом, не отличаются от аналогичной ситуации у инъекционных наркоманов, использующих другие наркотики. Однако «солевые» наркоманы несомненно характеризуются

более частым развитием ИЭ, что, по-видимому, связано с влиянием катинонов на систему иммунитета и присоединением яркой и разнообразной неврологической симптоматики.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы / References:

1. Гуревич М.А. Некоторые особенности инфекционного эндокардита инъекционных наркоманов. Рос. кардиол. журн. 2009; 6: 87–92.
Gurevich M.A. Some of the features of infective endocarditis intravenous drug users. Russian journal of cardiology. 2009; 6: 87–92 [in Russian].
2. Гусманов Д.С. Инфекционный эндокардит у инъекционных наркоманов. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2013; 14(1): 18–25.
Gusmanov D.S. Infectious endocarditis in intravenous drug users. Bulletin NCCSX name A.N. Bakuleva RAMS. 2013; 14(1): 18–25 [in Russian].
3. Маслов С.В., Лобанов М.Ю., Ковалев Ю.Р. Эхо-кардиография — возможность прогнозирования течения инфекционного эндокардита и долговременной выживаемости при нем. Тер. архив. 2004; 12: 44–48.
Maslov S.V., Lobanov M.U., Kovalev U.R. ECHOCG — the possibility of predicting the course of infectious endocarditis and long-term survival with him. Therapeutic archive. 2004; 12: 44–48 [in Russian].
4. Соболева М.К., Веселова Е.А., Соболева М.Е. и др. Инфекционный эндокардит у детей и подростков — инъекционных наркоманов. Педиатрия. 2003; 6: 1–9.
Soboleva M.K., Veselova E.A., Soboleva M.E. Infective endocarditis in children and adolescents — injecting drug users. Pediatrics. 2003; 6: 1–9.
5. Филипенко П.С., Драгоман Е.А. Инфекционный эндокардит у инъекционных наркоманов. Часть 1. Особенности этиологии, патогенеза и течения. Клин. мед. 2010; 1: 9–14.
Filipenko P.S., Dragoman E.A. Infectious endocarditis in intravenous drug users. Part 1. Peculiarities of etiology, pathogenesis and course. Clinical medicine. 2010; 1: 9–14 [in Russian].
6. Филипенко П.С., Драгоман Е.А. Особенности поражения легких и сердца на фоне парентеральной наркомании. Вопр. наркол. 2008; 5: 38–47.
Filipenko P.S., Dragoman E.A. Characteristics of lesions in lung and heart on the background of parenteral drug abuse. Issues addiction. 2008; 5: 38–47 [in Russian].
7. Mathew J., Addai T., Anand A. et al. Clinical features, site of involvement, bacteriologic findings and outcome of infection endocarditis intravenous drug users. Heart J. 2008; 155: 1641–1648.
8. Tazevell B., Ross F., Nayab Ali et al. Infective endocarditis in heroin addicts. Am. J. Cardiol. 2007; 55: 444–451.

А

Статья получена/Article received 08.09.2016 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
18.05.2017 г.

А.П. Фёдорова*¹, О.В. Серебрякова¹, Д.М. Серкин¹,
Н.Н. Страмбовская², Б.С. Пушкарёв²

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия

¹— кафедра госпитальной терапии и эндокринологии

²— лаборатория молекулярной генетики НИИ Молекулярной медицины

АССОЦИАЦИИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ GLN192ARG PON1 И С3238G APOC3 У ЖЕНЩИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И ГИПОТИРЕОЗА

A.P. Fyodorova*¹, O.V. Serebryakova¹, D.M. Serkin¹,
N.N. Strambovskaia², B.S. Pushkarev²

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

¹— Department of Hospital Therapy and Endocrinology

²— Laboratory of Molecular Genetics

ASSOCIATION OF POLYMORPHISMS GLN192ARG PON1 AND S3238G APOC3 IN WOMEN WITH CORONARY HEART DISEASE AND DIABETES MELLITUS TYPE 2 AND HYPOTHYROIDISM

Резюме

Цель исследования: определить частоты аллелей и генотипов полиморфизма генов PON1 — Gln192ArgA>G и ApoC3 — 3238C>G у женщин с ишемической болезнью сердца (ИБС) на фоне сахарного диабета 2 типа (СД 2) и гипотиреоза, определить отношение шансов (ОШ) и относительный риск (ОР) развития ИБС в зависимости от генетических особенностей у данной категории пациенток. **Материал и методы:** исследовано 108 пациенток со стабильной стенокардией II-III функционального класса, из которых 35 имели сочетание СД 2 типа и гипотиреоза — 1 группа сравнения, 36 женщин были с СД 2 типа — 2 группа сравнения, 37 женщин с гипотиреозом — 3 группа сравнения. Группу контроля составили 42 пациентки со стабильной стенокардией II-III функционального класса без патологии углеводного обмена и с нормальной функцией щитовидной железы. Дополнительно для исключения влияния фактора гипотиреоза была создана 4 группа сравнения (1+2 группа), для исключения влияния фактора СД — 5 группа сравнения (1+3 группа). Определяли полиморфизмы PON1 — Gln192ArgA>G и ApoC3 — 3238C>G методом полимеразноцепной реакции. **Результаты:** у женщин с ИБС в сочетании с СД 2 типа чаще встречается носительство гомозиготного AA генотипа полиморфизма Gln192ArgPON1 ($p=0,03$ для 2 группы, $p=0,04$ для 4 группы соответственно), ОШ при этом составило 9,8 (95% ДИ, 1,15–84,8) для 2 группы и 7,5 (95% ДИ, 0,9–60,4) для 4 группы соответственно. ОР ИБС составил 2,11 (95% ДИ, 1,4–3,0) и 1,54 (95% ДИ, 1,2–1,95) для 2 и 4 группы соответственно. У пациенток с ИБС в сочетании с СД2 типа выявлено более частое носительство аллеля С ($p=0,02$) и генотипа CG полиморфизма С3238G APOC3 ($p=0,01$). ОШ для 2 группы составило 2,8 (95% ДИ, 1,0–7,8), для 4 группы — 2,7 (95% ДИ, 1,18–6,4). ОР ИБС для пациенток 4 группы составил 1,5 (95% ДИ, 1,0–2,3).

*Контакты/Contacts. E-mail: al.fyodorova@gmail.com

Заключение: выявлены ассоциации генотипов полиморфизмов Gln192Arg PON1 и С3238G АРОС3 у женщин с ИБС на фоне с СД 2 типа. Наличие гомозиготного генотипа PON1-АА увеличивает риск развития ИБС у женщин с СД 2 типа в 1,5-2 раза, носительство гетерозиготного генотипа АроС3-СG увеличивает риск развития ИБС в 1,5 раза. Ассоциации представленных полиморфизмов с гипотиреозом на фоне ИБС выявлено не было.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 тип, гипотиреоз, Gln192Arg PON1, С3238G ApoC

Для цитирования: Фёдорова А.П., Серебрякова О.В., Серкин Д.М., Страмбовская Н.Н., Пушкарёв Б.С. АССОЦИАЦИИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ GLN192ARG PON1 И С3238G АРОС3 У ЖЕНЩИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И ГИПОТИРЕОЗА. Архив внутренней медицины. 2017; 7(4): 271 - 277. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-271-277

Abstract

Objective: to determine the frequency of alleles and genotypes of gene polymorphism PON1 — Gln192Arg A> G and ApoC3 — 3238C> G in women with coronary heart disease (CHD) and diabetes mellitus type 2 (DM 2) and hypothyroidism, to determine the odds ratio (OR) and relative risk (RR) of CHD depending on the genetic characteristics in this group of patients. **Material and Methods:** the studied 108 patients with stable angina II-III functional class, 35 of which have a combination of type 2 diabetes and hypothyroidism — 1 comparison group, 36 women were with type 2 diabetes — 2 comparison group, 37 women with hypothyroidism — Group 3 comparison. The control group included 42 patients with stable angina II-III functional class without pathology of carbohydrate metabolism and the normal function of the thyroid gland. In addition, to eliminate the influence of hypothyroidism factor 4 comparison group was created (1 + 2 group), to avoid the influence of diabetes factor — 5 comparison group (1 + 3 group). Determined PON1 polymorphisms — Gln192Arg A> G and ApoC3 — 3238C> G by polymerase chain reaction. **Results:** in women with coronary heart disease combined with type 2 diabetes is more common homozygous carriers of AA genotype polymorphism Gln192Arg PON1 ($p = 0.03$ for group 2, $P = 0.04$ for the 4 groups, respectively), while OR was 9.8 (95% CI, 1,15-84,8) 2 group and 7.5 (95% CI, 0,9-60,4) for group 4, respectively. OR CHD was 2.11 (95% CI, 1,4-3,0) and 1.54 (95% CI, 1,2-1,95) 2 and group 4, respectively. In patients with coronary artery disease combined with type 2 diabetes showed more frequent carriers of the allele C ($p = 0.02$) and CG genotype polymorphism S3238G АРОС3 ($p = 0.01$). OR 2 groups was 2.8 (95% CI, 1,0-7,8) for 4 groups — 2.7 (95% CI, 1,18-6,4). OR for CHD patients 4 groups was 1.5 (95% CI, 1,0-2,3). **Conclusion:** the association of genotype polymorphisms Gln192Arg PON1 and S3238G АРОС3 in women with coronary heart disease in the background with type 2 diabetes. The presence of the homozygous genotype PON1-AA increases the risk of coronary heart disease in women with type 2 diabetes by 1.5-2 times, carriage heterozygous genotype ApoC3-CG increases the risk of coronary heart disease 1.5 times. Association of polymorphisms with hypothyroidism submitted against the background of coronary heart disease has been identified.

Key words: coronary heart disease, type 2 diabetes mellitus, hypothyroidism, Gln192Arg PON1, S3238G ApoC

For citation: Fyodorova A.P., Serebryakova O.V., Serkin D.M., Strambovskaya N.N., Pushkarev B.S. ASSOCIATION OF POLYMORPHISMS GLN192ARG PON1 AND S3238G АРОС3 IN WOMEN WITH CORONARY HEART DISEASE AND DIABETES MELLITUS TYPE 2 AND HYPOTHYROIDISM. Archive of internal medicine. 2017; 7(4): 271 - 277. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-271-277

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-271-277

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОР — относительный риск, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, ХАИТ — хронический аутоиммунный тиреоидит

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является в настоящее время наиболее распространенным заболеванием во всем мире, в структуре общей смертности на её долю приходится более 50% [13]. Общеизвестно, что сахарный диабет (СД) — независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Одной из важнейших причин высокой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с СД является ускоренное развитие атеросклеротического процесса [17, 20].

Гипотиреоз является одним из распространенных заболеваний эндокринной системы, чаще встречается среди женщин старшей возрастной группы, достигая распространенности 4–21% и в большинстве случаев является исходом аутоиммунного тиреоидита [12, 14]. У подавляющего числа пациентов с гипотиреозом происходят проатерогенные изменения липидного обмена [2, 12, 15, 22].

В литературе имеются сведения об ассоциации различных полиморфизмов генов с атеросклерозом, ишемической болезнью сердца, хронической ишемией головного мозга, сахарным диабетом [1, 6, 7, 16, 18]. Однако неоднозначность результатов работ проведенных в различных популяциях свидетельствует об этнической дифференциации распределения частот аллелей и генотипов [9]. Представляет интерес изучение полиморфизмов генов липидного обмена PON1 и АРОС, как маркеров атерогенной патологии [6, 8, 9].

Цель исследования: определить частоты аллелей и генотипов полиморфизма генов PON1 — Gln192Arg A>G и ApoC3 — 3238 C>G у женщин с ИБС на фоне СД 2 типа и гипотиреоза, определить отношение шансов (ОШ) и относительный риск (ОР) развития ИБС в зависимости от генетических особенностей у данной категории пациенток.

Материал и методы

В исследование было включено 108 пациенток со стабильной стенокардией II-III функционального класса, из которых 35 имели сочетание СД 2 типа и гипотиреоза — 1 группа сравнения, 36 женщин были с СД 2 типа — 2 группа сравнения, 37 женщин с гипотиреозом — 3 группа сравнения. У всех женщин гипотиреоз явился следствием хронического аутоиммунного тиреоидита (ХАИТ). Факт гипотиреоза устанавливался по общепринятым критериям [4]. Группу контроля составили 42 пациентки со стабильной стенокардией II-III функционального класса без патологии углеводного обмена и с нормальной функцией щитовидной железы. В исследование включались пациенты с наличием в анамнезе ангинозных загрудинных болей, соответствующих II-III классам стенокардии по критериям Канадского сердечно-сосудистого общества. При необходимости для верификации диагноза ИБС проводились нагрузочные пробы и/или коронароангиография. Клиническая характеристика изученных групп представлена в таблице 1.

Молекулярно-генетическое исследование проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (PCR-Rt) на геномной ДНК лейкоцитов периферической крови. Для определения соответствия генотипов ожидаемым значениям применяли закон Харди-Вайнберга, для сравнения распределений частот аллелей и генотипов в группах использовали критерий χ^2 , при ожидаемой частоте менее 10 — критерий χ^2 с поправкой Йетеса. Об ассоциации аллелей или генотипов с предрасположенностью к заболеванию судили по величине ОШ и ОР с указанием 95%-го доверительного интервала. Значения уровня $p < 0,05$ рассматривались как статистически значимые. Статистическая обработка данных проводилась в программе SPSS Statistics 21.0.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО ЧГМА, протокол № 44 от 09.11.2012 г.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного генетического исследования выявлено, что частоты генотипов и аллелей во всех группах не отклонялись от равновесия Харди-Вайнберга.

В таблице 2 представлены результаты анализа распределения частот генотипов и аллелей изучаемого полиморфизма PON1-Gln192Arg A>G в исследованных группах.

Распространенность генотипов PON1 — Gln192Arg A>G в группе контроля составила: гомозигота AA — 2%, гомозигота GG — 43%, гетерозигота GA — 55%. В 1-ой группе сравнения гомозигота AA составила 12%, гомозигота GG — 51%, гетерозигота GA — 37%. В 2-ой группе сравнения гомозигота AA составила 20%, гомозигота GG — 44%, гетерозигота GA — 36%. В 3-ей группе сравнения встречаемость гомозиготы GG была 60%, гетерозиготы GA 40%, гомозигота AA не встречалась вообще.

Частота аллеля А в контрольной группе составила 30%, аллеля G — 70%. Частота аллеля А в 1-ой группе сравнения составила 30%, аллеля G — 70%, во 2-ой группе сравнения аллеля А — 37%, аллеля G — 63%. В 3-ей группе аллель А составила 21%, аллель G — 79%.

Для исключения влияния фактора гипотиреоза дополнительно была создана 4 группа сравнения (1+2 группа) — средний возраст составил 63 [60; 70] лет, продолжительность СД 2 типа — 8 [5,4; 7,7] лет, уровень HbA1c — 6,4 [5,4; 7,5] %; для исключения влияния фактора СД создана 5 группа сравнения (1+3 группа) — средний возраст 58 [52; 72] лет, длительность ХАИТ — 7 [3; 15] лет, уровень ТТГ — 6,2 [5,6; 16,7] мкМЕ/мл, уровень Т4 свободного — 14 [7,8; 17,5] пмоль/л.

Данные распределения частот генотипов и аллелей PON1 — Gln192Arg A>G в дополнительных группах сравнения представлены в таблице 3.

Таблица 1. Клиническая характеристика изученных групп
Table 1. Clinical characteristics of groups

	группа контроля / control group (n=42)	1 группа / 1 group (n=35)	2 группа / 2 group (n=36)	3 группа / 3 group (n=37)
Возраст, лет / Age, years	71 [62;74]	64 [59;70]	62 [55;66]	71 [61;74]
Длительность СД2 типа, лет / The duration of type 2 diabetes type, age	–	7 [2;14]	6 [5;15]	–
HbA1c, %	4,8 [4,5;5,2]	6,2 [5,3;7,5]	7 [5,5;7,8]	5,1 [4,4;5,6]
Длительность ХАИТ, лет / The duration thyroiditis, years	–	12 [9;15]	–	10 [7;13]
ТТГ, мкМЕ/мл / TSH	1,8 [0,7;3,2]	7,3 [5,9;15,2]	2,1 [0,35;3,0]	6,6 [5,5;8,6]
Т4 свободный, пмоль/л / T4 free	17 [12;20]	14,9 [10,9;7,9]	16 [13;19]	12,4 [4,16;14]

В 4-ой группе гомозигота AA составила 15%, гомозигота GG — 48%, гетерозигота GA — 37%. В 5-ой группе сравнения гомозигота AA составила 6%, гомозигота GG — 55%, гетерозигота GA — 39%. Частота аллеля А в 4-ой группе составила 34%, аллеля G — 66%, в 5-ой группе — аллель А составила 25%, аллель G — 75%.

Выявлено, что у женщин с ИБС в сочетании с СД 2 типа чаще встречается носительство гомозигот-

ного AA генотипа полиморфизма Gln192ArgPON1 ($\chi^2=6,97$; $\rho=0,03$ для 2 группы, $\chi^2=6,42$; $\rho=0,04$ для 4 группы соответственно). ОИШ при этом составило 9,8 (95% ДИ, 1,15–84,8) для 2 группы и 7,5 (95% ДИ, 0,9–60,4) для 4 группы соответственно. ОР ИБС составил 2,11(95% ДИ, 1,4–3,0) и 1,54 (95% ДИ, 1,2–1,95) для 2 и 4 группы соответственно. При анализе частот генотипов в других группах сравнения разницы по отношению к контролю выявлено не было (таблица 2 и 3).

Таблица 2. Распространенность генотипов и аллелей полиморфизма PON1 – Gln192ArgA>G в исследуемых и контрольной группах

Table 2. The prevalence of genotype and allele polymorphism PON1 – Gln192Arg A> G in the test and control groups

	Частота генотипов и аллелей / The frequency of genotypes and alleles				χ^2 ; ρ			ОИШ (ДИ: 95%) / OR (CI: 95%)			ОР (ДИ: 95%) / RR (CI: 95%)		
	группа кон-троля / control group (n=42)	1 группа / 1 group (n=35)	2 группа / 2 group (n=36)	3 группа / 3 group (n=37)	Для 1 группы / for group 1	Для 2 группы / for group 2	Для 3 группы / for group 3	Для 1 группы / for group 1	Для 2 группы / for group 2	Для 3 группы / for group 3	Для 1 группы / for group 1	Для 2 группы / for group 2	Для 3 группы / for group 3
AA	1 (2%)	4 (12%)	7 (20%)	0				5,29 (0,5-49,7)	9,8 (1,15-84,8)	-	1,8 (0,1-49,7)	2,11 (1,4-3,0)	-
GA	23 (55%)	13 (37%)	13 (36%)	15 (40%)	3,97; 0,13	6,97; 0,03	2,77 0,2	0,48 (0,19-1,22)	0,42 (0,17-1,05)	0,56 (0,23-1,37)	0,67 (0,4-1,13)	0,62 (0,37-1,04)	0,73 (0,45-1,19)
GG	18 (43%)	18 (51%)	16 (44%)	22 (60%)				1,4 (0,57-3,47)	0,95 (0,79-2,37)	1,95 (0,79-4,79)	1,2 (0,74-1,96)	0,98 (0,6-1,59)	1,4 (0,8-2,3)
Аллель А / allele A	25 (30%)	21 (30%)	27 (37%)	15 (21%)	0,01	1,04	1,87	1,0 (0,5-1,4)	1,4 (0,7-2,7)	0,6 (0,2-1,25)	1,0 (0,6-1,4)	1,2 (0,8-1,6)	0,7 (0,4-1,16)
Аллель G / allele G	59 (70%)	49 (70%)	45 (63%)	59 (79%)	0,9	0,3	1,17	0,9 (0,4-1,9)	0,7 (0,3-1,3)	1,66 (0,79-3,4)	0,9 (0,6-1,4)	0,8 (0,5-1,14)	1,3 (0,8-2,0)

Примечание: n — количество обследованных, ОР — относительный риск, ОИШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, χ^2 — хи-квадрат, ρ — уровень значимости различий между группами, по сравнению с контрольной. Сравнение частот генотипов и аллелей в контрольной группе и группах сравнения, разница между группами сравнения не определялась. Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

Таблица 3. Распространенность генотипов и аллелей полиморфизма PON1 – Gln192Arg A>G в дополнительных исследуемых и контрольной группах

Table 3. The prevalence of genotype and allele polymorphism PON1 – Gln192Arg A> G for additional study and control groups

	Частота генотипов и аллелей / The frequency of genotypes and alleles			χ^2 ; ρ		ОИШ (ДИ: 95%) / OR (CI: 95%)		ОР (ДИ: 95%) / RR (CI: 95%)	
	группа кон-троля / control group (n=42)	4 группа / 4 group (n=74)	5 группа / 5 group (n=72)	Для 4 группы / for group 4	Для 5 группы / for group 5	Для 4 группы / for group 4	Для 5 группы / for group 5	Для 4 группы / for group 4	Для 5 группы / for group 5
AA	1 (2%)	11 (15%)	4 (6%)			7,51 (0,9-60,4)	2,41 (0,2-1,13)	1,54 (1,2-1,95)	1,28 (0,8-2,0)
GA	23 (55%)	26 (37%)	28 (39%)	6,42; 0,04	2,94; 0,2	0,5 (0,2-1,13)	0,42 (0,17-1,05)	0,75 (0,5-1,0)	0,7 (0,5-1,0)
GG	18 (43%)	34 (48%)	40 (55%)			1,6 (0,7-3,5)	0,95 (0,79-2,37)	1,0 (0,8-1,4)	1,2 (0,9-1,6)
Аллель А / allele A	25 (30%)	48 (34%)	36 (25%)	0,39	0,94	1,2 (0,6-2,0)	0,7 (0,4-1,2)	1,0 (0,8-1,3)	0,8 (0,6-1,15)
Аллель G / allele G	59 (70%)	94 (66%)	108 (75%)	0,5	0,3	0,8 (0,4-1,4)	1,2 (0,7-2,4)	0,9 (0,7-1,15)	1,1 (0,8-1,5)

Примечание: n — количество обследованных, ОР — относительный риск, ОИШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, χ^2 — хи-квадрат, ρ — уровень значимости различий между группами, по сравнению с контрольной. Сравнение частот генотипов и аллелей в контрольной группе и группах сравнения, разница между группами сравнения не определялась. Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

Распределение генотипов полиморфизма ApoC3 — 3238C>G в группе контроля было представлено следующим образом: гомозигота CC — 60%, гетерозигота CG — 40%. В 1-ой группе сравнения — гомозигота CC составила 80%, гетерозигота CG — 20%. Во 2-ой группе сравнения частота CC составила 81%, CG — 19%. В 3-ей группе сравнения встречаемость генотипа CC — 73%, CG — 27%.

Частота аллеля С полиморфизма ApoC3 в контрольной группе составила 80%, аллеля G — 20%. Встречаемость аллеля С в 1-ой и во 2-ой группах сравнения составила по 90%, аллеля G по 10%. В 3-ей

группе аллель С составила 86%, аллель G — 14%. Гомозиготный генотип GG не встречался ни в одной из исследуемых групп, что, вероятно, связано с небольшим объемом выборки. Данные представлены в таблице 4.

В дополнительных 4 и 5 группах сравнения распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма ApoC3 — 3238C>G составило: в 4-ой группе гомозигота CC—80% случаев, гетерозигота CG—20%; в 5-ой группе гомозигота CC — 76%, гетерозигота CG —24%; аллель С в 4-ой группе встречалась в 90% случаев, аллель G—в 10%, в 5-ой группе аллель С —

Таблица 4. Распространенность генотипов и аллелей полиморфизма ApoC3 – 3238C>G в исследуемых и контрольной группах

Table 4. The prevalence of genotype and allele polymorphism ApoC3 – 3238C> G in the test and control groups

	Частота генотипов и аллелей / The frequency of genotypes and alleles				χ ² ; p			ОШ (ДИ: 95%) / OR (CI: 95%)			ОР (ДИ: 95%) / RR (CI: 95%)		
	группа кон-троля / control group (n=42)	1 группа / 1 group (n=35)	2 группа / 2 group (n=36)	3 группа / 3 group (n=37)	для 1 группы / for group 1	для 2 группы / for group 2	для 3 группы / for group 3	для 1 группы / for group 1	для 2 группы / for group 2	для 3 группы / for group 3	для 1 группы / for group 1	для 2 группы / for group 2	для 3 группы / for group 3
CC	25 (60%)	28 (80%)	29 (81%)	27 (73%)	3,74;	4,025;	1,58	2,7 (0,96-7,6)	2,8 (1,0-7,8)	1,8 (0,7-4,7)	1,8 (0,9-3,5)	1,8 (0,94-3,6)	1,4 (0,8—2,4)
CG	17 (40%)	7 (20%)	7 (19%)	10 (27%)	0,053	0,04	0,2	0,36 (0,1-1,0)	0,35 (0,12-0,9)	0,54 (0,2-1,06)	0,55 (0,2-1,08)	0,54 (0,2-1,02)	0,71 (0,4-1,2)
Аллель С / allele C	67 (80%)	65 (90%)	65 (90%)	64 (86%)	3,04	3,29	1,25	2,28 (0,8-5,8)	2,35 (0,9-6,0)	1,6 (0,6-3,8)	1,6 (0,8-3,17)	1,6 (0,8-3,2)	1,3 (0,7-2,2)
Аллель G / allele G	17 (20%)	7 (10%)	7 (10%)	10 (14%)	0,08	0,7	0,26	0,4 (0,1-1,4)	0,4 (0,16-1,09)	0,6 (0,2-1,4)	0,6 (0,3-1,15)	0,59 (0,3-1,15)	1,13 (0,9-1,3)

Примечание: n — количество обследованных, ОР — относительный риск, ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, χ² — хи-квадрат, p — уровень значимости различий между группами, по сравнению с контрольной. Сравнение частот генотипов и аллелей в контрольной группе и группах сравнения, разница между группами сравнения не определялась. Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

Таблица 5. Распространенность генотипов и аллелей полиморфизма ApoC3 – 3238C>G в дополнительных исследуемых и контрольной группах

Table 5. The prevalence of genotype and allele polymorphism ApoC3 – 3238C> G for additional study and control groups

	Частота генотипов и аллелей / The frequency of genotypes and alleles			χ ² ; p		ОШ (ДИ: 95%) / OR (CI: 95%)		ОР (ДИ: 95%) / RR (CI: 95%)	
	группа кон-троля / control group (n=42)	4 группа / 4 group (n=71)	5 группа / 5 group (n=72)	для 4 группы / for group 4	для 5 группы / for group 5	для 4 группы / for group 4	для 5 группы / for group 5	для 4 группы / for group 4	для 5 группы / for group 5
CC	25 (60%)	57 (80%)	55 (76%)	5,7;	3,6;	2,7 (1,18-6,4)	2,2 (0,9-5,0)	1,5 (1,0-2,3)	1,3 (0,9-1,9)
CG	17 (40%)	14 (20%)	17 (24%)	0,01	0,05	0,3 (0,15-0,8)	0,45 (0,2-1,0)	0,6 (0,4-0,98)	0,7 (0,5-1,0)
Аллель С / allele c	67 (80%)	128 (90%)	127 (88%)	4,8;	2,97	2,3 (1,0-4,9)	1,89 (0,9-3,9)	1,4 (0,9-2,1)	1,3 (0,9-1,8)
Аллель G / allele G	17 (20%)	14 (10%)	17 (12%)	0,02	0,8	0,4 (0,2-0,9)	0,5 (0,2-1,1)	0,6 (0,4-1,0)	1,3 (0,9-1,8)

Примечание: n — количество обследованных, ОР — относительный риск, ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, χ² — хи-квадрат, p — уровень значимости различий между группами, по сравнению с контрольной. Сравнение частот генотипов и аллелей в контрольной группе и дополнительных группах сравнения, разница между группами сравнения не определялась. Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

в 88% случаев, аллель G – в 12%. Данные представлены в таблице 5.

У пациенток 4 группы выявлено более частое носительство аллеля C ($\chi^2=4,8$; $p=0,02$). Также выявлено статистически значимое увеличение гетерозиготного генотипа ApoC3 – CG в группах пациенток с СД 2 типа в сочетании с ИБС по сравнению с контрольной группой ($\chi^2=4,025$; $p=0,04$ для 2 группы и $\chi^2=5,7$; $p=0,01$ для 4 группы соответственно). ОШ при этом для 2 группы составило 2,8 (95% ДИ, 1,0–7,8), для 4 группы – 2,7 (95% ДИ, 1,18–6,4). ОР ИБС для пациенток 4 группы составил 1,5 (95% ДИ, 1,0–2,3). В группе женщин имеющих сочетание СД 2 типа и гипотиреоза выявлена тенденция к увеличению частоты генотипа ApoC – CG ($p=0,053$). Данные представлены в таблицах 4 и 5.

Ген PON1, кодирует фермент параоксоназу 1, проявляющую активность в отношении широкого спектра субстратов, но первичным субстратом для нее в норме являются окисленные липиды. [3, 9, 10, 11]. Мутация в кодоне 192 приводит к аминокислотной замене глутатиона на аргинин – 192Gln/Arg SNP в Region Ex6+ 78A > G, модулируя, таким образом каталитическую активность параоксоназы [3, 9]. В ряде работ было показано наличие ассоциаций Gln192Arg полиморфизма PON1 с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний в различных популяциях, кроме того указывается, что Arg192 также может служить маркером повышенного риска развития ИБС у больных инсулиннезависимым СД [9, 21, 23]. Однако, в работах S.R. Srinivasani соавт. (2004), было показано, что женщины – носители аллеля Arg192 имели меньшие параметры толщины комплекса-интима медиа сонной артерии [24]. В нашем исследовании частоты аллелей не различались у женщин в группе контроля и в группах сравнения. Анализ распределения частот генотипов показал, что в группе пациенток с ИБС протекающей на фоне СД 2 типа отмечается более частое носительство гомозиготного PON1-AA генотипа по сравнению с группой женщин с изолированной ИБС. При этом было выявлено увеличение вероятности ИБС при носительстве данного генотипа в 1,5-2,1 раза.

Известно, что ген APOC3 кодирует аполипопротеин С3, который является одним из основных компонентов богатых триглицеридами липопротеинов (хиломикроны и липопротеины очень низкой плотности) и входит в состав липопротеинов высокой плотности [8, 11]. Ассоциации полиморфизма ApoC33238C>G с увеличением содержания триглицеридов, липопротеинов низкой плотности и аполипопротеина В, а также со снижением уровня ЛПВП показаны во многих исследованиях [8, 19]. Однако взаимосвязь данного полиморфизма с атеросклерозом была отмечена не во всех работах. В результате нашего исследования выявлено, что у жен-

щин с ИБС на фоне СД 2 типа имеется более частое носительство аллеля С и гетерозиготного генотипа CG полиморфизма ApoC33238C>G, при этом риск ИБС в данной группе пациенток увеличивается в 1,5 раза (таблицы 4 и 5).

Выводы

1. Выявлены ассоциации генотипов полиморфизмов Gln192Arg PON1 и C3238G APOC3 у женщин с ИБС на фоне СД 2 типа.
2. Наличие гомозиготного генотипа PON1-AA увеличивает риск развития ИБС у женщин с СД 2 типа в 1,5-2 раза, носительство гетерозиготного генотипа ApoC3-CG увеличивает риск развития ИБС в 1,5 раза.
3. Ассоциации представленных полиморфизмов с гипотиреозом на фоне ИБС выявлено не было.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Бондарь И.А. Шабельникова О.Ю. Генетические основы сахарного диабета 2 типа. Сахарный диабет. 2013; 4: 11-16. Bondar' I.A. Shabel'nikova O.Yu. Genetic basis of type 2 diabetes mellitus. Diabetes mellitus. 2013; 4:11-16. [In Russian].
2. Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А., Косарева О.В. и др. Гипотиреоз и сердечно-сосудистые заболевания. Фарматека. 2015; 17: 36–41. Verbovoi A.F., Sharonova L.A., Kosareva O.V. Hypothyroidism and cardiovascular diseases. Pharmatec. 2015; 17: 36-41 [In Russian].
3. Горшунская М.Ю., Караченцев Ю.И., Атраментова Л.А. и др. Полиморфизм Q192R гена PON-1 у больных с сахарным диабетом 2 типа. Цитология и генетика. 2011; 1: 48-51. Gorshunskaya M.Yu., Karachentsev Yu.I., Atramentova L.A. et al. Polymorphism of Q192R gene of PON-1 in patients with type 2 diabetes mellitus. Cytology and Genetics. 2011; 1: 48-51. [In Russian].
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология. Национальное руководство. М.:ГЭОТАР-Медиа. 2013; 1084 с. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A. Endocrinology. National leadership. Moscow:GEOTAR-Media. 2013; 1084 p. [In Russian].
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2015; 18: 1-112. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. et al. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Diabetes mellitus. 2015; 18: 1-112. [In Russian].
6. Журавлев Ю.И., Назаренко Г.И., Рязанов В.В., Клейменова Е.Б. Новый метод анализа риска развития ишемической болезни сердца на основании геномных и компьютерных технологий. Кардиология. 2011; 2: 19-25. Zhuravlev Yu.I., Nazarenko G.I., Ryazanov V.V., Kleimenova E.B. A new method for analyzing the risk of developing coronary heart disease

- on the basis of genomic and computer technology. *Cardiology*. 2011; 2: 19-25. [In Russian].
7. Каражанова Л.К., Жукушева Ш.Т., Чиныбаева А.А. Молекулярно-генетические основы диагностики и лечения ишемической болезни сердца (обзор литературы). *Наука и здравоохранение*. 2014; 3: 4-11.
Karazhanova L.K., Zhukusheva Sh.T., Chinybaeva A.A. Molecular genetic basis for diagnosis and treatment of coronary heart disease (review of literature). *Science and health*. 2014; 3: 4-11. [In Russian].
 8. Каюмова Р.Д., Каюмова Л.Р., Воробьева Е.В. и др. Изучение вклада генов аполипопротеина С-3 (АРОС-3) и аполипопротеина А-1 (АРОА-1) в состояние липидного профиля сыворотки крови человека. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2011; 5(3): 245-247.
Kayumova R.D., Kayumova L.R., Vorob'eva E.V. et al. Study of the contribution of the apolipoprotein C-3 (APOC-3) and apolipoprotein A-1 (APOA-1) genes to the lipid profile of human blood serum. *Izvestiya of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2011; 5(3): 245-247. [In Russian].
 9. Колесникова Л.И., Т.А. Байрова Т.А., О.А. Первушина О.А. Гены ферментов антиоксидантной защиты. *Вестник РАМН*. 2013; 12: 83-88.
Kolesnikova L.I., T.A. Bairova T.A., O.A. Pervushina O.A. Genes of antioxidant defense enzymes. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013; 12: 83-88. [In Russian].
 10. Курдюков И.Д. Параоксоназа-1: генетические, биохимические и токсикологические аспекты. *Токсикологический вестник*. 2011; 1: 48-55.
Kurdyukov I.D. Paraoxonase-1: genetic, biochemical and toxicological aspects. *Toxicological Herald*. 2011; 1: 48-55. [In Russian].
 11. Мартынович Т.В. Клинико-диагностическое значение полиморфизма генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сочетанием хронической сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца: Дис. ... канд. мед. наук. 14.01.05. Саратов. 2015; 151 с.
Martynovich T.V. Clinico-diagnostic value of polymorphism of candidate genes of cardiovascular diseases in patients with a combination of chronic heart failure and ischemic heart disease: Dis. ... cand. Med.nauk. 14.01.05. Saratov. 2015; 151 p. [In Russian].
 12. Рымар О.Д., Максимов В.Н., Малышенко Ю.А. и др. Клинические и молекулярно-генетические аспекты липидного профиля у женщин с аутоиммунным тиреоидитом. *Клиническая и экспериментальная тиреологическая*. 2015; 11(4): 21-30.
Rymar O.D., Maksimov V.N., Malyschenko Yu.A. et al. Clinical and molecular-genetic aspects of the lipid profile in women with autoimmune thyroiditis. *Clinical and experimental thyroidology*. 2015; 11(4): 21-30. [In Russian].
 13. Пахомья Н.С., Урьяев О.М., Панфилов Ю.А. Генетические аспекты ишемической болезни сердца. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2015; 4: 126-132.
Pakhomya N.S., Uryas'ev O.M., Panfilov Yu.A. Genetic aspects of coronary heart disease. *Russian medical and biological bulletin named after academician I.P. Pavlova*. 2015; 4: 126-132. [In Russian].
 14. Серебрякова О.В. Патогенетические механизмы формирования кардиомиопатии при тиреотоксикозе и гипотиреозе: Дис. ... докт. мед. наук. 14.00.16. Чита. 2008; 333 с.
Serebryakova O.V. Pathogenetic mechanisms of formation of cardiomyopathy in thyrotoxicosis and hypothyroidism: Dis. ... Doct. Med.nauk: 14.00.16. Chita. 2008; 333 p. [In Russian].
 15. Серкина М.В., Серкин Д.М., Серебрякова О.В. и др. Дислипидемия у пациентов с гипотиреозом. *Материалы IV съезда терапевтов Забайкальского края*. Чита. 2016; 112 с.
Serkina M.V., Serkin D.M., Serebryakova O.V. et al. Dyslipidemia in patients with hypothyroidism. *Materials of IV congress of therapists of Transbaikalian region*. Chita. 2016; 112 p. [In Russian].
 16. Страмбовская Н.Н. Генетический полиморфизм белков некоторых адгезивных молекул и ростковых факторов у больных хронической ишемией головного мозга. *Забайкальский медицинский вестник*. 2014; 1: 39-47.
Strambovskaya N.N. Genetic polymorphism of proteins of some adhesive molecules and growth factors in patients with chronic cerebral ischemia. *Transbaikal medical bulletin*. 2014; 1: 39-47 [In Russian].
 17. Фёдорова А.П., Серебрякова О.В., Серкин Д.М. и др. Нарушения ритма сердца у женщин с коморбидностью ишемической болезни сердца, сахарного диабета 2 типа и субклинического гипотиреоза. *Забайкальский медицинский вестник*. 2016; 1: 15-20.
Fyodorova A.P., Serebryakova O.V., Serkin D.M. et al. Heart rhythm disturbances in women with comorbidity of ischemic heart disease, type 2 diabetes and subclinical hypothyroidism. *Transbaikal medical bulletin*. 2016; 1: 15-20. [In Russian].
 18. Фёдорова А.П., Серебрякова О.В., Серкин Д.М. и др. Полиморфизм GLN192ARG гена PON1 у женщин с ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета 2 типа и гипотиреоза. *Материалы III съезда терапевтов Забайкальского края*. Чита. 2014. 144 с.
Fyodorova A.P., Serebryakova O.V., Serkin D.M. et al. Polymorphism of the GLN192ARG gene of PON1 in women with coronary heart disease on the background of type 2 diabetes and hypothyroidism. *Materials of the III Congress of therapists of the Transbaikalian Territory*. Chita. 2014. 144 p. [In Russian].
 19. Юдочкин А.В. Клинико-генетическая диагностика и диетотерапия метаболического синдрома у женщин репродуктивного возраста: дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2013. 109 с.
Yudochkin A.V. Clinical and genetic diagnosis and diet therapy of metabolic syndrome in women of reproductive age: dis. ... cand. Med. Sciences. Moscow, 2013. 109 p. [In Russian].
 20. de Ferranti p.D. Type 1 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2014; 10: 2843-2863.
 21. Grdic M., Barisic K., Rumora L., et al. Genetic frequencies of Paraoxonase 1 gene polymorphisms in croatian population. *Croatia chemical acta*. 2008; 81 (1): 105-111.
 22. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev*. 2014; 94(2): 355-382.
 23. Pejic-Grubisa I., Buzadzic I., Jankovic-Orescanin B. Distribution of paraoxonase 1 coding region polymorphisms in Serbian population. *Genetika*. 2010; 42 (2): 235-247.
 24. Srinivasan p.R., Li p., Chen W., Tang R., et al. Q192R polymorphism of the paraoxonase 1 gene and its association with serum lipoprotein variables and carotid artery intima-media thickness in young adults from a biracial community. *The Bogalusa Heart Study. Atherosclerosis*. 2004; 177 (1): 167-174.

A

Статья получена/Article received 06.03.2017 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
17.05.2017 г.

О.А. Овсянникова*, Д.В. Карпеева, М.Д. Осипенко

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет», Астрахань, Россия

ВЛИЯНИЕ ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА МАЛАТА НА АБСОЛЮТНОЕ КОЛИЧЕСТВО ЭРИТРОБЛАСТИЧЕСКИХ ОСТРОВКОВ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ СЕРОСОДЕРЖАЩЕГО ГАЗА НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ПОСТНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗА

O.A. Ovsyannikova*, D.V. Karpeeva, M.D. Osipenko

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

THE INFLUENCE OF THE ETHYLMETHYLHYDROXYPYRINE MALATE ON THE ABSOLUTE QUANTITY OF ERYTHROCYTE ISLETS IN THE CONDITION OF SULFUR DIOXIDES IMPACT ON THE DIFFERENT STAGES OF ONTOGENY

Резюме

Антропогенное воздействие приводит не только к загрязнению компонентов окружающей среды, но и негативному влиянию на человеческий организм, особенно чувствительна к воздействиям производственных неблагоприятных факторов внешней среды кровь. Поэтому целью работы является изучение влияния этилметилгидроксипиридина малата на абсолютное количество эритробластических островков в условиях воздействия серосодержащих газов на разных этапах онтогенеза.

В работе в качестве материалов и методов использовано 90 белых беспородных крыс-самцов, с которых было сформировано 3 группы видов. Для эксперимента исследовались крысы разного возраста, которые по 5 особей в течение 30 дней находились в герметически закрытой заправочной камере такое же время и в тех же условиях, что и опытные, но без присутствия серосодержащего газа. В качестве токсического агента был применен промышленный природный серосодержащий газ Астраханского газоконденсатного месторождения. Согласно проведенным исследованиям, было выявлено, что использование этилметилгидроксипиридина малата на фоне интоксикации газообразными серосодержащими поллютантами приводит к относительной нормализации пролиферации и созревания эритроцитов на всех изучаемых этапах онтогенеза, что позволяет рассматривать этот препарат как эффективное средство нейтрализации негативных эффектов воздействия токсикантов. Также установлено, что на молодых животных оказывает положительное воздействие этилметилгидроксипиридина малат, а на старых животных не проявляется статистически значимого влияния. Поэтому представленные результаты свидетельствуют о возможности повышения резистентности организма к химическим компонентам газа с помощью антигипоксического и антиоксидантного действия этилметилгидроксипиридина малата.

Ключевые слова: эритропоэз, серосодержащий газ, этилметилгидроксипиридина малат, крысы, этапы онтогенеза

Для цитирования: Овсянникова О.А., Карпеева Д.В., Осипенко М.Д. ВЛИЯНИЕ ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА МАЛАТА НА АБСОЛЮТНОЕ КОЛИЧЕСТВО ЭРИТРОБЛАСТИЧЕСКИХ ОСТРОВКОВ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ СЕРОСОДЕРЖАЩЕГО ГАЗА НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ПОСТНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗА. Архивъ внутренней медицины. 2017; 7(4): 278 - 282. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-278-282

*Контакты/Contacts. E-mail: ovolga-a@yandex.ru

Abstract

Anthropogenic impact leads not only to contamination of environmental components, but also to the negative impact on the human body, especially blood is very sensitive to the effects of unfavorable environmental factors. Therefore, the goal of the work is to study the influence of the ethylmethylhydroxypyridine malate on the absolute quantity of erythrocyte islets in the condition of sulfur dioxides impact on the different stages of ontogeny. 90 white mongrel male rats were used as materials and methods in the study, from which 3 groups of species were formed. Rats of different ages were examined for the experiment. For 5 days they were kept in a hermetically closed seeding chamber for the same period of time and under the same conditions as the experimental ones, but without the presence of a sulfur-containing gas.

Natural industrial sulfur-containing gas was applied as the toxic agent of the Astrakhan gas-condensate field. According to the studies, it was found that the use of the ethylmethylhydroxypyridine malate against the background of intoxication gaseous sulfur pollutants leads to a relative normalization of the proliferation and maturation of erythrocytes at all stages of the studied ontogeny. This allows us to consider this preparation as an effective means of neutralizing the negative effects of this toxicants influence. Also it was found that the young animals have a positive effect of the ethylmethylhydroxypyridine malate, and the old animals do not show a statistically significant effect. Therefore, the presented results indicate the possibility of increasing the body's resistance to chemical components of gas with the help of antihypoxic and antioxidant action of the ethylmethylhydroxypyridine malate.

Key words: erythropoiesis, sulfur dioxide, the preparation «Etoxydol», rats, stages of ontogeny

For citation: Ovsyannikova O.A., Karpeeva D.V., Osipenko M.D. THE INFLUENCE OF THE ETHYLMETHYLHYDROXYPYRIDINE MALATE ON THE ABSOLUTE QUANTITY OF ERYTHROCYTE ISLETS IN THE CONDITION OF SULFUR DIOXIDES IMPACT ON THE DIFFERENT STAGES OF ONTOGENY. Archive of internal medicine. 2017; 7(4): 278 - 282. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-278-282

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-278-282

ПОЛ — перекисное окисление липидов, ЭО — эритробластические островки

Введение

Нарушение природного баланса в окружающей среде, связанное с загрязнением воздуха, воды, почвы, возникновение чрезвычайных ситуаций, спровоцированные хозяйственной деятельностью человека, к началу нашего века существенным образом изменили естественный ксенобиотический профиль многих территорий, что особенно проявляется в урбанизированных регионах. Из многочисленных техногенных токсикантов наибольшее значение имеют газообразные вещества — поллютанты, содержащиеся в атмосфере и в воздухе промышленных производств. Постоянный выброс в окружающую среду данных поллютантов приводит к их накоплению, особенно при непрерывном производстве на нефте- и газоперерабатывающих предприятиях, что в конечном итоге приводит к хронической экотоксичности внешней среды [7].

По данным Управления по технологическому и экологическому надзору Ростехнадзора по Астраханской области в атмосферу региона ежегодно выбрасывается более 100 тыс. тонн загрязняющих веществ. Основным загрязнителем воздушного бассейна Астраханской области является предприятие ООО «Газпром добыча Астрахань», доля которого в суммарном количестве выбросов загрязняющих веществ от всех промышленных предприятий области составляет в последние годы около 86%.

Реакции адаптации при воздействии экологических факторов на организм проявляются на уров-

не различных, в первую очередь регуляторных систем (нервной, эндокринной, иммунной, системы неспецифической резистентности). Антропогенные факторы вносят свой дополнительный вклад в раздражительную нагрузку и нередко приводят к срыву нормальных адаптационных процессов.

Система красной крови весьма чувствительна к воздействиям производственных неблагоприятных факторов внешней среды [4, 8, 10]. Одним из важных звеньев в адаптации к ним организма является состояние системы перекисного окисления липидов.

Современные исследования показывают, что большинство ксенобиотиков обладает прооксидантными свойствами. Происходит активация перекисного окисления липидов (ПОЛ), нарушение баланса между образованием и разрушением перекисей и избыточное накопление токсичных свободных радикалов в плазме крови и эритроцитах, что является важной составной частью патогенеза негативных состояний, в частности, нарушений эритропоэза.

В связи с этим, проблема защиты системы кроветворения населения, проживающего в зоне влияния газохимических предприятий, от воздействия газообразных серосодержащих поллютантов, остается актуальной в настоящее время.

Целью нашего исследования явилось изучение влияния антиоксидативного средства — этилметилгидроксипиридина малата на абсолютное количество эритробластических островков (ЭО)

красного костного мозга в условиях воздействия серосодержащего газа на разных этапах постнатального онтогенеза.

Материалы и методы исследований

Эксперимент проведен на 90 белых беспородных крысах-самцах. Были сформированы группы трех видов: I — контрольные; II — подвергающиеся воздействию серосодержащих поллютантов; III — подвергающиеся воздействию серосодержащих поллютантов и получающие протекторное воздействие. Каждый вид состоял из трех групп по 10 особей в каждой, животные в которых находились на тех же этапах индивидуального развития, что и люди на протяжении постнатального онтогенеза (таблица 1). Группы II и III видов подвергались воздействию газообразных серосодержащих поллютантов в тот момент, когда животные в них имели возраст: неполовозрелые — от 6 до 36 суток, зрелые — от 300 до 330 суток и старческого возраста — от 700 до 730 суток.

Таблица 1. Распределение экспериментальных животных в соответствии с периодами онтогенеза человека

Table 1. Distribution of experimental animals in the accordance with the periods of human ontogeny

Человек / Human	Лабораторные крысы / Laboratory rats	
	Период / Period	Возраст, сут. / Age, days
Детский / Children's	Неполовозрелый (молодой) / Immature (young)	6 — 36
Взрослый / Adult	Зрелый / Mature	300 — 330
Пожилой возраст / Elderly age	Старческий / Senile	700 — 730

Таблица построена по данным, приведенным в работах [2, 3, 5, 6, 11, 12].

Токсикантом являлся природный пластовый дегидратированный газ Астраханского газоконденсатного месторождения (АГКМ), полученный из установки «У-121», на которую он поступал из скважины № 17.

В экспериментах использовалась концентрация природного газа в газовоздушной смеси камеры, составляющая 90 ± 3 мг/м³ при измерении по

сероводороду, что в 30 раз больше предельно допустимой концентрации сероводорода для рабочих зон при одновременном присутствии углеводородов. Концентрация сероводорода в затравочной камере Курляндского измерялась индикаторными трубками фирмы «Ауег». Затравка серосодержащим газом проводилась 4 часа в осенне-зимние сезоны статическим методом с одновременным нахождением в камере 5 особей ежедневно в течение 30 дней, за исключением воскресных дней, строго с 10 до 14 часов, температура в камере составляла $+22 \pm 2^\circ\text{C}$. Относительная влажность в ходе эксперимента повышалась с $53 \pm 4\%$ до $66 \pm 6\%$.

Концентрация газа и условия эксперимента полностью соответствуют требованиям, изложенным в издании ВОЗ «Принципы и методы оценки токсичности химических веществ» [9].

Препарат, который был выбран в качестве протектора — «Этоксидол», международное непатентованное название: этилметилгидроксипиридина малат, относящийся к группе антиоксидативных средств.

В качестве контрольных исследовались крысы аналогичных экспериментальным возрастными групп, которые по 5 особей в течение 30 дней находились в герметически закрытой затравочной камере такое же время и в тех же условиях, что и опытные, но без присутствия серосодержащего газа. После окончания эксперимента животные опытных и контрольных возрастных подгрупп выводились из опыта путем передозировки эфирного наркоза, после чего забирался красный костный мозг для сравнительного изучения. Расчет количественных показателей, характеризующих состояние эритропоза в ЭО, производился по методу Л.В. Ворговой и Ю.М. Захарова на основе полученных данных о количестве ЭО в костном мозге животных и их распределении по классам зрелости [4].

Полученные данные анализировались методами вариационной статистики с помощью утилиты OpenOffice Calc из свободно распространяемого программного продукта OpenOffice.

Результаты исследований и их обсуждение

Результаты определения абсолютного количества эритробластических островков у интактных животных, у животных после воздействия газообразных серосодержащих поллютантов, а также у крыс с использованием протектора на фоне влияния серосодержащих токсикантов на различных

Таблица 2. Абсолютное количество эритробластических островков на одну бедренную кость у крыс различного возраста в контроле, после воздействия серосодержащего газа и с использованием протектора ($\times 10^3$ / бедр. кость)
Table 2. Absolute number of erythroblastic islets per femur in rats of different ages in the control, after exposure to sulfur-containing gas and with the usage of the protector ($\times 10$ /thigh bone)

Показатель / Index	Возраст / Age	Неполовозрелый / Immature	Зрелый / Mature	Старческий / Senile
Контроль / Control, M \pm m		337,8 \pm 10,4	263,4 \pm 11,8	201,9 \pm 11,7
P*			<0,01	<0,05
Газ / Gas, M \pm m		446,5 \pm 12,9	312,3 \pm 12,1	173,7 \pm 10,4
P*			<0,05	<0,01
P**		<0,05	<0,05	>0,05
Газ + протектор / Gas + protector, M \pm m		362,9 \pm 11,8	276,3 \pm 11,7	191,9 \pm 12,0
P*			<0,01	<0,01
P**		<0,05	>0,05	>0,05

* По отношению к предыдущему возрасту в той же группе
 ** По отношению к возрастному контролю

этапах постнатального онтогенеза представлены в таблице 2 и рисунке 1.

В неполовозрелом возрасте использование протектора вызывает статистически достоверное (P<0,05) снижение количества эритробластических островков в одной бедренной кости на 19% на фоне воздействия токсиканта. Однако все же остается значимая разница (P<0,05) между этой величиной и контрольными значениями данного параметра у интактных животных, которую можно объяснить очень значительным повышением количества эритробластических островков в ответ на воздействие токсиканта, которую мы наблюдаем у животных данной возрастной группы.

В группе экспериментальных животных зрелого возраста применение протектора вызывает схожие эффекты, которые приводят, однако, к иным результатам. Также, как и в предыдущей возрастной группе наблюдается статистически достоверное (P<0,05) снижение количества ЭО на 12% при одновременном действии этилметилгидроксипиридина малата и газообразных серосодержащих поллютантов. Но в данной возрастной группе, в отличие от предыдущей, количество ЭО в одной бедренной кости после использования протектора становится статистически неотличимым (P>0,05) от аналогичного количества у интактных животных такого же возраста, что предполагает достаточно эффективное положительное патогенетическое воздействие.

Протекторное воздействие на экспериментальных животных старческого возраста этилметилгидроксипиридина малата также вызывает положительный, но неожиданный эффект. Противоположно двум предыдущим случаям, применение протектора сопровождается не снижением,

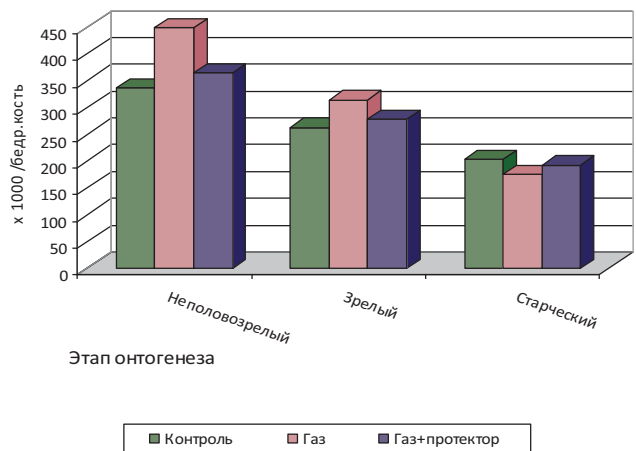


Рисунок 1. Абсолютное количество эритробластических островков в одной бедренной кости у крыс различного возраста в контроле, после воздействия сероводородсодержащего газа и в условиях действия протектора
Figure 1. Absolute number of erythroblastic islets in one femur in rats of various ages in the control, after exposure to hydrogen sulphide-containing gas and under the action of the protector

а повышением на 9% на границе статистической достоверности количества эритробластических островков в одной бедренной кости по сравнению с просто воздействием газа, что приводит к практической нормализации количества ЭО, так как разница между группами «газ+протектор» и «контроль» становится статистически недостоверной (P>0,05). Подобная реакция эритрона животных старческого возраста и на воздействие газообразных серосодержащих поллютантов и на воздействие «газ+протектор» свидетельствует об

изменении его механизмов адаптации по сравнению с предыдущими этапами онтогенеза и требует дальнейшего изучения.

Сравнительное морфологическое изучение эритроцитов периферической крови животных, получавших протектор на фоне токсического воздействия, свидетельствует о том, что в этом случае наблюдаются признаки нормализации эритропоэза. Так, содержание нормоцитов у неполовозрелых, зрелых и старых животных составляет соответственно $70,2 \pm 1,3\%$; $66,7 \pm 1,2\%$ и $63,6 \pm 1,3\%$. Таким образом, разница в содержании нормоцитов между интактными животными и животными получавшими протектор на фоне действия газообразных серосодержащих поллютантов у неполовозрелых животных статистически недостоверна ($P > 0,05$), у зрелых животных становится статистически значимой ($P < 0,05$), а у особей на старческом этапе онтогенеза является высоко значимой ($P < 0,01$).

Заключение

Таким образом, хроническое воздействие серосодержащих загрязняющих веществ значительно влияет на процессы эритропоэза в костном мозге у всех изучаемых групп экспериментальных животных, но наиболее выражен токсический эффект у более молодых животных и животных старческой группы. Применение этилметилгидроксипиридина малата обладающего антигипоксическим и антиоксидантным действием, было оправдано и сопровождалось положительным влиянием на эритропоэз, особенно у молодых неполовозрелых животных.

Результаты исследования помогут выявить механизмы и способы повышения неспецифической защиты в случае хронического воздействия опасных и вредных факторов окружающей среды на этапах постнатального онтогенеза.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Бойко В.И., Салько В.Н., Евдошенко М.П. Гигиенические аспекты освоения Астраханского газоконденсатного месторождения. Тез. докл. обл.научно-практ.конф. «Медико-биологические аспекты экологических проблем Астраханского газового комплекса». Астрахань. 1989; 3-7.
Boйко V.I., Sal'ko V.N., Evdoshenko M.P. Hygienic aspects of development of the Astrakhan gas condensate field. Author's thesis: Medico-biological aspects of environmental problems in the Astrakhan gas complex. Astrakhan. 1989; 3-7 [in Russian].
2. Гелашвили О.А. Вариант периодизации биологически сходных стадий онтогенеза человека и крысы. Саратовский научно-медицинский журнал. 2008; 22(4): 125-126.
Gelashvili O.A. The variant of periodization of biologically similar stages of human and rat ontogenesis. Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2008; 22(4): 125-126 [in Russian].
3. Душкин В.А. Лабораторное животноводство. М.: Россельхозиздат. 1980; 48 с.
Duhkin V.A. Laboratory cattle breeding. M.: Rossel'hozizdat. 1980; 48 p. [in Russian].
4. Захаров Ю.М., Мельников М.Ю., Рассохин А.Г. Классификация эритробластических островков костного мозга с учетом изменения их клеточного состава. Арх. анат., гистол. и эмбриол. 1990; 5: 38-42.
Zaharov Yu.M., Melnikov M.Yu., Rassokhin A.G. Classification erythroblastic bone marrow islets, taking into account changes in their cellular composition. Archives of Anatomy, Histology and Embryology. 1990; 5: 38-42 [in Russian].
5. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А. Лабораторные животные. Киев: Вища школа. 1983; 381 с.
Zapadnyuk I.P., Zapadnyuk V.I., Zahariya E.A. Laboratory animals. Kiev: Vischa shkola. 1983; 381 p. [in Russian].
6. Карнаухова Н.Г. Определение возраста серых и черных крыс. Экология. 1971; 2: 97-100.
Karnauhova N.G. Determination of the age of gray and black rats. Ecology. 1971; 2: 97-100 [in Russian].
7. Куценко С.А. Основы токсикологии: научно-методическое издание. СПб.: Фолиант. 2004; 720 с.
Kucenko S.A. Bases of toxicology: scientific and methodical edition. SPb.: Foliant. 2004; 720 p. [in Russian].
8. Позднякова О.Н., Просина Л.А. Особенности ранней динамики активности каталазы и степени перекисного гемолиза эритроцитов в крови животных, адаптированных к холоду. 2007; 1: 74-78.
Pozdnyakova O.N., Prosina L.A. Peculiarities of early dynamics of catalase activity and degree of peroxide hemolysis of erythrocytes in blood of animals adapted to cold. 2007; 1: 74-78 [in Russian].
9. Принципы и методы оценки токсичности химических веществ. Ч.1. Женева. ВОЗ. 1981; 312 с.
Principles and methods for assessing the toxicity of chemicals. P. 1. Zheneva, VOZ. 1981; 312 p. [in Russian].
10. Ярыга В.В. Изучение эритроцитов и гемоглобина в диспансерных группах с высоким риском возникновения профпатологии на АГПЗ. Труды АГМА, IV(XXVIII). Материалы научных исследований по основным направлениям ВУЗа. Астрахань. 1996; 34-36.
Yaryga V.V. The study of erythrocytes and hemoglobin in dispensary groups with a high risk of occupational pathology at AGPP. Proceedings AGMA, IV(XXVIII). Materials of scientific research in the main areas of the university. Astrakhan. 1996; 34-36 [in Russian].
11. Farris E.J. et al. The rat in the laboratorii investigation. New York. 1962; 364 p.
12. Hagemann E., Schmidt G. Ratte und Mans. Berlin. 1960; 320 s.

A

Статья получена/Article received 20.11.2016 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication 11.05.2017 г.

В.И. Шевцова*, А.А. Зуйкова

ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко
Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра поликлинической терапии
и общей врачебной практики, Воронеж, Россия

КОНЦЕНТРАЦИЯ СВОБОДНОГО И СВЯЗАННОГО ЦИНКА В КРОВИ ЛИЦ С РАЗЛИЧНЫМ СТАТУСОМ КУРЕНИЯ

V.I. Shevtsova*, A.A. Zuykova

Burdenko Voronezh State Medical University, Department of polyclinic therapy and general medical practice,
Voronezh, Russia

CONCENTRATION OF FREE AND CONNECTED ZINC IN BLOOD OF PERSONS WITH VARIOUS STATUS OF SMOKING

Резюме

Цель: в связи с высокой распространенностью курения среди жителей Российской Федерации, а также важной ролью цинксодержащих ферментов в течении патогенетических реакций при формировании хронической обструктивной болезни легких, целью работы явилось изучение концентраций пулов цинка у курящих и некурящих. **Материалы и методы:** распределение по группам курящих, куривших и некурящих (имеющих и не имеющих в ближайшем окружении курящих) производилось после анализа анкета, в которую входили вопросы о наличии хронических заболеваний, статусе и стаже курения, количестве ежедневно выкуриваемых сигарет, а также факте вдыхания вторичного табачного дыма на улице, работе или дома; жизненная емкость легких измерялась с помощью сухого портативного спирометра, измерение концентрации цинка производилось калориметрическим методом. Статистическая обработка выполнена с помощью программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 6.0 и использованием H-критерия Краскела-Уоллиса. **Результаты:** показано, что наименьшая концентрация общего и свободного цинка у активно курящих лиц. Выявлены статистически значимые различия ($p=0,0001$) в уровне общего, свободного и связанного цинка у курящих, некурящих бывших и пассивных курильщиков, а также отсутствие достоверных различий в уровне общего цинка у лиц, имеющих и не имеющих в ближайшем окружении курящих. Установлена обратная корреляционная зависимость между индексом курения и концентрациями общего и связанного цинка. **Заключение:** концентрация общего цинка, а также его пулов может рассматриваться как показатель, отражающий влияние курения на организм.

Ключевые слова: цинк, пулы цинка, статус курения, патогенетические изменения

Для цитирования: Шевцова В.И., Зуйкова А.А. КОНЦЕНТРАЦИЯ СВОБОДНОГО И СВЯЗАННОГО ЦИНКА В КРОВИ ЛИЦ С РАЗЛИЧНЫМ СТАТУСОМ КУРЕНИЯ. Архивъ внутренней медицины. 2017; 7(4): 283 - 286. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-283-286

Abstract

Objective: due to the high prevalence of smoking among russians, as well as the important role of the enzymes containing zinc during the formation of pathogenic responses in chronic obstructive lung disease, the aim of the work was to study the concentrations of zinc pools in smokers and nonsmokers. **Materials and Methods:** The distribution of the groups of smokers, smokers and non-smokers (with and without in the near surroundings of smokers) was made after the analysis of a questionnaire, which included questions on the presence of chronic diseases, the status and experience of smoking, the number of daily cigarettes smoked and the fact inhalation second-hand smoke in the street, home or work; vital capacity was measured with a dry portable spirometer, measuring the concentration of zinc produced by calorimetry. Statistical processing is performed using Microsoft Excel 2010 and Statistica 6.0 software and the use of H-Kruskal-Wallis test. **Results:** It was shown that the lowest concentration of total and free zinc active in tobacco smoking. Statistically significant differences ($p = 0.0001$) in the level of general, free and bound zinc in smokers, non-smokers and former smokers, passive, and the lack of significant differences in the overall level of zinc in individuals with and without smoking in the immediate vicinity. An inverse correlation between smoking index and concentrations of total and bound zinc. **Conclusion:** The total concentration of zinc and its pools can be regarded as an indicator of the effect of smoking on the body.

Key words: zinc, zinc pools, smoking status, pathogenetic changes

*Контакты/Contacts. E-mail: ShevVI17@yandex.ru

For citation: Shevtsova V.I., Zuykova A.A. CONCENTRATION OF FREE AND CONNECTED ZINC IN BLOOD OF PERSONS WITH VARIOUS STATUS OF SMOKING. Archive of internal medicine. 2017; 7(4): 283 - 286. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-283-286

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-283-286

Цинк является микроэлементом, оказывающим влияние на все биохимические процессы в организме человека, входя в состав более полутора тысяч регулирующих белков. Нарушение баланса в содержании этого микроэлемента приведет к дисфункции многих систем органов.

Референтные значения содержания цинка в плазме крови составляет 10,4 — 22,8 мкМ [6]. Известно, что общий цинк в плазме крови человека представлен двумя пулами — свободным и связанным [7]. Практически весь цинк находится в связанном состоянии, составляя комплексы с высоко- и низкомолекулярными соединениями плазмы — а именно сывороточным альбумином, аминокислотами, а также с альфа-2 макроглобулином [5]. Уменьшение доли свободного цинка, и соответственно возрастание доли связанного происходит при увеличении количества белков, транспортирующих цинк к органам, участвующим в биохимических процессах с участием микроэлемента.

На поддержание уровня цинка в пределах нормальных значений оказывают влияние большое количество факторов: поступление в достаточном количестве, нормальное содержание веществ, участвующих в обмене микроэлемента, в том числе микроэлементов — а- и антагонистов, наличие патологического процесса в организме — острого (инфекционная патология) либо хронического (заболевания эндокринной, сердечно-сосудистой, пищеварительной системы) [1]. Курение, являющееся предиктором некоторых заболеваний, представляет особый интерес как фактор, который оказывает влияние на содержание цинка в сыворотке крови.

Целью данной работы явилось изучение содержания цинка в сыворотке крови лиц с разным статусом курения, а также пулов цинка — связанного и свободного.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики.

В исследовании приняли участие 160 человек, из них 66 мужчин (средний возраст 41,5±1,48 лет) и 94 женщины (средний возраст 47,8±1,45 лет), давших информированное добровольное согласие и заполнивших специально разработанную анкету.

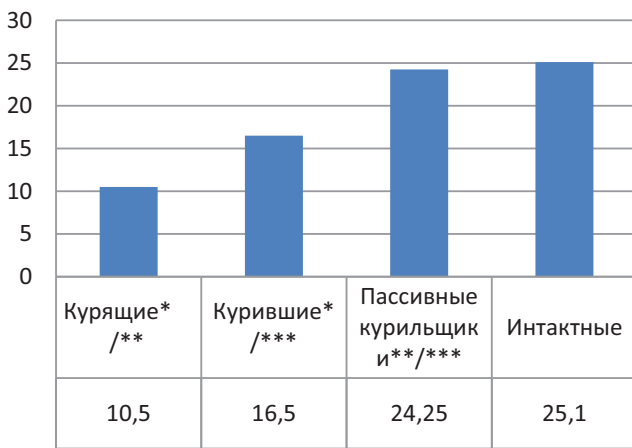
Анкета включала вопросы о возрасте, наличии хронической патологии (для исключения влияния на уровень цинка в сыворотке крови других патологических состояний), статусе курения. В случае положительного статуса курения запрашивались данные, необходимые для расчета индекса курения — стаж курения и количество выкуриваемых сигарет в день. При отрицании активного курения запрашивалось присутствие в ближайшем окружении — дома, на работе, на улице активных курильщиков. По результатам анкетирования все исследуемые были разделены на 4 группы в зависимости от статуса курения: 1 группа — курящие (48 человек), 2 группа — курившие (29 человек), 3 группа — пассивные курильщики (56 человек), 4 группа — не имеющие в ближайшем окружении курящих (27 человек).

С помощью спирометра ССП измерялась жизненная емкость легких. Также был произведен забор крови натощак. Кровь центрифугировалась, затем производилось измерение общего уровня цинка калориметрическим методом на приборе RAL Clima MC-15 с использованием наборов фирмы «Витал Девелопмент Корпорэйшн». В опытной пробе к 1,0 мл монореагента добавляли 0,05 мл сыворотки крови, в калибровочной пробе — 0,05 мл калибратора и в холостой пробе — 0,05 мл бидистиллированной воды. Далее фотометрировали при длине волны равной 560 нм и производили расчет по следующей формуле:

$$C = A_{\text{оп}} / A_{\text{кал}} \times 30,6 \text{ [мкмоль/л]}$$

Для измерения связанного цинка производилось осаждение белков трихлоруксусной кислотой, затем центрифугирование и измерение содержания цинка по описанной выше методике.

Статистическая обработка данных производилась с помощью программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 6.0 и использованием H-критерия Краскала-Уоллиса, поскольку необходимо было сравнить четыре независимые выборки. H-критерий Краскала-Уоллиса — это обобщение критерия Манна-Уитни на случай для более двух независимых выборок. Критерий не требует предположения о нормальности распределения. Нулевая гипотеза H_0 — между выборками существуют лишь случайные различия. Альтернативная гипотеза H_1 — между выборками существуют неслучайные различия по уровню исследуемого признака. Отличия между группами считались достоверными при $p \leq 0,05$.



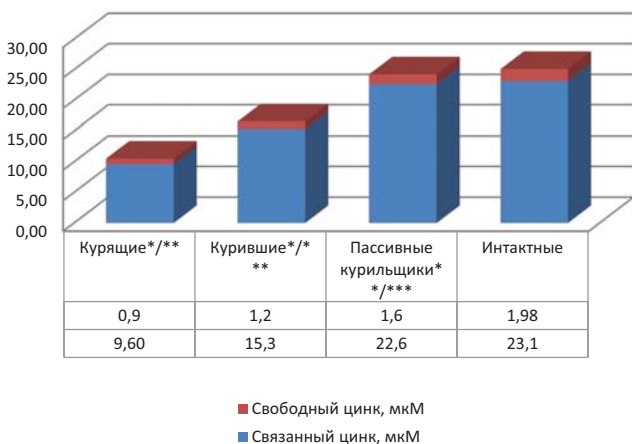
■ Уровень общего цинка, мкМ

Рисунок 1. Общий уровень цинка в сыворотке крови обследуемых лиц, мкМ

Примечание: * — различия статистически значимы в группах курящих и куривших ($p=0,0004$)
 ** — различия статистически значимы в группах курящих и пассивных курильщиков ($p=0,0004$)
 *** — различия статистически значимы в группах куривших и пассивных курильщиков ($p=0,0004$)

Figure 1. The total level of zinc in the blood serum of the examined individuals, μM

Note: * — differences are statistically significant in groups of smokers and smokers ($p = 0,0004$)
 ** — differences are statistically significant in groups of smokers and passive smokers ($p = 0,0004$)
 *** — differences are statistically significant in groups of smokers and passive smokers ($p = 0,0004$)



■ Свободный цинк, мкМ
 ■ Связанный цинк, мкМ

Рисунок 2. Значения пулов цинка в сыворотке крови обследуемых лиц

Примечание: * — различия статистически значимы в группах курящих и куривших ($p=0,0004$)
 ** — различия статистически значимы в группах курящих и пассивных курильщиков ($p=0,0004$)
 *** — различия статистически значимы в группах куривших и пассивных курильщиков ($p=0,0004$)

Figure 2. Values of zinc pools in the blood serum of the subjects

Note: * — differences are statistically significant in groups of smokers and smokers ($p = 0,0004$)
 ** — differences are statistically significant in groups of smokers and passive smokers ($p = 0,0004$)
 *** — differences are statistically significant in groups of smokers and passive smokers ($p = 0,0004$)

Результаты и обсуждение

Выявлены значимые различия ($p=0,0004$) показателя «общая концентрация цинка» среди выделенных групп.

Между значениями показателей свободного и связанного цинка (рис. 2) в группах курящих, куривших и пассивных курильщиков также выявлены статистически значимые различия ($p=0,001$).

Индекс курения представляет собой отношение количества ежедневно выкуриваемых сигарет, умноженных на 20, к количеству лет курения. В группе курящих средний индекс курения составил $16,2 \pm 2,02$ пачка/лет. При статистической обработке выявлена обратная корреляция между уровнем общего цинка ($r=-0,79$ и $p<0,05$), связанного цинка ($r=-0,78$ и $p<0,05$) и индексом курения.

Обсуждение результатов

Выявленные достоверные различия показателя «общий цинк» в группах курящих, куривших и пассивных курильщиков позволяют подтвердить предположение о значимости курения как фактора, predisposing к развитию цинкдефицитных состояний.

Обращает на себя внимание также статистически значимое различие уровня исследуемого микроэлемента в пулах связанного и свободного цинка. Ввиду того, что большую часть общей концентрации цинка составляет связанный цинк, закономерно снижение этих показателей в исследуемых группах. Однако, изменение в соотношении «связанный-свободный цинк» позволяет предположить наличие реакций, осуществляемых с участием микроэлемента цинка и требующих его транспортировки, в связи с которой и происходит усиленное объединение цинка с белками и, соответственно, переход его из пула свободного в пул связанного. То есть снижение свободного цинка в группах курящих по сравнению с некурящими на данный момент бывшими курильщиками и пассивными курильщиками позволяет предположить развитие патогенетических реакций хронической обструктивной болезни легких как заболевания, в 90% случаях являющегося исходом длительного активного курения. Постановка диагноза хронической обструктивной болезни легких осуществляется на основании клинических симптомов — кашля, одышки и изменения спирометрических показателей [2]. С учетом того, что лица, принявшие участие и исследования, обследовались при прохождении периодического медицинского осмотра, из показателей функции внешнего дыхания с помощью сухого портативного спирометра

измерялась жизненная ёмкость легких. У четверти курильщиков с ИК более 10 (достоверный фактор развития ХОБЛ) были зарегистрированы отклонения от нормы показателей жизненной емкости легких. Следовательно, снижение общего цинка и изменение соотношения связанного и свободного цинка в группах курящих и некурящих бывших и пассивных курильщиков может рассматриваться как отражение каскада патогенетических реакций происходящих с учетом цинксодержащих ферментов — эластазы нейтрофилов, металлопероксидаз, а также супероксиддисмутазы (как антиоксидантного фермента) [3, 4].

Выявленная обратная корреляционная зависимость между показателями общего и связанного цинка и индекса курения также позволяет предположить прогрессирование патогенетических процессов с увеличением времени экспозиции табачного дыма и активацию выработки ферментов, участвующих в патогенезе ХОБЛ.

Все это делает возможным рассматривать снижение уровня цинка в сыворотке крови не только как показатель обеспеченности организма микроэлементом, но и в качестве показателя, отражающего течение патогенетических реакций, связанных с воздействием табачного дыма на организм.

Выводы:

- 1) Выявлены достоверные различия показателя «общий уровень цинка» в группах курящих, куривших и пассивных курильщиков.
- 2) Общий уровень цинка, а также концентрация свободного цинка в сыворотке крови курящих лиц наименьшие по сравнению с курившими ранее и пассивными курильщиками.
- 3) Также достоверно значимы различия в уровне связанного и свободного цинка в группах курящих, куривших и пассивных курильщиков.
- 4) Общий уровень цинка, а также концентрация связанного и свободного цинка в группах пассивных курильщиков и лиц без активно курящих в ближайшем окружении достоверно не различается.
- 5) Уровень цинка в сыворотке крови отражает влияние курения на организм в виду обратной корреляционной связи между индексом курения и концентраций общего и связанного цинка.
- 6) Выявленные различия показателей общего, свободного и связанного цинка среди людей с различным статусом курения делают возможным использовать уровень общего цинка и соотношение

«свободный-связанный цинк» в качестве неспецифических маркеров развития патогенетических изменений, вызванных воздействием табачного дыма на организм.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Агаджанян Н.А., Скальный А.В., Детков В.Ю. Элементный портрет человека: заболеваемость, демография и проблема управления здоровьем нации. Экология человека. 2013; 11(3): 3-12.
Agadzhanyan N.A., Skalnyj A.V., Detkov V.Yu. Element portrait of the person: incidence, demography and problem of management of health of the nation. *Ekologiya cheloveka* [Ecology of the person]. 2013; 11(3): 3-12 [in Russian].
2. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014г.). Белевский А.С. (ред.). М., 2015; 92 с
Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised 2014) M., 2015; 92 p. [in Russian].
3. Рогова Л.Н., Шестернина Н.В., Замечник Т.В., Фастова И.А.. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор). Вестник новых медицинских технологий. 2011; 18(2): 86-89.
Rogova L.N., Shesternina N.V., Zamechnik T.V., Fastova I.A. Matrix metalloproteinases and their role in physiological and pathological processes (Review). *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* [Bulletin of new medical technologies]. 2011; 18(2): 86-89 [in Russian].
4. Цветкова О.А., Абидов А.М. Роль макрофагов и цитокинов в формировании воспаления и прогрессировании хронической обструктивной болезни легких. Российские медицинские вести. 2010; 3: 21-25.
Tsvetkova O.A., Abidov A.M. The role of macrophages in the formation of cytokines and inflammation and the progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Rossiyskie meditsinskie vesti* [Russian medical news]. 2010; 3: 21-25 [in Russian].
5. Шейбак В.М. Транспортная функция сывороточного альбумина: цинк и жирные кислоты. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2015; 14(2): 16-22.
Sheybak V.M. Transportation function of serum albumin, zinc and fatty acids. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Bulletin of Vitebsk state medical University]. 2015; 14(2): 16-22 [in Russian].
6. King J.C. Zinc: an essential but elusive nutrient. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011 Aug.; 94(2): 679-684.
7. Kelly E. et al. Redistribution of labile plasma zinc during mild surgical stress in the rat. *Transl. Res.* 2011 Mar.; 157(3): 139-149.

Ⓐ

Статья получена/Article received 13.02.2017 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
03.04.2017 г.

Н.Ю. Кононова*¹, Т.Е. Чернышова², Р.М. Загртдинова²

¹ — Акционерное Общество санаторий «Металлург», Ижевск, Россия

² — ФГБОУ ВО «Ижевская Государственная Медицинская Академия Минздрава РФ», Ижевск, Россия

ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА И ТЕМПА СТАРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОК С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

N.Yu. Kononova*¹, T.E. Chernyshova², R.M. Zagrtdinova²

¹ — Joint-Stock Company Sanatorium «Metallurg», Izhevsk, Russia

² — Izhevsk State Academy of Medicine, Izhevsk, Russia

ASSESSMENT OF BIOLOGICAL AGE AND RATE OF AGING OF PATIENTS WITH UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

Резюме

Цель исследования. Оценка биологического возраста и темпа старения у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. **Материалы и методы.** Определен биологический возраст по методике Войтенко В.П. — Токарь А.В. — Чеботарев Д.Ф. (1984г.) у 89 женщин, имеющих 6 и более фенов недифференцированной дисплазии соединительной ткани, и у контрольной группы женщин (n=42), имеющих менее 6 фенов недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Внешние фенотипические признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани оценивались в процессе общего осмотра, антропометрии, УЗИ сердца, органов брюшной полости на аппарате «Hitachi F37». После вычисления биологического возраста, определяли должный биологический возраст по формуле: $дБВ = 0,581 \times KB + 17,24$, где KB — календарный возраст. На основе коэффициента скорости старения ($KCC = БВ/должный БВ$), определяли, во сколько раз биологический возраста обследуемой больше или меньше, чем должный биологический возраст ее сверстниц. **Результаты.** У пациенток основной группы выявлен разрыв (около 8 лет) между календарным и биологическим возрастом, положительная разница между биологическим возрастом и должным биологическим возрастом, а также коэффициент скорости старения >1 . **Выводы.** У пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани происходит ускорение течения механизмов старения.

Ключевые слова: биологический возраст, преждевременное старение, недифференцированная дисплазия соединительной ткани

Для цитирования: Кононова Н.Ю., Чернышова Т.Е., Загртдинова Р.М. ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА И ТЕМПА СТАРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОК С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ. Архивъ внутренней медицины. 2017; 7(4): 287 - 291. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-287-291

Abstract

Aim. Assessment of biological age and the rate of aging of patients with undifferentiated connective tissue dysplasia. **Materials and methods.** 89 women with 6 or more undifferentiated connective tissue dysplasia phenes and 42 women of the control group with less than 6 undifferentiated connective tissue dysplasia phenes had their biological age determined using the method of V.P. Voitenko. — Tokar A.V. — Chebotarev D.F. (year 1984). External phenotypic signs of undifferentiated connective tissue dysplasia were evaluated during general examination, anthropometry, heart and abdominal organs ultrasonography using «Hitachi F37» device. After calculating biological age, expected biological age was determined using the following formula: $eBA = 0,581 \times CA + 17,24$ where CA is calendar age. Then the aging rate coefficient was defined ($ARC = BA/eBA$), which illustrates the number of times the biological age of the examinee is greater or less than expected biological age of her peers. **Results.** Patients of the main group had a gap (about 8 years) between calendar age and biological age, a positive difference between biological age and expected biological age, as well as aging rate coefficient > 1 . **Conclusions.** Women with undifferentiated connective tissue dysplasia have accelerated aging mechanisms.

Key words: biological age, premature aging, undifferentiated connective tissue dysplasia

*Контакты/Contacts. E-mail: conon.nata@yandex.ru

For citation: Kononova N.Yu., Chernyshova T.E., Zagrtdinova R.M. ASSESSMENT OF BIOLOGICAL AGE AND RATE OF AGING OF PATIENTS WITH UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA. Archive of internal medicine. 2017; 7(4): 287 - 291. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-287-291

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-287-291

БВ — биологический возраст, дБВ — должный биологический возраст, КВ — календарный возраст, КСС — коэффициент скорости старения, НДСТ — недифференцированная дисплазия соединительной ткани

Известно, что возраст — это «фундаментальная категория, обозначающая временные характеристики онтогенеза» (Плакуев А.Н.). Описаны различные виды возраста, такие как хронологический или календарный, который говорит о том, сколько лет прожил человек с момента рождения; биологический, отражающий неравномерность развития и старения различных физиологических систем и скорость возрастных изменений адаптационных возможностей организма [3, 12, 14]. Различия в темпе возрастных изменений органов и систем приводят к тому, что человек равного хронологического (календарного) возраста (КВ) может быть «старше» или, наоборот, «младше» другого [14]. На биологический возраст (БВ) огромное влияние оказывает внешняя среда, а также психологические, физиологические и прочие параметры, отражающие состояние здоровья, работоспособность, адаптационные возможности человека [7, 12]. Давно доказано увеличение БВ при наличии хронических заболеваний: сахарного диабета, артериальной гипертонии, ИБС, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и др. [1, 6, 15, 16], однако для такого мультифакториального заболевания как недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ), когда в патологический процесс вовлекается множество систем организма, нарушается адаптация, а значит, и гибкость приспособительных механизмов к внешней и внутренней среде, проведены единичные исследования в плане оценки БВ. Эта патология относится к полиорганным и полисистемным заболеваниям с проградентным течением, в основе которой лежат дефекты синтеза и/или катаболизма компонентов соединительной ткани и внеклеточного матрикса, а также регуляторов морфогенеза соединительной ткани [10]. Данные о биологическом возрасте необходимы для правильной оценки клинической картины заболевания, рациональной терапии и своевременного прогнозирования дальнейшего функционирования органов и систем организма, претерпевающего возрастные изменения. Доказано, что процессы преждевременного старения могут быть генетически обусловленными, и при НДСТ проявляются уже в достаточно молодом возрасте [4, 8]. Таким образом, оценка степени старения организма при НДСТ становится весьма интересной и приобретает прогностическую ценность в условиях социальной среды, где главную роль имеет внешняя привлекательность, особенно для лиц женского пола.

Цель исследования — оценить биологический возраст и темп старения у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

Материал и методы

В ходе исследования определен биологический возраст по методике Войтенко В.П. — Токарь А.В. — Чеботарев Д.Ф. (1984г.) [3] у 89 женщин, имеющих 6 и более фенов НДСТ, и у контрольной группы женщин (n=42), имеющих менее 6 фенов НДСТ, находящихся на санаторно-курортном лечении, не имеющих различий по календарному возрасту. Средний возраст пациенток основной группы был $38,4 \pm 2,3$ лет, контрольной — $36,7 \pm 1,8$ лет. У всех пациенток получено добровольное письменное согласие на участие в исследовании. Внешние фенотипические признаки НДСТ оценивались в процессе общего осмотра [10, 11], антропометрии, УЗИ сердца, органов брюшной полости, проводимых на аппарате «Hitachi F37» по общепринятой методике [5, 10, 11]. Пристальное внимание было обращено на выявление косметического синдрома и кожных проявлений НДСТ [10, 9]. После вычисления БВ, определяли должный БВ (дБВ) по формуле $дБВ = 0,581 \times КВ + 17,24$ [38]. По мнению авторов [3], величина дБВ характеризует популяционный стандарт степени старения. На основе коэффициента скорости старения ($КСС = БВ / \text{должный БВ}$), определяли, во сколько раз БВ обследуемой больше или меньше, чем дБВ ее сверстниц. Если степень постарения обследуемой меньше, чем средняя степень постарения женщин равной с ним КВ, то $БВ — дБВ < 0$, а $БВ / дБВ < 1$. Если степень постарения обследуемой больше, чем степень постарения женщин равной с ним КВ, то $БВ — дБВ > 0$, а $БВ / дБВ > 1$. Если степень постарения обследуемой такая же, как средняя степень постарения женщин равной с ним КВ, то $БВ — дБВ = 0$, $БВ / дБВ = 1$. Одновременно всем обследуемым респондентам была предложена анкета по самоанализу восприятия своего возраста, где надо было выбрать одно правильное, на их взгляд, утверждение: «По вашему мнению, Вы выглядите моложе своих лет / Вы выглядите на свой календарный возраст / Вы выглядите старше своих лет». Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета программ «Statistica 6,0» («StarSoft», версия 6, США) с использованием критерия Шапиро-Уилка. Распределение показателей соответствовало нормальному,

поэтому данные представлены в виде средних величин и сравнением средних значений с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Наличие корреляционной связи между двумя количественными признаками определялось по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена. При использовании коэффициента корреляции применялись следующие критерии: $|r| < 0,20$ — очень слабая корреляция;

$0,2 < |r| < 0,5$ слабая корреляция; $0,5 < |r| < 0,7$ средняя (умеренная) корреляция; $0,7 < |r| < 0,9$ — сильная корреляция; $0,9 < |r| < 1,0$ — очень сильная корреляция. Различия и связи между показателями считались статистически значимыми, если уровень значимости p для соответствующего статистического критерия не превышал 0,05 [13].

Результаты и обсуждение

При физикальном исследовании костные и мышечно-суставные деформации встречались у 54% пациентов в основной группе и лишь в 9% в контрольной, у лиц основной группы чаще диагностировались висцеральные проявления НДСТ и преобладала патология желчного пузыря, птозы органов брюшной полости и малые аномалии сердца. Кожные и косметические проявления НДСТ преобладали в основной группе женщин, что наглядно представлено в таблице 1.

Из таблицы 1 видно, что доминирующим признаком в основной группе была легкоранимая кожа. Повышенная растяжимость кожи (более 3 см) встречалась в 2 раза чаще, а вялая, рыхлая структура кожи в 4 раза чаще, чем в контрольной группе. У пациенток основной группы преобладали единичные и множественные стрии (не связанные с беременностью) по сравнению с пациентками контрольной группы. Наиболее часто также встречались неправильный рост зубов и варикозное расширение вен.

При определении БВ, должного БВ и КСС были получены следующие результаты, которые представлены в таблице 2.

Из таблицы видно, что контрольная и основная группы по КВ статистически не различались, не было и достоверных различий между КВ и БВ у пациенток в контрольной группе. Однако мы наблюдаем большой разрыв (около 8 лет) между КВ и БВ у пациенток основной группы. По БВ основная и контрольная группа женщин различались практически на 9 лет ($p < 0,05$) при равном КВ. Ускоренный темп старения пациенток основной группы подтверждает и положительная разница между БВ и дБВ, а также $КСС > 1$.

Таблица 1. Частота кожных и косметических фенов у пациентов

Table 1. Appearance frequency of skin and cosmetic phenes among patients

Признак / Attribute	Частота признаков, % / Appearance frequency, %	
	основная группа / main group (n=89)	контрольная группа / control group (n=42)
Повышенная растяжимость кожи (более 3см) / Increased skin extensibility (more than 3sm)	81,8	44,0
Тонкая просвечивающая кожа / Thin translucent skin	22,7	9,9
Вялая, рыхлая текстура кожи / Loose skin with reduced tone	80,7	22,0
Легкоранимая кожа / Vulnerable skin	98,9	43,7
Тонкие / thin	10,2	4,4
широкие атрофические / broad atrophic	79,5	29,7
Рубцы / Scars		
в виде «папиросной бумаги» / in the form of «tissue-paper»	36,4	11,0
келоидные/гипертрофические/патологические / keloid/hypertrophic/pathological	9,1	2,2
Стрии / Striae		
единичные / single	10,2	2,2
множественные / multiple	77,3	20,9
Гипертрофия мышц / Muscle hypertrophy	8,4	2,1
Варикозное расширение вен / Phlebeurysm	13,4	3,0
Неправильный рост зубов / Incorrect teeth growth	15,9	5,1

Таблица 2. Данные биологического, календарного возрастов и коэффициента скорости старения у пациентов основной и контрольной групп

Table 2. Data considering biological and calendar age as well as the rate of aging of patients of main and control groups

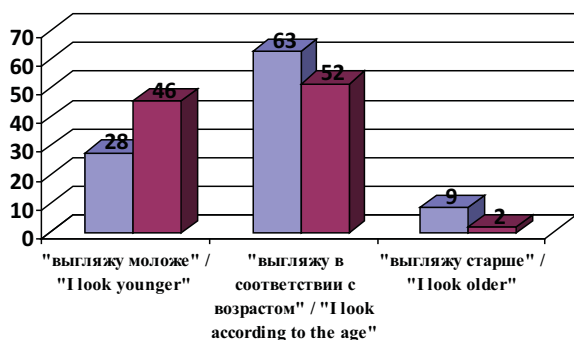
Группа / Group	КВ, годы / Calendar age, years	БВ, годы / Biological age, years	дБВ, годы / Expected biological age, years	КСС / The rate of aging
Основная / Main (n=89)	38,1±2,3	46,1±1,9*	39,4±1,2	1,17±0,2
Контрольная / Control (n=42)	36,7±1,8	37,1±1,0	38,6±0,8	0,96±0,05

Примечание: * $p < 0,05$ - при сравнении основной и контрольной групп
 Note: * $p < 0,05$ — when comparing main and control groups

Известно, что старение — это физиологический процесс, сопровождающийся закономерно возникающими в организме возрастными изменениями, характер которых наследственно запрограммирован [7]. И скорость старения определяет состояние соединительной ткани [2, 4], поэтому представляется возможным предположить, что дополнительным патогенетическим фактором развития преждевременного старения у данных пациентов является наличие «кожных и косметических» фенов НДСТ, так как кожа является самым большим органом, где присутствует соединительная ткань. При проведении корреляционного анализа установлено наличие сильных положительных связей между количеством «кожных и косметических» фенов НДСТ и КСС ($r=+0,72$, $p<0,05$), БВ ($r=+0,85$, $p<0,05$), средняя (умеренная) корреляция между «кожными и косметическими» проявлениями НДСТ и дБВ ($r=+0,65$, $p<0,05$).

Однако при самоанализе восприятия своего возраста респонденты обеих групп в основном убеждены, что выглядят моложе своих лет. Детальные результаты опроса представлены на рисунке 1.

На рисунке 1 видно, что большинство женщин основной и контрольной групп склонны оценивать свои внешние данные как в соответствии с возрастом (63% и 52% соответственно), так и утверждать, что они выглядят моложе своих лет (28% и 46%), что возможно связано с недостаточной осведомленностью респондентов о максимально визуализируемых внешних проявлениях «кожных» фенов НДСТ. Однако надо учитывать, что при НДСТ дефекты соединительной ткани многообразны и в своих проявлениях имеют много «масок» [9, 10]. Системный подход к дальнейшему изучению внешних предикторов НДСТ представляется важным, т.к. нацеливает на поиск иных клинических проявлений данной патологии и вооружает новыми возможностями ее патогенетического лечения.



■ основная группа / main group ■ контрольная группа / control group

Рисунок 1. Результаты анкетирования по самоанализу восприятия своего возраста, %
Figure 1. The results of the questionnaire on the perception of one's own age

Выводы

В результате оценки БВ у пациенток с НДСТ выявлено, что у них происходит ускорение течения механизмов старения, что подтверждается разрывом календарного и биологического возрастов, наличием КСС >1 , а также разницей между БВ у пациенток основной и контрольной групп. Однако при самоанализе своего возраста пациентки основной группы убеждены, что их внешние данные соответствуют их КВ или, что они выглядят моложе своих лет.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests


Список литературы/References:

- Ахаладзе Н.Г., Ена Л.М. Взаимосвязь некоторых форм хронической патологии и биологического возраста. Проблемы старения и долголетия. 2009; 18(2): 187-199.
Akhaladze N.G., Yena L.M. Interrelation of some forms of chronic pathology and biological age. The problems of aging and longevity. 2009; 18(2): 187-199 [in Russian].
- Богомолец А.А. Основные направления моих работ. Архив патологии. 1947; 3: 3-14.
Bogomolets A.A. The main directions of my work. Archive of pathology. 1947; (3): 3-14 [in Russian].
- Войтенко В.П., Токар А.В., Чеботарев Д.Ф. и др. Методика определения биологического возраста человека. Геронтология и гериатрия. 1984. Ежегодник. Биологический возраст. Наследственность и старение. Киев. 1984: 133-137.
Voitenko V.P., Tokar A.V., Chebotarev D.F. et al. Methodology of determining biological age. Gerontology and geriatrics. 1984. Yearbook. Biological age. Heredity and Aging. Kiev. 1984: 133-137 [in Russian].
- Деев А.И. Особенности старения кожи человека. Косметика и медицина. 2007; 4: 26-36.
Deev A.I. The particular qualities of aging of human skin. Cosmetics and medicine. 2007; 4: 26-36 [in Russian].
- Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб.: «ЭЛБИ». 2009; 714 с.
Kadurina T.I., Gorbunova V.N. Connective tissue dysplasia. Guidelines for doctors. St. Petersburg: «ELBI». 2009; 714p. [in Russian].
- Кишкун А.А. Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции: рук-во для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008; 976 с.
Kishkun A.A. Biological age and aging: the possibilities of determination and the ways of correction: guidelines for doctors. Moscow: GEOTAR-Media. 2008; 976 p. [in Russian].
- Клаучек С.В., Лифанова Е.В. Физиология стареющего организма: метод. пособие. Волгоград. 2007; 42.
Klauschek S.V., Lifanova E.V. Physiology of an aging organism: toolkit. Volgograd. 2007; 42 [in Russian].
- Кононова Н.Ю., Чернышева Т.Е. Пятилетнее наблюдение женщин с преждевременным старением. Медицинский Вестник Северного Кавказа. 2016; 11(2.2): 326-330.
Kononova N.Yu., Chernysheva T.E. Five-year observation of women with premature aging. Medical News of the North Caucasus. 2016; 11(2.2): 326-330 [in Russian].

9. Ляховецкий Б.И., Глазкова Л.К., Перетолчина Т.Ф. и др. Дисплазии соединительной ткани в практике врача дерматолога и косметолога. Учебно-методическое пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей. Екатеринбург: Изд-во УГМА. 2012; 48с.
Liakhovetsky B.I., Glazkova L.K., Peretolchina T.F. et al. Connective tissue dysplasia in the practice of a dermatologist and cosmetologist. Guidelines for the system of post-graduate professional medical education. Ekaterinburg: Publishing house of the Urals State Medical Academy. 2012; 48p. [in Russian].
10. Национальные рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани. Всероссийское научное общество терапевтов. Медицинский Вестник Северного Кавказа. 2016; 1: 2-76.
National recommendations of the Russian Scientific Medical Society of Therapists for diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia. All-Russian Scientific Society of Physicians. Medical News of the North Caucasus. 2016; 1: 2-76 [in Russian].
11. Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Конев В.П. и др. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение. Лечащий врач. 2008; 7: 76-80.
Nechaeva G.I., Yakovlev V.M., Konev V.P. et al. Connective tissue dysplasia: basic clinical syndromes, diagnosis formulation, treatment. Doctor in charge of the case. 2008; 7: 76-80 [in Russian].
12. Плакуев А.Н., Юрьева М.Ю., Юрьев Ю.Ю. Современная концепция старения и оценка биологического возраста человека. Экология человека. 2011; 4: 17-25.
Plakuev A.N., Yuryeva M.Yu., Yuryev Yu.Yu. The modern concept of aging and assessment of biological age. Human Ecology. 2011; 4: 17-25 [in Russian].
13. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера. 2002; 312 с.
Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. The use of STATISTICA application package. Moscow: MediaSphere. 2002; 312p. [in Russian].
14. Чеботарев Д.Ф., Минц А.Я. Биологический (функциональный) возраст человека. Руководство по геронтологии. М.: Медицина. 1978; 363-372.
Chebotarev D.F., Mints A.Ya. Biological (functional) human age. Guide to gerontology. Moscow: Medicine. 1978; 363-372 [in Russian].
15. Goldsmith T.C. The Evolution of Aging: How new theories will change the future of medicine. Azinet Press. 3rd ed. 2009; 9-10, 12-13.
16. Verardi S. Oxidative stress and skin aging. Research abstracts. Moscow. 2004; 148 — 149.

Ⓐ

Статья получена/Article received 03.08.2016 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication 22.05.2017 г.




Ольга Юрьевна Демичева
врач-эндокринолог с 30-летним опытом лечения болезней эндокринной системы, лучший теледоктор России, автор более 80 публикаций по проблемам эндокринологии.


Болезни щитовидной железы распространены во всём мире, а в России их можно обнаружить у каждого второго жителя. Но большинство из нас не знают об этом. В этой книге:

- Современные способы лечения гипер- и гипотериоза
- Чем опасна йодная сеточка
- У страха глаза велики: о дисфункции щитовидной железы
- Гормоны, от которых худеют


Эта книга расскажет о щитовидной железе всё, что вы хотели узнать. Ольга Демичева ответит на самые главные вопросы об УЗИ, гормонах и анализах, научит вас заботиться о здоровье щитовидной железы и докажет, что любую её болезнь можно и нужно лечить.

Антон Владимирович Родионов
врач-кардиолог, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии № 1 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. Член Российского кардиологического общества и Европейского общества кардиологов (ESC). Автор более 50 публикаций в российской и зарубежной печати, постоянный участник программы с доктором Мясниковым «О самом главном».





Ольга Демичева
врач-эндокринолог с 30-летним стажем



АКАДЕМИЯ ДОКТОРА РОДИОНОВА
КНИГА 10

Ольга Демичева
врач-эндокринолог с 30-летним стажем

ЧТО СО МНОЙ, ДОКТОР?
ВСЯ ПРАВДА О ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

ЧТО СО МНОЙ, ДОКТОР?
ВСЯ ПРАВДА О ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ


- Один анализ ТТГ, который расскажет ВСЁ
- Как избежать появления зоба
- «Правильный» йод на нашем столе
- Все ли узлы щитовидной железы опасны

«Коварство заболеваний щитовидной железы в том, что они могут проявляться самыми неожиданными симптомами. Если даже вы не знаете, где находится щитовидная железа, обязательно прочитайте эту книгу. Она сохранит здоровье вам и вашим близким».

Доктор Антон Родионов

ПОЛНЫЙ КУРС МЕДИЦИНСКОЙ ГРАМОТНОСТИ В «АКАДЕМИИ ДОКТОРА РОДИОНОВА» ПРОШЛИ 200 ТЫС. ЧЕЛОВЕК. ЕЩЕ НЕ ПОЗДНО ПРИСОЕДИНИТЬСЯ К НОВОМУ ПОТОКУ!

ISBN 978-5-699-87444-6



9 785699 874446 >

**Х.З. Гадаборшева², Е.С. Левицкая*¹, М.М. Батюшин¹, Н.В. Антипова³,
Н.А. Брновицкая², Е.А. Синельник³, И.В. Сарвилина⁴**

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения»,
Ростов-на-Дону, Россия

¹ — кафедра внутренних болезней № 2

² — отделение нефрологическое клиники РостГМУ

³ — нефрологическое отделение ГБОУ «Областная больница № 2»

⁴ — ООО Медицинский центр «Новомедицина»

АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗИ ПОЧЕЧНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ И БЕЛКА СОСУДИСТОЙ АДГЕЗИИ-1 (VAP-1) ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ПЕРВИЧНЫХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТАХ

**H.Z. Gadaborsheva², E.S. Levitskaya*¹, M.M. Batiushin¹, N.V. Antipova³,
N.A. Bronovitskaya², E.A. Sinelnik³, I.V. Sarvilina⁴**

Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» Russian Ministry of Health,
Rostov-on-Don, Russia

¹ — Department of Internal Medicine № 2

² — Department of Nephrology Clinic

³ — Nephrologic department of Regional Hospital «Regional Hospital № 2»

⁴ — Medical Center «Novomedicina»

ANALYSIS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN RENAL REMODELING AND VASCULAR ADHESION-1 PROTEIN (VAP-1) IN CHRONIC PRIMARY GLOMERULONEPHRITIS

Резюме

Цель. Определение взаимосвязи между концентрацией VAP-1 и клинико-морфологическими параметрами структурной перестройки почечной ткани. **Материалы и методы.** В исследование включено 80 пациентов с первичными хроническими гломерулонефритами в периоде обострения. Преобладающими морфологическими вариантами являлись IgA-нефропатия (42 пациента) и фокально-сегментарный гломерулосклероз (16 пациентов). Всем пациентам проводили общеклиническое обследование, с установлением стадий ХБП, а также выполняли нефробиопсию. По результатам морфологического анализа учитывались показатели ремоделирования почечной ткани. Выполнялся забор крови для исследования концентрации белка сосудистой адгезии-1 (VAP-1). Спустя 9 месяцев после включения пациентов в исследование и их лечения согласно стандартной терапии, производился повторный учет некоторых показателей. **Результаты.** Установлено, что значения возраста, длительность заболевания, мочевины крови, протеинурия разовой и суточной порции мочи находились в обратно пропорциональной зависимости с уровнем VAP-1. Более того, выявлена достоверная разница между группами пациентов ранжированных по медиане VAP-1, по преобладанию в группе пациентов с большей концентрацией VAP-1 нефритического синдрома, IgA-нефропатии, случаев с расширением мезангиума, мезангиальной и эндотелиальной гиперклеточностью, набуханием эндотелия, иммунных депозитов IgA в мезангиуме и капиллярных петлях. **Заключение.** В результате проведенного исследования продемонстрирована прогностическая значимость определения концентрации VAP-1 у пациентов, страдающих хроническими гломерулонефритами. Представлены формулы и таблица стратификации риска развития морфологической перестройки ткани почек. Установлено, что концентрация VAP-1 статистически значимо повышается на ранних этапах гломерулонефрита, с преобладанием воспалительных и пролиферативных изменений. На этапе фиброзной перестройки почечной

*Контакты/Contacts. E-mail: es.med@mail.ru

ткани достоверной разницы выявить не удалось. При анализе полученного материала сделан вывод о необходимости определения уровня VAP-1 у пациентов с хроническими гломерулонефритами, особенно IgA-нефропатией, на ранних стадиях заболевания, с целью прогнозирования его течения.

Ключевые слова: Белок сосудистой адгезии-1, гломерулонефрит, нефритический синдром, ремоделирование почек

Для цитирования: Гадаборшева Х.З., Левицкая Е.С., Батушин М.М., Антипова Н.В., Броновицкая Н.А., Синельник Е.А., Сарвилина И.В. АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗИ ПОЧЕЧНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ И БЕЛКА СОСУДИСТОЙ АДГЕЗИИ-1 (VAP-1) ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ПЕРВИЧНЫХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТАХ. Архивъ внутренней медицины. 2017; 7(4): 292 - 299. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-292-299

Abstract

Goal. Determination of the relationship between the concentration of VAP-1 and the clinical and morphological parameters of the structural reorganization of the renal tissue. **Materials and methods.** The study included 80 patients with primary chronic glomerulonephritis in the period of exacerbation. The predominant morphological variants were IgA-nephropathy (42 patients) and focal-segmental glomerulosclerosis (16 patients). All patients underwent general clinical examination, with the establishment of stages of CKD, and nephrobiopsy was performed. Based on the results of morphological analysis, the parameters of remodeling of renal tissue were taken into account. A blood sample was taken to study the concentration of Vascular Adhesion-1 protein (VAP-1). Nine months after the patients were admitted to the study and treated according to standard therapy, several indicators were re-recorded. **Results.** It was found that the age, duration of the disease, urea, proteinuria of a single and a daily portion of urine were inversely proportional to the level of VAP-1. Moreover, a significant difference was found between the groups of patients ranked by median VAP-1, by prevalence in the group of patients with higher VAP-1 concentration of nephritic syndrome, IgA nephropathy, cases with mesangium expansion, mesangial and endothelial hypercellularity, endothelial swelling, IgA immune deposits in mesangium and capillary loops. **Conclusion.** As a result of the study, the prognostic significance of VAP-1 concentration in patients with chronic glomerulonephritis was demonstrated. The formulas and the table of risk stratification for the development of morphological reconstruction of kidney tissue are presented. It was found that the concentration of VAP-1 is statistically significantly increased in the early stages of glomerulonephritis, with the predominance of inflammatory and proliferative changes. At the stage of fibrous restructuring of renal tissue, there was no reliable difference. When analyzing the material obtained, it was concluded that it is necessary to determine the level of VAP-1 in patients with chronic glomerulonephritis, especially IgA-nephropathy, in the early stages of the disease, in order to predict its course.

Key words: Vascular adhesion protein-1, glomerulonephritis, nephritic syndrome, kidney remodeling

For citation: Gadaborsheva H.Z., Levitskaya E.S., Batiushin M.M., Antipova N.V., Bronovitskaya N.A., Sinelnik E.A., Sarvilina I.V. ANALYSIS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN RENAL REMODELING AND VASCULAR ADHESION-1 PROTEIN (VAP-1) IN CHRONIC PRIMARY GLOMERULONEPHRITIS OF SULFUR DIOXIDES IMPACT ON THE DIFFERENT STAGES OF ONTOGENY. Archive of internal medicine. 2017; 7(4): 292 - 299. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-292-299

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-292-299

VAP-1 — белок сосудистой адгезии-1, АД — артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТИФ — тулоинтестрициальный фиброз, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений

Введение

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) является конечным этапом естественного течения хронических заболеваний почек. Тяжесть течения ХПН обуславливает увеличение риска коморбидных состояний, госпитализаций, социальной дезадаптации пациента и инвалидности. Более того, формируется неуклонная прогрессия неблагоприятного прогноза фатального и нефатального характера. Необходимо отметить, что преимущественной когортой пациентов, страдающих хроническими заболеваниями почек, являются люди молодого и среднего возраста, что подчеркивает актуальность научно-исследовательского поиска в изучении новых методов диагностики и лечения таких больных.

Каскад развития хронических первичных гломерулопатий проявляется не только ремоделированием клубочка и интерстиция почки, но и с воспалением и структурной перестройкой адаптивного и дезадаптивного характера сосудистого русла. Одним из маркеров поражения почек является белок сосудистой адгезии-1 (VAP-1), являющийся предметом изучения исследователей всего мира в различных клинических группах больных. Более всего VAP-1 изучен

у пациентов с ХПН и наличием сахарного диабета. Приоритетный выбор такой группы пациентов, безусловно, связан с активным воспалительным процессом при неадекватном контроле гликемии, а также особенностями метаболизма и влияния VAP-1 на утилизацию глюкозы в организме. Литературные данные свидетельствуют о достоверном влиянии повышения уровня VAP-1 на снижение почечной и, кроме того, сердечно-сосудистой выживаемости.

VAP-1 относится к семейству белков, регулирующих процесс лимфоцит-эндотелиоцитарного взаимодействия [1, 2]. Одной из главных патогенетических ролей VAP-1 является потенцирующее участие в трансмембранной миграции и адгезии лимфоцитов к месту воспалительного процесса. Молекула VAP-1 — гликопротеид, с массой 180 кДа, имеющий две субъединицы по 90 кДа каждая. Усиливается экспрессия VAP-1 воспалением, при котором гликопротеид обнаруживается на поверхности эндотелиальных клеток. Кроме того, выявлено наличие VAP-1 в гладкомышечных клетках сосудистой стенки и других органов, а также жировой ткани. Таким образом, можно выделить две биологические области патогенного действия VAP-1 — сосудистое русло и клетки гладкомышечной, жировой ткани. Синтез

VAR-1 в нормальных условиях происходит в миндаликах, эндотелиальных клетках синусов печени. Важно отметить, что для совершения биологической функции молекула VAR-1 должна быть связана с сиаловой кислотой. В противном случае, свободная частица VAR-1 не может проявлять функцию опосредованного взаимодействия лимфоцитов и эндотелиальной клетки.

Доказательством прогностического значения VAR-1 в ремоделировании почечной ткани и сосудов почек являются данные мировых исследований. Установлена повышенная экскреция VAR-1 в эндотелиальных клетках перитубулярных капилляров, перипитах и в гладкомышечных клетках более крупных сосудов [2]. Выявлены ассоциативные связи между повышением уровня VAR-1 и риском развития тубулоинтерстициального фиброза (ТИФ), увеличением отношения альбумин-креатинин, снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [2].

Общий научный интерес к возможной регуляции VAR-1 звеньев патогенетического процесса первичных хронических гломерулонефритов создает предпосылку для дальнейшего детального изучения предикторной роли VAR-1 и возможности его использования в диагностических целях.

Целью данного исследования явилось определение взаимосвязи между продукцией VAR-1 и клинкоморфологическими параметрами структурной перестройки почечной ткани.

Материалы и методы

В исследование включили 80 пациентов с первичными хроническими гломерулонефритами, средний возраст которых составил $35,7 \pm 1,3$ лет. Установлено, что в когорте исследуемых мужчин было 52 пациента, женщин — 28 больных. Средняя продолжительность гломерулонефрита составила $5,0 \pm 2,8$ лет.

Обязательным условием для включения пациентов в исследование являлось наличие периода обострения гломерулонефрита, а также стандартное лечение заболевания, согласно рекомендациям общества нефрологов.

Для достижения поставленной цели исследования у всех пациентов осуществляли клиническое обследование, которое включало анализ предъявляемых жалоб, анамнеза, индекса массы тела (ИМТ), измерение уровня артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), определение концентрации мочевины, креатинина и VAR-1 в сыворотке крови, разовой и суточной протеинурии. Для каждого пациента рассчитывали СКФ по формуле СКД-ЕРІ. Хроническая болезнь почек (ХБП) классифицировалась в соответствии с общепринятой классификацией (KDIGO). Установлено, что 1 стадия выявлена у 38 пациентов, 2 стадия — у 25 больных, 3А ст. — у 12 пациентов, 3Б ст. — у 6 больных.

Для оценки морфологических изменений почечной ткани проводили пункционную нефробиопсию. Протокол заключения нефробиопсии включал стандартные описания наличия и выраженности патологических изменений в тканях почек, а также производился учет степени ТИФ (%) и с последующим ранжированием полученных данных. В таблице 1 указаны критерии принятых рангов ТИФ.

Морфометрию проводили с использованием цифрового микроскопа «Leica DMD108».

42 пациента имели IgA-нефропатию, 16 — фокально-сегментарный гломерулосклероз, 9 — мембранозную нефропатию, 9 — болезнь минимальных изменений, 2 — IgM-нефропатию, 1 — мембрано-пролиферативный гломерулонефрит I и 1 — типа III. Распределение пациентов по вариантам синдромов показало, что 30 больных имели нефротический синдром, 50 пациентов — нефритический.

Для оценки прогностической значимости полученных параметров на этапе включения пациентов в исследование, осуществляли повторный контроль уровня сывороточного креатинина, мочевины, рассчитывали СКФ, анализа разовой и суточной протеинурии спустя 9 месяцев.

Статистический анализ полученных данных проведен в общей группе пациентов, а также выполнен сравнительный анализ в подгруппах пациентов, ранжированных на основании медианы VAR-1 ($Me = 196$ мкг/мл). Первую подгруппу пациентов составили 37 пациентов, имеющих значения VAR-1 менее 196 мкг/л, вторую подгруппу — 43 больных со значениями показателя более либо равном 196 мкг/л. Выделенные подгруппы были сопоставимы по возрасту, полу и другим клинко-анамнестическим показателям ($p > 0,05$).

Таблица 1. Характеристика рангов ТИФ у пациентов с хроническим гломерулонефритом

Table 1. Characteristics of TIF grades in patients with primary chronic glomerulonephritis

Ранги / Ranks	ТИФ / Tubulointerstitial fibrosis	Количество больных / Number of patients
0	Нет / No	24
1	Слабый — утолщение и гиалиноз базальных мембран канальцев на большем увеличении / Weak — thickening and hyalinosis of the basal membranes of the tubules at a higher magnification	26
2	Умеренный — каналцы разделены фиброзными прослойками, видимыми на малом увеличении / Moderate — the tubules are separated by fibrous interlayers, visible at low magnification	48
3	Выраженный — выраженная атрофия канальцев, фиброз/гиалиноз / Pronounced — marked tubular atrophy, fibrosis / hyalinosis	12

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica 10.0, с определением среднего значения выбранных параметров и его ошибки, вычислением критерия достоверности различий Стьюдента (t) и определением критерия p, с использованием нелинейной оценки для определения влияния исследуемых факторов, с помощью χ-критерия, выполнением корреляционного анализа, с определением коэффициента корреляции Пирсона (r), с учетом достоверности $p < 0,05$, достоверность различий в распределении частот признаков оценивали с помощью критерия Пирсона с расчетом критерия χ^2 .

Результаты

Полученные значения уровня VAP-1 показали нормальное распределение данного показателя в исследуемой группе пациентов (Индекс Колмогорова-Смирнова $d = 0,098$, $p < 0,05$). Средний уровень VAP-1 составил $195,4 \pm 3,27$ мкг/мл.

С помощью корреляционного анализа полученных показателей VAP-1 и клинико-анамнестических характеристик установлена достоверная отрицательная линейная связь с возрастом пациентов ($r = -0,34$, $p = 0,002$), длительностью почечного заболевания ($r = -0,30$, $p = 0,007$), уровнем диастолического АД (ДАД) ($r = -0,22$, $p = 0,04$), величиной ЧСС ($r = -0,27$, $p = 0,016$). На рисунке 1 продемонстрированы графики корреляционной зависимости между уровнем VAP-1 и ДАД, ЧСС.

Уравнения корреляционного анализа для расчета прогнозируемого уровня VAP-1 по значениям исследуемых клинико-анамнестических показателей:

$$VAP-1 = 223,2 - 0,76 * \text{Возраст (лет)},$$

$$VAP-1 = 200,0 - 0,75 * \text{Длительность заболевания (лет)}.$$

Анализ почечной функции при статистической обработке показателей общего анализа мочи и био-

химического исследования крови выявил наличие достоверной отрицательной корреляционной зависимости с уровнем VAP-1 и величиной разовой и суточной протеинурии, мочевины сыворотки крови, определенных на момент включения в исследование и спустя 9 месяцев. Показатели фильтрационной функции почек — сывороточный креатинин и СКФ, достоверных различий не показали ($p > 0,05$). Графики корреляционной зависимости указанных достоверных результатов и критерии их достоверности представлены на рисунке 2 и 3. Представлены формулы для расчета уровня VAP-1 в зависимости от показателей мочевины с критериями достоверности: VAP-1 = $202,9 - 0,98 * \text{Мочевина исходно (ммоль/л)}$ ($r = -0,36$, $p = 0,001$), VAP-1 = $202,5 - 0,96 * \text{Мочевина после лечения (ммоль/л)}$ ($r = -0,36$, $p = 0,001$).

$$VAP-1 = 199,3 - 1,05 * \text{Протеинурия разовой порции исходно (г/л)}, r = 0,43, p < 0,0001$$

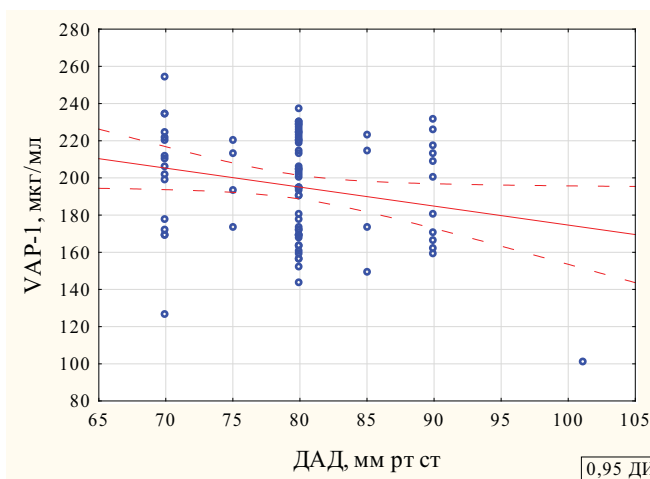
$$VAP-1 = 197,4 - 1,01 * \text{Протеинурия разовой порции после лечения (г/л)}, r = 0,38, p < 0,0001$$

$$VAP-1 = 204,5 - 1,2 * \text{СП исходно (г/сут)} (r = 0,49, p < 0,0001)$$

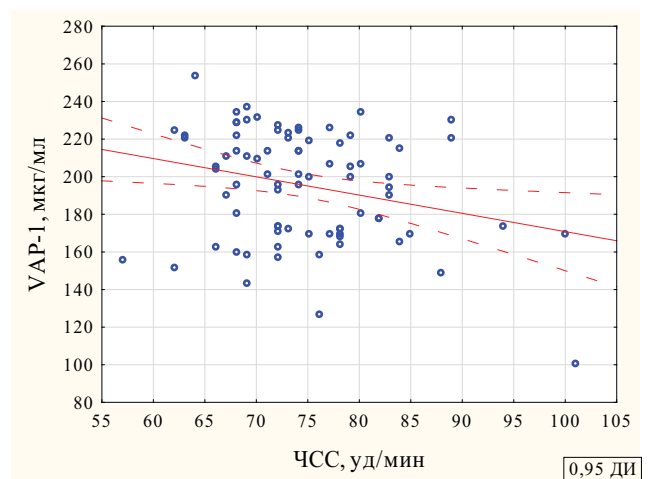
$$VAP-1 = 198,6 - 1,11 * \text{СП после лечения (г/сут)} (r = 0,43, p < 0,0001)$$

Проведенный сравнительный анализ между двумя группами исследования ранжированными по медиане VAP-1 не показали достоверной разницы по показателям уровня мочевины ($6,38 \pm 0,48$ и $6,58 \pm 0,36$ ммоль/л соответственно), креатинина ($95,69 \pm 7,42$ и $107,25 \pm 5,54$ мкмоль/л соответственно), СКФ ($87,32 \pm 5,4$ и $79,81 \pm 3,63$ мл/мин/1,73 м² соответственно) ($p > 0,05$).

Установлены достоверные отличия между исследуемыми группами по уровню белка разовой порции ($4,16 \pm 1,16$ и $1,16 \pm 0,2$ г/л соответственно, $p < 0,05$) и суточной протеинурии ($7,19 \pm 1,36$ и $1,45 \pm 0,25$ г/л соответственно, $p < 0,001$). Важно отметить, что статистически значимые отличия установлены и в



$$VAP-1 = 276,7 - 1,02 * \text{ДАД}$$



$$VAP-1 = 267,9 - 0,97 * \text{ЧСС}$$

Рисунок 1. Зависимость уровня VAP-1 от величины ДАД и ЧСС и уравнения линейной регрессии
Figure 1. Graphs of VAP-1 correlation with DBP and heart rate and the linear regression equation

выделенных группах по показателям белка разовой порции ($1,06 \pm 0,29$ и $0,38 \pm 0,07$ г/л соответственно, $p < 0,05$) и суточной протеинурии ($2,65 \pm 0,66$ и $0,76 \pm 0,15$ г/л соответственно, $p < 0,05$), исследованных спустя 9 месяцев. Необходимо обратить внимание, что в группе пациентов с меньшими значениями VAP-1 показатели белка разовой порции мочи и суточной протеинурии были достоверно больше по сравнению с группой больных, имеющих большие значения VAP-1. Статистическое распределение полученных значений (ДИ 95%) представлено на рисунке 2.

С учетом полученных данных важным являлся анализ распространенности основных синдромов и вида гломерулонефритов (таблица 2).

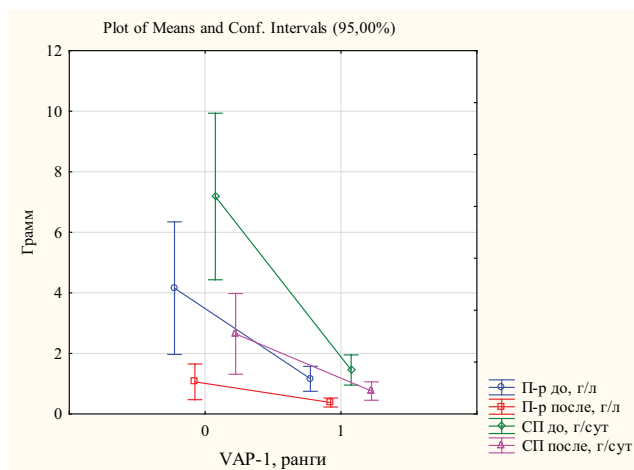


Рисунок 2. Статистическое распределение протеинурии разовой порции и суточной протеинурии до и после лечения, в соответствии с рангом VAP-1

Figure 2. Graphs of VAP-1 correlation curves with the level of proteinuria of a single dose initially (left graph) and after treatment (right graph) and linear regression equations

Примечание: Ранги VAP-1: 1 — VAP-1 ≥ 196 мкг/мл, 0 — VAP-1 < 196 мкг/мл, П-р до — протеинурия разовой порции до лечения, П-р после — и после лечения, СП до — суточная протеинурия до лечения, СП после — и после лечения

Из представленной таблицы можно сделать вывод о том, что повышение уровня VAP-1 характерно для нефритического синдрома и IgA-нефропатии.

Статистические данные, полученные при анализе результатов морфологического исследования показали отсутствие корреляционной зависимости между уровнем VAP-1 и выраженностью ТИФ в процентах ($p = 0,591$). При сравнении групп по уровню VAP-1 также достоверной разницы в выраженности фиброза получено не было ($16,89 \pm 3,95$ и $15,72 \pm 2,66\%$ соответственно, $p > 0,05$).

Для достижения поставленной цели исследования необходимым являлось изучение взаимосвязи VAP-1 с морфологическими параметрами, полученными при нефробиопсии. Показатели частотного распределения морфологических признаков хронического гломерулонефрита в группах пациентов, ранжированных по уровню VAP-1, представлены в таблице 3. Как видно из представленной таблицы, показатели, характеризующие воспалительные изменения и пролиферацию в ответ на иммунное повреждение, выявили достоверные отличия именно в группе пациентов, имеющих наибольшее значение VAP-1 — маркера инициации и прогрессирования адгезивных, воспалительных и пролиферативных процессов в почках. При проведении однофакторного дисперсионного анализа (ANalysis Of Variance — ANOVA) было также показано статистически значимое влияние VAP-1 на такие морфологические параметры, как набухание эндотелия, мезангиальная гиперклеточность, а также отложение депозитов IgA в мезангиальном пространстве и капиллярных петлях (табл. 4).

Необходимо также обратить внимание, что процессы, характеризующие заверченный процесс фиброгенеза в почечной ткани (фиброз клубочка, перигломерулярный очаговый фиброз, сращение капиллярных петель), достоверных отличий по уровню VAP-1 не показали ($p > 0,05$). Значимым подтверждением прогностической роли VAP-1 в инициации и дальнейшего прогрессирования повреждения почечной ткани является установление статистически достоверных данных, свидетельствующих о большей

Таблица 2. Частота встречаемости различных клинико-морфологических проявлений хронического гломерулонефрита в зависимости от уровня VAP-1 \geq или < 196 мкг/мл

Table 2. Frequency of occurrence of various clinical and morphological manifestations of chronic glomerulonephritis depending on the level of VAP-1 \geq or < 196 $\mu\text{g} / \text{ml}$

Признак / Symptom	VAP-1 ≥ 196 мкг/мл, абс./%	VAP-1 < 196 мкг/мл, абс./%	Pearson χ^2	Df	p
	$\mu\text{g/ml}$, abs./%	$\mu\text{g/ml}$, abs./%			
	Частота наличия признака / Frequency of presence of a characteristic				
Нефротический синдром / Nephrotic syndrome	8/27,6	21/72,4	12,5	1,0	0,0004
Нефритический синдром / Nephritic syndrome	35/68,6	16/31,4	12,5	1,0	0,0004
IgA-нефропатия / IgA-nephropathy	37/84,1	7/15,9	36,2	1,0	0,00001
ФСГС / Focal segmental glomerulosclerosis	3/18,8	13/81,3	9,86	1,0	0,002

распространенности накопления иммунных депозитов IgA в мезангиальном пространстве и капиллярных петлях в группе пациентов, имеющих более высокие значения VAP-1 (табл. 4).

При логистическом регрессионном анализе установлено достоверное влияние повышения уровня VAP-1,

при статистической обработке данных общей группы пациентов, на риск развития эндотелиальной гиперклеточности ($\chi^2 = 5,01, p = 0,03, OR 1,01-13,56$), набухания эндотелия ($\chi^2 = 6,56, p = 0,01, OR 1,02-21,14$), расширения мезангиума ($\chi^2 = 4,9, p = 0,03, OR 1,02-11,19$) (табл. 5). Важно обратить внимание, что

Таблица 3. Частота встречаемости различных морфологических признаков хронического гломерулонефрита в зависимости от уровня VAP-1 \geq или < 196 мкг/мл

Table 3. Frequency of occurrence of different morphological signs of chronic glomerulonephritis depending on the level of VAP-1 \geq or < 196 $\mu\text{g} / \text{ml}$

Признак/ Symptom	VAP-1 ≥ 196 мкг/мл, абс./% $\mu\text{g}/\text{ml}, \text{abs.}/\%$	VAP-1 < 196 мкг/мл, абс./% $\mu\text{g}/\text{ml}, \text{abs.}/\%$	Pearson χ^2	df	P
	Частота наличия признака/ Frequency of presence of a characteristic				
Расширение мезангиального пространства в клубочке / Expansion of mesangial space in the glomerulus	31/72,1	19/51,4	4,21	1,0	0,04
Сегментарный склероз капиллярных петель клубочка / Segmental sclerosis of capillary loops of the glomerulus	7/16,3	9/24,3	0,80	1,0	0,37
Набухание эндотелия клубочков / Swelling of endothelium of glomeruli	7/16,3	15/40,5	5,87	1,0	0,015
Мезангиальная гиперклеточность / Mesangial hypercellularity	32/74,4	19/51,4	4,58	1,0	0,03
Перигломерулярный фиброз / Periglomerular fibrosis	23/53,5	23/62,2	0,61	1,0	0,43
ТИФ / Tubulointerstitial fibrosis	31/72,1	22/61,1	1,07	1,0	0,30

Таблица 4. Влияние уровня VAP-1 ≥ 196 мкг/мл по сравнению с VAP-1 < 196 мкг/мл на наличие ряда морфологических признаков при хроническом гломерулонефрите (ANOVA)

Table 4. The effect of the VAP-1 level was $196 \mu\text{g} / \text{ml}$ compared to VAP-1 $< 196 \mu\text{g} / \text{ml}$ for a number of morphological features in chronic glomerulonephritis (ANOVA)

Признак / Symptom	Эффективная гипотеза декомпозиции / Effective Decomposition Hypothesis			
	Intercept	SS/MS	F	P
Мезангиальная гиперклеточность / Mesangial hypercellularity	6,42	1,17	33,88	$< 0,0001$
Сращение капиллярных петель / The fusion of capillary loops	38,58	0,18	0,85	0,36
Эндотелиальная гиперклеточность / Endothelial hypercellularity	0,17	0,17	3,7	0,058
Перигломерулярный очаговый фиброз / Periglomerular Focal Fibrosis	26,59	0,15	0,60	0,44
ТИФ / Tubulointerstitial fibrosis	38,58	0,18	0,85	0,36
Фокусы атрофии канальцев / Foci of tubular atrophy	5,35	0,15	0,75	0,39
Фиброз клубочков / Fibrosis of the glomeruli	8,20	0,21	0,92	0,34
Депозиты IgA в мезангиальном пространстве / Deposits of IgA in the mesangial space	24,11	7,11	43,36	$< 0,0001$
Депозиты IgA в капиллярных петлях / Deposits of IgA in capillary loops	15,91	3,31	15,56	0,0002

Таблица 5. Стратификация риска развития ремоделирования почечной ткани в зависимости от уровня VAP-1 (%)

Table 5. Stratification of the risk of renal tissue remodeling depending on the level of VAP-1 (%)

Признак / Symptom	VAP-1, мкг/мл / $\mu\text{g} / \text{ml}$			
	140	180	220	260
Эндотелиальная гиперклеточность / Endothelial hypercellularity	0,1	1,5	14,4	65,0
Набухание эндотелия / Swelling of the endothelium	29,5	48,3	67,5	82,2
Расширение мезангиума / Expansion of the mesangium	36,8	55,5	72,7	85,1

при анализе ANOVA, полученные значения статистической значимости эндотелиальной гиперклеточности, имели тенденцию к достоверным значениям ($p = 0,058$, табл.4).

Обсуждение

Проблема диагностического поиска риска развития и прогрессирования морфологических изменений при хронических гломерулонефритах носит актуальный характер, обоснованный, прежде всего, двумя взаимовытекающими характеристиками. Во-первых, хронические гломерулонефриты являются социально-значимой проблемой мировой медицины, поскольку имеют наибольшую распространенность в структуре почечной патологии. Во-вторых, прогрессирование течения хронических гломерулонефритов имеет неизбежный исход в формирование хронической почечной недостаточности, обусловленной развитием необратимой структурной перестройки ткани почек — фиброза тубулоинтерстиция, с трансформацией в терминальную почечную недостаточность. Научно-исследовательский поиск в области детального понимания процессов влияющих на ТИФ, необходим, прежде всего, для раннего выявления морфологических изменений почек и прогнозирования риска неблагоприятного исхода. Полученные нами данные позволяют судить о том, что экспрессия VAP-1 в ответ на иммунное воспаление является маркером повреждения почечной ткани в ранней стадии почечного ремоделирования и участвует в патогенезе преимущественно IgA-нефропатии и нефритического синдрома. Это заключение обосновывается полученными нами данными клинико-анамнестических характеристик и особенностями морфологических изменений почечной ткани.

Во многих эпидемиологических клинических исследованиях установлено, что воспаление — ключевой компонент в развитии фиброза почки, а также характеризует истинный прогноз у пациентов с выраженными процессами фиброгенеза [3]. Так, в работе Kirton C, et al была выявлена связь высоких концентраций VAP-1 в сыворотке пациентов с ранними стадиями хронической болезни почек [3]. Многими авторами установлена прямая ассоциация уровня VAP-1 с фильтрационной функцией почек среди пациентов, находящихся на гемодиализе [4]. Исходя из биологических характеристик молекулы сосудистой адгезии-1, а также особенностей течения ХПН, можно предполагать, что в данных группах пациентов происходит наиболее выраженное асептическое воспаление, более чувствительное к получению статистической разницы, по отношению к группе больных с преобладающим компонентом фиброза почечной ткани. Необходимо уточнить, что несмотря на терминальный вариант процессов фиброобразования у больных, находящихся на гемодиализе, понятной

является высокая степень воспалительных процессов асептического характера, ключевым фактором среди которых является стимуляция и повреждение эндотелиальных клеток процедурой гемодиализа [4]. Представлены работы, включающие пациентов разных стадий ХБП, по результатам которых авторы сделали заключение о том, что концентрация белка сосудистой адгезии-1 увеличивается на ранних этапах почечных заболеваний, а также в терминальном процессе почечного ремоделирования [5]. Полученные нами данные также подтверждают результаты работ других авторов. Получена отрицательная корреляционная зависимость VAP-1 с длительностью заболевания, возрастом пациентов, морфологическими характеристиками, отражающими воспалительные и пролиферативные изменения почечных структур, такими как мезангиальная и эндотелиальная гиперклеточность, расширение мезангиального матрикса, набухание эндотелия, а также установление влияния концентрации VAP-1 на появление в стенках капилляров и мезангиальном пространстве иммунных депозитов IgA. Понятным является отсутствие статистически значимых показателей при сравнении концентрации VAP-1 и признаков фиброза, учитывая преобладание наличия ранних стадий ХБП в когорте пациентов проведенного исследования. Важно отметить наличие работ, посвященных морфологической перестройке воспалительного характера (мезангиальная гиперклеточность, увеличение проницаемости эндотелия, пролиферация мезангиального матрикса) при действии провоспалительных цитокинов, к действию которых может быть отнесен и VAP-1 [6, 7].

Важным для обсуждения являются полученные нами данные, свидетельствующие об отрицательной взаимосвязи концентрации VAP-1 и уровня мочевины сыворотки крови. Предположительно можно говорить о том, что при более высоких концентрациях мочевины течение ХПН является более тяжелым, с более выраженными признаками ТИФ, а при более низких значениях тубулоинтерстициальная ткань претерпевает воспалительные и пролиферативные изменения, что и обуславливает большую экспрессию VAP-1. Важно отметить, что в результате статистической обработки полученных данных установлено отрицательная линейная связь концентрации VAP-1 с мочевиной, тогда как при анализе показателей креатинина и СКФ достоверных значений установить не удалось. Данный факт, по всей видимости, может быть объяснен путями выведения мочевины и креатинина. Известно, что около 35% мочевины выводится путем секреции, тогда как креатинин полностью выводится почками, тем самым характеризуя в большей степени фильтрационную функцию почек.

В результате проведенного нами исследования была выявлена статистически значимая обратная корреляционная зависимость с уровнем VAP-1 и протеинурии разовой и суточной порции, а также была

установлена большая встречаемость высоких концентраций VAP-1 у пациентов с нефритическим синдромом и IgA-нефропатией. Данные, полученные при изучении результатов мировых исследований, неоднозначны и свидетельствуют об отсутствии либо наличии связей VAP-1 с выделением белка с мочой. Так, в исследовании Li H-Y et al, проведенном в группе пациентов с диабетической нефропатией, установлено влияние увеличенной концентрации белка сосудистой адгезии-1 на появление повышенных концентраций белка в моче [6]. В другом исследовании, проведенном в когорте больных с хронической болезнью почек, исключая диабетическую нефропатию, выявлена взаимосвязь наличия VAP-1 и микроальбуминурии [8]. Также известны данные, представляющие отсутствие закономерной связи VAP-1 и уровнем белка в моче [9].

Объяснением полученных данных, вероятно, является установленная высокая частота встречаемости увеличенных концентраций белка сосудистой адгезии-1 у пациентов с IgA-нефропатией, протекающей в большинстве случаев с нефритическим синдромом. Морфологические изменения IgA-нефропатии связаны с активным иммунокомплексным воспалением, затрагивающим, главным образом, мезангиальную область (расширение мезангиума, пролиферация и гиперклеточность), с отложением воспалительных, гранулярных депозитов [10]. Данные изменения укладываются в патологические процессы, происходящие при повышении концентрации VAP-1.

В литературных данных последних лет указано, что на основании проведенных научно-исследовательских работ, касающихся роли молекулы VAP-1 в патогенезе развития и прогрессирования структурной перестройки ткани почек при хронических нефропатиях, дальнейшее детальное изучение особенностей его влияния играет важную роль в разработке терапевтических мишеней, с целью эффективного торможения развития ХПН.

Выводы

На основании результатов, полученных в рамках проведенного исследования, можно выделить основные аспекты, характеризующие взаимосвязь почечного ремоделирования и белка сосудистой адгезии-1 (VAP-1):

- экспрессия VAP-1 в ответ на иммунное воспаление является маркером повреждения почечной ткани в ранней стадии почечного ремоделирования и участвует в патогенезе преимущественно IgA-нефропатии и нефритического синдрома;
- продемонстрирована отрицательная корреляционная зависимость VAP-1 с длительностью заболевания, возрастом пациентов, морфологическими характеристиками, отражающими воспалительные и пролиферативные изменения почечных структур (мезангиальная и эндотелиальная гипер-

клеточность, расширение мезангиального матрикса, набухание эндотелия)

- установлено влияние уровня VAP-1 на появление в стенках капилляров и мезангиальном пространстве иммунных депозитов IgA
- показана отрицательная корреляционная зависимость уровня VAP-1 и уровня сывороточной мочевины, что вероятнее всего связано с экспрессией VAP-1 на более ранних стадиях ХБП, при воспалительных и пролиферативных изменениях почечной ткани.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Tanaka S., Tanaka T., Kawakami T. et al. Vascular adhesion protein-1 enhances neutrophil infiltration by generation of hydrogen peroxide in renal ischemia/reperfusion injury. *Kidney Int.* 2017; pii: S0085-2538(17)30041-8. doi: 10.1016/j.kint.2017.01.014.
2. Батюшин М.М., Гадаборшева Х.З. Белок сосудистой адгезии-1 (VAP-1) и его роль в моделировании воспалительного процесса и фиброза. *Нефрологический вектор. Нефрология.* 2015; 5: 23-27. Batiushin M.M., Gadaborsheva H.Z. Protein Vascular Adhesion-1 (VAP-1) and its role in modeling the inflammatory process and fibrosis. *The nephrological vector. Nephrology.* 2015; 5: 23-27 [in Russian].
3. Wong M.Y. W., Saad S., Pollock C., Wong M.G. Semicarbazide-sensitive amine oxidase and kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013; 305: F1637-F1644.
4. Malyszko J., Koc-Zorawska E., Kozminski P. et al. Vascular adhesion protein-1 in hemodialysis and hemodiafiltration patients: effect of single hemodialysis session on its level in regard to type of anticoagulant *Int Urol Nephrol.* 2017; 49: 875-879.
5. Hojs R., Ekart R., Bevc S., Hojs N. Biomarkers of Renal Disease and Progression in Patients with Diabetes. *J Clin Med.* 2015; 4(5): 1010-1024.
6. Li H.-Y., Lin H.-A., Nien F.-J. et al. Serum Vascular Adhesion Protein-1 Predicts End-Stage Renal Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *PLoS One.* 2016; 11(2): e0147981.
7. Wolkow P.P., Niewczas M.A., Perkins B. et al. Association of urinary inflammatory markers and renal decline in microalbuminuric type 1 diabetics. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 19 (4): 789-97.
8. Lin M.S., Li H.Y., Wei J.N. et al. Serum vascular adhesion protein-1 is higher in subjects with early stages of chronic kidney disease. *Clin. Biochem.* 2008; 41(16-17): 1362-1367.
9. Koc-Zorawska E., Malyszko J., Zbroch E., Malyszko J., Mysliwiec M. Vascular adhesion protein-1 and renalase in regard to diabetes in hemodialysis patients. *Arch. Med Sci.* 2012; 8(6): 1048-1052.
10. Tomino Y. Pathogenesis and Treatment of Chronic Kidney Disease: A Review of Our Recent Basic and Clinical Data. *Kidney Blood Press Res.* 2014; 39: 450-489.

А

Статья получена/Article received 23.05.2017 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
21.06.2017 г.

И.Т. Муркамилов*^{1,2}, К.А. Айтбаев³, В.В. Фомин⁴, Ф.А. Юсупов⁵

¹ — Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан

² — Национальный центр кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимов, Бишкек, Кыргызстан

³ — Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины, Бишкек, Кыргызстан

⁴ — Первый МГМУ имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

⁵ — Ошский государственный университет, Ош, Кыргызстан

СУБКЛИНИЧЕСКОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ КАРОТИДНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ

I.T. Murkamilov*^{1,2}, K.A. Aitbaev³, V.V. Fomin⁴, F.A. Yusupov⁵

¹ — Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan

² — National Center for Cardiology and Therapy named after academician Mirsaid Mirrahimov, Bishkek, Kyrgyzstan

³ — Scientific and research Institute of molecular biology and medicine, Bishkek, Kyrgyzstan

⁴ — I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

⁵ — Osh state University, Osh, Kyrgyzstan

SUBCLINICAL LESION OF CAROTID ARTERIES IN CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

Резюме

Цель исследования. Изучить гендерные характеристики поражения каротидных артерий и их взаимосвязь с почечной дисфункцией у больных хроническим гломерулонефритом на додиализной стадии заболевания. **Материал и методы.** В исследование включено 306 пациентов с хроническим гломерулонефритом в возрасте от 17 до 71 лет. 1-я группа — мужчины (n=210), 2-я группа — женщины (n=96). Всем пациентам, наряду с общеклиническими методами исследования, была проведена неинвазивная оценка структурных изменений каротидных артерий.

Результаты и заключение. У пациентов с хроническим гломерулонефритом структурные изменения каротидных артерий выявляются еще на додиализной стадии и не обнаруживают существенной разницы в зависимости от пола. Лица мужского пола характеризовались гипопроteinемией, субнефротической протеинурией, клинически значимой гипертриглицеридемией и более высокими показателями толщины каротидных артерий по сравнению с пациентами женского пола. В то же время лица женского пола демонстрировали достоверно худшие показатели периферической крови и почечной функции по сравнению с мужским. Установлена отрицательная корреляционная связь скорости клубочковой фильтрации с толщиной общей и внутренней сонной артерии в общей группе и в отдельно взятой группе мужчин. Результаты исследования свидетельствуют о том, что в целях предупреждения сосудистых осложнений в будущем, пациенты с хроническим гломерулонефритом на додиализной стадии ХБП нуждаются в исследовании каротидных артерий, а также во всестороннем анализе почечной функции.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, скорость клубочковой фильтрации, прецеребральные артерии, половые различия

Для цитирования: Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Юсупов Ф.А. СУБКЛИНИЧЕСКОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ КАРОТИДНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ. Архивъ внутренней медицины. 2017; 7(4): 300 - 305. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-300-305

Abstract

Purpose of the study. Examine gender characteristics of lesion of precerebral arteries and their relationship with renal dysfunction in patients with chronic glomerulonephritis at predialysis stage of the disease. **Material and methods.** The study included 306 patients with chronic glomerulonephritis aged 17 to 71 years. Group 1 — male (n = 210), group 2 — women (n = 96). All patients, in addition to general clinical testing methods, had noninvasive assessment of structural changes in precerebral arteries. **Results and conclusion.** In patients with chronic glomerulonephritis, structural changes in precerebral arteries are detected at predialysis stage and do not show significant difference depending on gender. Male individuals had hypoproteinemia, subnephrotic proteinuria, clinically relevant hypertriglyceridemia and higher rates of precerebral arteries' thickness, compared to female patients. At the same time, female individuals showed significantly worse parameters of peripheral blood and renal function, compared to male patients. Negative correlation between glomerular filtration rate and thickness of common and internal carotid artery was found both in general

*Контакты/Contacts. E-mail: murkamilov.i@mail.ru

group and in individual male group. The results of the study suggest that in order to prevent vascular complications in the future, patients with chronic glomerulonephritis on the pre-dialysis stage of CKD need to study carotid arteries, as well as in a comprehensive analysis of renal function.

Key words: *chronic glomerulonephritis, glomerular filtration rate, precerebral arteries, gender differences*

For citation: Murkamilov I.T., Aitbaev K.A., Fomin V.V., Yusupov F.A. SUBCLINICAL LESION OF CAROTID ARTERIES IN CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS. Archive of internal medicine. 2017; 7(4): 300 - 305. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-300-305

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-300-305

АСБ — атеросклеротическая бляшка, ВСА — внутренняя сонная артерия, ГН — гломерулонефрит, НСА — наружная сонная артерия, ОСА — общая сонная артерия, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТИМД — толщина комплекса интима-медиа дистального отдела ОСА, ТИМП — толщина комплекса интима-медиа проксимального отдела ОСА, ТСПН — терминальная стадия почечной недостаточности, ХБП — хроническая болезнь почек

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) продолжает оставаться на сегодняшний день одной из наиболее важных проблем внутренней медицины, поскольку характеризуется широкой распространённостью, потерей трудоспособности и высокой смертностью. При этом смертность от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) среди больных ХБП в 20-30 раз превышает таковую в общей популяции [5, 6, 8], а вероятность умереть у пациента с почечной дисфункцией от ССО в 25-100 раз выше, чем от терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН) [3].

В структуре ХБП гломерулонефриты (ГН) занимают лидирующие позиции, а присутствие «почечных» факторов сердечно-сосудистого риска повышает вероятность развития у них сосудистых осложнений. В этой связи, всё больше исследователей начинают обращать своё внимание на вопросы ранней диагностики и профилактики сосудистых осложнений при ХБП. В частности, в ряде работ показано, что при выраженной почечной дисфункции усиливается артериальная жесткость [17], повышается скорость пульсовой волны [11] и снижается эластичность магистральных сосудов [7]. Однако половые характеристики поражения каротидных артерий и их взаимосвязь с дисфункцией почек при ГН изучены недостаточно. В связи с чем **целью** данной работы явилось изучение структурных изменений каротидных артерий и ее связь с почечной дисфункцией у больных ГН в свете гендерных различий.

Материал и методы

Нами было обследовано 306 пациентов с установленным диагнозом хронический ГН в возрасте от 17 до 71 года. Их средний возраст составил $40,7 \pm 13,0$ лет. Все обследованные пациенты были подразделены на две группы в зависимости от пола: в первую группу вошли пациенты с ГН мужского пола ($n=240$), во вторую — сопоставимые по возрасту и длительности заболевания больные с ГН женского пола ($n=96$). Протокол исследования был одобрен этическим комитетом КГМА имени И.К. Ахунбаева. Всем пациентам было проведено комплексное обследование с верификацией диагноза и стадии ХБП, а также неинвазивное

ультразвуковое исследование каротидных артерий на ультразвуковом сканере Philips IE33 X matrix Live 3D в В-режиме линейным датчиком с частотой 5–8 МГц. Исследовали общую сонную артерию (ОСА), ее бифуркацию, внутреннюю (ВСА) и наружную (НСА) сонные артерии. Изучали толщину комплекса интима-медиа проксимального (ТИМП) и дистального (ТИМД) отделов ОСА. Измерение ТИМ проводили трижды. В работе использовали среднюю ТИМ, представляющую собой среднее арифметическое между ТИМ правой и левой ОСА. За утолщение считали увеличение ТИМ более 1,0 мм, а за атеросклеротическую бляшку (АСБ) — увеличение ТИМ более 1,5 мм или локальное уплотнение на 0,5 мм или на 50%, по сравнению со значением ТИМ в прилежащих участках сонной артерии [9]. Процент стенозирования измеряли планиметрически в В-режиме по диаметру в поперечном сечении сосуда. Процент стеноза определяли непосредственно в месте локализации АСБ, что соответствовало методу европейского исследования ECST (European Carotid Surgery Trial) [10]. Рассчитывали суммарное значение стенозирования сонных артерий, представляющее собой сумму процентов всех стенозов сонных артерий с обеих сторон, а также определяли максимальный процент стеноза у конкретного пациента.

Лабораторные исследования включали определение уровня гемоглобина, количества эритроцитов, липопротеинового спектра, электролитов, фибриногена, общего и С-реактивного белка, креатинина плазмы, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и суточной протеинурии.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью лицензированного пакета программ «Statistica 6.0». Значимость различий между группами оценивалась с помощью t — критерия Стьюдента (для переменных с нормальным распределением) и теста Манна — Уитни (для переменных с непараметрическим распределением). Данные представлены, как среднее \pm стандартное отклонение для переменных с нормальным распределением, медиана (25%;75%) — для переменных с непараметрическим распределением. При определении взаимосвязей между различными параметрами использовался корреляционный анализ. Непараметрический коэффициент ранговой

корреляции Спирмэна применялся для определения корреляции параметров, которые имеют неправильное распределение, а для параметров с нормальным распределением использовался коэффициент парной корреляции Пирсона. Уровнем статистической достоверности считалось значение $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Как уже отмечалось выше, исходно пациенты обеих групп по возрасту и длительности заболевания были схожими, но в то же время число включённых в обследование мужчин было больше, чем женщин. Считается, что гломерулонефрит чаще встречается среди лиц мужского пола, особенно детородного возраста [9].

Из табл. 1 видно, что показатели индекса массы тела и скорости оседания эритроцитов были существенно выше в группе женщин. Одновременно у них отмечалось значимое, по сравнению с мужчинами, снижение в периферической крови содержания гемоглобина и числа эритроцитов, хотя концентрация железа плазмы в обследуемых группах достоверно не различалась. На наш взгляд, полученные данные связаны с низкой СКФ у женщин — 64,9 (42,2;93,0) мл/мин по сравнению с 86,9 (53,3;111,5) мл/мин у мужчин ($p = 0,014$), так как исследованиями последних лет установлено, что при усугублении тяжести

почечной дисфункции содержание гемоглобина и количество эритроцитов в периферической крови заметно снижается [14].

Примечательно, что параметры артериального давления практически были схожими между группами. Не было получено ощутимой разницы между группами и при анализе маркеров воспаления, в частности, содержания С-реактивного белка и фибриногена. В то же время концентрация общего белка плазмы в группе мужчин была сниженной ($56 \pm 14,7$ г/л против $59 \pm 12,1$ г/л; $p = 0,032$) по сравнению с женщинами, что возможно связано с более выраженной нефротической протеинурией в 1-й группе, хотя различия между группами и не достигали статистически значимого порога.

Таким образом, анализ данных табл. 1 позволяет сделать вывод о том, что, во-первых, мужской пол далеко не всегда служит фактором прогрессирования ХБП или, в нашем случае, ГН. Во-вторых, в группе женщин чётко просматривается картина избыточной массы тела и ренальной анемии в сочетании с низкой КФ, что полностью совпадает с литературными данными, т.е. анемия при ГН развивается рано и регистрируется уже при умеренной почечной дисфункции [14].

В табл. 2 представлены параметры липидного профиля у обследуемых лиц. Из нее следует, что каких-

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients included in the study

Показатели / Index	Мужчины / Men (n=210)	Женщины / Women (n=96)	P
Возраст, годы / Age, years	39,9±13,2	42,3±12,4	0,142
Длительность болезни, лет / Duration of illness, years	9,0 (5,0;13,0)	9,0 (5,0;14,0)	0,589
Индекс МТ, кг/м ² / Body mass index	27±7	29±6	0,032
Число СС, уд. в мин / Heart Rate	76±10	77±8	0,672
Систолическое АД, мм рт.ст. / Systolic blood pressure	141±24	139±25	0,537
Диастолическое АД, мм рт.ст. / Diastolic blood pressure	90±14	88±15	0,243
Среднее АД, мм рт.ст. / Mean blood pressure	47±8,1	46±8,6	0,537
Пульсовое АД, мм рт.ст. / Pulse blood pressure	51±16	51±14	0,899
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin	143±21	121±20	0,000
Эритроциты / Erythrocytes	4,62±0,48	4,13±0,47	0,000
СОЭ, мм/час / ESR	9,5 (5,0;24,0)	15,0 (7,5;25,0)	0,002
Железо, мкмоль/л / Iron	19±3	16±5	0,231
Кальций, ммоль/л / Calcium	1,36±0,52	1,34±0,57	0,792
Натрий, ммоль/л / Sodium	140±6	139±4	0,173
Калий, ммоль/л / Potassium	4,65±0,73	4,64±0,60	0,975
Общий белок, г/л / Total protein	56±14,7	59±12,1	0,032
С-реактивный белок / C-reactive protein, n (%)	42 (20,0%)	21 (21,8%)	
Фибриноген, мг/л / Fibrinogen	5106 (3556;7770)	5328 (3996;6660)	0,440
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine	117 (89;186)	110 (88;169)	0,249
СКФ, мл/мин / GFR	86,9 (53,3;111,5)	64,9 (42,2;93,0)	0,014
Протеинурия, г/сутки / Proteinuria	2,187(0,590;5,996)	1,513 (0,262;3,574)	0,053

Примечания. МТ — масса тела; СС — сердечные сокращения; АД — артериальное давление; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; р — достоверность.

либо достоверных межгрупповых различий по содержанию общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности получено не было. Вместе с тем прослеживалась тенденция клинически значимого повышения уровня триглицеридов у лиц мужского пола. Влияние гипертриглицеридемии на развитие структурных изменений артериального русла при ХБП общеизвестно. Кроме того, гипертриглицеридемия является ранним лабораторным предиктором нарушения метаболизма липопротеинов и часто сочетается с низким уровнем холестерина высокой плотности, что ускоряет прогрессирование атеросклероза и развитие сердечно-сосудистых событий у лиц с ГН [1, 2].

На следующем этапе нами была изучена ультразвуковая характеристика структурных состояний каротидных артерий у пациентов обследуемых групп. Детальный анализ показал, что атеросклеротические поражения чаще выявляются в системе общей сонной и брахиоцефальной артерии как у мужчин, так и женщин (табл. 4). Средний процент стеноза каротидных артерий в изучаемых группах практически был схожим. Инструментальное подтверждение наличия двух и более бляшек получено у 12,3% среди мужчин и 14,5% в когорте женщин. Таким образом, признаки двухсосудистого поражения каротидных артерий выявлены у 13,1% (n=40) всех больных ГН с додиализной стадией ХБП.

Общеизвестно, что для решения проблемы диагностики субклинического атеросклероза предлагается использование оценки толщины интима-медиа (ТИМ) сонной артерии [9]. В связи с чем нами так-

же были изучены структурные особенности ТИМ в обследуемых выборках. Как следует из табл. 5, у пациентов 1-й группы, т.е. у мужчин, отмечалось статистически значимое увеличение толщины общей, наружной и внутренней сонной артерии по сравнению с лицами женского пола. Напротив, ощутимой разницы в показателях ТИМ и ее среднего значения между группами получено не было. В метаанализе Lorenz M.W. et al. (2007г.) было установлено, что увеличение ТИМ в сонных артериях является сильным и надежным предиктором сосудистых событий [12]. Толщина двух оболочек артериального сосуда отображает общее течение атеросклеротического процесса и четко коррелирует с заболеваемостью и смертностью [13].

Для оценки взаимосвязи между структурными параметрами каротидных артерий и почечной функцией нами был проведен корреляционный анализ как в общей выборке, так и отдельно в группах мужчин и женщин (табл. 6). Данные корреляционного анализа в общей группе показали, что между значениями СКФ с одной стороны, и толщиной общей и внутренней сонной артерии — с другой, выявляется отрицательная взаимосвязь. В то же время взаимосвязь между суточной протеинурией и структурными показателями каротидных артерий отсутствовала, хотя известно, что альбуминурия служит признаком генерализованной эндотелиальной дисфункции и атеросклероза [15, 16].

Однако при проведении корреляционного анализа отдельно по группам взаимосвязь между протеинурией и толщиной внутренней сонной артерии всё

Таблица 2. Параметры липидного профиля у обследованных пациентов
Table 2. Parameters of the lipid profile in the examined patients

Показатели / Index	Мужчины / Men (n=210)	Женщины / Women (n=96)	ρ
Холестерин, ммол/л / Cholesterol	5,65 (4,2;7,35)	5,35 (4,47;6,42)	0,739
ХС ЛПВП, ммол/л / HDL cholesterol	1,07±0,46	1,15±0,38	0,201
ХС ЛПНП, ммол/л / LDL Cholesterol	3,50 (2,55;5,20)	3,55 (2,69;4,27)	0,799
Триглицериды, ммол/л / Triglycerides	2,16 (1,3;3,1)	1,92 (1,2;2,57)	0,062

Примечания. ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ρ — достоверность.

Таблица 4. Показатели структурных изменений каротидных артерий у обследованных пациентов с хроническим гломерулонефритом
Table 4. Indicators of structural changes in carotid arteries in patients with chronic glomerulonephritis

Локализация сосудистого бассейна / Localization of the vascular pool	Мужчины / Men, n=210		Женщины / Women, n=96	
	Всего / Total, n (%)	Стеноз / Stenosis, %	Всего / Total, n (%)	Стеноз / Stenosis, %
Брахиоцефальный ствол / Brachiocephalic trunk	27 (12,8)	21,3±7,19	16 (16,6)	20,6±5,14
Подключичная артерия / Subclavian artery	14 (6,66)	23,6±5,50	4 (4,1)	21,7±6,20
Общая СА (левая) / Common carotid artery (left)	35 (16,6)	25,0±11,5	14 (14,5)	24,1±8,66
Общая СА (правая) / Common carotid artery (right)	38 (18,0)	24,1±11,2	22 (22,9)	24,4±8,78
Внутренняя СА (левая) / Internal carotid artery (left)	8 (3,8)	24,5±3,61	3 (3,1)	21,3±5,50
Внутренняя СА (правая) / Internal carotid artery (right)	12 (5,7)	24,2±7,62	5 (5,2)	23,6±4,04

Примечание. СА — сонная артерия.

Таблица 5. Характеристика сосудистой стенки прецеребральных артерий у обследованных пациентов
Table 5. Characteristics of the vascular wall of the precerebral arteries in the examined patients

Локализация сосудистого бассейна / Localization of the vascular pool	Мужчины / Men (n=210)	Женщины / Women (n=96)	Р
Общая СА (левая) / Common carotid artery (left)	0,69±0,10	0,63±0,08	0,000
Общая СА (правая) / Common carotid artery (right)	0,70±0,09	0,65±0,08	0,000
Внутренняя СА (левая) / Internal carotid artery (left)	0,52±0,07	0,50±0,08	0,050
Внутренняя СА (правая) / Internal carotid artery (right)	0,52±0,07	0,49±0,08	0,018
Толщина интима-медиа (правая) / The thickness of the intima media, (right)	0,058±0,062	0,666±0,092	0,405
Толщина интима-медиа (левая) / The thickness of the intima media, (left)	0,061±0,060	0,068±0,085	0,408
Толщина интима-медиа (средний) / The thickness of the intima media, (medium)	0,060±0,054	0,067±0,088	0,376
Наружная СА, (правая) / External carotid artery (right)	0,448±0,059	0,412±0,057	0,000
Наружная СА (левая) / External carotid artery (left)	0,449±0,055	0,410±0,058	0,000

Примечания. СА — сонная артерия; ВСА — внутренняя сонная артерия; ТИМ — толщина интима-медиа; р — достоверность.

Таблица 6. Корреляционная взаимосвязь между параметрами каротидных артерий и почечной функции у пациентов с гломерулонефритом

Table 6. Correlation relationship between the parameters of carotid arteries and renal function in patients with glomerulonephritis

Показатели / Index, мм	СКФ, мл/мин / GFR	Протеинурия, г/сутки / Proteinuria
Общая группа (мужчин/женщин) / General group (men / women)		
Общая СА, правая / Common carotid artery, right	r=-0,168; ρ=0,009	r=0,023; ρ=0,716
Общая СА, левая / Common carotid artery, left	r=-0,144; ρ=0,029	r=0,041; ρ=0,523
Наружная СА, правая / External carotid artery, right	r=-0,119; ρ=0,065	r=0,051; ρ=0,433
Наружная СА, левая / External carotid artery, left	r=-0,162; ρ=0,012	r=0,033; ρ=0,611
Внутренняя СА, правая / Internal carotid artery (right)	r=-0,178; ρ=0,006	r=0,084; ρ=0,213
Внутренняя СА, левая / Internal carotid artery, left	r=-0,219; ρ=0,001	r=0,068; ρ=0,291
Толщина ИМ, правая / The thickness of the intima media, (right)	r=0,050; ρ=0,442	r=0,078; ρ=0,229
Толщина ИМ, левая / The thickness of the intima media, (left)	r=0,048; ρ=0,457	r=0,052; ρ=0,417
Средняя ТИМ / The thickness of the intima media, (medium)	r=0,049; ρ=0,448	r=0,065; ρ=0,314
1-я группа/мужчины / 1st group / men		
Общая СА, правая / Common carotid artery, right	r=0,271; ρ=0,000	r=0,050; ρ=0,520
Общая СА, левая / Common carotid artery, left	r=0,277; ρ=0,000	r=0,065; ρ=0,406
Наружная СА, правая / External carotid artery, right	r=0,255; ρ=0,000	r=0,036; ρ=0,642
Наружная СА, левая / External carotid artery, left	r=0,323; ρ=0,000	r=0,082; ρ=0,293
Внутренняя СА, правая / Internal carotid artery (right)	r=0,260; ρ=0,001	r=0,200; ρ=0,010
Внутренняя СА, левая / Internal carotid artery, left	r=0,326; ρ=0,000	r=0,123; ρ=0,117
Толщина ИМ, правая / The thickness of the intima media, (right)	r=0,139; ρ=0,076	r=0,077; ρ=0,326
Толщина ИМ, левая / The thickness of the intima media, (left)	r=0,140; ρ=0,073	r=0,054; ρ=0,489
Средняя ТИМ / The thickness of the intima media, (medium)	-	-
2-я группа/женщины / 2nd group / women		
Общая СА, правая / Common carotid artery, right	r=0,024; ρ=0,083	r=0,033; ρ=0,777
Общая СА, левая / Common carotid artery, left	r=0,390; ρ=0,799	r=0,081; ρ=0,486
Наружная СА, правая / External carotid artery, right	r=0,081; ρ=0,487	r=0,148; ρ=0,203
Наружная СА, левая / External carotid artery, left	r=0,017; ρ=0,883	r=0,042; ρ=0,721
Внутренняя СА, правая / Internal carotid artery (right)	r=0,057; ρ=0,624	r=0,084; ρ=0,488
Внутренняя СА, левая / Internal carotid artery, left	r=0,024; ρ=0,838	r=0,005; ρ=0,964
Толщина ИМ, правая / The thickness of the intima media, (right)	r=0,141; ρ=0,426	r=0,079; ρ=0,496
Толщина ИМ, левая / The thickness of the intima media, (left)	r=0,112; ρ=0,337	r=0,047; ρ=0,687
Средняя ТИМ / The thickness of the intima media, (medium)	r=0,126; ρ=0,281	r=0,062; ρ=0,594

Примечания. СКФ — скорость клубочковой фильтрации; СА — сонные артерии; ИМ — интима-медиа; ТИМ — толщина интима-медиа; r — ранговый коэффициент корреляции; ρ — достоверность.

же была выявлена в выборке, представленной только мужчинами (табл. 6). Кроме того, в группе мужчин связь между СКФ и толщиной сонных артерий стала более значимой. И наконец, неожиданным результатом в нашем исследовании явилось полное отсутствие взаимосвязи почечной функции со структурными изменениями каротидных артерий в группе женщин (табл. 6). На наш взгляд, последние данные представляются весьма интересными и требуют дальнейшего детального и проспективного изучения.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с хроническим ГН признаки ремоделирования каротидных артерий выявляются еще на додиализной стадии и не обнаруживают существенной разницы в зависимости от пола. Для лиц мужского пола было характерным статистически значимое увеличение толщины общей, наружной и внутренней сонной артерии по сравнению с пациентами женского пола. В то же время, женщины характеризовались худшими показателями азотовыделительной функции почек по сравнению с мужчинами. Таким образом, вышеуказанные факты позволяют сделать вывод о том, что в целях предупреждения сосудистых осложнений в будущем, пациенты с хроническим ГН на додиализной стадии ХБП нуждаются в исследовании каротидных артерий, а также во всестороннем анализе почечной функции.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Колина И.Б. Гиперлипидемии при хронической болезни почек: особенности и подходы к лечению Лечащий врач. 2012; 1: 24-27. Colina I.B. Hyperlipidemia in chronic kidney disease: features and treatment approaches. *Attending physician*. 2012; 1: 24-27 [in Russian].
2. Малкоч А.В., Хасабов Н.Н. Гиперлипидемия как фактор прогрессирования хронических гломерулонефритов и принципы ее коррекции. Лечащий врач. 2008; 7: 19-21. Malcoch A.V., Khasabov N.N. Hyperlipidemia as a factor in progression-tion of chronic glomerulonephritis and principles of its correction. *Attending physician*. 2008; 7: 19-21 [in Russian].
3. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефро-протекции. Российский кардиологический журнал. 2014; 8: 7-37. doi:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37. Moiseev V.S., Mukhin N.A., Smirnov A.V. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Russian Journal of Cardiology*. 2014; 8: 7-37. doi:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37 [in Russian].
4. Мухин Н.А. Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание. 2016; 608 с. Mukhin N.A. *Nephrology. National leadership. Quick Edition*. 2016; 608 p. [in Russian].
5. Мухин Н.А., Глыбочко П.В., Свиштунов А.А. и соавт. Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий как компоненты кардиоренального континуума. *Терапевтический архив*. 2016; 6: 4-8. doi:10.17116/terarkh20168864-8 Mukhin N.A., Glybochko P.V., Svistunov A.A. et al. Chronic kidney disease and atrial fibrillation as components cardiorenal continuum. *Therapeutic Archives*. 2016; 6: 4-8. doi:10.17116/terarkh20168864-8 [in Russian].
6. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и соавт. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014; 10: 4-12. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Oshchepkova E.V. et al. Prevalence of risk factors for cardiovascular diseases in the Russian population of patients with arterial hypertension. *Cardiology*. 2014; 10: 4-12 [in Russian].
7. Briet M., Collin C., Karras A. et al. Arterial remodeling associates with CKD progression. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2011; 22(5): 967-974. doi: 10.1681/ASN.2010080863.
8. Chen J., Mohler E.R., Garimella P.S. et al. Ankle Brachial Index and Subsequent Cardiovascular Disease Risk in Patients With Chronic Kidney Disease. *Journal of the American Heart Association*. 2016; 5(6): e003339. doi:10.1161/JAHA.116.003339.
9. Drechsler D., Kornacewicz Janh Z. Assessment of carotid arteries and Pulse Wave Velocity in patients with three vessel coronary disease. *Kardiologia Polska*. 2002; 57: 193-197.
10. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet*. 1998; 9(351): 1379-1387. PMID:9593407.
11. Kimoto E., Shoji T., Shinohara K. et al. Regional arterial stiffness in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006; 17(8): 2245-2252.
12. Lorenz M.W., Markus H.S., Bots M.L. et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007; 115(4): 459-467.
13. Polak J.F., Pencina M.J., Pencina K.M. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *New England Journal of Medicine*. 2011; 365(3): 213-221.
14. Robinson B.E. Epidemiology of chronic kidney disease and anemia. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2006; 7(9): S3-S6. 17-21. doi:10.1016/j.jamda.2006.09.004
15. Sandsmark D.K., Messé S.R., Zhang X. et al. Proteinuria, but Not eGFR, Predicts Stroke Risk in Chronic Kidney Disease Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Stroke*. 2015; 46(8): 2075-2080. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009861.
16. Statsenko A.E., Derevyanchenko A.V., Titarenko A.N. et al. Endothelial-tropic and nephroprotective effects of combined antihypertensive therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015; 10(3): 283-287.
17. Safar M.E., London G.M., Plante G.E. Arterial stiffness and kidney function. *Hypertension*. 2004; 43(2): 163-168. doi:10.1161/01.HYP.0000114571.75762.b0

Ⓐ

Статья получена/Article received 24.02.2017 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
24.04.2017 г.

**М.В. Быков^{1,2}, В.В. Лазарев¹, В.Г. Багаев²,
К.С. Мадорский², Л.В. Быкова³**

¹ — Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

² — ГБУЗ «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии» ДЗМ, Москва, Россия

³ — ГБУЗ ГКБ № 13 ДЗМ, отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных недоношенных детей, Москва, Россия

РЕДКО ВЫЯВЛЯЕМОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ ПРИ КАТЕТЕРИЗАЦИИ ВНУТРЕННЕЙ ЯРЁМНОЙ ВЕНЫ — ПОВРЕЖДЕНИЕ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА

**M.V. Bykov^{1,2}, V.V. Lazarev¹, K.S. Madorskii², V.G. Bagaev²,
L.V. Bykova³**

¹ — N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² — Clinical and Research Institute of Emergency Children's surgery and trauma, Moscow, Russia

³ — City Clinical Hospital № 13, Moscow Department of Health, Moscow, Russia

RARELY DETECTED COMPLICATION DURING CATHETERIZATION OF INTERNAL JUGULAR VEIN — DAMAGE TO THE VAGUS NERVE

Резюме

В процессе интенсивной терапии при катетеризации центральных вен сохраняется высокий риск механических осложнений. Вероятность повреждения блуждающего нерва при катетеризации внутренней яремной вены весьма высока, однако отсутствие настороженности медицинского персонала и знания клинической картины повреждения не позволяют предотвращать и регистрировать такого рода осложнения. Цель исследования — использование УЗИ в диагностике места расположения блуждающего нерва для предотвращения его повреждения во время пункции и катетеризации внутренней яремной вены. В процессе интенсивной терапии при различных неотложных состояниях у 100 детей в возрасте от 2 недель до 17 лет проведены УЗИ внутренней яремной вены с целью выявления анатомических взаимоотношений внутренней яремной вены, сонной артерии и блуждающего нерва. У 30 детей УЗИ предшествовали катетеризации внутренней яремной вены (статическая методика) с последующим выбором наиболее безопасного сосудистого доступа к ней. Из них у 26 была осуществлена динамическая методика УЗ наведения при катетеризации внутренней яремной вены. Проведен ретроспективный анализ ряда стационарных карт больных в отделении реанимации с подозрением на повреждение блуждающего нерва вследствие катетеризации (попыток) внутренней яремной вены. Результаты — при предварительных УЗИ сосудисто-нервного пучка у всех детей был визуализирован блуждающий нерв. Выбор оптимального, безопасного доступа к внутренней яремной вены на основании данных, полученных при статической методике УЗИ, и применение динамической методики УЗ ассистенции позволили успешно катетеризировать внутреннюю яремную вену и избежать при этом механических осложнений, в том числе повреждения блуждающего нерва. Ретроспективный анализ стационарных карт больных позволяет думать о наличии такого рода осложнений, нерегистрируемых по данным медицинской документации.

Ключевые слова: катетеризация вены, осложнения, блуждающий нерв, интенсивная терапия у детей

Для цитирования: Быков М.В., Лазарев В.В., Багаев В.Г., Мадорский К.С., Быкова Л.В. РЕДКО ВЫЯВЛЯЕМОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ ПРИ КАТЕТЕРИЗАЦИИ ВНУТРЕННЕЙ ЯРЁМНОЙ ВЕНЫ — ПОВРЕЖДЕНИЕ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА. Архивъ внутренней медицины. 2017; 7(3): 306 - 312. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-306-312

*Контакты/Contacts. E-mail: mikhailev_bykov@mail.ru

Abstract

In the course of intensive therapy for central venous catheterization is a high risk of mechanical complications. The probability of damage to the nervus vagus in the catheterization internal jugular vein is very high, but the lack of vigilance of medical personnel and damage to the knowledge of the clinical picture does not allow prevent and register this type of complication. The purpose of research — the use of ultrasound in the diagnosis of the location of the n.vagus to prevent damage during puncture and catheterization IJV. In the process of intensive care at various emergencies in 100 children aged from 2 weeks to 17 years, conducted IJV ultrasound to identify anatomic relationships of the internal jugular vein, carotid artery and n.vagus. At 30 children ultrasound preceded IJV catheterization (static method) and then selecting the most safe vascular access to the IJV. Dynamic method of ultrasound guidance during IJV catheterization was performed at 26 cases. We made a retrospective analysis of a series of stationary cards of patients in the intensive care ward with suspected damage to the vagus nerve as a result of catheterization (attempts) IJV. Results — when the preliminary ultrasound neurovascular bundle all the children had rendered the vagus nerve. Selection of the optimal, secure access to the IJV on the basis of static methods and ultrasound assisted of catheterization allowed to successfully catheterize IJV and avoided mechanical complications, including damage of the nervus vagus. Retrospective analysis of stationary cards of patients allow to think about the presence of such complications are not recorded according to medical records.

Key words: *Vein catheterization, complications, nervus vagus, intensive therapy in children*

For citation: Bykov M.V., Lazarev V.V., Madorskii K.S., Bagaev V.G., Bykova L.V. SUBCLINICAL MYOCARDIAL INJURY OF YOUNG PATIENTS WITH TYPE1 DIABETES MELLITUS WITHOUT CARDIOVASCULAR DISEASE. Archive of internal medicine. 2017; 7(3): 306 - 312. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-306-312

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-306-312

ВПВ — верхняя полая вена, ВЯВ — внутренняя яремная вена, СА — сонная артерия

Актуальность

Механические осложнения при катетеризациях центральных вен по разным данным, прежде всего зарубежных источников, встречаются от 5-19% случаев [1-4]. При необходимости катетеризации магистральных вен бассейна верхней полой вены (ВПВ) катетеризация внутренней яремной вены (ВЯВ) имеет ряд преимуществ по сравнению с подключичной веной. К этим преимуществам относятся: высокая доступность проведения как статической, так и динамической методики УЗ-ассистенции при катетеризации, больший размер (диаметр) ВЯВ и меньшее количество тяжёлых осложнений, чем при катетеризации подключичной вены [2-8]. Однако вероятность такого осложнения, как повреждение блуждающего нерва при пункции и катетеризации именно ВЯВ, до настоящего момента не нашла должного отражения в доступной профессиональной литературе. Учитывая непосредственную близость расположения ВЯВ и блуждающего нерва, а также многочисленные факторы, являющиеся предпосылками для трудной пункции и катетеризации ВЯВ, сложно себе представить, что таких осложнений не было. Возникающий сразу вопрос о причинах отсутствия данных об осложнениях такого рода выводит на два основных варианта ответов: 1) осложнений не было; 2) осложнения были, но они, ввиду ряда причин, не фиксировались. Более правдоподобным нам представляется второй вариант событий. В связи с этим нами было принято исследование.

Цель исследования — использование УЗИ в диагностике места расположения блуждающего нерва для предотвращения его повреждения во время пункции и катетеризации ВЯВ.

Пациенты и методы

В процессе интенсивной терапии при различных неотложных состояниях у 100 детей в возрасте от 2 недель до 17 лет, с массой тела от 2,4 до 73 кг проведены УЗИ ВЯВ с целью выявления анатомических взаимоотношений внутренней яремной вены, сонной артерии и блуждающего нерва. У 30 детей УЗИ предшествовали катетеризации ВЯВ (статическая методика) с последующим выбором наиболее безопасного сосудистого доступа к ВЯВ. Из них у 26 была осуществлена динамическая методика УЗ наведения при катетеризации ВЯВ. Проведен ретроспективный анализ ряда стационарных карт больных в отделении реанимации с подозрением на повреждение блуждающего нерва вследствие катетеризации (попыток) ВЯВ.

Ультразвуковое исследование проводилось на сканерах HD11 XE (Philips, Нидерланды) и M7 (Mindray, Китай), SonoAce PICO (Medison, Ю.Корея), M-turbo (SonoSite, США) с применением микроконвексных и линейных мультисекторных датчиков, работающих в диапазоне частот от 5 до 15 МГц соответственно.

Результаты исследования

При использовании мультисекторных датчиков с частотой 12-15 мГц у всех больных были визуализированы все структуры сосудисто-нервного пучка шеи, внутренняя яремная вена (ВЯВ), сонная артерия (СА) и блуждающий нерв. В процессе этого исследования выявлены 3 варианта нормального расположения магистральных сосудов шеи и блуждающего нерва (рис. 1).

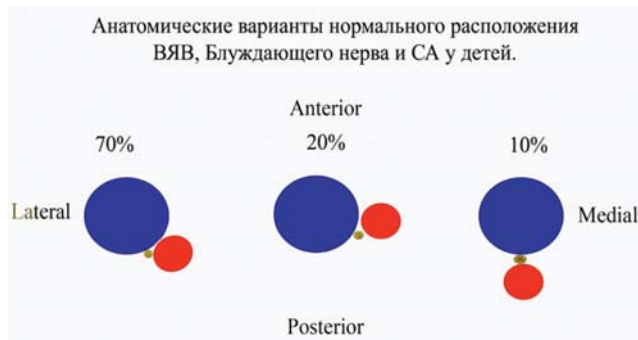


Рисунок 1. Анатомические варианты нормального расположения ВЯВ, блуждающего нерва и СА у детей
Figure 1. Anatomical variants of the normal location of VNV, vagus nerve and CA in children

На рис. 1 схематически представлены взаимоотношения сосудисто-нервного пучка шеи, визуализируемые с помощью УЗИ в поперечной плоскости сканирования: ВЯВ (большая синяя округлая фигура), блуждающий нерв (малая, неоднородная желтая фигура, расположенная между ВЯВ и СА), сонная артерия (средняя красная округлая фигура).

Истинная аномалия расположения ВЯВ и СА во время этого исследования нам не встретилась [12, 13].

Блуждающий нерв в поперечной плоскости сканирования визуализировался в виде округлого образования пониженной неоднородной эхогенности (рис. 5-8) размером от 0,8 до 2,8 мм. В продольной плоскости сканирования у 74 больных определялся непрямолинейный ход блуждающего нерва в виде параллельно расположенных 2-х гиперэхогенных структур, (имитирующих ложноположительный симптом катетера), на общем анэхогенном фоне ВЯВ (рис. 9). У 22 больных в продольной плоскости сканирования блуждающий нерв визуализировался как параллельно расположенные множественные гиперэхогенные структуры (рис. 10). У 4-х недоношенных детей ввиду несоответствия малых размеров шеи и апертуры линейного датчика вывести продольную плоскость сканирования к блуждающему нерву не удалось.

После предварительной УЗ визуализации (статическая методика) с последующей УЗ ассистенцией во время катетеризации (динамическая методика) во всех случаях ВЯВ была успешно пунктирована: в 24 случаях — с 1-й попытки, 5 случаях — со 2-й попытки, в 1 случае — с 3-й попытки. В 25 случаях использовался центральный доступ, в 5 случаях латеральный (задний) доступ к ВЯВ. Технических осложнений во время вышеописанных пункций и катетеризаций ВЯВ с УЗ ассистенцией не отмечалось.

Обсуждение

К одному из редко диагностируемых осложнений при катетеризации внутренней яремной вены (ВЯВ) относится повреждение блуждающего нерва.

Блуждающий нерв (n. Vagus) — является 10-й парой черепных нервов, содержит в своём составе смешанные волокна, является самым крупным нервом вегетативной нервной системы, в шейном отделе в составе сосудисто-нервного пучка располагается между внутренней яремной веной и сонной артерией [9-11].

Предпосылками для этого осложнения являются три основных фактора.

Первый фактор — это близость расположения магистральных сосудов — ВЯВ, сонной артерии (СА) — к блуждающему нерву, по данным Л.Л. Колесникова находящиеся в непосредственной близости и одном фиброзном футляре [11].

Второй фактор — это истинные размеры конкретной пунктируемой вены.

По данным ряда авторов и нашим собственным наблюдениям при одном из вариантов нормального взаимного расположения ВЯВ и СА у 4% пациентов встречается так называемая малая аномалия развития. При малой аномалии диаметр ВЯВ меньше диаметра СА (рис. 2).

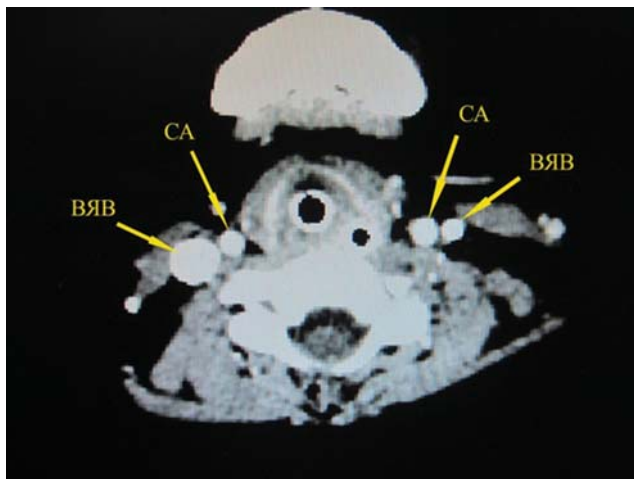


Рисунок 2. МРТ в сосудистом режиме, шейный отдел, поперечный скан. Показано взаимное расположение магистральных сосудов шеи и различие размеров (диаметра) внутренних яремных вен (сосуды обозначены стрелками)

Figure 2. MRI in vascular mode, cervical section, transverse scan. The mutual arrangement of the main vessels of the neck and the difference in the dimensions (diameter) of the internal jugular veins are shown (the vessels are indicated by arrows)

В то же время, у 2% пациентов имеется аномалия обратного сосудистого расположения ВЯВ и СА, при которой сонная артерия находится снаружи от ВЯВ, и катетеризировать конкретную ВЯВ практически не представляется возможным, а ранение СА при этом более чем вероятно [12, 13].

Отсутствие предварительных УЗИ предполагаемой для пункции ВЯВ с выявлением анатомических особенностей и возможных факторов риска трудной катетеризации, безусловно, может увеличить количество попыток пункции ВЯВ перед её катетеризацией, что, в свою очередь, повышает риск повреждения блуждающего нерва.

Третий фактор — это коллабирование (спадение) во время вдоха и податливость ВЯВ в условиях гиповолемии (рис. 3, 4).

Как видно из представленных эхограмм, не все режимы и настройки УЗИ-сканера позволяют визуализировать расположенный между СА и ВЯВ блуждающий нерв. Однако совершенно очевидно, что попытка пункции и катетеризации представленной внутренней яремной вены на высоте вдоха может быть весьма затруднительна, при этом с высокой вероятностью повреждения близлежащих анатомических образований (СА и блуждающего нерва).

Следует учитывать, что спадение ВЯВ и значительная длина среза пункционной иглы (особенно из наборов по установке диализных катетеров) создают предпосылки для возможного одновременного прокола как передней, так и задней стенки ВЯВ с повреждением блуждающего нерва или сдавлением его гематомой в результате повреждения как задней стенки вены, так и близлежащей сонной артерии.

С появлением высокочастотных датчиков, с частотой от 12 мГц и более, врачам ультразвуковой диагностики и др. специальностей, активно использующих в своей работе УЗИ, стала доступна визуализация блуждающего нерва [14, 15].

В зависимости от класса УЗ-сканера и частотных характеристик датчика блуждающий нерв может визуализироваться как неоднородное гипоэхогенное или анэхогенное, (имитирующее мелкий сосуд), округлое образование между ВЯВ и СА, как показано на эхограммах (рис. 5, 6)

Блуждающий нерв (*n. vagus*) визуализируется в поперечной плоскости сканирования как гипо- или анэхогенная неоднородная структура, расположенная дорсально между ВЯВ и СА, интактная, в отличие от сосудов, в режиме цветового доплеровского картирования даже при исследовании на

малых скоростях (8 см/с) (рис. 6). На эхограммах месторасположение блуждающего нерва указано стрелкой.

При другом варианте нормального взаимоотношения ВЯВ и СА блуждающий нерв находится непосредственно между магистральными сосудами (указан стрелкой) (рис. 7, 8).

В продольной плоскости сканирования визуализация блуждающего нерва вызывает эффект ложного «симптома катетера» [12], как показано на рис. 9.

В ряде случаев видна типичная для крупных нервов, тяжистая структура блуждающего нерва (рис. 10).

Анализ литературных данных показывает, что об осложнениях такого рода имеются лишь отдельные упоминания без указания частоты встречаемости. Это можно объяснить действительно редкой частотой встречаемости либо отсутствием клинической настороженности с выявлением соответствующей симптоматики неврологического дефицита и регистрации осложнения катетеризации ВЯВ.

Повреждение нервных стволов с развитием впоследствии неврологического дефицита может быть обусловлено как непосредственным повреждением пункционной иглой, так и вследствие компрессии образовавшейся гематомой, особенно у больных с нарушениями гемостаза или ранением артерии (рис. 11).

На эхограмме, выполненной в поперечной плоскости сканирования микроконвексным мультислотным датчиком с частотой от 5-9 мГц сразу после безуспешной попытки пункции ВЯВ, красным курсором обведены границы гематомы, образовавшейся в результате непреднамеренной пункции СА, деформирующей контуры ВЯВ. В месте ранения над передней стенкой СА — гиперэхогенное образование — формирующийся тромб. Стрелкой указано месторасположение блуждающего нерва (неоднородное гиперэхогенное округлое образование, расположенное между ВЯВ и СА).

Следует помнить, что при повреждении нервных стволов непосредственно пункционной иглой возникает более стойкий неврологический дефицит, чем при воздействии гематомы на механически неповрежденную нервную ткань.

Учитывая возможные варианты взаимного расположения ВЯВ, СА и блуждающего нерва, неизвестные для оператора без предварительных УЗИ [12, 15, 16], а также степень коллабирования ВЯВ в условиях гиповолемии, риск повреждения блуждающего нерва может существенно возрастать.

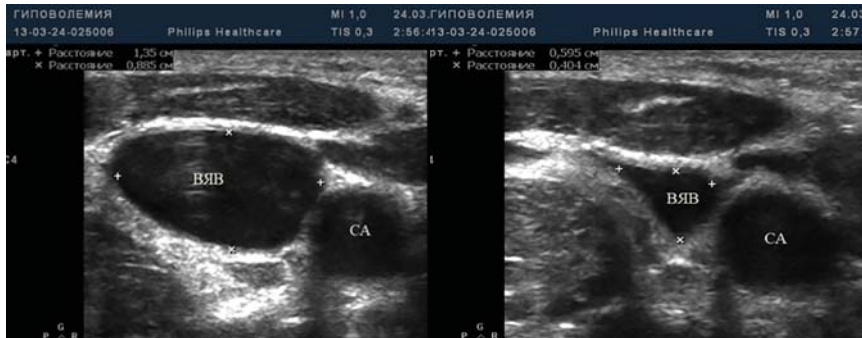


Рисунок 3, 4. Серия эхограмм, выполненных в поперечной плоскости сканирования. На высоте вдоха (рис. 4) в условиях гиповолемии происходит коллапсирование (спадение) стенок ВЯВ, как в переднезаднем, так и в поперечном размере (курсоры отмечены измеренные размеры ВЯВ с демонстрацией динамики изменения размеров в условиях гиповолемии).
Figure 3, 4. A series of echograms made in the transverse plane of scanning. At the height of inspiration (Fig. 4) hypovolemia undergoes collapsing (collapse) of the walls of the VNF, both in the anteroposterior and transverse dimensions (the cursors mark the measured sizes of the VNF with a demonstration of the dynamics of the size changes in hypovolemia).



Рисунок 9. Эффект ложного «симптома катетера»
Figure 9. The effect of a false «catheter symptom»

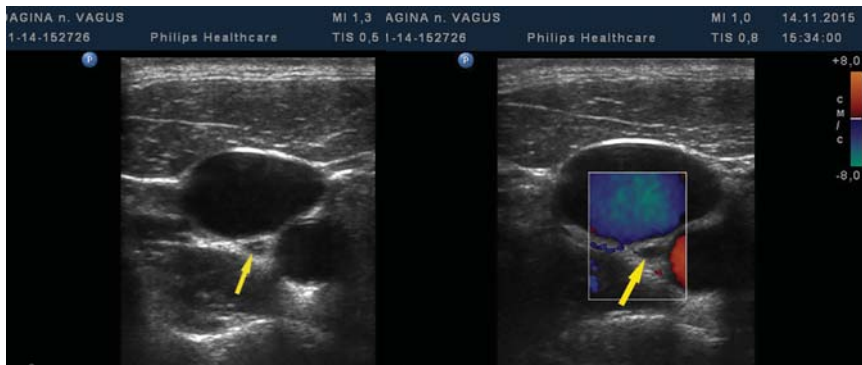


Рисунок 5, 6. На эхограмме в поперечной плоскости сканирования, выполненной линейным высокочастотным датчиком (частота 15 МГц), визуализируется наиболее часто встречающийся вариант нормального анатомического взаиморасположения ВЯВ и СА.
Figure 5, 6. On the echogram in the transverse plane of scanning performed by a linear high-frequency transducer (frequency 15 MHz), the most common variant of the normal anatomical location of SNR and CA is visualized.

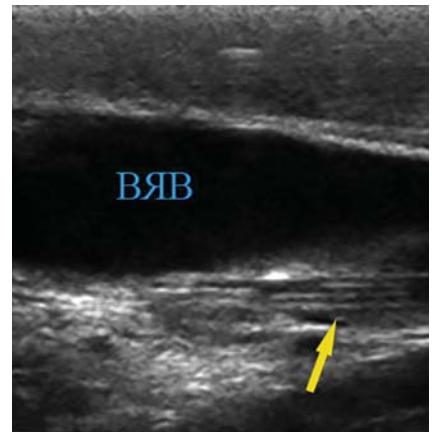


Рисунок 10. Тяжистая структура блуждающего нерва
Figure 10. Tyazhistaya structure vagus nerve

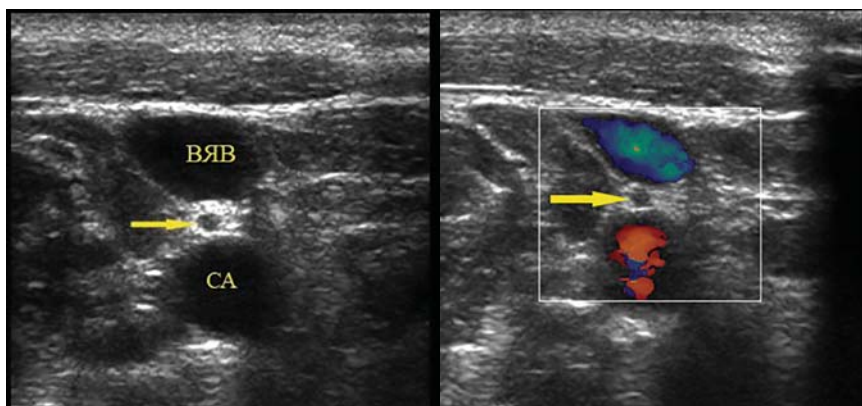


Рисунок 7, 8. Серия эхограмм месторасположения блуждающего нерва (указано стрелкой)
Figure 7, 8. A series of echograms of the location of the vagus nerve (indicated by an arrow)

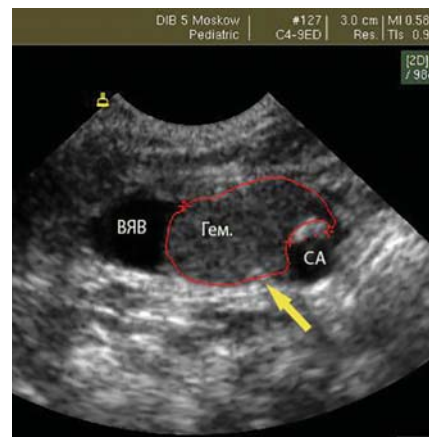


Рисунок 11. Гематома, образовавшаяся в результате непреднамеренной пункции СА
Figure 11. Hematoma, formed as a result of unintentional puncture of the carotid artery

Повреждение блуждающего нерва при катетеризации ВЯВ чаще не диагностируется, т.к. может скрываться под маской других патологических процессов. Отсутствие настороженности о возможности такого рода осложнений и, зачастую, незнание клинической картины повреждения блуждающего нерва делают, как правило, эти осложнения нерегистрируемыми, выпадающими из общей статистики осложнений при катетеризации магистральных вен, в частности ВЯВ.

Клиническая картина повреждения блуждающего нерва (*n. vagus*) выражается в следующем: при одностороннем поражении наблюдается свисание мягкого нёба на стороне поражения, неподвижность или отставание его на данной половине при произнесении звука «а». Язычок отклонён в здоровую сторону. Кроме того, при одностороннем поражении блуждающего нерва наблюдается паралич голосовой связки — голос становится хриплым. Глоточный рефлекс со слизистой поражённой стороны зева может быть утрачен. Помимо этого, может наблюдаться небольшая дисфагия. Следует напомнить, что в составе блуждающего нерва имеются волокна, замедляющие сердцебиение, волокна *n. depressor* (снижающий сосудистый тонус) и парасимпатические волокна, иннервирующие ЖКТ (до *colon sigmoideum*). Следовательно, повреждение блуждающего нерва при пункции и катетеризации ВЯВ сопровождается развитием «необъяснимой» тахикардии, артериальной гипертензии и нарушением перистальтики с парезом и дилатацией органов ЖКТ [17-19].

Весьма существенную роль в профилактике повреждения блуждающего нерва играют знание о вероятности такого осложнения и проведение статической методики УЗИ перед пункцией ВЯВ с выявлением факторов риска и анатомического расположения, в т.ч. блуждающего нерва, с последующим выбором оптимального, наиболее безопасного доступа во время пункции и катетеризации ВЯВ [12, 15, 16, 20].

Клинический пример

Иллюстрацией к вышеизложенному является следующий клинический пример. Мальчик М., 17 лет, переведен из другого стационара, где находился в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в связи с гипоксическим отёком головного мозга. Находился на длительном лечении в ОРИТ, более 23 суток, с медленной положительной динамикой. В связи с признаками дисфункции ЦВК и необходимостью продолжения инфузионной терапии предпринята попытка катетеризации ВЯВ справа. На момент установки ЦВК, по данным стационарной карты, у больного имелись признаки умеренной гиповолемии, что отражалось в виде ЦВД 0 см в.ст.

на фоне стабильных показателей гемодинамики: ЧСС 92 уд/мин., АД 110/65 мм рт.ст., индекс перфузии (ИП) 2Ед, SatO₂ 95-96%, дыхание самостоятельное. Пункция и катетеризация магистральной вены осуществлялась в асептических условиях, при стандартной укладке, на кровати, без придания положения Тренделенбурга. УЗИ пунктируемой вены не проводилось. Во время катетеризации были технические трудности, не отмеченные впоследствии в протоколе катетеризации центральной вены. Со слов врача-оператора 4-х кратные попытки пункции ВЯВ справа не увенчались успехом (однократно был получен неубедительный обратный ток крови). После чего произведена пункция и катетеризация — со 2-й попытки — подключичной вены справа, катетер установлен в центральную позицию, концом над правым предсердием (по данным контрольной рентгенографии грудной полости). Однако после катетеризации отмечена тенденция к тахикардии до 140 уд/мин. и артериальной гипертензии 140/90-150/100 мм рт.ст., некоторое снижение ИП до 0,9 Ед при стабильных остальных показателях. На фоне продолжающейся инфузионной терапии и купирования явлений гиповолемии (ЦВД 4 см), при отсутствии признаков гипертермии, гипокалиемии, гипоксии и данных за наличие болевого синдрома, а также каких-либо изменений на ЭКГ, сохранялись явления артериальной гипертензии и тахикардии, что потребовало назначения ингибиторов АПФ (капотен). На 2-е сутки у ребёнка отмечено нарастание признаков угнетения перистальтики и пареза верхних отделов ЖКТ с явлениями выраженной дилатации желудка. Во время вышеописанного периода никаких новых препаратов пациенту не вводилось (за исключением ингибиторов АПФ для купирования артериальной гипертензии). По лабораторным данным — отсутствие нарастания маркеров воспаления (лейкоцитоза, палочкоядерного сдвига, СОЭ и СРБ). По данным УЗИ почек: Эхо-картина без динамики, в том числе по данным ЦДК почечного кровотока. Вышеописанные явления, не находящие клинического объяснения при отсутствии существенной лабораторной динамики и данных, указывающих на причину возникших изменений со стороны гемодинамики и ЖКТ, сохранялись в течение 7 дней. Постепенное угасание вышеописанных симптомов отмечалось на фоне продолжающейся интенсивной терапии с элементами стимуляции ЖКТ (в т.ч. с использованием прозерина). Ретроспективный анализ происходящих событий не позволяет исключить повреждение блуждающего нерва справа при попытках катетеризации ВЯВ в условиях гиповолемии.

Выводы

1. Учитывая анатомическое расположение блуждающего нерва в составе сосудисто-нервного пучка, рас-

положенного в общем фиброзном футляре, следует помнить о возможности повреждения блуждающего нерва при пункции и катетеризации внутренней яремной вены.

2. Предварительные УЗИ (статическая методика), на сегодня позволяют визуализировать не только расположение предполагаемой пунктируемой внутренней яремной вены, степень её коллабирования, но и находящийся в непосредственной близости от вены блуждающий нерв.

3. УЗ-ассистенция при выборе оптимального безопасного доступа и пункции ВЯВ сводит к минимуму вероятность повреждения блуждающего нерва во время пункции и катетеризации ВЯВ.

4. При появлении симптомокомплекса, характерного для повреждения блуждающего нерва, после попыток или катетеризации ВЯВ, следует проводить соответствующие лечебные мероприятия, направленные на восстановление целостности и функции блуждающего нерва.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы / References:

1. Роузен М., Латто Я.П., Шэнг Нг У. Чрескожная катетеризация центральных вен. М.: Медицина. 1986; 160 с.
Rousen M., Latto J.P., Shang Ng W. Percutaneous central venous catheterization. M.: Medicine. 1986; 160 p. [in Russian].
2. David C. McGee., Michael K. Gould Preventing complications of central venous catheterization. N. Engl. J. Med. 2003; 348(12): 1123-1133.
3. Ulrich v. Hintzenstern, Samir G. Sakka Praxibuch Invasives hamodynamisches Monitoring. 2006; 178 p.
4. Central Venous Catheters Edited by H. Hamilton, Andrew R. Bodenham Oxford Radcliffe Hospitals Trust Oxford. UK. 2009; 249 p.
5. Даугирдас Д.Т., Блейк П.Дж, Тодд С. Пер. с англ. под ред. Денисова А.Ю. Руководство по диализу, третье издание. Триада. 2003; 744 с.
Daugirdas D.T., Blake P.Dzh., Todd S. Translation from English under edition Denisov A.Yu. Dialysis third edition of the Guide. Triad. 2003; 744 p. [in Russian].
6. Bonder S.I. Shwab S.I. Central venous angioaccess for haemodialysis and complications. Semin. Dial. 1992; 5: 121-128
7. Cimochoowski G.E., Worley E., Rutherford W.E. et. al Superiority of the internal jugular over the subclavian access for temporary hemodialysis. Nephron. 1990; 54: 154-161.
8. Hind D., Calvert N., McWilliams R. et al. Ultrasonic location devices for central venous cannulation: meta-analysis. Br. Med. J. 2003; 327: 361-364.
9. Привес М.Г. Лысенков Н.К., Бушкович В.И. Анатомия человека. 9-е изд. — М.: Медицина. 1985; 672 с.
Pryves M.G., Lysenko N.K., Bushkovich V.I. Human anatomy. 9th ed. M.: Medicine. 1985; 672 p. [in Russian].
10. Синельников Р.Д. Атлас анатомии человека Т. 3. М.: Медицина. 1981; 400 с.
Sinelnikov R.D. Atlas of Anatomy of human T. 3. M.: Meditsina .1981; 400 p. [in Russian].
11. Колесников Л.Л. Анатомия человека. Иллюстрированный учебник Т.2 Спланхнология и сердечно-сосудистая система — М.: ГЭОТАР-Медиа. 2014; 320 с.
Kolesnikov L.L. Human anatomy. Illustrated tutorial T. 2. Splanhnologiya and cardiovascular system. M: GEOTAR-Media. 2014; 320 p. [in Russian].
12. Быков М.В. УЗИ в обеспечении инфузионной терапии. 2011; 35 с.
Vykov M.V. UZI to provide infusion therapy. 2011; 35 p. [in Russian].
13. Denys B.G., Uretsky V.F., Anatomical variations if internal jugular vein location; impact on central venous access. Crit.Care. Med. 1991; 19: 1516 — 1519.
14. Салтыкова В.Г. «Методика ультразвукового исследования и эхографическая картина блуждающего нерва». Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2009; 1: 74-79.
Saltykova V.G. Method of ultrasound and ultrasound picture of the vagus nerve. Ultrasound and functional diagnostics. 2009; 1: 74-79 [in Russian].
15. Быков М.В. Багаев В.Г. Брюсов Г.П. и соавт. Актуальные вопросы сосудистого доступа при проведении методов экстракорпоральной детоксикации у детей. Практическое пособие. Тверь: Триада. 2017; 32 с.
Vykov M.V. Bagaev V.G. Bruce G.P. et al. Topical issues of vascular access during an extracorporeal detoxification methods in children. A Practical Guide. Tver: Triad. 2017; 32 p. [in Russian].
16. Заболотский Д.В. и соавт. Сосудистый доступ. СПб: Родная Ладога. 2015; 106 с.
Zabolotski D.V. et al. Vascular access. St. Petersburg: Native Ladoga. 2015; 106 p. [in Russian].
17. Боголепов Н.К., Давиденков С.Н., Раздольский И.Я. Нервные болезни. Москва. Медгиз. 1956; 531 с.
Bogolepov N.K. Davidenkov S.N. Rzdolsky I.J. Nervous Diseases. Moscow. Medgiz. 1956; 531 p. [in Russian].
18. Попелянский Я.Ю. Болезни периферической нервной системы М.: Медицина 1989. 464 с.
Popelyansky Ya.Yu. Diseases of the peripheral nervous system M.: Medicine. 1989; 464 p. [in Russian].
19. Малая медицинская энциклопедия. Под ред. В.И. Покровского Т. 3, с. 582/3,585/2, Т4 с 46/2, Т6- 276/3, 278/2
Small Medical Encyclopedia. Ed. IN AND. Pokrovsky Volume 3, p. 582 / 3,585 / 2, T4 46/2, T6- 276/3, 278/2 [in Russian].
20. Неотложная помощь и интенсивная терапия в педиатрии. Под ред. Лазарева В.В. М. «Медпресс-информ» 2014- 566 с.
Emergency and intensive care in pediatrics. Ed. VV Lazarev M. "MEDpress-Inform» 2014- 566 p. [in Russian].

Статья получена/Article received 15.02.2017 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication 18.04.2017 г.

И.А. Гришечкина*¹, Т.Н. Поломошнова²

¹ — ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, кафедра внутренних болезней и поликлинической терапии, Омск, Россия

² — БУЗОО «ГКБ № 1 им. А.Н. Кабанова», дневной стационар терапевтического профиля, Омск, Россия

СОЧЕТАНИЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА И БОЛЕЗНИ ВИЛЛЕБРАНДА (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

I.A. Grishechkina*¹, T.V. Polomoshnova²

¹ — Omsk State Medical University, Department of Internal Medicine and Ambulance Therapy, Omsk, Russia

² — Hospital № 1 of A.N. Kabanov, Outpatient therapeutic profile, Omsk, Russia

COMBINATION OF THE ULCERATIVE COLITIS AND VON WILLEBRAND DISEASE (A CASE REPORT)

Резюме

В статье рассмотрено клиническое наблюдение редкого сочетания язвенного колита с болезнью Виллебранда у 33-летней больной. Наличие сопутствующего заболевания требовало определения типа заболевания, учёта особенностей его течения, мониторинга основных гематологических показателей для профилактики массивной кровопотери во время терапии язвенного колита, чему способствовало повреждение слизистой толстой кишки (активность II по Schroeder) и возможность спонтанных желудочно-кишечных кровотечений. В статье продемонстрированы особенности лечебно-диагностического процесса, описана диагностика, оценка степени тяжести основного и сопутствующего заболевания, а также динамика состояния пациентки в процессе лечения. Выбор лечебной тактики был сложен из-за разнонаправленного влияния обоих заболеваний на систему гемостаза, однако определение основных гематологических параметров позволило прогнозировать стабильное течение и не применять медикаментозную терапию болезни Виллебранда. При организации лечебного процесса при язвенном колите, ассоциированном с болезнью Виллебранда, был использован комплексный подход, включающий стандартные схемы лечения язвенного колита среднетяжёлого течения: системные глюкокортикостероиды, препараты 5-аминосалициловой кислоты (перорально и местно), а также другие препараты в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Тесное сотрудничество двух специалистов (гастроэнтеролога и гематолога) в ведении одной больной позволило достигнуть клинической и лабораторной ремиссии заболевания.

Ключевые слова: язвенный колит, болезнь Виллебранда, диагностика, лечение

Для цитирования: Гришечкина И.А., Поломошнова Т.Н. СОЧЕТАНИЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА И БОЛЕЗНИ ВИЛЛЕБРАНДА (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ). Архивъ внутренней медицины. 2017; 7(4): 313 - 317. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-313-317

Abstract

In the article the clinical observation of a rare combination of ulcerative colitis with von Willebrand's disease in 33-year-old patient. Comorbidity require specific types of the disease, taking into account the peculiarities of its course, monitoring the main hematological parameters for the prevention of massive blood loss during the treatment of ulcerative colitis, helped damage colonic mucosa (Activity II by Schroeder) and the possibility of spontaneous gastrointestinal bleeding. The article demonstrated features of the diagnostic and treatment process, described diagnosis, assessment of severity of main and concomitant diseases, as well as the dynamics of the patient's condition during treatment. The choice of treatment tactics was complicated because of the multi-directional impact of both diseases on hemostasis, but the definition of the main hematological parameters allowed to forecast a stable course and not to use drug therapy of von Willebrand disease. The organization of the medical process in ulcerative colitis, associated with von Willebrand's disease, a comprehensive approach that includes Standard treatment for ulcerative colitis srednetyazhëlogo flow was used: systemic glucocorticosteroids mesalazine sulfosalazin locally and orally, as well as other products in accordance with current clinical guidelines. Close cooperation between two specialists (gastroenterologist and hematologist) in charge of one patient allowed to achieve clinical and laboratory remission.

Keywords: Ulcerative colitis, von Willebrand disease, diagnosis and treatment

For citation: Grishechkina I.A., Polomoshnova T.V. COMBINATION OF THE ULCERATIVE COLITIS AND VON WILLEBRAND DISEASE (A CASE REPORT). Archive of internal medicine. 2017; 7(4): 313 - 317. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-313-317

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-313-317

БВ — болезнь Виллебранда, ФВ — фактор Виллебранда, ЯК — язвенный колит

Введение

Язвенный колит (ЯК) — хроническое заболевание воспалительной природы с язвенно-деструктивными изменениями слизистой оболочки толстой кишки, характеризуется прогрессирующим течением и осложнениями (сужением, перфорацией, кровотечением, сепсисом и др.) [4]. Распространённость ЯК не велика (от 21 до 268 случаев на 100 тыс. населения), его социальную значимость определяет преобладание среди лиц молодого трудоспособного возраста, ухудшение качества жизни из-за хронизации процесса и частого стационарного лечения [1, 5-7]. Болезнь Виллебранда (БВ) — заболевание системы крови, характеризующееся возникновением эпизодических спонтанных кровотечений, причиной которых является нарушение свёртываемости крови из-за недостаточности активности фактора Виллебранда (ФВ) [2, 3, 8]. БВ является одной из наиболее часто встречающихся наследственных патологий человека [3].

Сочетание данных заболеваний редкое, в доступной нам литературе мы не нашли подобных клинических наблюдений. Особый интерес представляет лечение больного из-за разнонаправленного влияния заболеваний, учитывая сложное влияние обоих заболеваний на систему гемостаза. С одной стороны, при ЯК отмечена склонность пациентов к тромбозам, осложнениям, за счёт повышения концентрации в крови содержания факторов свёртываемости, повреждения сосудистой стенки, побочных эффектов применения лекарственных препаратов [1], с другой стороны, дефицит ФВ является причиной спонтанных желудочно-кишечных кровотечений [2, 3, 8]. Ведение пациентов осуществляется 2-мя специалистами — гастроэнтерологом и гематологом, при составлении лечебно-диагностического плана учитывается влияние сопутствующей патологии.

Клиническое наблюдение

В дневной стационар поликлиники в декабре 2016 года была направлена пациентка Б., 33 лет, предъявлявшая жалобы на: императивные позывы на дефекацию с выделением крови и слизи до 20 раз в сутки, боль в левой паховой области, левом подреберье, распространяющаяся по левому фланку живота, повышение температуры тела до 37,0 — 37,4°С, вздутие живота, выраженную слабость, голово-

кружение, боли в области голеностопных, локтевых суставов мигрирующего характера, связанные с переменной погодой, купирующиеся самостоятельно.

Anamnesis morbi: Считает себя больной с 2010 года, когда в возрасте 27 лет на фоне первой беременности, закончившейся самопроизвольным абортom, появилось выраженное головокружение, слабость, носовые кровотечения, сопровождающиеся синкопальными состояниями. При обследовании диагностирована БВ, лёгкая форма. Медикаментозная терапия не назначалась, пациентка придерживалась диеты и исключила приём аспирина. В 2011 году вторая беременность, от прерывания которой отказалась. В послеродовом периоде беспокоили редкие носовые кровотечения, которые купировала самостоятельно тампонированием носовых ходов. В 2013 году стала отмечать редкие боли в левом подреберье и по левому фланку живота, эпизодическое выделение крови при дефекации, самостоятельно принимала энтенофурил и ибупрофен, без эффекта.

Ухудшение в 2016 году, когда стала отмечать частые катаральные явления, длительно сохраняющийся субфебрилитет, слабость, повышенную утомляемость и несколько эпизодов диареи с примесью крови.

В ноябре 2016 года отметила диарею до 20 раз в сутки, с примесью крови, тенезмы. При обращении к гастроэнтерологу после исключения острой кишечной инфекции (отрицательные результаты исследования кала на кишечную группу), проведена ректороманоскопия — выявлен язвенный колит, активность II по Schroeder, геморрой I степени; проведена колоноскопия — эндоскопическая картина язвенного колита (проктосигмоидит), степень эндоскопической активности умеренная. При исследовании биоптата слизистой оболочки прямой кишки обнаружены гистологические признаки язвенного колита. В общем анализе крови: гемоглобин — 115 г/л, СОЭ — 12 мм/час. Выставлен предварительный диагноз: «Язвенный колит, лёгкая атака» и назначено лечение месалазином 3,0 г/сутки, свечами с месалазином 2,0 г/сутки, энтенофулом 1,0 г/сутки, бифиформом 6 капс./сутки. На фоне лечения пациентка отметила уменьшение частоты дефекаций до 8-9 раз в сутки, однако, сохранилась ночная дефекация, субфебрилитет, боли в животе и обильное выделение крови и слизи при дефекации.

Anamnesis vitae: Наследственность по материнской линииотягощена: у матери в 32 года диагностирован рак молочной железы, у бабушки в возрасте 50 лет — опухоль щитовидной железы, сестра матери страдает неизвестным заболеванием крови, сопровождающимся кровотечениями. Гинекологический анамнез: 2 беременности, 1 самостоятельные роды в 2011 году, не осложнённые, 1 самопроизвольный аборт в 2010 году. Менструальный цикл регулярный, через 28 дней, выделение крови обильное. В остальном — без особенностей.

Status praesens: Состояние удовлетворительное. Тип конституции гиперстенический. Рост 166, вес 77 кг, ИМТ = 28. Температура тела 37,2°. Кожный покров бледный, единичные пустулёзного характера высыпания на коже груди и туловища, диаметром 1-2 мм. Тоны сердца ритмичные. АД = 110/70 мм рт.ст. Пульс 82 удовлетворительных свойств. Язык влажный, обложен белым налётом диффузно. Живот увеличен за счёт подкожно-жировой клетчатки. При пальпации мягкий, болезненный в левой паховой области и левом подреберье, а также левом фланке. Пальпируется болезненная плотная сигмовидная кишка в виде цилиндра диаметром 3 см, пальпируется болезненность в области селезёночного угла и левого отрезка поперечной ободочной кишки. В остальном — без отклонений от нормы.

Выставлен клинический диагноз: «Язвенный колит, острое течение, среднетяжёлая атака, левосторонний колит (индекс Мейо — 7 баллов (табл. 1)). Хронический геморрой 1 степени, обострение. Болезнь Виллебранда, лёгкой степени тяжести. Хроническая железодефицитная анемия, лёгкой степени, компенсация».

В стационаре были проведены обследования. Общий анализ крови: гемоглобин — 118 г/л, лейкоциты — $11,9 \cdot 10^9$ /л, гематокрит — 333 /л, MCV — 76,1 fL, MCH — 26,8 pg, MCHC — 353 г/л, тромбоциты — $351 \cdot 10^9$ /л, СОЭ — 10 мм/час. Отмечено время свёртывания — 3'15"-3'45" мин., время кровотечения — 30" мин. В биохимическом исследовании — сывороточное железо — 6,8 ммоль/л, остальные показатели — без патологии. Коагулограмма — нормальное содержание фактора VIII, остальные параметры — без отклонений. Агрегатограмма — уменьшены размеры агрегатов тромбоцитов при спонтанной агрегации. Агрегация тромбоцитов с адреналином и АДФ не изменена. Копрологическое исследование: кал неоформленный, консистенция мягкая, большое количество эритроцитов, единичные лейкоциты, остальные показатели в пределах нормы. Рентгенологическое исследование брюшной полости — без патологии.

В соответствии с клиническими рекомендациями [5-7], при лечении левостороннего колита среднетяжёлой степени атаки при отсутствии эффекта от системного и местного применения препаратов 5-АСК помимо местного лечения сульфасалазином 2 г/сутки в течение 5 дней, свечами с месалазином 3г/сутки было начато лечение преднизолоном в дозе 90 мг внутривенно. Также был проведён курс ципрофлоксацином 500 мг 2 раза в день, метронидазолом 500 мг 3 раза в день в течение 10 дней. Учитывая, высокий риск желудочно-кишечного кровотечения из-за применения преднизолона, назначен омепразол 20 мг 2 раза в день (ЭГДС до начала терапии выявило эндоскопические признаки хронического гастрита).

На 2-ой день от начала терапии была отмечена положительная динамика в виде нормализации тем-

Таблица 1. Тяжесть атаки согласно индексу активности ЯК (индексу Мейо) [5]
Table 1. The severity of the attacks according to UC activity index (index Mayo) [5]

Показатель / Index	Значение индекса / Index value			
	0	1	2	3
Частота стула / Frequency of stool	Обычная / Usual	На 1-2-й день больше обычной / On the 1-2 day more than usual	На 3-4-й день больше обычной / On the 3-4th day, more than usual	На 5-й день больше обычной / On the 5th day more than usual
Примесь крови / Blood admixture	Нет / No	Прожилки / Habits	Видимая кровь / Visible blood	Преимущественно кровь / Primarily blood
Состояние слизистой оболочки / Condition of the mucosa	Норма / Norm	Лёгкая ранимость (1 балл по Schroeder) / Slightly vulnerable (1 point by Schroeder)	Умеренная ранимость (2 балла по Schroeder) / Moderate vulnerability (2 points by Schroeder)	Выраженная ранимость (3 балла по Schroeder) / Severe vulnerability (3 points by Schroeder)
Общая оценка состояния врачом / General assessment of the condition of a doctor	Норма / Norm	Удовлетворительное / Satisfactory	Средней тяжести / Moderate Gravity	Тяжёлое / Heavy

Примечание. Среднетяжёлая и тяжёлая атаки констатируются при значении индекса (сумма оценок по четырём параметрам) от 6 и выше.
Note. Medium and heavy attacks are established at the value of the index (the sum of the estimates for the four parameters) from 6 and above.

пературы тела, исчезновения диареи, выделения крови с калом, артралгий, однако сохранялись боли в животе, анемия, ускорение СОЭ в анализе крови.

На 7-й день лечения при контрольных исследованиях, выполненных по рекомендации гематолога, в общем анализе крови отмечалась анемия лёгкой степени (гемоглобин — 118 г/л). При исследовании агрегации тромбоцитов на фоне терапии ЯК была выявлена нормальные показатели спонтанной агрегации и агрегации тромбоцитов, индуцированной ристоцетином (96 %), адреналином (93%), АДФ (1,25 мкмоль — 97 %, 5 мкмоль — 90%), коллагеном (98 %), содержание ФВ — 50 % (норма 70,0-150,0). В коагулограмме, ОАМ, копрологическое исследование — без значимых отклонений. Учитывая положительную динамику состояния больной, нормальные показатели коагулограммы, не критическое снижение содержания ФВ было решено воздержаться от назначения медикаментозной терапии БВ.

При контрольной фиброгастродуоденоскопии выявлен поверхностный гастрит, дуоденит, *Helicobacter pylori* (++)). В микробиологическом исследовании кала отмечено снижение содержания бифидобактерий, энтеробактерий, *E. coli* до 10^6 , отсутствие патогенной флоры; при ультразвуковом исследовании брюшной полости — спленомегалия.

С 8-го дня терапии было произведено постепенное уменьшение дозы преднизолона до 30 мг/сутки с последующей полной отменой в течении 3 месяцев, сохранена терапия месалазином до 2,0 в сутки и местное лечение свечами с месалазином 1 г/сутки, проведено курсовое лечение пробиотическими препаратами, препаратами кальция, железа, жирорастворимыми витаминами и витамином Д в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [5-7].

Однако на 2-4 неделе лечения у пациентки были отмечены дважды пики повышения температуры до $37,2^{\circ}\text{C}$ и спонтанного выделения крови при дефекации, при отсутствии других признаков активности процесса. В целях исключения осложнений и для дифференциальной диагностики с колитами другой этиологии проведена мультиспиральная компьютерная томография брюшной полости и иммунологическое исследование крови на наличие антител к цитомегаловирусу, вирусам герпеса 1 и 2 типа, вирусу Эпштейн-Барр, токсоплазмозу, рентгенологическое исследование грудной полости, диаскин-тест, которые патологии не выявили.

На 2-ой и 3-ий месяц лечения у пациентки была купирована абдоминальная боль, восстановлен уровень гемоглобина, сохранялся нормальный ритм (1 раз за 1-2 суток) дефекации без примесей крови, слизи, отсутствовал субфебрилитет и отклонения в анализах крови.

Обсуждение

В зависимости от нарушения механизмов синтеза плазменного ФВ различают 3 основных типа (табл. 2) БВ. Течение заболевания характеризуется периодичностью: после периодов выраженной кровоточивости наблюдаются длительные ремиссии. Исчезновение клинических и лабораторных признаков БВ наблюдается во время беременности, преимущественно у пациентов с типом I БВ, после родов все симптомы возобновляются [2, 8]. Подобная динамика заболевания была отмечена и у нашей больной.

Поскольку некоторые диагностические тесты, позволяющие точно определить тип БВ, во многих региональных лабораториях не доступны [3], на основании имеющихся данных, мы отнесли нашу пациентку к I типу БВ. Лечение таких пациентов

Таблица 2. Классификация болезни Виллебранда [8]
Table 2. Classification of VWD [8]

Подтип / Type	Описание / Description
I	Частичный количественный дефицит (около 75% пациентов) / Partial quantitative deficiency of VWD
II — A	Отсутствие в плазме крови больных высокомолекулярных мультимеров ФВ / Decreased VWD-dependent platelet adhesion with selective deficiency of high-molecular-weight multimers
II — B	Повышенная аффинность к тромбоцитарному рецептору GPIIb / Increased affinity for platelet GPIIb
II — M	Снижение функциональной активности тромбоцитов без нарушения мультимерной структуры / Decreased VWD-dependent platelet adhesion without selective deficiency of high-molecular-weight multimers
II — N	Сниженная аффинность к фактору VIII / Markedly decreased binding affinity for FVIII
III	Полный количественный дефицит (редко встречающийся тип) / Virtually complete deficiency of VWD

предполагает использование 3 основных стратегий: десмопрессина, повышающего уровень эндогенного ФВ; замещение ФВ; использование гемостатических лекарственных средств для местной терапии. Терапевтический выбор зависит от степени тяжести БВ, места локализации, характера и степени тяжести уже развившегося или потенциального кровотечения. При желудочно-кишечных кровотечениях часто назначаются локальные гемостатические процедуры (электрокоагуляция, склеротерапия, лазерная фотокоагуляция), только при значительной кровопотере или перед планированием хирургических вмешательств, применяется десмопрессин и/или концентраты фактора VIII, сбалансированного по фактору Виллебранда (препараты крови, содержащей фактор VIII/Виллебранда) [2, 3, 8]. По этой причине у нашей пациентки медикаментозная терапия не проводилась.

На продукцию ФВ влияют гормональные колебания: он повышается во время беременности и варьирует в течение менструального цикла, системное воспаление и стресс также повышают его активность [3, 8], в связи с этим мы предположили возможность спонтанной стабилизации состояния во время острой атаки ЯК. Умеренное снижение плазменного содержания ФВ и нормальные показатели агрегатограммы при снижении активности ЯК на 7-ой день лечения также позволили не проводить медикаментозное лечение.

Нами не было найдено руководств или отдельных сообщений, посвященных ведению пациентов с ЯК и БВ, поэтому при построении лечебно-диагностического плана был использован комплексный подход, сочетающий рекомендации национальных и зарубежных руководств [5-8]. Была использована стандартная схема лечения ЯК, включающая системные глюкокортикостероиды, стандартную дозу ингибиторов протонной помпы, назначены препараты 5-АСК местно и перорально, медикаментозная терапия БВ не проводилась. Во время лечения проводился мониторинг основных показателей: уровня гемоглобина, гематокрита, тромбоцитов, СОЭ, содержания в плазме крови фактора VIII, ФВ и агрегатограммы. Эта стратегия привела к стабилизации состояния больной, позволила избежать осложнений и добиться полной клинической и лабораторной ремиссии ЯК.

Заключение

Наличие двух заболеваний — болезни Виллебранда и язвенного колита — ведёт к сложности ведения пациента из-за необходимости учёта особенностей течения сопутствующего гематологи-

ческого заболевания. Тесное сотрудничество двух специалистов — гастроэнтеролога и гематолога, продуманный план мониторинга состояния системы гемостаза ведёт к успешному лечению пациентки, у которой через 3 месяца терапии была достигнута клинико-лабораторная ремиссия.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. Пер. с нем. А.А. Шептулина. М.: ГЭОТАР-МЕД. 2001; 527 с. Adler G. Crohn's disease and ulcerative colitis. Trans. With him. A.A. Sheptulina. M.: GEOTAR-MED. 2001; 527 p. [in Russian].
2. Змачинский В.А. Диагностика и лечение болезни Виллебранда. Здравоохранение. 2012; 11: 66-68. Zmachinsky V.A. Diagnosis and treatment of von Willebrand disease. Health care. 2012; 11: 66-68 [in Russian].
3. Лихачёва Е.А. Полянская Т.Ю., Зоренко В.Ю. Международный опыт диагностики и лечения болезни Виллебранда. Гематология и трансфузиология. 2013; 58(4): 45-49. Likhacheva E.A. Polyanskaya T.Yu., Zorenko V.Yu. International experience in the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. Hematology and transfusiology. 2013; 58 (4): 45-49
4. Парфёнов А.И. Эндерология. М.: Триада-Х, 2002; 744 с. Parfyonov A.I. Enterology. M.: Triada-X, 2002; 744 p. [in Russian].
5. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдулганиева Д.И. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2015; 1: 48-65. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abdulganieva D.I. and all. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia for diagnosis and treatment of adults with ulcerative colitis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology. 2015; 1: 48-65 [in Russian].
6. Dignass A., Preiss J.C., Aust D.E. et al. Aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis Ulcerosa 2011 — der Ergebnisse einer Evidenz basierten Konsensuskonferenz. Z. Gastroenterol. 2011; 49: 1276-1341.
7. Dignass A., Eliakim R., Magro F. et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. J.Crohn's Colitis. 2012; 10(6):965-90.
8. Nichols W.L., Hulton M.B., James A.H. et al. The Diagnosis, Evolution, and Management of von Willebrand Disease. 2007. URL: <https://WWW.Neli.nah.gor/heilt-pro/guidelines/current/von-willebrand-guidelines>.

Ⓐ

Статья получена/Article received 20.02.2017 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
26.06.2017 г.

**А.С. Барменова*, Т.А. Баешева, Н.С. Умбеталина,
В.А. Сухова**

Карагандинский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней № 3,
Караганда, Казахстан

БОЛЕЗНЬ РАНДЮ-ОСЛЕРА-ВЕБЕРА У ЖЕНЩИНЫ 75 ЛЕТ

A.S. Barmenova*, T.A. Bayesheva, N.S. Umbetalina, V.A. Suhova

Karaganda state medical university, the department of internal medicine № 3,
Karaganda, Kazakhstan

RENDU-OSLER-WEBER DISEASE AT 75 YEARS OLD WOMAN

Резюме

В публикации представлен клинический случай наследственной геморрагической телеангиэктазии у женщины 75 лет. В первой части статьи приводятся литературные данные о частоте встречаемости и особенностях болезни Рандю-Ослера-Вебера, рассматриваются современные диагностические принципы, основанные на критериях Curaçao (1999), позволяющих определить диагноз как «достоверный», при наличии трех критериев, «вероятный» — с двумя критериями (чаще всего это семейный характер заболевания и спонтанные носовые кровотечения) и «сомнительный», при наличии одного критерия из вышеперечисленных. Рассматриваются методы лечения наследственной геморрагической телеангиэктазии, авторы обращают внимание на то, что выбор метода терапии зависит от степени поражения органа-мишени. Симптоматические методы лечения предполагают незначительное облегчение для пациентов, но наследственная геморрагическая телеангиэктазия так и остается прогрессирующей, тяжелой и потенциально опасной для жизни патологией. Во второй части статьи представлено клиническое наблюдение с поздней верификацией заболевания пациентки П., 75 лет. Приведены данные истории болезни, включая анамнез, катамнез, фотографии макро- и микропрепаратов. Представленное наблюдение иллюстрирует тяжелое течение наследственной геморрагической телеангиэктазии, проявившейся выраженным геморрагическим синдромом, вследствие сосудистых мальформаций, постепенным вовлечением в патологический процесс внутренних органов с формированием в них артериовенозных шунтов, аневризм. Манифестация наследственной геморрагической телеангиэктазии в описанном клиническом случае проявилась в виде обильных носовых, маточных кровотечений, кожных телеангиэктазий, с последующим вовлечением в патологический процесс легких, органов желудочно-кишечного тракта. Авторы смогли наблюдать вариант течения и проявления висцеральных сосудистых аномалий. Данный клинический случай иллюстрирует необходимость учитывать совокупность всех симптомов заболевания при наследственной геморрагической телеангиэктазии для раннего выявления заболевания, динамического наблюдения за пациентом и своевременного назначения терапии.

Ключевые слова: болезнь Рандю-Ослера-Вебера, клинический случай, диагностика, дифференциальная диагностика

Для цитирования: Барменова А.С., Баешева Т.А., Умбеталина Н.С., Сухова В.А. БОЛЕЗНЬ РАНДЮ-ОСЛЕРА-ВЕБЕРА У ЖЕНЩИНЫ 75 ЛЕТ. Архивъ внутренней медицины. 2017; 7(4): 318 - 322. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-318-322

Abstract

The publication presents a clinical case of hereditary hemorrhagic telangiectasia in a woman of 75 years. In the first part of the article, literature data on the incidence and features of Rendu-Osler-Weber disease are presented, modern diagnostic principles based on the Curaçao criteria (1999) are reviewed, which allow to define the diagnosis as "reliable", with three criteria, "probable" — with Two criteria (most often the family nature of the disease and spontaneous nasal bleeding) and "doubtful", with one criterion of the above. Methods of treating hereditary hemorrhagic telangiectasia are considered, the authors draw attention to the fact that the choice of the method of therapy depends on the degree of damage to the target organ. Symptomatic methods of treatment suggest slight relief for patients, but hereditary hemorrhagic telangiectasia remains a progressive, severe and potentially life-threatening pathology. The second part of the article presents a clinical observation with late verification of the patient's P., 75 years of age. The data of medical history, including anamnesis, catamnesis, photographs of macro- and micro-preparations are given. The presented observation illustrates the severe course of hereditary hemorrhagic telangiectasia, manifested by severe hemorrhagic syndrome, due to vascular malformations, the gradual involvement of internal organs in the pathological process with the formation of arteriovenous shunts, aneurysms. The manifestation of hereditary hemorrhagic telangiectasia in the described clinical case was

*Контакты/Contacts. E-mail: shakaeva@inbox.ru

manifested as abundant nasal, uterine bleeding, skin telangiectasias, followed by involvement in the pathological process of the lungs, organs of the gastrointestinal tract. The authors were able to observe a variant of the course and manifestation of visceral vascular anomalies. This clinical case illustrates the need to take into account the totality of all the symptoms of the disease in hereditary hemorrhagic telangiectasia for early detection of the disease, dynamic observation of the patient and the timely administration of therapy.

Key words: Rendu-Osler-Weber disease, clinical case, diagnosis, differential diagnosis

For citation: Barmenova A.S., Bayesheva T.A., Umbetalina N.S., Suhova V.A. RENDU-OSLER-WEBER DISEASE AT 75 YEARS OLD WOMAN. Archive of internal medicine. 2017; 7(4): 318 - 322. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-318-322

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-318-322

Hb — гемоглобин, ГКС — глюкокортикостероиды, НГТ — наследственная геморрагическая телеангиэктазия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность

Болезнь Рандю-Ослера-Вебера, наследственная геморрагическая телеангиэктазия (НГТ) — наследственное поражение кровеносных сосудов, проявляющееся множественными телеангиэктазиями и геморрагическим синдромом. Согласно результатам исследования Ю.В. Ливановского (2007), НГТ наследуется преимущественно по аутосомно-доминантному типу, что подтверждено в 87% случаев, отсутствие указаний на наследственный характер НГТ может быть связано со спонтанными случаями [3]. Частота встречаемости НГТ оценивается как 1 случай на 50 тысяч населения, из других источников — 1:2354, при этом заболеваемость не зависит от пола [3, 4]. Средняя продолжительность жизни пациентов с НГТ ниже, в сравнении с общей популяцией [7]. Манифестация заболевания может начаться в любом возрасте, однако проявления заболевания имеют корреляционную зависимость с возрастом пациентов [6, 10]. По результатам исследования С. Sabbá (2006), пик смерти пациентов, чьи родители не страдали НГТ, наступал в возрасте 70-79 лет. Однако у пациентов с отягощенной наследственностью продолжительность жизни составляла 63,2 года, по сравнению со средней продолжительностью жизни в 70 лет пациентов без отягощенного семейного анамнеза. Ряд авторов выделяют ранний пик смерти в 50-летнем возрасте, связанный с острыми осложнениями заболевания, которые могут развиваться и в возрасте 60-79 лет, в дополнение с развившимися хроническими заболеваниями [12].

Клинический дебют заболевания, как правило, приходится на подростковый возраст и проявляется эпизодами носовых, желудочно-кишечных кровотечений, обильными менструациями; у пациентов развивается постгеморрагическая анемия [12].

Для обеспечения высокого уровня клинического распознавания, не приводящего к гипердиагностике, группой ученых, во главе с С.Л. Sholvin, были разработаны современные диагностические принципы, основанные на критериях Curaçao (1999); к ним относятся: спонтанные, рецидивирующие носовые кровотечения, кожные телеан-

гиэктазии, висцеральные поражения, аутосомно-доминантный тип наследования и семейный характер заболевания. Данные признаки позволили определить диагноз как «достоверный», при наличии трех критериев, «вероятный» — с двумя критериями, чаще всего это семейный характер заболевания и спонтанные носовые кровотечения и «сомнительный», при наличии одного критерия из вышеперечисленных [9].

По данным литературы, эффективного средства терапии НГТ на сегодняшний день не существует [2]. Выбор метода терапии зависит от степени поражения органа-мишени [11]. Симптоматические методы лечения, в том числе эмболизация артериовенозных мальформаций, предполагают незначительное облегчение для пациентов, но НГТ так и остается прогрессирующей, тяжелой и потенциально опасной для жизни патологией [5]. Экспериментальные данные и некоторые клинические исследования показывают, что терапия, направленная на стабилизацию аномальной сосудистой сети, может иметь некоторые преимущества в лечении НГТ, в частности, использование таких препаратов, как такролимус, бевацизумаб и IFN- α , обладающих антиангиогенной активностью, рассматривается в ряде исследований [5, 8, 11].

Предлагается клиническое наблюдение с поздней верификацией заболевания.

15 января 2016 года пациентка П., 75 лет, поступила в отделение гематологии Областной клинической больницы (ОКБ) г. Караганды с жалобами на рецидивирующие носовые кровотечения, кровотечения из ангиом, одышку, возникающую при небольшой физической нагрузке, выраженную слабость, кашель с непродуктивной мокротой, отечность нижних конечностей.

Из анамнеза выяснилось, что манифестация НГТ развилась в возрасте 45 лет. Помимо носовых кровотечений наблюдались маточные кровотечения, предположительно из-за наличия ангиоматозных изменений подслизистого слоя матки. Данных о проведении биопсии эндометрия нет. Учитывая

наличие семейного анамнеза: у матери и сестры больной был верифицирован диагноз НГТ, от осложнений которого они умерли, больная П. была взята на диспансерный учет у гематолога с диагнозом НГТ — на основании наличия пяти критериев Curaçao.

В апреле 2008 г. в ходе очередной госпитализации на фоне геморрагического синдрома, у пациентки развилась нефропатия с транзиторным повышением креатинина до 0,5 ммоль/л, проводились сеансы гемодиализа. Эпизодически, до 2-3 раз в год, после кровотечения развивалась анемия, носившая постгеморрагический характер. У пациентки наблюдалась клиника сердечно-легочной декомпенсации, транзиторной азотемии, нарушения сердечного ритма в виде желудочковой экстрасистолии, пароксизма мерцательной тахикардии с восстановлением ритма. К терапии подключались нитраты (кардикет), метилксантины (на прием которых у пациентки отмечена аллергическая реакция в виде отека тела и выраженной головной боли). На фоне комплексной терапии состояние пациентки П. улучшилось: регрессировал анемический синдром (уровень гемоглобина (Hb) повысился до 114 г/л), уменьшились проявления сердечно-легочной декомпенсации, был восстановлен ритм, нормализовался уровень креатинина. Тогда же, по поводу цитопении, проведено исследование миелограммы — патологические изменения в костном мозге отсутствуют. По данным ИФА у пациентки выявлено наличие HbSAg. В течение 4 последующих лет у пациентки П. отмечалась тенденция к утяжелению течения заболевания: увеличились эпизоды носовых, желудочно-кишечных, маточных кровотечений. При проведении компьютерной томографии органов грудной полости в 2012 г. у пациентки П. выявлен участок пневмофиброза, расцененный лечащим врачом как проявление дистрофии на фоне сосудистой мальформации в легких.

В январе 2016 года пациентка П. поступила в экстренном порядке в тяжелом состоянии с рецидивирующими носовыми кровотечениями и кровотечениями из ангиом, расположенных на кончиках пальцев обеих рук, признаками выраженного анемического синдрома (Hb — 67 г/л, гипохромия, бледность кожных покровов и видимых слизистых, значительное снижение толерантности к физической нагрузке), наличием застойных изменений в легких (влажные хрипы в нижних отделах), отеков нижних конечностей. Среди объективных проявлений основного заболевания — ангиоматозные узелки на кончиках пальцев обеих рук. В гематологическом отделении проведена гемостатическая, антибактериальная, диуретическая и гемоконпонентная терапия. На фоне терапии, проводимой в течение 14 дней,

отмечалась относительная компенсация анемического синдрома (Hb — 82 г/л), уменьшились проявления геморрагического синдрома, однако отсутствовала положительная динамика в течение хронической сердечной недостаточности (ХСН). Возможности терапии были ограничены, учитывавшая стадию декомпенсации, указание в анамнезе на поливалентную лекарственную аллергию. Пациентка П. дополнительно получала глюкокортикостероиды (ГКС), нитраты, диуретики, кардиотропные препараты, кислородотерапию. На фоне начатой комплексной терапии сохранялась выраженность ХСН в виде отека нижних конечностей и застойных признаков в малом круге кровообращения.

28.01.2016г. на утреннем обходе пациентка была обнаружена в бессознательном состоянии, на попытки утреннего пробуждения не реагировала. При осмотре на подушке следы пенистой мокроты розового цвета. Проведенные реанимационные мероприятия были безуспешны, констатирована биологическая смерть.

В результате проведения патологоанатомической экспертизы был подтвержден диагноз НГТ; причиной смерти пациентки П. послужили острая сердечно-сосудистая недостаточность, периваскулярный, перицеллюлярный отек ткани головного мозга. При аутопсии обнаружены цирротические изменения печени, а также множественные кровоизлияния в слизистую желудка (фото 1).

Анализ полученных результатов показал, что у пациентки П. отмечалось постепенное вовлечение внутренних органов в патологический процесс: так, с 45-летнего возраста отмечались эпизоды

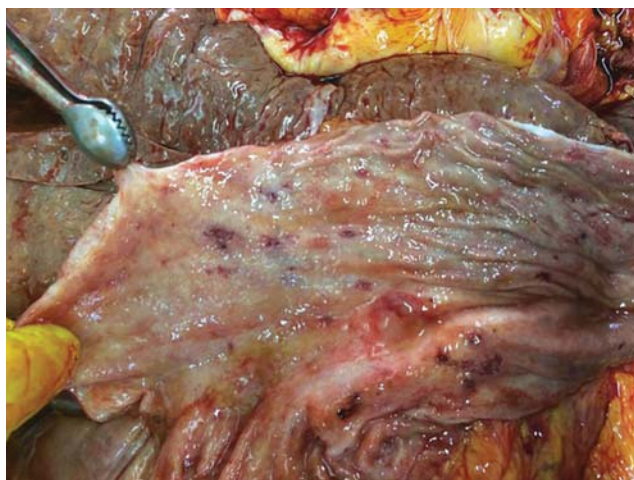


Фото 1. Макропрепарат. Множественные кровоизлияния в слизистую и подслизистую желудка.
Foto 1. The multiple hemorrhages in the mucosa and submucosa of the stomach

маточных кровотечений, что свидетельствует о поражении сосудов матки. В возрасте 67 лет развилась нефропатия, что, возможно, было вызвано наличием артериовенозных мальформаций сосудов почечной ткани с последующим нарушением циркуляции крови в сосудах почек, ишемическими проявлениями и нарушением выделения мочи. В дальнейшем, наблюдавшаяся сердечно-легочная декомпенсация, в возрасте 71 года, на наш взгляд, являлась следствием поражения сосудов легких, расположенных перибронхиально, что впоследствии подтвердилось данными морфологического исследования (фото 3).

Нарушения ритма могли иметь гетерогенный характер: как на фоне развивающейся сердечной недостаточности, а также быть следствием стресса, фармакологического воздействия или анемического синдрома, что соответствует данным Д.В. Щеглова [4].

Пневмофиброз, выявленный посредством компьютерной томографии в 2012 году, вероятно, являлся следствием нарушения вентиляционно-перфузионного соотношения в виде снижения перфузии по аномально-измененным сосудам легких, что в дальнейшем привело к ишемии легочной паренхимы с последующим исходом в фиброз. Помимо этого, вследствие морфологической и функциональной несостоятельности артериовенозных мальформаций стенка сосуда при данной нозологии отличается своей хрупкостью. Рецидивирующие необильные кровотечения из сосудов легких могли привести к фиброзированию ткани вследствие организации геморрагического выпота, что соответствует данным литературы [1, 4, 10].

Анализ аутопсийного материала пациентки П. выявил цирротические изменения печени, а также множественные кровоизлияния в слизистую желудка (фото 1), что характерно для НГТ. Цирроз печени, вероятно, имел смешанный характер, так как помимо телеангиэктазий капилляров печени, патогномоничных для НГТ, у больной имелся хронический вирусный гепатит В и ХСН [1].

Морфологический анализ показал наличие поражения внутренних органов в виде ангиоматозно расширенных сосудов пищевода, легочной ткани (фото 3, 2), печени (фото 4) и тонкой кишки (фото 5).

Таким образом, представленное наблюдение иллюстрирует тяжелое течение наследственной геморрагической телеангиэктазии, проявившейся выраженным геморрагическим синдромом, вследствие сосудистых мальформаций, постепенным вовлечением в патологический процесс внутрен-

них органов с формированием в них артериовенозных шунтов, аневризм. Манифестация НГТ в описанном клиническом случае проявилась в виде обильных носовых, маточных кровотечений, кожных телеангиэктазий, с последующим вовлечением в патологический процесс легких, органов желудочно-кишечного тракта. Мы смогли наблюдать вариант течения и проявления висцеральных сосудистых аномалий. В целях раннего выявления заболевания, динамического наблюдения и своевременного назначения терапии при НГТ, необходимо учитывать совокупность всех симптомов заболевания.

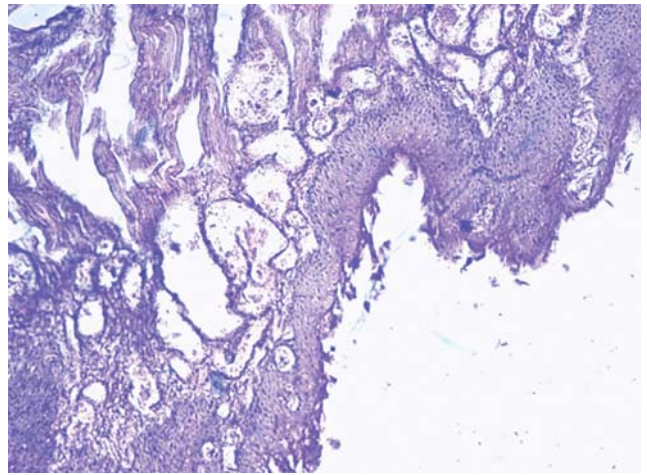


Фото 2. Патологически расширенные сосуды стенки пищевода (множественные телеангиэктазии подслизистого слоя стенки пищевода) $\times 150$

Foto 2. Abnormally dilated blood vessels of the esophagus wall (multiple telangiectasia submucosal esophageal wall) $\times 150$

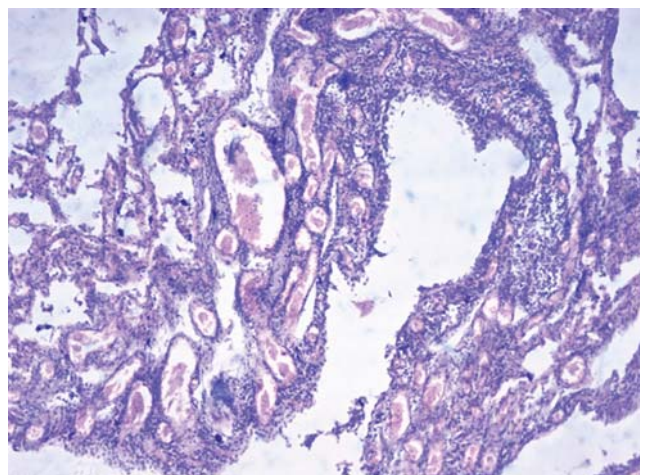


Фото 3. Ангиоматозные изменения в ткани легких (множественные телеангиэктазии, расположенные перибронхиально) $\times 150$

Foto 3. Angiomatous changes in the lung tissue (peribronchial located multiple telangiectasia) $\times 150$

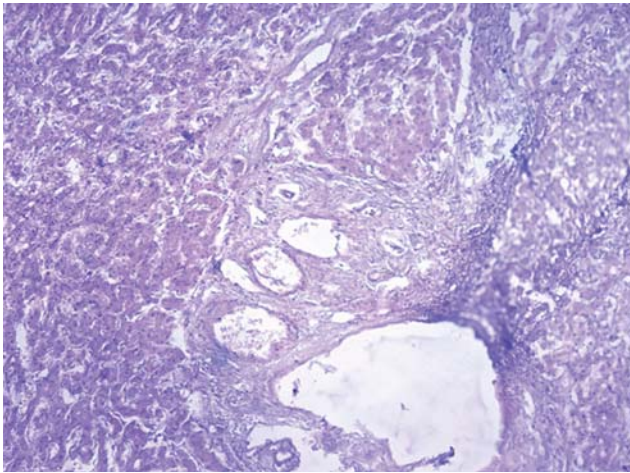


Фото 4. Телеангиэктазии капилляров печени на фоне цирроза (нарушено балочное строение, образование ложных долек, узлов регенерации) $\times 150$
Foto 4. Liver capillaries telangiectasia on the background of the emerging cirrhosis (broken structure of the beams, the formation of false lobules, regeneration sites) $\times 150$

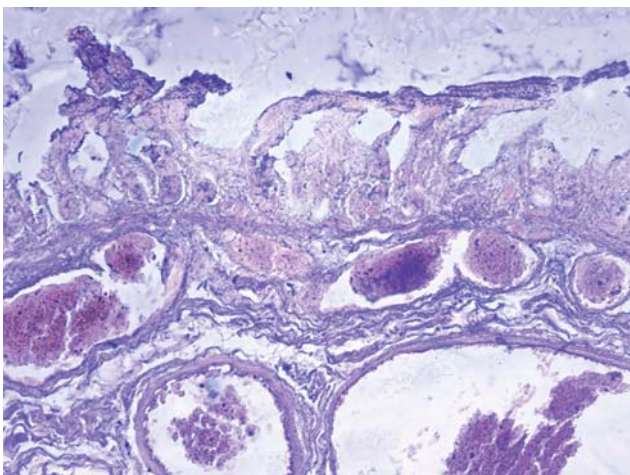


Фото 5. Множественные полнокровные телеангиэктазии в подслизистом слое тонкой кишки $\times 150$
Foto 5. Multiple full-blooded telangiectasia in the submucosa of the small intestine $\times 150$

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Жаркова М.С., Лапшин А.В., Герман Е.Н. и др. Сосудистые мальформации легких и печени у больного с наследственной геморрагической телеангиэктазией. РЖГГК. 2011; 2: 62-68. <http://www.gastro-j.ru/article/323-sosudistyie-malformatsii-legkih-i-pecheni-u-bolnogo-s-nasledstvennoy-gemorragicheskoy-teleangiek/show/full/>

- Zharkova M.S., Lapshin A.V., Herman E.N. and all. Vascular malformations of the lungs and liver in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. RJJGC. 2011; 2: 62-68 [in Russian].
2. Ливандовский Ю.А., Земсков Е.В. Современные аспекты терапии наследственной геморрагической телеангиэктазии (болезни Рандю-Ослера). Врач скорой помощи. 2010; 12: 42-48. Livandovsky Yu.A., Zemskov EV Modern aspects of therapy of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Randyu-Osler's disease). VSP. 2010; 12: 42-48 [in Russian].
3. Ливандовский Ю.А., Антонова М.А. Особенности клинического течения наследственной геморрагической телеангиэктазии. Трудный пациент. 2007; 4(5): 7-11. Livandovsky Yu.A., Antonova MA Features of the clinical course of hereditary hemorrhagic telangiectasia. Difficult patient. 2007; 4(5): 7-11 [in Russian].
4. Щеглов Д.В., Носенко Н.Н., Конотопчик С.В. и др. Наследственная телеангиэктазия, или болезнь Ослера-Рендю-Вебера. Эндоваскулярная нейрорентгенохирургия. 2016; 1(15): 73-86. <http://cyberleninka.ru/article/n/nasledstvennaya-gemorragicheskaya-teleangiektaziya-ili-bolezn-oslera-rendyu-vebera> Scheglov DV, Nosenko NN, Konotopchik S.V. Et al. Hereditary telangiectasia, or Osler-Rendu-Weber disease. Endovascular neuroendgenohirurgy. 2016; 1(15): 73-86 [in Russian].
5. Ardelean D.S., Letarte M. Anti-angiogenic therapeutic strategies in hereditary hemorrhagic telangiectasia // Frontiers in Genetics. 2015; 6: 1-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4324154/>
6. Cottin V., Dupuis-Girod S., Lesca G. et al. Pulmonary vascular manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler disease). Respiration. 2007; 74: 361-378. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17641482>
7. de Gussem E.M., Edwards C.P., Hosman A.E. et al. Life expectancy of parents with Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2016; 11: 46. <https://orjrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-016-0427-x>
8. Epperla N., Hocking W. Blessing for the Bleeder: Bevacizumab in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. Clinical Medicine & Research. 2015; 13(1): 32-35. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4435085/>
9. Faughnan M.E., Palda V.A., Garcia-Tsao G. et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. J. Med. Genet. 2011; 48: 73-87. <http://jmg.bmj.com/content/48/2/73.long>
10. Irani F., Kasmani R. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: fatigue and dyspnea. CMAJ. 2009; 8: 839.
11. McDonald J., Bayrak-Toydemir P., Pyeritz R.E. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: An overview of diagnosis, management, and pathogenesis. Genetics in Medicine. 2011; 13(7): 607-616. <http://www.nature.com/gim/journal/v13/n7/full/gim9201198a.html>
12. Sabba C., Pasculi G., Suppressa P. et al. Life expectancy in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. Q. J. Med. 2006; 99: 327-334. <https://academic.oup.com/qjmed/article/99/5/327/2261094/Life-expectancy-in-patients-with-hereditary>

Ⓐ

Статья получена/Article received 02.03.2017 г.
 Принята к публикации/ Adopted for publication
 13.05.2017 г.