

**СИБИРСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ
(иркутск)**

3

**ИЮЛЬ -
сентябрь**

2018



Иркутск

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

Редакция «Сибирского медицинского журнала (Иркутск)» просит внимательно ознакомиться с нижеследующими инструкциями по подготовке рукописей для публикации

«Сибирский медицинский журнал (Иркутск)» публикует статьи по проблемам медицинской науки и практического здравоохранения, а также по смежным проблемам.

В журнале публикуются обзоры, оригинальные статьи, сообщения из практики, лекции, информационные сообщения. Все представленные материалы **рецензируются** и обсуждаются редакционной коллегией.

Рукопись статьи должна быть представлена в 2 экземплярах, напечатанной на одной стороне стандартного листа (шрифт Times New Roman 14 пт, межстрочный интервал «полуторный»). Размеры полей: левое — 30 мм, правое — 10 мм, верхнее и нижнее — каждое не менее 20 мм. В электронном виде рукопись статьи представляется на дискете, CD или направляется прикрепленным файлом по электронной почте на адрес: **sibmedjur@mail.ru** в формате rtf (в разделе «тема» письма указывается ФИО автора, город и первые слова названия работы). Таблиц должно быть не более 3-4. При построении таблиц необходимо все пункты представлять отдельными строками. Буквы греческого алфавита в печатном варианте статьи должны быть подчеркнуты красным. Иллюстрации выполняются в графических редакторах в виде чёрно-белых чётких файлов формата *.jpg, *.tif с разрешением не менее 300x300 dpi. Рисунки следует выполнять компактно в целях экономии места. Наиболее удобны для типографского воспроизведения рисунки шириной в одну колонку (до 8 см), две колонки (до 17 см) или во весь лист (15x20 см). Рисунки необходимо представлять в отдельных файлах.

К рукописи должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице рукописи должна быть подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице рукописи должны быть подписи всех авторов. К рукописи прилагаются сведения об авторе, ответственном за контакты с редакцией (фамилия, имя, отчество, полный почтовый адрес, контактные телефоны, адрес электронной почты). Обязательно прилагается почтовый конверт с маркой.

Титульный лист (первая страница) включает на русском и английском языках: **название** работы, **инициалы и фамилии авторов**, полное **название учреждения**, кафедры (отдела, лаборатории и т.п.) с указанием инициалов, фамилии, ученого звания и степени руководителей, а также резюме. **Резюме** должно содержать не менее 400-500 слов, кратко отражать цель, методы, важнейшие результаты исследования с ключевыми числовыми данными. Резюме завершают **ключевые слова** (от 3 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. В конце приводятся контактные данные авторов, почтовый и электронный адрес, телефон и электронная почта, а также полные фамилии, имена, отчества, должности, ученые степени и звания всех авторов.

Объём оригинальных статей не должен превышать 8 страниц, научного обзора литературы — 12 страниц, казуистических сообщений — 1,5 страницы, аннотаций диссертаций — 0,5 страницы.

Структура оригинальной статьи включает: введение — в нем формулируются цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации; **материалы и методы** — приводятся количественные и качественные характеристики обследованных (объектов исследования), а также упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных и программные продукты. **Результаты** следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В **обсуждении** выделяются новые и важные аспекты результатов исследования, могут быть включены обоснованные рекомендации и краткое заключение.

Библиография. Список литературы составляется в алфавитном порядке (сначала работы отечественных авторов, затем — иностранных), печатается на отдельном листе. В тексте статьи библиографические ссылки обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках, в соответствии с нумерацией в списке литературы. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции). Рекомендуется в оригинальных статьях цитировать не более 15, а в обзорах — 60 источников. Библиографическое описание литературных источников к статье даётся в соответствии с ГОСТом 7.0.5-2008 «Библиографическое описание документов» (2008). Сокращение слов и словосочетаний приводят также в соответствии с ГОСТом 7.11-78 «Сокращение слов и словосочетаний на иностранных и европейских языках в библиографическом описании произведений печати» и 7.12-77 «Сокращение русских слов и словосочетаний в библиографическом описании произведений печати».

Работа должна быть написана грамотно, текст, таблицы и другие материалы тщательно выверены.

Рукописи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, к рассмотрению не принимаются и возвращаются авторам на доработку.

Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать работы. Ответственность за содержание статьи и интерпретацию полученных данных несёт автор.

Иркутский государственный медицинский университет
Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Бурятский государственный университет
Монгольский государственный медицинский университет

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ (ИРКУТСК)

№ 3

ИЮЛЬ -

сентябрь

2018

ТОМ 154

Редакционная коллегия:

Главный редактор А.А. Майборода, проф., д.б.н.

Зам. гл. редактора А.Н. Калягин, проф., д.м.н.
А.В. Щербатых, проф., д.м.н.
Ю.В. Зобнин, доц., к.м.н.

Члены редколлегии: Н.С. Апханова, д.м.н.
А.Д. Ботвинкин, проф., д.м.н.
В.А. Белобородов, проф., д.м.н.
Ю.Н. Быков, проф., д.м.н.
А.Я. Вязьмин, проф., д.м.н.
Г.М. Гайдаров, проф., д.м.н.
Т.А. Гайдарова, проф., д.м.н.
Л.Н. Геллер, проф., д.ф.н.
В.И. Злобин, проф., д.м.н.
Л.П. Игнатьева, проф., д.б.н.
Н.М. Козлова, проф., д.м.н.
И.В. Малов, проф., д.м.н.
Л.А. Решетник, проф., д.м.н.
В.С. Рукавишников, проф., д.м.н.
М.Ф. Савченков, проф., д.м.н.
И.Ж. Семинский, проф., д.м.н.
А.В. Синьков, проф., д.м.н.
В.В. Флоренсов, проф., д.м.н.
Е.В. Шевченко, проф., д.б.н.
С.Н. Шугаева, проф., д.м.н.

Отв. секретарь: С.И. Горшунова
Д.О. Киселёв
Д.А. Ступин

Научно-практический рецензируемый журнал
Основан в 1994 г.
4 номера в год

Иркутск

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

«Сибирский медицинский журнал (Иркутск)» издается Иркутским государственным медицинским университетом. Соучредителями научно-практического журнала при его создании в 1994 году были Алтайский и Красноярский медицинские институты, Иркутский территориальный фонд обязательного медицинского страхования и др. В настоящее время соучредителями журнала являются Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Бурятский государственный университет и Монгольский государственный медицинский университет. С 2017 года журнал выходит с регулярностью четыре номера в год. Кроме того, издаются дополнительные (специальные) номера журнала. Редакционную коллегию и совет журнала возглавляет почетный ректор ИГМУ, профессор А.А. Майборода. В течение 12 лет заместителем главного редактора была профессор Т.П. Сизых. С 2006 года заместителями главного редактора стали профессора А.В. Щербатых и А.Н. Калягин, доцент Ю.В. Зобнин.

Журнал традиционно включает следующие разделы и рубрики: «Научные обзоры», «Оригинальные исследования», «Лекарственные растения», «Образ жизни, экология», «Здоровье, вопросы организации здравоохранения», «Случаи из практики», «Страницы истории науки и здравоохранения», «Лекции», «Педагогика», «Основы духовной культуры», «Аспекты медицинского права и этики», «Дискуссия», «Юбилейные даты». Публикуются реферативные сообщения о защищенных диссертациях, аннотации и рецензии монографических изданий, информационные сообщения о состоявшихся научных форумах.

Редакционная коллегия и совет журнала выражают надежду, что публикуемые материалы будут интересны для научных работников и практических врачей и приглашают их к сотрудничеству.

В 2018 году стоимость публикации в журнале статьи объемом до 8 страниц — 2400 руб., при превышении этого объема взимается плата 300 руб. за каждую последующую страницу. **Публикации аспирантов принимаются бесплатно.** Стоимость годовой подписки на журнал в 2018 г. составляет 3000 руб. (с учетом НДС), одного номера — 375 руб. Почтовая рассылка номеров журнала осуществляется по предоплате.

Расчетный счет: ГРКЦ ГУ Банка России по Иркутской области г. Иркутск ИНН 3811022096 КПП 381101001 УФК по Иркутской области (ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России р/сч 40501810000002000001) БИК 042520001 ОГРН 1923801539673 ОКПО 01963054 ОКАТО 2540100000 Назначение платежа: (000 0 00 00000 00 0000 130, л/сч. 20346U95880) доходы от издания реализации научн., учебно-методической продукции (оплата) за подписку на (публикацию статьи Ф.И.О.) «Сибирского медицинского журнала (Иркутск)».

Наш адрес:

664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1,
Иркутский государственный медицинский университет, Редакция «Сибирского медицинского журнала».
Статьи, копии квитанций о приеме платежей и др. отправлять по адресу только простыми письмами.

E-mail: sibmedjur@mail.ru

Телефоны редакции:
(3952) 70-86-61, 70-37-22, 24-36-61

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

И.П. Артюхов, проф., д.м.н. (Красноярск)	С.Б. Пинский, проф., д.м.н. (Иркутск)
В.А. Бывальцев, проф., д.м.н. (Иркутск)	В.В. Подкаменев, проф., д.м.н. (Иркутск)
В.Г. Виноградов, проф., д.м.н. (Иркутск)	В.А. Сороковиков, проф., д.м.н. (Иркутск)
А.В. Говорин, проф., д.м.н. (Чита)	Л.А. Усов, проф., д.м.н. (Иркутск)
Е.Г. Григорьев, проф., д.м.н. (Иркутск)	Е.С. Филиппов, проф., д.м.н. (Иркутск)
В.В. Дворниченко, проф., д.м.н. (Иркутск)	В.Е. Хитрихеев, проф., д.м.н. (Улан-Удэ)
О.Л. Лахман, проф., д.м.н. (Ангарск)	В.В. Шпрах, проф., д.м.н. (Иркутск)
И.О. Малова, проф., д.м.н. (Иркутск)	А.И. Якубович, проф., д.м.н. (Иркутск)
В.Д. Молоков, проф., д.м.н. (Иркутск)	G. Besson, Prof., PhD, MD (Франция)
С.М. Николаев, проф., д.м.н. (Улан-Удэ)	J.J. Rambeaud, Prof., PhD, MD (Франция)
В.А. Новожилов, проф., д.м.н. (Иркутск)	G. Vijayaraghavan, Prof., PhD, MD (Индия)
Г.М. Орлова, проф., д.м.н. (Иркутск)	Yang Baofeng, Prof., PhD, MD (Китай)

Рефераты статей «Сибирского медицинского журнала (Иркутск)» публикуются в «Реферативном журнале ВИНТИ РАН» (серия «Медицина»).

Полные тексты помещаются на сайте «Научной электронной библиотеки»

www.elibrary.ru

и на сайте Иркутского государственного медицинского университета

www.ismu.irkutsk.ru

<http://smj.ismu.baikal.ru/jour>

Территория распространения журнала — Российская Федерация, страны СНГ, зарубежные страны.

Подписной индекс: 10309 в каталоге «Пресса России»

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Фадеева Т.В., Дремина Н.Н., Шурыгина И.А., Чепурных Е.Е. *Bacteroides fragilis* в развитии абдоминальной хирургической инфекции 5

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Леонова С.Н., Камека А.Л., Гришук А.Н. Выбор тактики ревизионного эндопротезирования крупных суставов при перипротезной инфекции 11

Родионова Л.В., Негреева М.Б. Оценка общего состояния здоровья женщин со стенозирующими процессами позвоночного канала с позиции некоторых показателей телосложения и липидного обмена 15

Мокренко Е.В., Шабанов П.Д. Изменение цитокинового профиля сыворотки крови крыс при моделировании бронхолегочного воспаления и введении иммуномодуляторов 18

Гасымзаде Г.Ш. Взаимосвязь результатов компьютерной томографии со шкалой комы Глазго у пострадавших с острой черепно-мозговой травмой 21

Ильичева Е.А., Жаркая А.В., Булгатов Д.А., Боричевская М.А., Крынина Е.Ю., Махутов В.Н. Дооперационная диагностика артерии Люзория в хирургии доброкачественного заболевания щитовидной железы 25

Бабаева Т.Н., Поспелова Т.И., Серегина О.Б. Особенности нарушений обмена железа у больных лимфомами в дебюте заболевания 30

Агаева С.Ч., Гидаятов А.А. Оккультная инфекция вируса гепатита В у пациентов с хроническим гепатитом С при лечении противовирусными препаратами прямого действия 36

Акпербекова С.А. Состояние микробиоценоза эндометрия у женщин репродуктивного возраста с хроническим эндометритом 40

Богородская С.Л., Курильская Т.Е., Рунович А.А. Динамика показателей липидного обмена в сердечной ткани в условиях экспериментального адреналинового повреждения и клеточной терапии 43

ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Рой Т.А., Ильичева Е.А. Качество жизни взрослого населения г. Иркутска в сравнении с другими регионами Российской Федерации 48

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

Алиаскерли Н.С. Серологические и молекулярно-генетические маркеры острой цитомегаловирусной инфекции у взрослых мужчин 55

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Иноземцев Е.О., Апарцин К.А., Панасюк А.И., Сандаков П.И. Флегмонозный аппендицит в грыжевом мешке при рецидивной невправимой паховой грыже 57

Суховский В.С., Сундуй А.В., Саая А.А., Суховская В.В. Этиологическая диагностика и особенности клинического течения острых внебольничных бактериальных пневмоний по результатам микробиологического исследования мокроты 59

Аснер Т.В., Калягин А.Н., Рожанский А.А., Сергеева Л.В., Антипова О.В., Варава Ю.О., Вихорева Е.Э. Вторичный криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С 62

ЛЕКЦИИ

Монастырев В.В., Пономаренко Н.С., Михайлов И.Н., Бальжинимаев Д.Б. Диагностика и лечение пациентов с переломом проксимального отдела плечевой кости 66

НЕКРОЛОГ

Лев Михайлович Яновский 72

CONTENT

SCIENTIFIC REVIEWS

<i>Fadeeva T.V., Dremina N.N., Shurygina I.A., Chepurnykh E.E. Bacteroides fragikis</i> in the development of abdominal surgical infection	5
--	---

ORIGINAL RESEARCH

<i>Leonova S.N., Kameka A.L., Grishchuk A.N.</i> Choosing tactics of large joints revision replacement at periprosthetic infection	11
<i>Rodionova L.V., Negreeva M.B.</i> Investigation of the overall health of women with stenosing processes of spinal canal, taking into account the position of some of the indicators of the physique and lipid metabolism	15
<i>Mokrenko E.V., Shabanov P.D.</i> Changes in cytokines profile of the rat blood serum following bronchopulmonary inflammation and administration of immune modulators	18
<i>Gasymzade G.Sh.</i> The relationship of the results of computer tomography with a scale glasgow coma in patients with acute traumatic brain injury	21
<i>Il'icheva E.A., Zharkaya A.V., Bulgatov D.A., Borichevskaya M.A., Krunina E.Yu., Makhutov V.N.</i> Preoperative diagnosis arteria lusoria in thyroid surgery	25
<i>Babaeva T.N., Pospelova T.I., Seregina O.B.</i> Types of iron metabolism disorder in newly diagnosed lymphoma's patients	30
<i>Agaeva S.Ch., Gidayatov A.A.</i> Occult infection of hepatitis B virus in patients with chronic hepatitis C in the treatment with direct-acting antivirals	36
<i>Akperbekova S.A.</i> The state of endometrial microbiocenosis in women of reproductive age with chronic endometritis	40
<i>Bogorodskaya S.L., Kurilskaya T.E., Runovich A.A.</i> Dynamics of lipid metabolism indicators in cardiac tissue under experimental adrenaline damage and cell therapy conditions	43

HEALTH, HEALTH ORGANIZATION ISSUES

<i>Roi T.A., Il'icheva E.A.</i> Life quality of Irkutsk adult population in comparison with the other regions of the Russian Federation	48
---	----

LIFESTYLE, ECOLOGY

<i>Aliaskerli N.S.</i> The serological and molecular-genetic markers of acute cytomegaloviral infection in adult men	55
--	----

CLINICAL CASES

<i>Inozemtsev E.O., Apartsin K.A., Panasyuk A.I., Sandakov P.I.</i> Phlegmonous appendicitis in the hernial sac in recurrent irreducible inguinal hernia	57
<i>Sukhovskiy V.S., Sunduy A.V., Saaya A.A., Sukhovskaya V.V.</i> Etiological diagnosis and clinical features of acute community-acquired bacterial pneumonia according to the results of microbiological examination of sputum	59
<i>Asner T.V., Kalyagin A.N., Rozhansky A.A., Sergeeva L.V., Antipova O.V., Varavko Yu.O., Vichoreva E.E.</i> Secondary cryoglobulinemic vasculitis associated with hepatitis C virus	62

LECTURE

<i>Monastyrev V.V., Ponomarenko N.S., Mikhaylov I.N., Balzhinimaev D.B.</i> Diagnostics and treatment of proximal humerus fractures	66
---	----

OBITUARY

<i>Lev M. Yanovsky</i>	72
------------------------------	----

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© ФАДЕЕВА Т.В., ДРЕМИНА Н.Н., ШУРЫГИНА И.А., ЧЕПУРНЫХ Е.Е. – 2018
УДК 616.381-002.3-089.168.1-06:579.844.11

BACTEROIDES FRAGILIS В РАЗВИТИИ АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

Фадеева Т.В., Дремина Н.Н., Шурыгина И.А., Чепурных Е.Е.
(¹Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск;
²Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия)

Резюме. Представлен обзор отечественной, зарубежной литературы и собственные исследования о роли *B. fragilis* в развитии абдоминальных гнойно-септических заболеваний и их послеоперационных осложнений (перитонита, внутрибрюшных абсцессов, инфицированного панкреонекроза, аппендицита и др.), которой, по современным представлениям, принадлежит одно из ведущих мест в хирургической инфекционной патологии человека. Проанализирована и обобщена информация об основных факторах патогенности и вирулентности токсигенных и нетоксигенных *B. fragilis* на фенотипическом, молекулярно-генетическом уровне, необходимых для выживания бактероида в патофизиологических условиях, уровне их антибиотикорезистентности. Обсуждена роль аэротолерантности *B. fragilis* и комплекса кислородно-детоксикационных ферментативных и неферментативных систем антиоксидантной защиты в условиях окислительного стресса (каталазы, супероксид-дисмутаза, фумарат-редуктаза, тиоредоксин-зависимой пероксидазы, алкилгидропероксид-редуктазы, гемм-ферритина и др.). Представлены новые данные о известных (капсульные полисахариды, протеазы, нейраминидазы, гепариназа, гиалуронидаза, фибринолизин, энтеротоксин *фрагилизин* BFT – *B. fragilis* toxin и т.д.) и менее изученных уникальных факторах вирулентности (металлопротеиназа BFT и ИМП-II (BfPAI), протеаза бактероида fragipain Fpn, фибриноген-связывающий протеин BF-FBP, гемолизины (hlyA, hlyB, hlyC, hlyD, hlyE, hlyF, hlyG и hlyIII, HlyBA), а также наиболее вероятном способе секреции и доставки во внеклеточное пространство вырабатываемых токсинов и ферментов *B. fragilis* с помощью наружных везикул. Обращено внимание на повышение устойчивости *B. fragilis* к современным противомикробным препаратам, что необходимо учитывать при выборе адекватной антимикробной терапии.

Ключевые слова: хирургическая инфекция; ETBF – enterotoxigenic *B. fragilis*; NTBF – nontoxigenic *B. fragilis*; токсины; ферменты; гены факторов патогенности.

BACTEROIDES FRAGILIS IN THE DEVELOPMENT OF ABDOMINAL SURGICAL INFECTION

Fadeeva T.V., Dremina N.N., Shurygina I.A., Chepurnykh E.E.
(¹ Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia;
² Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia)

Summary. The article presents the review of domestic and foreign literature and the authors' own researches on the role of *B. fragilis* in the development of abdominal purulent-septic diseases and their postoperative complications (peritonitis, intra-abdominal abscesses, infected pancreatic necrosis, appendicitis, etc.). According to modern ideas, *B. fragilis* is one of the leading pathogens of human pathology. This review analyzes and summarizes information on the main factors of pathogenicity and virulence of toxigenic and nontoxigenic *B. fragilis* at the phenotypic, molecular-genetic level necessary for the survival of the bacteroid in pathophysiological conditions, the level of their antibiotic resistance. The role of aerotolerance of *B. fragilis* and complex of oxygen-detoxification enzymatic and non-enzymatic systems of antioxidant protection under oxidative stress (catalase, superoxide dismutase, fumarate reductase, thioredoxin-dependent peroxidase, alkylhydroperoxide reductase, gemm- ferritin, etc.) is discussed. New data on the known (capsular polysaccharides, proteases, neuraminidases, heparinase, hyaluronidase, fibrinolysin, enterotoxin fragilizin BFT-*B. fragilis* toxin, etc.) and less studied unique virulence factors (metalloproteinase BFT and ИМП-II (BfPAI), bacterioprotoxin fragipain Fpn, fibrinogen-binding protein BF-FBP, hemolysins (hlyA, hlyB, hlyC, hlyD, hlyE, hlyF, hlyG, hlyE, hlyF, hlyG and hlyIII, HlyBA), as well as the most probable way of secretion and extracellular delivery of toxins and *B. fragilis* vesicle. The authors draw attention to increasing resistance of *B. fragilis* to modern antimicrobial drugs, which must be taken into account when choosing adequate antimicrobial therapy.

Key words: surgical infection; ETBF – enterotoxigenic *B. fragilis*; NTBF – nontoxigenic *B. fragilis*; toxins; enzymes; genes of virulence factors.

Несмотря на значительный прогресс в изучении гнойно-воспалительных заболеваний хирургического профиля и их осложнений (перитонита, внутрибрюшных абсцессов, инфицированного панкреонекроза, аппендицита, сепсиса и др.), их этиологической структуры, лечение и отсутствие четкой тенденции к снижению летальности при этих патологических процессах, по-прежнему остаются сложной задачей клинической медицины. Наиболее объективное значение в их развитии играют факторы патогенной активности и вирулентности аэробной и особенно анаэробной микрофлоры, приобретение микроорганизмами новых патогенных свойств, которые в последние годы привлекают особое внимание исследователей [5,6,21,47]. Исследование причин и разработка новых подходов к лечению данных заболеваний требует изучения стратегии выживания

бактерий в макроорганизме и процессов адаптации, позволяющих им преодолевать защитные механизмы хозяина.

Источником приблизительно 90% интраабдоминальных инфекций является микрофлора пищеварительного тракта. облигатным неспорообразующим анаэробам и их ассоциациям с аэробами и факультативными анаэробами принадлежит одно из ведущих мест в хирургической инфекционной патологии человека, особенно с точки зрения синергизма патологических эффектов возбудителей – подавляя эндогенные механизмы защиты, анаэробы в ассоциации с аэробами и факультативными анаэробами усиливают вирулентные свойства друг друга [3,4,9]. При этом во всех странах мира основными возбудителями гнойно-септических инфекций и послеоперационных осложнений у хирургических больных

являются *E. coli* и грамотрицательные бациллы родов *Bacteroides* (*B. fragilis*, *B. distasonis*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*, *B. ovatus*, *B. eggerrthii*, *B. merdae*, *B. stercoris*, *B. uniformis* и *B. caccae* – группа *B. fragilis*). Меньше часто – *Prevotella*, *Porphyromonas* и *Fusobacterium*, *Clostridium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Eubacterium spp.*, различные виды рода *Enterobacteriaceae* (*Proteus spp.*, *Klebsiella* – *Enterobacter* – *Serratia*), *Pseudomonas spp.* и *Acinetobacter spp.*, *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* В развитии и поддержании абдоминальных гнойных процессов также значительно возросла роль дрожжевых грибов рода *Candida* (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. sake*, *C. kefyr*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. dubliniensis*, *C. inconspicua*). В составе ассоциативной аэробно-анаэробной микрофлоры, в зависимости от характера и локализации патологического процесса, анаэробы могут составлять 60-90% [2,7,34,55].

Среди неспорогенных представителей рода *Bacteroides*, имеющих клиническое значение, особенно большое внимание последние годы уделяется *B. fragilis*, обладающей рядом известных и уникальных факторов вирулентности. Около 98% микрофлоры желудочно-кишечного тракта состоит из анаэробных бактерий, бактериоиды всех видов составляют около 25% [55].

B. fragilis (неспорообразующая грамотрицательная анаэробная палочковидная бактерия), являясь неотъемлемой частью нормальной микрофлоры ЖКТ, характеризуясь симбиотическими взаимодействиями с организмом хозяина и выполняя многообразные физиологические функции (процессы сбраживания углеводов, утилизация целлюлозы, азотсодержащих соединений, жирных кислот и стероидов, ферментативное расщепление липополисахаридов, протеолитическая деградация белков и биотрансформации желчных кислот), обеспечивая ключевые иммунологические свойства и способствуя созданию благоприятной среды для других микроорганизмов, составляет всего 0,5-1% от всех микроорганизмов толстого кишечника [18,24,32,46].

Однако, в результате нарушения барьерной целостности кишечника и бактериальной транслокации при хирургическом вмешательстве и снижении уровня иммунитета *B. fragilis* выделяется в 30-60% случаев инфекций гнойно-септического характера, особенно раневых и абдоминальных, множественных органных и неорганных абсцессах в брюшной полости, эндометритах, сальпингите, урологической инфекции и др. [40,42].

Факторы агрессии бактериоидов связаны с устойчивостью к иммунной системе человека, адгезией и разрушением тканей [36].

Одним из негативных факторов для нормальной жизнедеятельности *B. fragilis* (строгий анаэроб) является кислород. Однако, в патофизиологических условиях клинические штаммы *B. fragilis*, вызывающие инфекции у человека, являются одними из самых аэротолерантных (т.е. способных расти в присутствии кислорода и продуктов его неполного восстановления) анаэробов. Высокая аэротолерантность, позволяющая выживать в окисгенированных тканях является одним из факторов, способствующих патогенности *B. fragilis*. В литературе имеется информация о многочисленных данных по наличию в клетках *B. fragilis* основных ферментов антиокислительной защиты каталазы, супероксиддисмутазы, пероксидазы. При переходе к аэробным условиям *B. fragilis* индуцирует экспрессию большого набора генов, кодирующих эти ферменты, а также других кислородно-детоксикационных ферментативных и неферментативных систем, обеспечивающих анаэробному микроорганизму защиту от губительного действия активных форм кислорода и выживание в условиях окислительного стресса (тиоредоксин-зависимой пероксидазы, алкилгидропероксид-редуктазы, фумарат-редуктазы, негемового ферретина, гемм-ферритина и др.). Особое внимание последнее время уделяется уникальным железосодержащим белкам как альтернативной системе антиокислительной защиты клеток

строгих анаэробов. Тканевая деструкция, нарастающая по мере инфекции, также обеспечивает недостаток кислорода за счет соседства бактериоидов с аэробными и факультативно-анаэробными бактериями, которые, поглощая кислород, усиливают анаэриоз и стимулируют размножение анаэробов. [1,33,44,52]. По мнению авторов именно аэротолерантность *B. fragilis* и окислительный стресс являются пусковым механизмом формирования абсцесса на начальной стадии патологического процесса с дальнейшим распространением инфекции в ткани.

Основным и наиболее изученным фактором вирулентности *B. fragilis* является полисахаридная капсула, которая включает в себя до восьми различных полисахаридов PSA, PSB, PSC2±4, PSD, PSE, PSF, PSG и PSН, с помощью которых он способен модулировать свою поверхностную антигенность и уклоняться от иммунного ответа макроорганизма [28,53].

Капсульные полисахариды, имеющие необычную структуру из повторяющихся блоков положительно и отрицательно заряженных углеводных групп, способны нарушать процесс фагоцитоза, защищая бактерии от бактерицидного действия внеклеточных и внутриклеточных факторов и подавляя активность фагоцитирующих клеток, а также способствуя формированию абсцессов в виде моноинфекции за счёт активации ими Т-лимфоцитов и системной инвазии. Среди полисахаридов *B. fragilis* полисахарид PS-A наиболее выражен и вносит наибольший вклад в развитие перитонита и сепсиса [13,15,37].

Чтобы лучше понять функцию капсульных полисахаридов, ряд учёных предпринимали попытки ликвидировать капсулу с поверхности бактериоида. Полностью удалить ее исследователям не удалось, так как выяснилось, что бактериоид способен к её восстановлению. Наличие дефекта в полисахаридной капсуле отнимает у *B. fragilis* способность к колонизации, а изменение даже одного капсульного полисахарида влияет на жизнеспособность всего микроорганизма [29].

Ещё один антифагоцитарный фактор – низкомолекулярные жирные кислоты. Так, *B. fragilis* накапливает значительное количество янтарной (сукциновой) кислоты, которая подавляет кислородзависимую бактерицидность и хемотаксис нейтрофилов. Жирные кислоты, продуцируемые *B. fragilis*, ингибируют фагоцитарную функцию альвеолярных макрофагов, нарушая их функциональную активность. В свою очередь цитокины запускают синдром системной воспалительной реакции, которая может привести к развитию полиорганной недостаточности [54,55].

Более того, *B. fragilis* продуцирует различные токсины и ферменты, способные не только расщеплять тканевые структуры и органы человека, превращая их в расплывающуюся или абсцедирующую зону гангренозного распада, но и подавлять функцию иммунной системы макроорганизма. Так, гепариназа *B. fragilis* принимает участие в патологической активации внутрисосудистого свертывания и способствует образованию внутри-сосудистых тромбов, усилению тканевой ишемии и, следовательно, анаэриоза. Коллагеназа разрушает коллагеновую структуру соединительной ткани и способствует распространению гнойного процесса. Фибринолизин растворяет тромб и может привести к септическому тромбофлебиту. Активность нейраминидазы *B. fragilis* коррелирует с вирулентностью. Она более высокого уровня, чем у других видов бактериоидов и приводит к деструкции гликопротеинов плазмы, содержащей нейраминную кислоту, а также расщепляет нейраминную кислоту, входящую в состав поверхностных рецепторов клеток слизистых оболочек, способствуя распространению бактерий. Гиалуронидаза разлагает основное вещество соединительной ткани – гиалуроновую кислоту. Отмечено продуцирование хондроитинсульфатазы, способствующей деградации компонентов клеток хозяина [22,45].

Все бактериоды содержат эндотоксин, являющийся липополисахаридом (ЛПС) клеточной стенки, и его биологическая активность неодинакова у разных видов бактериодов. *B. fragilis* проявляет низкую биологическую активность эндотоксина, чем и объясняются редкие случаи развития шока, ДВС-синдрома и геморрагической сыпи при вызванной этим бактериодом бактериемии [55].

Патогенность *B. fragilis* обусловлена также продукцией энтеротоксина фрагилизина (BFT – *B. fragilis* toxin), который представляет собой цинковую металлопротеазу с молекулярным весом 20 kDa. Это секретируемый белок, кодируемый геном, входящим в состав островка патогенности в геноме *B. fragilis*, являющегося генетической основой для синтеза факторов вирулентности энтеротоксигенных штаммов [18]. Токсин продуцирующие штаммы (ЕТВФ), в отличие от непатогенных данного вида (NTBF – nontoxigenic *B. fragilis*) могут приводить к развитию воспалительной патологии ЖКТ, в том числе не связанной с диареей, а также сепсиса, бактериемии, инфекции легких, абсцессов. В то же время здоровые люди могут являться бессимптомными носителями энтеротоксина – положительных штаммов [8,35,39].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что данный экзотоксин, связываясь с конкретным рецептором эпителиальных клеток кишечника, разрушает плотные структурно-функциональные контакты между эпителиоцитами кишечника, изменяя их секреторные свойства, способствует протеолитическому расщеплению Е-кадгерина – белка, обеспечивающего межклеточную адгезию, а также увеличению пролиферации эпителиальных клеток и экспрессии цитокинов [16,26].

Энтеротоксигенные штаммы могут продуцировать три fragilysin-изофермента, кодируемых генами bft-1, bft-2 и bft-3 с различиями в аминокислотной последовательности [27].

Фрагилизин является признанным фактором вирулентности ЕТВФ. Однако существует мнение, что две секреторные металлопротеиназы – металлопротеиназа II (МРП) и fragilysin (FRA) являются факторами вирулентности токсигенного *B. fragilis*, и оба гена кодируются одним коротким островком патогенности длиной примерно 6 т.п.о. (VfPAI) [20]. Группа авторов показала, что МРП также способна связываться с белком клеточной мембраны Е-кадгерин. По их мнению, МРП и BFT действуют совместно, являясь структурно родственными ферментами, и этот комбинированный протеолиз приводит к ослаблению межклеточных коммуникаций. Однако, независимо от их структурного сходства, эти протеиназы могут выполнять общие и специфические функции в развитии инфекции с участием *B. fragilis* [41,49].

BFT способствует развитию летального сепсиса и бактериемии, при этом смертность при бактериемии составляет от 16% до 45%, сепсисе – от 38 до 100% [10,11,51]. Согласно результатам исследований Clagos М.С. и соавт., при анаэробной инфекции кровотока из клинических образцов крови в 19% случаев были выделены штаммы ЕТВФ, содержащие VfPAI. Из других клинических образцов штаммы с VfPAI высевались в 10% случаев [14].

Choi V.M. и соавт. [12] показали, что развитию инфекции кровотока способствует BFT и протеаза *B. fragilis* fragipain (Frp), участвующая в процессе созревания токсина и необходимая для эндогенной активации BFT. По мнению авторов, определение роли BFT при сепсисе, уникальной актуальности Frp в активации BFT в крови дает возможность понимания патогенеза анаэробной инфекции и изучения клинических исходов у лиц, инфицированных токсин-продуцирующими штаммами, в том числе в контексте инфекций полимикробной этиологии.

Согласно исследованиям Houston S. и соавт. фибриноген-связывающий протеин (BF-FBP) *B. fragilis* наряду с различными фибринолитическими проте-

азами также может быть важным фактором вирулентности, способствующим распространению инфекции кровотока [23].

Еще один потенциальный фактор вирулентности – способность ЕТВФ продуцировать гемолизины и цитоллизины, которые обеспечивают микроорганизму преимущество при внедрении в связи с их цитотоксической и мембраноповреждающей активностью, а также влияние на течение заболевания при их взаимодействии с клетками и тканями восприимчивого организма при нозокомиальной и внебольничной бактериемии. Ряд авторов исследовали 8 отдельных генов гемолизина (hlyA, hlyB, hlyC, hlyD, hlyE, hlyF, hlyG, and hlyH), продуцируемые *B. fragilis*, и показали, что, несмотря на вирулентный потенциал, двойной гемолизин HlyVA обладает наибольшей гемолитической активностью и является главным фактором вирулентности при интраабдоминальном и системном инфицировании, внутрибрюшном абсцедировании. Авторы также предполагают, что за счет такого обширного количества гемолизин, этот анаэроб имеет гораздо больший потенциал, чтобы вызвать инфекцию, чем любой другой из анаэробных видов, заселяющих организм человека [31,43].

Согласно последним данным, наиболее вероятным способом секреции и доставки во внеклеточное пространство вырабатываемых токсинов и ферментов для *B. fragilis* являются наружные везикулы, построенные из компонентов внешней мембраны бактерии. При этом, в отличие от везикул нетоксигенного штамма NTBF, используемых для реализации симбиотического и комменсального взаимодействия, в везикулах ЕТВФ обнаружено обилие ферментов и потенциальных факторов вирулентности и патогенности, в том числе токсина фрагилизина, свидетельствующих о переносе факторов вирулентности и патогенности посредством везикул о их роли в дистанционной патогенной активности в отношении эпителиальных клеток [17,30,36,56].

Неблагоприятные тенденции последних лет свидетельствуют, что *B. fragilis* демонстрирует повышение устойчивости к противомикробным препаратам. Связанная с продукцией β-лактамаз (пенициллиназ и цефалоспориноз) устойчивость к природным и полусинтетическим пенициллинам и цефалоспорином приближается к 100%. Растет резистентность к тетрациклинам с 30% до 80% за счет гена устойчивости tetQ; причиной природной резистентности к аминогликозидам является отсутствие систем транспорта этих антибиотиков внутрь клетки. Отмечается значительный рост устойчивости к цефокситину (по данным некоторых исследований до 30%). Появляются изоляты, устойчивые к защищенным пенициллинам, цефамидинам и карбапенемам. В последние годы существенно возросла (до 50-60%) устойчивость к клиндамицину и метронидазолу, традиционно считавшимися эффективными антианаэробными препаратами. Подавляющее большинство фторхинолонов также лишены антианаэробной активности; наблюдается выраженный рост устойчивости к моксифлоксацину (25%). Минимальный уровень устойчивости наблюдают к тигециклину. Распространение резистентности *B. fragilis* к современным антимикробным препаратам представляет серьезную проблему. Этот факт необходимо учитывать при выборе адекватной антимикробной терапии [19,25,48,50].

Таким образом, исследование патогенного потенциала как на фенотипическом, так и молекулярно-генетическом уровне расширяют представления о этиологической значимости *B. fragilis* при гнойно-воспалительных заболеваниях, способствуют пониманию патогенетических механизмов развития и направленной терапии этих инфекций. Знания основных генов, в том числе специфичных для *B. fragilis*, генетических и молекулярных аспектах их экспрессии открывают новые направления исследований, которые могут быть использованы для дальнейшего изучения патогенеза, стратегии выживания бактерий в стрессовых

ситуациях, разработке новых лекарственных средств и биотехнологических способов профилактики и лечения анаэробных инфекций.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную

ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Авторы разработали концепцию и дизайн исследования, написали рукопись. Окончательная версия рукописи была им одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 22.04.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брюханов А.Л., Нетрусов А.И. Аэротолерантность строго анаэробных микроорганизмов: факторы защиты от окислительного стресса (обзор) // Прикладная биохимия и микробиология. 2007. Т. 43. №6. С.635-652.
2. Григорьев Е.Г., Коган А.С. Госпитальная инфекция в многопрофильной хирургической клинике. Новосибирск: Наука, 2003. 207 с.
3. Григорьев Е.Г., Коган А.С. Хирургия тяжелых гнойных процессов. Новосибирск: Наука. – Сиб. Изд. Фирма РАН, 2000. 314 с.
4. Волков А.Г., Заривчацкий М.Ф. Микробный пейзаж абдоминальных хирургических инфекций у больных многопрофильного стационара // Пермский медицинский журнал. 2014. Т. 43. №1. С.53-57.
5. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. Абдоминальная хирургическая инфекция (классификация, диагностика, антимикробная терапия): Российские национальные рекомендации. М., 2011. 99 с.
6. Томнюк Н.Д., Данилина Е.П., Черных А.Н. Перитонит как одна из основных причин летальных исходов // Современные наукоемкие технологии. 2010. №10. С.81-84.
7. Фадеева Т.В., Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г. и др. Микробиологическая диагностика гнойно-воспалительных заболеваний живота // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. 2016. Т.1. №4. С.95-98.
8. Boleij A., Hechenbleikner E.M., Goodwin A.C., et al. The *Bacteroides fragilis* toxin gene is prevalent in the colon mucosa of colorectal cancer patients // Clin Infect Dis. 2015. Vol. 60 №2. P.208-215.
9. Bratzler D.W., Hunt D.R. The surgical infection prevention and surgical care improvement projects: national initiatives to improve outcomes for patients having surgery // Clin Infect Dis. 2006. №43. P.322-330.
10. Brooke I. The role of anaerobic bacteria in bacteremia // Anaerobic. 2010. №16. P.183-189.
11. Cheng C.W., Lin H.S., Ye J.J., et al. Clinical significance of and outcomes for *Bacteroides* bacteremia // J. Microbiol. Immunol. Infect. 2009. №42. P.243-250.
12. Choi V.M., Herrou J., Hecht A.L., et al. Activation of *Bacteroides fragilis* toxin by a novel bacterial protease contributes to anaerobic sepsis in mice // Nat Med. 2016. Vol. 22. №5. P.563-567. DOI: 10.1038/nm.4077.
13. Chu H., Khosravi A., Kusumawardhani I.P., et al. Gene-microbiota interactions contribute to the pathogenesis of inflammatory bowel disease // Science. 2016. Vol. 352. №6289. P.1116-1120. doi: 10.1126/science.aad9948.
14. Claros M.C., Claros Z.C., Hecht D.W., et al. Characterization of the *Bacteroides fragilis* pathogenicity island in human blood culture isolates // Anaerobe. 2006. №12. P.17-22.
15. Coyne M.J., Tzianabos A.O., Mallory B.C., et al. Polysaccharide Biosynthesis Locus Required for Virulence of *Bacteroides fragilis* // Infect Immun. 2001. №69. P.4342-4350.
16. David J.M., Rajasekaran A.K. Dishonorable Discharge: The Oncogenic roles of cleaved E-cadherin fragments // Cancer Res. 2012. Vol. 72 №12. P.2917-2923. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3498.
17. Elhenawy W., Debelyy M.O., Feldman M.F. Preferential packing of acidic glycosidases and proteases into *Bacteroides* outer membrane vesicles // MBio. 2014. Vol. 5. №2. – P.e00909-00914. DOI: 10.1128/mBio.00909-14.
18. Fathi P., Wu S. Isolation, detection, and characterization of enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* in clinical samples // Open Microbiol. J. 2016. №10. P.57-63. doi: 10.2174/1874285801610010057
19. Fernández-Cañigia L., Litterio M., Legaria M.C., et al. First national survey of antibiotic susceptibility of the *Bacteroides fragilis* group: emerging resistance to carbapenems in Argentina // Antimicrob Agents Chemother. 2012. Vol. 56 №3. P.1309-1314. doi: 10.1128/AAC.05622-11.
20. Franco A.A. The *Bacteroides fragilis* pathogenicity island is contained in a putative novel conjugative transposon // J Bacteriol. 2004. Vol. 186. №18. P.6077-6092.
21. Gauzit R., Pean Y., Barth X., et al. Epidemiology, management and prognosis of secondary nonpostoperative peritonitis: a French prospective observational multicenter study // Surg Infect (Larchmt). Vol. 10. №2. P.119-127. DOI: 10.1089/sur.2007.092.
22. Guzman C.A., Plate M., Pruzzo C. Role of neuraminidase-dependent adherence in *Bacteroides fragilis* attachment to human epithelial cells // FEMS Microbiol Lett. 1990. №59 (1-2). P.187-192.
23. Houston S., Blakely G., McDowell A., et al. Binding and degradation of fibrinogen by *Bacteroides fragilis* and characterization of a 54 kDa fibrinogen-binding protein // Microbiol. 2010. №156. P.2516-2526. DOI: 10.1099/mic.0.038588-0.
24. Hug L.A., Baker B.J., Anantharaman K., et al. A new view of the tree of life // Nat. Microbiol. 2016. №1. P.16048. doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.48.
25. Husain F., Veeranagouda Y., Hsi J., et al. Two multidrug-resistant clinical isolates of *Bacteroides fragilis* carry a novel metronidazole resistance *nim* gene (*nimJ*) // Antimicrob Agents Chemother. 2013. Vol. 57. P.3767-3774. DOI: 10.1128/AAC.00386-13.
26. Hwang S., Gwon S.Y., Kim M.S., et al. *Bacteroides fragilis* Toxin Induces IL-8 Secretion in HT29/C1 Cells through Disruption of E-cadherin Junctions // Immune Netw. 2013. Vol. 13. №5. P.213-217. DOI: 10.4110/in.2013.13.5.213.
27. Kato N., Liu C.X., Kato H., et al. New subtype of the metalloprotease toxin gene and the incidence of the three Bft subtypes among *Bacteroides fragilis* isolates in Japan // FEMS Microbiol Lett. 2000. Vol. 182. №1. P.171-176.
28. Krinos C.M., Coyne M.J., Weinacht K.G., et al. Extensive surface diversity of a commensal microorganism by multiple DNA inversions // Nature. 2001. Vol. 414. №6863. P.555-558.
29. Liu C.H., Lee S.M., Vanlare J.M., et al. Regulation of surface architecture by symbiotic bacteria mediates host colonization // Proc Natl Acad Sci USA. 2008. Vol. 105. №10 P.3951-3956. DOI: 10.1073/pnas.0709266105.
30. Lobo L.A., Benjamini C.F., Oliveira A.C. The interplay between microbiota and inflammation: lessons from peritonitis and sepsis // Clinical & Translational Immunology. 2016. №5. P.90. DOI:10.1038/cti.2016.32.
31. Lobo L.A., Jenkins A.L., Jeffrey S. C., Rocha E.R. Expression of *Bacteroides fragilis* hemolysins in vivo and role of HlyBA in an intra-abdominal infection model // Microbiologyopen. 2013. Vol. 2. №2. P.326-337. DOI: 10.1002/mbo3.76
32. Mazmanian S.K., Liu C.H., Tzianabos A.O., Kasper D.L. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system // Cell. 2005. Vol. 122. P.107-118.
33. Meehan B.M., Malamy M.H. Fumarate reductase is a major contributor to the generation of reactive oxygen species in the anaerobe *Bacteroides fragilis* // Microbiology. 2012. Vol. 158. P.539-546. DOI:10.1099/mic.0.054403-0.
34. Montravers P., Lepape A., Dubreuil L., et al. Clinical and microbiological profiles of community-acquired and nosocomial intra-abdominal infections: results of the French prospective, observational EBIIA study // The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2009. Vol. 63. №4. P.85-94. DOI: 10.1093/jac/dkp005.
35. Ngo J.T., Parkins M.D., Gregson D.B., et al. Population-based assessment of the incidence, risk factors, and outcomes of anaerobic bloodstream infections // Infection. 2013. Vol. 41. №1. P.41-48. DOI: 10.1007/s15010-012-0389-4.
36. O'Donoghue E.J., Krachler A.M. Mechanisms of outer

membrane vesicle entry into host cells // Cell Microbiol. 2016. Vol. 18. №11. P.1508-1517. DOI: 10.1111/cmi.12655.

37. Patrick S., Blakely G.W., Houston S., et al. Twenty-eight divergent polysaccharide loci specifying within- and amongst-strain capsule diversity in three strains of *Bacteroides fragilis* // Microbiol. 2010. Vol. 156. P.3255-3269. DOI: 10.1099/mic.0.042978-0.

38. Patrick S., Duerden B.I. Gram-negative non-spore forming obligate anaerobes. In: Principles and Practice of Clinical Bacteriology. 2006. Chapter 45. P.541-556.

39. Prindiville T.P., Sheikh R.A., Cohen S.H., et al. *Bacteroides fragilis* enterotoxin gene sequences in patients with inflammatory bowel disease // Emerg Infect Dis. 2000. Vol. 6. №2. P.171-174.

40. Pumbwe L., Skilbeck C.A., Nakano V., et al. Bile salts enhance bacterial co-aggregation, bacterial-intestinal epithelial cell adhesion, biofilm formation and antimicrobial resistance of *Bacteroides fragilis* // Microb Pathog. 2007. Vol. 43. №2-3. P.78-87.

41. Remacle A.G., Shiryayev S.A., Strongin A.Y. Distinct interactions with cellular E-cadherin of the two virulent metalloproteinases encoded by a *Bacteroides fragilis* pathogenicity island // PLoS One. 2014. Vol. 9. №11. Pe113896. DOI: 10.1371/journal.pone.0113896.

42. Ridlon J.M., Kang D.J., Hylemon P.B. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria // J Lipid Res. 2006. Vol. 47. №2. P.241-259.

43. Robertson K.P., Smith S.J., Gough M.A., Rocha E.R. Characterization of bacteroides fragilis hemolysins and regulation and synergistic interactions of HlyA and HlyB // Infect. Immuno. 2006. №74. P.2304-2316.

44. Rocha E.R., Smith C.J. Ferritin-like family proteins in the anaerobe *Bacteroides fragilis*: when an oxygen storm is coming, take your iron to the shelter // BioMetals. 2013. Vol. 26. №4. P.577-591. DOI: 10.1007/s10534-013-9650-2.

45. Rudek W., Haque R.U. Extracellular enzymes of the genus *Bacteroides* // J Clin Microbiol. 1976. Vol. 4. №5. P.458-460.

46. Sampson T.R., Mazmanian S.K. Control of brain development, function, and behavior by the microbiome cell host microbe // Cell Host Microbe. 2016. №17. P.565-576. DOI: 10.1016/j.chom.2015.04.011

10.1016/j.chom.2015.04.011

47. Sartelli M., Catena F.L., Ansaloni L., et al. Complicated intra-abdominal infections in a worldwide context: an observational prospective study (CIAOW Study) // World Journal of Emergency Surgery. 2013. №8. P.1. doi.org/10.1186/1749-7922-8-1.

48. Sherwood J.E., Fraser S., Citron D.M., et al. Multi-drug resistant *Bacteroides fragilis* recovered from blood and severe leg wounds caused by an improvised explosive device (IED) in Afghanistan // Anaerobe. 2011. №17. P.152-155. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2011.02.007.

49. Shiryayev S.A., Remacle A.G., Cieplak P., Strongin A.Y. Peptide Sequence Region That is Essential for the Interactions of the Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* Metalloproteinase II with E-cadherin // J Proteolysis. 2014. Vol. 1. №1. P.3-14.

50. Simmon K.E., Mirrett S., Reller L.B., Petti C.A. Genotypic diversity of anaerobic isolates from bloodstream infections // J Clin Microbiol. 2008. Vol. 46. №5. P.1596-1601. doi:10.1128/JCM.02469-07.

51. Snyderman D.R., Jacobus N.V., McDermott L.A., et al. Lessons learned from the anaerobe survey: historical perspective and review of the most recent data (2005-2007) // Clin Infect Dis. 2010. Vol. 50. №1. P.26-33. DOI: 10.1086/647940.

52. Sund C.J., Rocha E.R., Tzianabos A.O., et al. In the bacteroides fragilis transcriptome response to oxygen and H₂O₂: the role of OxyR and its effect on survival and virulence // Mol. Microbiology. 2008. Vol. 67. P.129-142.

53. Troy E.B., Kasper D.L. Beneficial effects of *Bacteroides fragilis* polysaccharides on the immune system // Front Biosci (Landmark Ed). 2010. №15. P.25-34.

54. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Hamady M., et al. The human microbiome project // Nature. 2007. Vol. 449. №7164. P.804-810.

55. Wexler H.M. *Bacteroides*: the good, the bad, and the nitty-gritty // Clin Microbiol Rev. 2007. Vol. 20. №4. P.593-621.

56. Zakharchevskaya N.B., Tsvetkov V.B., Vanyushkina A.A., et al. Interaction of *Bacteroides fragilis* Toxin with Outer Membrane Vesicles Reveals New Mechanism of Its Secretion and Delivery // Front Cell Infect Microbiol. 2017. Vol. 7. P.2. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00002.

REFERENCES

1. Bryukhanov A.L., Netrusov A.I. Air tolerance of strictly anaerobic microorganisms: protection factors against oxidative stress (review) // Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya. 2007. Vol. 43. №6. P.635-652. (in Russian)

2. Grigor'ev E.G., Kogan A.S. Hospital infection in a multidisciplinary surgical clinic. Novosibirsk: Science, 2003. 207 p. (in Russian)

3. Grigor'ev E.G., Kogan A.S. Surgery of severe purulent processes. Novosibirsk: Science. Nib. Ed. Firm of RAS, 2000. 314 p. (in Russian)

4. Volkov A.G., Zarivchatsky M.F. Microbial picture of abdominal surgical infections in patients of multifield hospital // Permskiy meditsinskiy zhurnal. 2014. Vol. 43. №1. P.53-57. (in Russian)

5. Savelyev V.S., Gelfand B.R. Abdominal surgical infection (classification, diagnostics, antimicrobial therapy): Russian national recommendations. Moscow, 2011. 99 p. (in Russian)

6. Tomnyuk N.D., Danilina E.P., Chernykh A.N. Peritonitis, as one of the main causes of death // Sovremennye naukoemkie tekhnologii. 2010. №10. P.81-84. (in Russian)

7. Fadeeva T.V., Shurygina I.A., Shurygin M.G., et al. Microbiological diagnosis of pyo-inflammatory diseases of the abdomen // Byull. VSNTs SO RAMN. 2016. Vol. 1. №4. P.95-98. (in Russian)

8. Boleij A., Hechenbleikner E.M., Goodwin A.C., et al. The *Bacteroides fragilis* toxin gene is prevalent in the colon mucosa of colorectal cancer patients // Clin Infect Dis. 2015. Vol. 60 №2. P.208-215.

9. Bratzler D.W., Hunt D.R. The surgical infection prevention and surgicalcare improvement projects: national initiatives to improve outcomes for patients having surgery // Clin Infect Dis. 2006. №43. P.322-330.

10. Brooke I. The role of anaerobic bacteria in bacteremia // Anaerobic. 2010. №16. P.183-189.

11. Cheng C.W., Lin H.S., Ye J.J., et al. Clinical significance of and outcomes for *Bacteroides* bacteremia // J. Microbiol. Immunol. Infect. 2009. №42. P.243-250.

12. Choi V.M., Herrou J., Hecht A.L., et al. Activation of

Bacteroides fragilis toxin by a novel bacterial protease contributes to anaerobic sepsis in mice // Nat Med. 2016. Vol. 22. №5. P.563-567. DOI: 10.1038/nm.4077.

13. Chu H., Khosravi A., Kusumawardhani I.P., et al. Genomicrobiota interactions contribute to the pathogenesis of inflammatory bowel disease // Science. 2016. Vol. 352. №6289. P.1116-1120. doi: 10.1126/science. aad9948.

14. Claros M.C., Claros Z.C., Hecht D.W., et al. Characterization of the *Bacteroides fragilis* pathogenicity island in human blood culture isolates // Anaerobe. 2006. №12. P.17-22.

15. Coyne M.J., Tzianabos A.O., Mallory B.C., et al. Polysaccharide Biosynthesis Locus Required for Virulence of *Bacteroides fragilis* // Infect Immun. 2001. №69. P.4342-4350.

16. David J.M., Rajasekaran A.K. Dishonorable Discharge: The Oncogenic roles of cleaved E-cadherin fragments // Cancer Res. 2012. Vol. 72 №12. P.2917-2923. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3498.

17. Elhenawy W., Debelyy M.O., Feldman M.F. Preferential packing of acidic glycosidases and proteases into *Bacteroides* outer membrane vesicles // MBio. 2014. Vol. 5. №2. – P.e00909-00914. DOI: 10.1128/mBio.00909-14.

18. Fathi P., Wu S. Isolation, detection, and characterization of enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* in clinical samples // Open Microbiol. J. 2016. №10. P.57-63. doi: 10.2174/1874285801610010057

19. Fernández-Canigia L., Litterio M., Legaria M.C., et al. First national survey of antibiotic susceptibility of the *Bacteroides fragilis* group: emerging resistance to carbapenems in Argentina // Antimicrob Agents Chemother. 2012. Vol. 56 №3. P.1309-1314. doi: 10.1128/AAC.05622-11.

20. Franco A.A. The *Bacteroides fragilis* pathogenicity island is contained in a putative novel conjugative transposon // J Bacteriol. 2004. Vol. 186. №18. P.6077-6092.

21. Gauzit R., Pean Y., Barth X., et al. Epidemiology, management and prognosis of secondary nonpostoperative peritonitis: a French prospective observational multicenter study // Surg Infect (Larchmt). Vol. 10. №2. P.119-127. DOI: 10.1089/sur.2007.092.

22. Guzman C.A., Plate M., Pruzzo C. Role of neuraminidase-dependent adherence in *Bacteroides fragilis* attachment to human epithelial cells // FEMS Microbiol Lett. 1990. №59 (1-2). P.187-192.
23. Houston S., Blakely G., McDowell A., et al. Binding and degradation of fibrinogen by *Bacteroides fragilis* and characterization of a 54 kDa fibrinogen-binding protein // Microbiol. 2010. №156. P.2516-2526. DOI: 10.1099/mic.0.038588-0.
24. Hug L.A., Baker B.J., Anantharaman K., et al. A new view of the tree of life // Nat. Microbiol. 2016. №1. P.16048. doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.48.
25. Husain F., Veeranagouda Y., Hsi J., et al. Two multidrug-resistant clinical isolates of *Bacteroides fragilis* carry a novel metronidazole resistance nim gene (nimJ) // Antimicrob Agents Chemother. 2013. Vol. 57. P.3767-3774. DOI: 10.1128/AAC.00386-13.
26. Hwang S., Gwon S.Y., Kim M.S., et al. *Bacteroides fragilis* Toxin Induces IL-8 Secretion in HT29/C1 Cells through Disruption of E-cadherin Junctions // Immune Netw. 2013. Vol. 13. №5. P.213-217. DOI: 10.4110/in.2013.13.5.213.
27. Kato N., Liu C.X., Kato H., et al. New subtype of the metalloprotease toxin gene and the incidence of the three Bft subtypes among *Bacteroides fragilis* isolates in Japan // FEMS Microbiol Lett. 2000. Vol. 182. №1. P.171-176.
28. Krinos C.M., Coyne M.J., Weinacht K.G., et al. Extensive surface diversity of a commensal microorganism by multiple DNA inversions // Nature. 2001. Vol. 414. №6863. P.555-558.
29. Liu C.H., Lee S.M., Vanlare J.M., et al. Regulation of surface architecture by symbiotic bacteria mediates host colonization // Proc Natl Acad Sci USA. 2008. Vol. 105. №10 P.3951-3956. DOI: 10.1073/pnas.0709266105.
30. Lobo L.A., Benjamin C.F., Oliveira A.C. The interplay between microbiota and inflammation: lessons from peritonitis and sepsis // Clinical & Translational Immunology. 2016. №5. P.90. DOI:10.1038/cti.2016.32.
31. Lobo L.A., Jenkins A.L., Jeffrey S. C., Rocha E.R. Expression of *Bacteroides fragilis* hemolysins in vivo and role of HlyBA in an intra-abdominal infection model // Microbiologyopen. 2013. Vol. 2. №2. P.326-337. DOI: 10.1002/mbo3.76
32. Mazmanian S.K., Liu C.H., Tzianabos A.O., Kasper D.L. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system // Cell. 2005. Vol. 122. P.107-118.
33. Meehan B.M., Malamy M.H. Fumarate reductase is a major contributor to the generation of reactive oxygen species in the anaerobe *Bacteroides fragilis* // Microbiology. 2012. Vol. 158. P.539-546. DOI:10.1099/mic.0.054403-0.
34. Montravers P., Lepape A., Dubreuil L., et al. Clinical and microbiological profiles of community-acquired and nosocomial intra-abdominal infections: results of the French prospective, observational EBIIA study // The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2009. Vol. 63. №4. P.85-94. DOI: 10.1093/jac/dkp005.
35. Ngo J.T., Parkins M.D., Gregson D.B., et al. Population-based assessment of the incidence, risk factors, and outcomes of anaerobic bloodstream infections // Infection. 2013. Vol. 41. №1. P.41-48. DOI: 10.1007/s15010-012-0389-4.
36. O'Donoghue E.J., Krachler A.M. Mechanisms of outer membrane vesicle entry into host cells // Cell Microbiol. 2016. Vol. 18. №11. P.1508-1517. DOI: 10.1111/cmi.12655.
37. Patrick S., Blakely G.W., Houston S., et al. Twenty-eight divergent polysaccharide loci specifying within- and amongst-strain capsule diversity in three strains of *Bacteroides fragilis* // Microbiol. 2010. Vol. 156. P.3255-3269. DOI: 10.1099/mic.0.042978-0.
38. Patrick S., Duerden B.I. Gram-negative non-spore forming obligate anaerobes. In: Principles and Practice of Clinical Bacteriology. 2006. Chapter 45. P.541-556.
39. Prindiville T.P., Sheikh R.A., Cohen S.H., et al. *Bacteroides fragilis* enterotoxin gene sequences in patients with inflammatory bowel disease // Emerg Infect Dis. 2000. Vol. 6. №2. P.171-174.
40. Pumbwe L., Skilbeck C.A., Nakano V., et al. Bile salts enhance bacterial co-aggregation, bacterial-intestinal epithelial cell adhesion, biofilm formation and antimicrobial resistance of *Bacteroides fragilis* // Microb Pathog. 2007. Vol. 43. №2-3. P.78-87.
41. Remacle A.G., Shiryayev S.A., Strongin A.Y. Distinct interactions with cellular E-cadherin of the two virulent metalloproteinases encoded by a *Bacteroides fragilis* pathogenicity island // PLoS One. 2014. Vol. 9. №11. Pe113896. DOI: 10.1371/journal.pone.0113896.
42. Ridlon J.M., Kang D.J., Hylemon P.B. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria // J Lipid Res. 2006. Vol. 47. №2. P.241-259.
43. Robertson K.P., Smith S.J., Gough M.A., Rocha E.R. Characterization of *Bacteroides fragilis* hemolysins and regulation and synergistic interactions of HlyA and HlyB // Infect. Immunity. 2006. №74. P.2304-2316.
44. Rocha E.R., Smith C.J. Ferritin-like family proteins in the anaerobe *Bacteroides fragilis*: when an oxygen storm is coming, take your iron to the shelter // BioMetals. 2013. Vol. 26. №4. P.577-591. DOI: 10.1007/s10534-013-9650-2.
45. Rudek W., Haque R.U. Extracellular enzymes of the genus *Bacteroides* // J Clin Microbiol. 1976. Vol. 4. №5. P.458-460.
46. Sampson T.R., Mazmanian S.K., Control of brain development, function, and behavior by the microbiome cell host microbe // Cell Host Microbe. 2016. №17. P.565-576. DOI: 10.1016/j.chom.2015.04.011
47. Sartelli M., Catena F.L., Ansaloni L., et al. Complicated intra-abdominal infections in a worldwide context: an observational prospective study (CIAOW Study) // World Journal of Emergency Surgery. 2013. №8. P.1. doi.org/10.1186/1749-7922-8-1.
48. Sherwood J.E., Fraser S., Citron D.M., et al. Multi-drug resistant *Bacteroides fragilis* recovered from blood and severe leg wounds caused by an improvised explosive device (IED) in Afghanistan // Anaerobe. 2011. №17. P.152-155. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2011.02.007.
49. Shiryayev S.A., Remacle A.G., Cieplak P., Strongin A.Y. Peptide Sequence Region That is Essential for the Interactions of the Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* Metalloproteinase II with E-cadherin // J Proteolysis. 2014. Vol. 1. №1. P.3-14.
50. Simmon K.E., Mirrett S., Reller L.B., Petti C.A. Genotypic diversity of anaerobic isolates from bloodstream infections // J Clin Microbiol. 2008. Vol. 46. №5. P.1596-1601. doi:10.1128/JCM.02469-07.
51. Snyderman D.R., Jacobus N.V., McDermott L.A., et al. Lessons learned from the anaerobe survey: historical perspective and review of the most recent data (2005-2007) // Clin Infect Dis. 2010. Vol. 50. №1. P.26-33. DOI: 10.1086/647940.
52. Sund C.J., Rocha E.R., Tzianabos A.O., et al. In the *Bacteroides fragilis* transcriptome response to oxygen and H₂O₂: the role of OxyR and its effect on survival and virulence // Mol. Microbiology. 2008. Vol. 67. P.129-142.
53. Troy E.B., Kasper D.L. Beneficial effects of *Bacteroides fragilis* polysaccharides on the immune system // Front Biosci (Landmark Ed). 2010. №15. P.25-34.
54. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Hamady M., et al. The human microbiome project // Nature. 2007. Vol. 449. №7164. P.804-810.
55. Wexler H.M. *Bacteroides*: the good, the bad, and the nitty-gritty // Clin Microbiol Rev. 2007. Vol. 20. №4. P.593-621.
56. Zakhazhevskaia N.B., Tsvetkov V.B., Vanyushkina A.A., et al. Interaction of *Bacteroides fragilis* Toxin with Outer Membrane Vesicles Reveals New Mechanism of Its Secretion and Delivery // Front Cell Infect Microbiol. 2017. Vol. 7. P.2. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00002.

Информация об авторах:

Фадеева Татьяна Владимировна – д.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточных технологий и регенеративной медицины ФГБНУ ИНИЦХТ (664003, г. Иркутск, ул. Борцовреволюции, 1; тел. +7 (3952) 29-03-69; e-mail: iscsat@mail.ru) ORCID 0000-0002-4681-905X; Дрёмина Наталья Николаевна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий и регенеративной медицины ФГБНУ ИНИЦХТ, ORCID 0000-0002-2540-4525; Шурыгина Ирина Александровна – д.м.н., профессор РАН, заместитель директора ФГБНУ ИНИЦХТ по научной работе, ORCID0000-0003-3980-050X; Чепурных Елена Евгеньевна – к.м.н., учёный секретарь ФГБНУ ИНИЦХТ, ORCID 0000-0002-3197-4276

Information About the Authors:

Fadeeva Tatiana Vladimirovna – Doctor of Biological Sciences, Docent, Leading Research Officer at the Laboratory of Cellular Technologies and Regeneration Medicine, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul.

BortsovRevolutsii, 1; tel. +7 (3952) 29-03-69; e-mail: iscst@mail.ru) ORCID 0000-0002-4681-905X; Dremina Natalya Nikolayevna – Candidate of Biological Sciences, Senior Research Officer at the Laboratory of Cellular Technologies and Regeneration Medicine, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, ORCID0000-0002-2540-4525; Shurygina Irina Aleksandrovna – Doctor of Medical Sciences, Professor RAS, Deputy Director for Science, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, ORCID 0000-0003-3980-050X; Chepurnykh Elena Evgenievna – Candidate of Medical Sciences, Scientific Secretary, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, ORCID 0000-0002-3197-4276

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© ЛЕОНОВА С.Н., КАМЕКА А.Л., ГРИЩУК А.Н. – 2018
УДК 616.71-002.2-089.844

ВЫБОР ТАКТИКИ РЕВИЗИОННОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КРУПНЫХ СУСТАВОВ ПРИ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Леонова С.Н., Камека А.Л., Грищук А.Н.
(Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Россия)

Резюме. Целью работы явилась разработка нового способа определения тактики ревизионного эндопротезирования крупных суставов при перипротезной инфекции. На основании результатов обследования и лечения 57 пациентов с глубокой перипротезной инфекцией тазобедренного и коленного суставов были выделены три наиболее значимых показателя: состояние мягких тканей в области протезированного сустава; наличие предыдущих ревизионно-санационных операций в области эндопротеза; соотношение сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов крови. Оценка и интерпретация в баллах указанных показателей позволили на догоспитальном этапе установить степень риска сохранения инфекционного процесса и выбрать наиболее оптимальный и эффективный вид хирургического вмешательства: одноэтапное или двухэтапное ревизионное эндопротезирование.

Ключевые слова: ревизионное эндопротезирование крупных суставов; перипротезная инфекция; риск сохранения инфекционного процесса.

CHOOSING TACTICS OF LARGE JOINTS REVISION REPLACEMENT AT PERIPROSTHETIC INFECTION

Leonova S.N., Kameka A.L., Grishchuk A.N.
(Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia)

Summary. The aim of our research was to develop a new method for determination of tactics of large joints revision replacement at periprosthetic infection. Based on the results of examination and treatment of 57 patients we determined three most significant indices: condition of soft tissues in the area of joint implant; previous revisions and debridements in the area of joint implant; ratio between segmented neutrophil and monocytes in blood. Assessment and appraisal by points of these indices allowed us to determine the degree of risk of retaining infection and to choose the most optimal and efficient surgical method (one- or two-stage revision joint replacement) at prehospital stage.

Key words: large joints revision replacement; periprosthetic infection; risk of retaining infection.

На сегодняшний день сохраняется проблема лечения пациентов с инфекционными осложнениями в области эндопротеза крупных суставов. Несмотря на применение новых дорогостоящих ревизионных конструкций и новых способов лечения, рецидивы перипротезной инфекции могут достигать 52% [7].

Перспективным методом борьбы с перипротезной инфекцией является ревизионное эндопротезирование. В настоящее время нет единого мнения по вопросам преимуществ и выбора одноэтапного или двухэтапного метода ревизионного эндопротезирования [1,2]. Недостатком многих способов выбора метода ревизионного эндопротезирования при перипротезной инфекции является позднее определение хирургической тактики, а именно – после госпитализации или во время операции [1,3]. В данной ситуации не представляется возможным в раннем периоде выбрать оптимальную тактику ревизионного эндопротезирования и улучшить результаты лечения.

Цель работы: разработать новый способ определения тактики ревизионного эндопротезирования крупных суставов при перипротезной инфекции.

Материалы и методы

Работа основана на результатах обследования и лечения 57 пациентов с глубокой перипротезной инфекцией тазобедренного и коленного суставов, проходивших лечение в клинике Иркутского научного центра хирургии и травматологии (ИНЦХТ). Средний возраст пациентов $52,7 \pm 5,89$ лет (от 37 до 81 года). Мужчины составили 54,4%. Инфекционное осложнение у 40 пациентов в области эндопротеза тазобедренного сустава, у 17 – в области коленного.

Работа выполнялась по протоколу, одобренному этическим комитетом Иркутского научного центра травматологии и хирургии. Все пациенты были проинформированы о сущности проводимого исследования, выразили информированное и добровольное согласие участвовать в нём.

Для разработки способа определения тактики ревизионного эндопротезирования у 45 из 57 пациентов с перипротезной инфекцией, которым выполнялось одноэтапное ревизионное эндопротезирование, было проанализировано 53 клиничко-лабораторно-инструментальных показателя, которые могли оказать

влияние на результат лечения, внесенных в базу данных (индекс массы тела, физический статус пациента по системе ASA, показатели крови, микрофлора очага инфекции, наличие сахарного диабета, аллергии и др.) [4]. Для оценки эффективности использования предложенного способа у 12 пациентов с перипротезной инфекцией был проведен анализ результатов лечения.

Статистическая обработка результатов выполнялась с использованием программы Statistica 10.0. При сравнительном анализе применяли непараметрический критерий Манна-Уитни. Уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведенный анализ результатов одноэтапного ревизионного эндопротезирования показал, что у 32 пациентов удалось купировать инфекционный процесс (1 группа), у 13 (28,9 %) пациентов инфекционный процесс в области протезированного сустава сохранялся (2 группа).

При сравнении 53 показателей в анализируемых группах была установлена значимая разница по трем показателям: состояние мягких тканей в области протезированного сустава (гиперемия, отек, свищ), предыдущие ревизионно-санационные операции в области эндопротеза, лейкоцитарная реакция организма (соотношение сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов крови). Во 2 группе статистически значимо чаще встречались местные проявления инфекционного процесса ($100 \pm 0\%$), чем в 1 группе ($71,9 \pm 7,95\%$, $p < 0,04$). Статистически значимо больше ревизионно-санационных операций выполнялось во 2 группе ($92,3 \pm 7,39\%$ относительно $53,1 \pm 8,82\%$, $p < 0,02$). Индекс соотношения сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов значимо был выше во 2 группе ($11,36 \pm 2,12$ у.е.), по сравнению с индексом 1 группы пациентов ($7,9 \pm 0,54$ у.е., $p < 0,05$).

Исходя из полученных данных, был разработан способ определения тактики ревизионного эндопротезирования крупных суставов при перипротезной инфекции, заключающийся в следующем.

На догоспитальном этапе проводят оценку в баллах вышеуказанных показателей. При наличии свища в области протезированного сустава – начисляют 2 балла, при наличии гиперемии, отека мягких тканей – 1 балл, при отсутствии местных клинических проявлений начисляют 0 баллов. При наличии 1 предшествующей ревизионно-санационной операции на протезированном суставе начисляют 1 балл, при нескольких ревизионных операциях – 2 балла, при отсутствии операций – 0 баллов. При индексе соотношения сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов > 12 единиц начисляют 1 балл, при индексе ≤ 12 – 0 баллов. Затем суммируют баллы и устанавливают степень риска сохранения инфекционного процесса после ревизионного эндопротезирования. При сумме баллов от 0 до 2 прогнозируют низкую степень риска, при сумме баллов от 3 и более – высокую степень риска. При низкой степени риска выполняют одноэтапное ревизионное эндопротезирование, при высокой степени риска – двухэтапное ревизионное эндопротезирование.

Клинический пример (использование предложенного способа).

Пациентка В., 40 лет. Диагноз: «Тотально замененный эндопротезом левый тазобедренный сустав. Глубокая перипротезная инфекция. Нестабильность тазового компонента эндопротеза» (рис 1).

Жалобы на боль, наличие свища с гнойным отделяемым в области послеоперационного рубца. Первичное эндопротезирование в мае 2014 года. Через пять месяцев после операции открылся свищ.

На догоспитальном этапе определена низкая степень риска сохранения инфекционного процесса: наличие свища – 2 балла; отсутствие предыдущих операций – 0 баллов; индекс соотношения сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов – 11,3 единицы ($68: 6$) – 0 баллов.

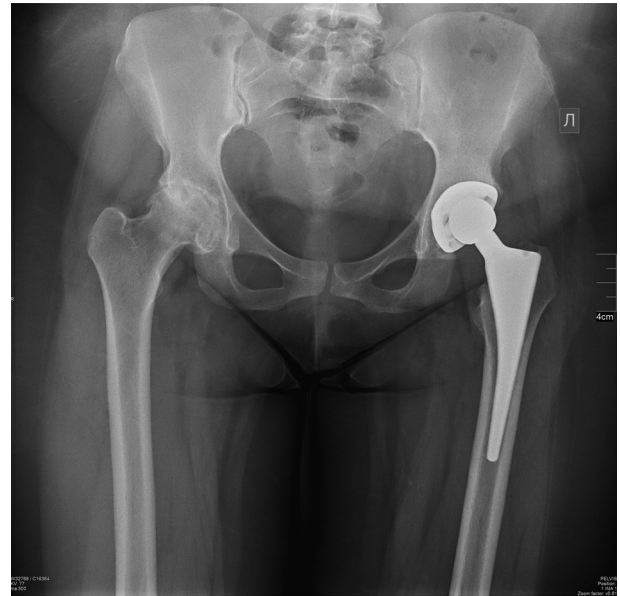


Рис. 1. Рентгенограмма левого тазобедренного сустава пациентки В. после операции первичного эндопротезирования.

Сумма баллов: $2 + 0 + 0 = 2$.

Согласно выбранной тактике, 19 декабря 2014 года выполнено одноэтапное ревизионное эндопротезирование левого тазобедренного сустава (рис. 2).

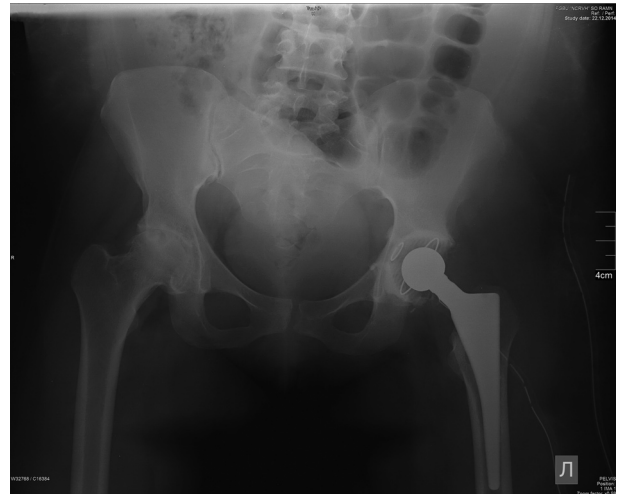


Рис 2. Рентгенограмма левого тазобедренного сустава пациентки В. после операции одноэтапного ревизионного эндопротезирования.

В послеоперационном периоде курс антибактериальной, противовоспалительной, антикоагулянтной терапии, ЛФК. Инфекционный процесс купирован. 9 февраля 2016 года выполнено первичное эндопротезирование правого тазобедренного сустава.

На контрольном осмотре в июне 2018 года жалоб нет, послеоперационный рубец в области левого тазобедренного сустава втянутый, без признаков воспаления (рис. 3, а). Клинико-рентгенологические признаки нестабильности эндопротезов тазобедренных суставов нет (рис. 3, б).

Использование предложенного способа у пациентки позволило сделать оптимальный выбор оперативного вмешательства и добиться стойкой ремиссии глубокой перипротезной инфекции.

Предложенный способ был использован при лечении 12 пациентов с глубокой перипротезной инфекцией тазобедренного и коленного суставов. 8 пациентам с установленной низкой степенью риска сохранения ин-



а. Внешний вид послеоперационного рубца.



б. Рентгенограмма таза.

Рис. 3. Фото и рентгенограмма левого тазобедренного сустава пациентки В. через 3,5 года после одноэтапного ревизионного эндопротезирования.

фекционного процесса выполнено одноэтапное ревизионное эндопротезирование, которое позволило достигнуть стойкого купирования инфекционного процесса (сроки наблюдения от 1 до 3-х лет). Из 4 пациентов с высоким риском, 3-м было предложено и выполнено двухэтапное ревизионное эндопротезирование, позво-

лившее купировать инфекцию в 2-х случаях. 1 пациенту ввиду отказа от двухэтапного вмешательства, было проведено одноэтапное ревизионное эндопротезирование, приведшее к рецидиву перипротезной инфекции.

В получении того или иного результата операции принципиальное значение имеет сохранность мягких тканей [5]. Отек, гиперемия кожи, свищ в зоне эндопротеза являются местным проявлением инфекционного процесса. При выполнении ревизионного эндопротезирования на фоне измененных мягких тканей возникает риск сохранения инфекционного процесса. Риск получения неудовлетворительного результата при ревизионном эндопротезировании повышается при наличии свища, сообщающегося с эндопротезом. В условиях дистрофии кожи иссечение тканей в области сформировавшегося свища, содержащего гнойную грануляционную, некротическую, рубцовую ткань, патогенные микроорганизмы, ведет к натяжению, некрозу и реинфекции.

Выполнение повторного оперативного вмешательства приводит к развитию рубцово-спаечного процесса в окружающих эндопротез мягких тканях, нарушающего эластичность, микроциркуляцию тканей. Кроме того, само по себе ревизионное эндопротезирование с удалением компонентов эндопротеза является травматичной операцией и предполагает риск сохранения инфекционного процесса. В результате многократных оперативных вмешательств на протезированном суставе происходит прогрессирование рубцовых изменений мягких тканей в области эндопротеза, ишемии. При этом, увеличивается риск сохранения перипротезной инфекции, связанный с активизацией образовавшихся в инфицированных тканях спор микроорганизмов [5].

Использование соотношения сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов, отражающее лейкоцитарную реакцию организма, позволяет оценить выраженность инфекционного процесса и риск сохранения перипротезной инфекции [6]. При выраженном инфекционном процессе происходит увеличение образования сегментоядерных нейтрофилов, растет их количество в крови. С увеличением индекса соотношения сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов возрастает риск сохранения инфекционного процесса в области протезированного сустава.

Система балльной оценки в предложенном способе значительно облегчает врачу выбор одноэтапного или двухэтапного ревизионного эндопротезирования для купирования перипротезной инфекции. Предложенный способ позволяет пациенту еще на догоспитальном этапе получить полную информацию о характере и объеме предполагаемого оперативного вмешательства, морально подготовиться, что оказывает позитивное влияние на результат лечения.

Таким образом, разработанный способ определения тактики ревизионного эндопротезирования крупных суставов при перипротезной инфекции позволяет повысить эффективность лечения за счет более раннего выбора оптимальной тактики хирургического лечения пациентов и своевременного купирования инфекционного процесса.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 21.04.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Винклер Т., Трампуш А., Ренц Н. и др. Классификация и алгоритм диагностики и лечения перипротезной инфекции тазобедренного сустава // Травматология и ортопедия России. 2016. №1. С.33-45.
2. Ключин Н.М., Ермаков А.М., Абабков Ю.В., Кушнарев С.В. Значение клинорентгенологических исследований в диагностике и лечении больных с перипротезной инфекцией после эндопротезирования тазобедренного сустава // Гений ортопедии. 2017. Т. 23. №3. С.341-345.
3. Ошукоев С.А. Хирургическое лечение перипротезной инфекции тазобедренного и коленного суставов: Автореф. ... канд. мед. наук. М., 2017. 24 с.
4. Перечень показателей результатов ревизионного эндопротезирования крупных суставов у пациентов с инфекционными осложнениями в области оперированного сустава: свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2017620802 Рос. Федерация / А.Л. Камека, С.Н. Леонова, А.Н. Гришук; заявитель и патентообладатель ИНИЦХТ. № 2017620245; заявл. 28.03.2017; опубл. 28.07.2017.
5. Слободской А.Б., Осинцев Е.Ю., Лежнев А.Г. и др. Факторы риска развития перипротезной инфекции после эндопротезирования крупных суставов // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2015. №2. С.13-18.
6. Способ прогнозирования инфекционных осложнений при эндопротезировании крупных суставов: Пат. № 2620047 С1 Рос. Федерация, МПК А61 В 5/00 / С.Н. Леонова, А.Н. Гришук, А.Л. Камека; заявитель и патентообладатель ИНИЦХТ. № 2016117786; заявл. 05.05.2016; опубл. 22.05.2017. Бюл. № 15. 17 с.
7. Шубняков И.И., Божкова С.А., Артюх В.В. и др. Ближайший результат лечения пациента с перипротезной инфекцией тазобедренного сустава // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2017. №4. С.52-55.

REFERENCES

1. Winkler T., Trampuz A., Renz N., et al. Classification and algorithm for diagnosis and treatment of hip prosthetic joint infection // *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2016. №1. P.33-45. (in Russian)
2. Klyushin N.M., Ermakov A.M., Ababkov Yu.V., Kushnarev S.V. Clinico-röntgenologic researches in diagnostics and treatment of patients with periprosthetic infection after hip joint replacement // *Geniy ortopedii*. 2017. Vol. 23. №3. P.341-345. (in Russian)
3. Oshukov S.A. Surgical treatment of hip and knee prosthetic joint infection: Thesis PhD (Medicine). Moscow, 2017. 24 p. (in Russian)
4. List of indices of the results of large joints revision replacement in patients with infection in the area of joint implant: State Registration Certificate of Database № 2017620802 of the Russian Federation / A.L. Kameka, S.N. Leonova, A.N. Grishchuk; applicant and assignee Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology. – № 2017620245; applied 28.03.2017; published 28.07.2017. (in Russian)
5. Slobodskoy A.B., Osintsev E.Yu., Lezhnev A.G., et al. Factors of risk of periprosthetic infection after large joint replacement // *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova*. 2015. №2. P.13-18. (in Russian)
6. Method of prediction of infectious complications at large joint replacement: Patent № 2620047 C1 of the Russian Federation, IPC A61 B 5/00 / S.N. Leonova, A.N. Grishchuk, A.L. Kameka; applicant and assignee Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology. – № 2016117786; applied 05.05.2016; published 22.05.2017. Bulletin № 15. 17 p. (in Russian)
7. Shubnyakov I.I., Bozhkova S.A., Artyukh V.V., et al. Close result of the treatment of a patient with hip joint prosthetic infection of tазобедренного сустава // *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova*. 2017. №4. P.52-55. (in Russian)

Информация об авторах:

Леонова Светлана Николаевна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии Иркутского научного центра хирургии и травматологии (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел.: (3952) 29-03-75; e-mail: svetlana.leonova.1963@mail.ru); Камека Алексей Леонидович – научный сотрудник, 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, тел. (3952) 290364, e-mail: iscst@mail.ru; Гришук Алексей Николаевич – кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии Иркутского научного центра хирургии и травматологии (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел.: (3952) 29-03-75; e-mail: alexeygrischuk@yandex.ru)

Information About the Authors

Leonova Svetlana Nikolaevna – MD, PhD, DSc (Medicine), Leading Researcher at the Scientific and Clinical Department of Traumatology, Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolutsii, 1; tel. +7 (3952) 29-03-69; e-mail: svetlana.leonova.1963@mail.ru); Kameka Alexey Leonidovich – MD, PhD (Medicine), Researcher at the Scientific and Clinical Department of Traumatology, Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolutsii, 1; tel. +7 (3952) 29-03-69; e-mail: iscst@mail.ru); Grischuk Alexey Nikolaevich – MD, PhD (Medicine), Researcher of the Scientific and Clinical Department of Traumatology, Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolutsii, 1; tel. +7 (3952) 29-03-69; e-mail: alexeygrischuk@yandex.ru)

ОЦЕНКА ОБЩЕГО СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН СО СТЕНОЗИРУЮЩИМИ ПРОЦЕССАМИ ПОЗВОНОЧНОГО КАНАЛА С ПОЗИЦИИ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТЕЛОСЛОЖЕНИЯ И ЛИПИДНОГО ОБМЕНАРодионова Л.В.^{1,2}, Негреева М.Б.¹¹Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск, Россия;²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Иркутск, Россия)

Резюме. Исследованы антропометрический и липидный статус 40 женщин со стенозирующими процессами позвоночного канала поясничного отдела позвоночника, жителей г. Иркутска и Иркутской области. Результаты определения индекса массы тела у 87,5% женщин свидетельствовали об увеличении веса, а также ожирение I и 2 степени. Вместе с этим у 85% пациенток выявлен центральный (абдоминальный) тип ожирения, являющийся основным признаком метаболического синдрома. Наиболее часто встречающимся нарушениям липидного обмена были: снижение уровня ЛПВП холестерина (в 80% случаев), повышение концентрации ЛПНП (66,7%) и увеличение коэффициента атерогенности (66,6%). При этом установлена положительная корреляция между индексом талия/бёдра и повышением уровня общего холестерина в сыворотке крови ($p < 0,05$). Антропометрические особенности и состояние обмена липидов у данной категории больных свидетельствуют о высокой частоте развития метаболических нарушений. В свою очередь, антропометрические показатели соответствуют повышенному, высокому и очень высокому риску развития сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: стенозирующие процессы позвоночного канала поясничного отдела; индекс массы тела, индекс талия/бёдра; липидный обмен; коэффициент атерогенности; сопутствующие заболевания; женщины; Иркутская область

INVESTIGATION OF THE OVERALL HEALTH OF WOMEN WITH STENOSING PROCESSES OF SPINAL CANAL, TAKING INTO ACCOUNT THE POSITION OF SOME OF THE INDICATORS OF THE PHYSIQUE AND LIPID METABOLISMRodionova L.V.^{1,2}, Negreeva M.B.¹¹Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia;²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russia)

Summary. Background. In developing degenerative-dystrophic spinal diseases risk factors occupy an important place. Among those, one can allocate irrecoverable factors (sex and age), and recoverable ones (hypercholesterinemia and obesity). Excess weight, as well as an increased height, also raises the probability of the spinal pathology early manifestation, and, in particular, the spinal canal degenerative stenosis. The overweight women display degenerative changes in intervertebral disks more often, than men do, and obesity facilitates developing degenerative-dystrophic changes. Obesity is closely related to disorders of lipid metabolism and metabolic syndromes. The disorders of the lipid metabolism, being a risk factor for developing vessel atherosclerosis, may facilitate degeneration of intervertebral disks through deterioration of their blood supply. Despite some known achievements, the issues of complex estimating the anthropometric and lipid indicators for the subjects with the spinal canal stenoses in coupling with the comorbidities have not been studied sufficiently, and, therefore, they do not lose their urgency. The objective of our investigation is to study anthropometric peculiarities, the lipid status, and probability of developing comorbidities with the women who suffer from the lumbar spinal canal degenerative stenosis. Methods. We investigated anthropometric and lipid status of 40 women with stenosing processes of spinal canal, aged 28 to 66, who lives in Eastern Siberia region (of Irkutsk city and Irkutsk Region). For all the subjects measured were: height, weight, waist and hips circumferences. Besides, we determined the lipid metabolism indicators in the blood serum: total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, atherogenic index and lipoprotein a. Results. Determining the body weight index with 87.5% of the investigated women testified to a weight gain, as well as to the Degree I and II obesity. 85% subjects displayed the central (abdominal) obesity, which is the basic signature of the metabolic syndrome. Decrease in the HDL cholesterol (80% cases), increase in the LDL concentration (66.7%), and the atherogenic index increase (66.6%) were the most often encountered disorders of the lipid metabolism. Simultaneously, we revealed a positive correlation between the waist/hips index and the total cholesterol increase in the blood serum. The anthropometric peculiarities and the lipid metabolism in this category of subjects testify to a high incidence of metabolic syndrome. In turn, the anthropometric indicators correspond to increased high, and very high risk of developing comorbidities, which is necessary it must be consider determining the therapeutic approach, and developing the prevention program for patients with the lumbar spine canal degenerative stenosis. Conclusions. Thus, body build peculiarities in the interrelation with the lipid metabolism disorder indicators testify to a high probability of developing concomitant complications in women with the lumbar spinal canal stenosis. In turn, the higher frequency of metabolic disorders and characteristic anthropometric indices indicate at a high risk of developing somatopathies that require specific correction and complex prophylaxis measures.

Key words: stenosing process of the spinal canal at the lumbar level; body mass index, waist/hips index; lipid metabolism; the rate of haemoglobin; co-morbidities and complications; women; Irkutsk region.

In developing degenerative-dystrophic spinal diseases, as well as in developing somatic pathology, risk factors occupy an important place. Among those, one can allocate irrecoverable factors (sex and age), and recoverable ones (hypercholesterinemia and obesity) [1-6, 15, 16, 19]. Excess weight, as well as an increased height, also raises the probability of the spinal pathology early manifestation, and, in particular, the degenerative stenosis of the spinal canal [6]. Studies of Lee DŸ et al. revealed that overweight women display degenerative changes in intervertebral disks more

often, than men do [7], and obesity facilitates developing degenerative-dystrophic changes [8]. On the other hand, obesity is closely related to disorders of lipid metabolism and metabolic syndromes [9, 10]. The main feature of a metabolic syndrome is the central (abdominal) obesity, when the waist circumference exceeds 80 centimeters for women, and among its additional criteria, one notes an increase in the triglyceride level, a decrease in the high-density lipoprotein level, and growth in the low-density lipoprotein level. There is evidence that the disorders of the lipid metabolism are

risk factor for developing vessel atherosclerosis, can facilitate degeneration of intervertebral disks through deterioration of their blood supply [8].

At the same time, there are assumptions that there is a dependence of the total cholesterol level and the lipid metabolism on the gene NAT2 allelic variants. In particular, the NAT2 mutations leading to slow acetylation can break a complex and multiphase process of the cholesterol synthesis [11]. The genetic homozygous mutations causing slow acetylation are shown to be revealed more often at the Degree I and II arterial hypertension, which consistent with the total cholesterol levels with relation to the arterial hypertension increased degree. The connective tissue metabolism, where the NAT1 and NAT2 enzymes participate actively, plays the key role in the pathogenesis of developing spine canal stenoses, but it is scarcely studied [11,12].

We note that there are no data in the literature that characterize the habitus and metabolic peculiarities of women with spinal diseases, who live in the Eastern Siberia region. Despite some known achievements, the issues of complex estimating the anthropometric and lipid indicators for the subjects with the spinal canal stenoses in conjunction with the comorbidities have not been studied sufficiently, and, therefore, they do not lose their urgency [13].

The objective of our investigation is to study anthropometric peculiarities, the lipid status, and probability of developing comorbidities of women who suffer from the lumbar spinal canal degenerative stenosis.

Materials and methods

We examined 40 women with stenosing processes of spinal canal, aged 28 through 66, who live in the Eastern Siberia region (of Irkutsk city and Irkutsk Region). All patients signed a voluntary informed consent for participation in the study. The clinical diagnosis was confirmed by the results of a magneto-resonant and multispinal X-ray computer spine tomography according to the classification of J. Stephen (1995). All patients were measured: height, weight, waist and hips circumferences. Besides, we determined the following lipid metabolism indicators in the subjects' blood serum: total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL), low-density lipoprotein cholesterol (LDL), triglycerides (TGs), atherogenic index (AI), and lipoprotein a (Lp(a)). The concentration of the total cholesterol and of its fractions in the blood serum was measured by the Biosystems (Spain) commercial test systems. The Lp(a) level was determined by a set of Mindray (China) reagents. As a measuring device, we used the Dirui CS-T240 (China) automatic biochemical analyzer.

To integrally estimate the anthropometric data, we used the body mass index (BMI), calculated as follows:

$$BMI = \frac{weight\ in\ kg}{height\ in\ m^2}$$

and the waist/hips index (WHI), calculated as:

$$WHI = \frac{waist\ circumference\ in\ cm}{hips\ circumference\ in\ cm}$$

The waist circumference (WC) indicator was estimated based on the Recommendations¹. As the comparison data, we used similar indicators for the East-Siberian women without musculoskeletal diseases [15,16]. The obesity classification and the estimation of risk of developing comorbidities were performed by the WHO criteria. We used the latter when estimating the probability of cardiovascular diseases (CVDs). The indicators for the lipid metabolism – total cholesterol, HDL, LDL, TGs, AC, and Lp (a) – were estimated by the referential values in the test system manual. The atherogenic index was calculated as:

$$AI = \frac{total\ cholesterol - HDL}{HDL}$$

We performed the statistical analysis within the Microsoft Office Excel 2003. The obtained results are presented in the form of a median, 5th, and 95th percentiles.

Results and Discussion

The monosegmentary central spinal canal stenosis was

Table 1

Anthropometric indicators, age, and weight of women study group compared with the literature data

Anthropometric indicators	Women with the spinal canal degenerative stenosis (n=40)	Women without musculoskeletal diseases (from the literature)		
		S.N. Derevtsova, 2010 [14]	E.V. Kapustina et al., 2013 [15]	
Age	50 (31.8; 62.15)	45.1 ± 0.5	62.1 ± 0.4	-
Height	163(153.95; 171.05)	161.9 ± 0.4	159.9 ± 0.4	163.3 ± 0.2
Weight	83(61.9; 101.4)	66.5 ± 1.1	72.5 ± 1.0	61.1 ± 0.3
Body Mass Index (BMI)	32.55(23.27; 38.55)	-	-	23.05 ± 0.5

Table 2

Anthropometric indicators of women with the spinal canal degenerative stenosis

Women (n=40)	Waist Circumference (WC)	Hips Circumference (HC)	Waist/Hips Index (WHI)
	93.5(77.9; 109)	110(95.95; 123)	0.86(0.76; 0.94)

diagnosed for 26 women, one subject had it at L2-L3, one subject – at L3-L4, 18 subjects – at L4-L5, 6 subjects – at L5-S1. The polysegmentary stenosis was localized at L3-L4, L4-L5 and L4-L5, L5-S1 for 6 and 8 women, respectively. Tables 1, 2 present the subjects' age, weight, and anthropometric indicators as compared with the literature data.

The height of the studied subjects was revealed comparable with the body height of the eastern-siberian women without musculoskeletal diseases [14,15]. At the same time, the subjects have a higher weight and, as consequence, the WHI increase. It found that the WHI median corresponds to

Table 3

Distribution of women according to BMI obesity classification (n=40)

BMI value	BMI obesity classification and risk of comorbidities by the WHO criteria (1997)				
	18.5-24.9	25-29.9	30-34.9	35-39.9	over 40
BMI estimation of body mass (BM)	Normal BM	BM increase	Degree I obesity	Degree II obesity	Degree III obesity
Risk of developing comorbidities	Usual	Elevated	High	Very high	Extremely high
Number of subjects	4	11	12	12	1

obesity I degree and a high risk of developing comorbidities. The majority (35 subjects) have increased high, and very high risk of developing comorbidities (table 3). The results are consistent with the data of K.Yu. Golovin et al. that most patients with the spinal canal stenoses have enlarged body masses or suffer from obesity [16].

In turn, the waist circumference median with 34 subjects exceeds 80 cm, which indicates at the central (abdominal) obesity type (fig. 1). Also, the WHI median is within 0.8 to 0.89, and indicate a moderate probability of developing comorbidities. A moderate risk of comorbidity development was revealed for 22 women, whereas 10 subjects were estimated as having a high risk. The results formed the database basis [17].

Table 4 presents the indicators obtained when studying

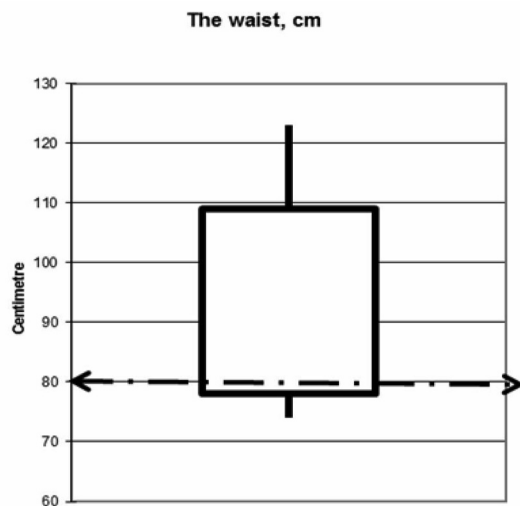


Fig. 1. Distribution of women in the study group by the waist circumference: extreme points are the maximal and minimal values in the group, the white rectangle is confined by the 5th and 95th percentiles, up to 80 cm is the WC normal value [10].

the lipid metabolism. These or other disorders in the lipid metabolism were revealed in 80% of the subjects within the study group. The lowering of HDL level often determined. HDL is an index of reverse cholesterol transport from tissues

Indicators of the lipid metabolism in women

Indicators reflecting the lipid metabolism level	Cholesterol	TGs	HDL	LDL	AC	Lp(a)
Units	Mmol/l	Mmol/l	Mmol/l	Mmol/l	-	Mg/l
Reference values*	under 5.8	under 1.7	over 1.68	under 3,9	1.98 – 2.51	0 - 300
Median	6.3	1.85	1.526	3.56	3.13	88.1
5th and 95th percentiles	3.34; 7.78	0.91; 3.4	1.16; 1.82	1.97; 4.18	1.08; 4.73	0; 743.5
Fraction of subjects with the lipid metabolism disorders	68.2%	53.3%	80.0%	66.7%	66.6%	6.3%

*according to the test system manufacturer's manual

to the liver and remove it from the body. The increase of the total cholesterol level occurs, as a rule, at the expense of

the HDL fraction and due to an increase of triglycerides less. Atherogenic factor that reflects the risk of atherosclerosis development exceeded safe limits in 66.6% of patients. High levels of Lp(a) have been identified in the 6.3% of patients. Lp(a) is proatherogenic factor it can not be treated at the present [18].

We note that the WC, HC, WHI have increased synchronously with weight and BMI; however, only the WHI have increase correlated with an increase in the total cholesterol level in the blood serum ($p < 0.05$). During the correlation analysis the interrelation was not identified between age and the lipid disorders in the study group of patients. Although sex hormone levels decline with age is the cause of abdominal type of obesity. Besides, the degree of impairment of thyroid functional activity increases, there is decline in the metabolic activity. All this adversely affects the lipid metabolism and these processes more expressed in females [19].

Conclusions

Thus, particular physique and indicators lipid metabolism disorder indicate a high risk for developing concomitant complications in women with stenoses of the lumbar spine. So high incidence of metabolic disorders and specific anthropometric indices indicate a high risk of somatic diseases and require specific correction and prevention measures.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Table 4 Прозрачность исследования.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 24.06.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА – REFERENCES

1. Pashkova I.G., Kudryashova S.A. Body-build peculiarities of degenerative-dystrophic changes in the lumbar spine // Fundamental'nyye Issledovaniya. 2009. №4. P.48-49. (in Russian)
2. Longo U.G., Denaro L., Spiezia F., et al. Symptomatic disc herniation and serum lipid levels // Eur Spine J. 2011. Vol. 20. P.1658-1662.
3. Battié M.C., Jones A.C., Schopflocher D.P., Hu R.W. Health-related quality of life and comorbidities associated with lumbar spinal stenosis // Spine J. 2012. Vol. 12. №3. P.189-195.
4. Strömqvist B., Ahmad M., Strömqvist F., et al. Lumbar disc herniation surgery and gender-related differences // Touch Briefings. 2008. №3. P.61-62.
5. Rodionova L.V., Sorokovikov V.A., Samoiloa, L.G., et al. Investigation of the factors determining the age and sex differences for degenerative pathology of the spine complicated by spinal stenosis // Modern problems of science and education. 2016. №6. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=25829> (date of access: 13.12.2016).
6. Flamme C.H. Obesity and low back pain – biology, biomechanics and epidemiology // Orthopade. 2005. Vol. 34. P.652-657. (in German)
7. Lee D.Y., Lee S.H. Effect of anthropometric features on the severity of lumbar disk herniation // Neurol Med Chir (Tokyo). 2009. Vol. 49. P.104-107.
8. Samartzis D., Karppinen J., Chan D., et al. The association of lumbar intervertebral disc degeneration on magnetic resonance imaging with body mass index in overweight and obese adults: a population-based study // Arthritis Rheum. 2012. Vol. 64. P.1488-1496.
9. Negreeva M.B., Larionov S.N., Rodionova L.V., et al. Risk of developing comorbidities in women with the lumbar spinal canal stenosis // Zdorovie. Meditsinskaya Ekologiya. Nauka. 2014. Vol. 56. №2. P.109-110. (in Russian)
10. Recommendations of Experts of the All-Russia Scientific Cardiologists' Organization to diagnose and treat metabolic syndrome // Prakticheskaya Meditsina. 2010. Vol. 5. №44. P.81-101. (in Russian)
11. Shevchenko O.V., Bychkov E.N., Svistunov A.A., et al. Effect of the NAT2 gene polymorphism on the cholesterol metabolism in the subjects with arterial hypertension // Fundamental'nyye Issledovaniya. 2012. №7. P.219-223. (in Russian)
12. Rodionova L.V., Sorokovikov V.A., Koshkareva Z.V. Ferment system activity and the connecting tissue metabolism in the pathogenesis of the spinal canal stenosing process // Byulleten' VSNC SO RAMN. 2015. №1. P.77-83. (in Russian)
13. Fishman M.B., Sedov V.M. Obesity and health of the Northwest region women // Zhurnal Akusherstva i Zhenskikh Bolezney. 2007. Vol. 56. №4. P.3-10. (in Russian)
14. Derevtsova S.N. Anthropometric characteristic of the body build proportionality with the Krasnoyarsk inhabitants // Morfologiya (Morphology) 2010. Vol. 137. №1. P.48-53. (in Russian)
15. Kapustina E.V., Bolshakova T.Y., Sharaikina E.P., Chupakhina V.A. Somatometric characteristic of women with

osteoporosis in the age aspect // *Klinicheskaya Gerontologiya*. 2013. №1-2. P.14-16. (in Russian)

16. Golovin K.Y., Aganov A.G., Heilo A.L., Gurov O.Y. Surgical treatment of degenerative-dystrophic diseases of the spinal lumbar department for persons with the excess body mass and obesity // *Khirurgiya pozvonochnika (Spinal Surgery)*. 2013. №3. P.53-60. (in Russian)

17. Negreeva M.B., Larionov S.N. Gender peculiarities, anthropometric indicators, and a probability estimation for developing comorbidities in subjects with the lumbar spinal canal stenosis, who live in Irkutsk and Irkutsk Oblast. Certificate

of Database State Registration No. 2015621302, Date of State Registration in the Database Register: 2015 August 21. (in Russian)

18. Schreiner P.J., Morriset J.D., Sharrett A.R., et al. Lipoprotein(a) as a risk factor for preclinical atherosclerosis // *Arterioscler Thromb*. 1993. Vol. 13. №6. P.826-833.

19. Rodionova L.V., Koshkareva Z.V., Sorokovikov V.A., Sklyarenko O.V. Estimating the indicators of the thyroid gland function depending on the age of subjects with cicatricial-commissural epiduritis // *Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2011. Vol. 105. №6. P.66-68. (in Russian)

Информация об авторах:

Родионова Любовь Викторовна – заведующий лабораторией клеточной патофизиологии и биохимии, ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики, к.б.н., 664049, Иркутск, Юбилейный, 64/1, каб.205, greidmacho@yandex.ru; Негреева Марина Борисовна – старший научный сотрудник ФГБНУ «ИНЦХТ», к.б.н., 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, negreeva@yandex.ru.

Information About the Authors:

Rodionova Lyubov V. – Head of the Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry, Assistant of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Ph.D., 664049, Russia, Irkutsk, Yubileyny, 64/1, room 205, greidmacho@yandex.ru; Negreeva Marina Borisovich – Senior Researcher, Institute of Informatics and Chemical Technology, Candidate of Biological Sciences, 664003, Russia, Irkutsk, Bortsov Revolutsii str., 1, negreeva@yandex.ru.

© МОКРЕНКО Е.В., ШАБАНОВ П.Д. – 2018
УДК 612.017.1

ИЗМЕНЕНИЕ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ СЫВОРОТКИ КРОВИ КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ БРОНХОЛЕГОЧНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ВВЕДЕНИИ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ

Мокренко Е.В.^{1,2}, Шабанов П.Д.¹

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова;

²Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия)

Резюме. У крыс моделировали экспериментальную бронхопневмонию введением скипидара в трахею под эфирным наркозом. После операции и далее на протяжении 5 дней (1 раз в сутки) животным внутривентриально вводили раствор одного из исследуемых иммуномодуляторов: полиоксидония – 0,75 мг/кг, трекрезана 25 мг/кг или метапрота 25 мг/кг. После декапитации в крови определяли профиль интерлейкинов, используя наборы MilliplexMapRatCytokine/Chemokine (MerkMillipore). Воспаление снижало в крови концентрации как провоспалительных факторов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-12, интерферона- γ и хемокина MCP-1), так и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов. При этом повышались уровни ФНО α и ИЛ-6, а также противовоспалительного цитокина ИЛ-13. Введение иммуномодуляторов полиоксидония, трекрезана и метапротав значительной степени нормализовало уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-12(p7), хемокина MCP-1, ИНФ γ и противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10. Противовоспалительный эффект препаратов связывают с нормализацией обмена цитокинов.

Ключевые слова: бронхопневмония; цитокины; иммуномодуляторы; полиоксидоний; трекрезан; метапрот.

CHANGES IN CYTOKINES PROFILE OF THE RAT BLOOD SERUM FOLLOWING BRONCHOPULMONARY INFLAMMATION AND ADMINISTRATION OF IMMUNE MODULATORS

Mokrenko E.V.^{1,2}, Shabanov P.D.¹

¹S.M. Kirov Military-Medical Academy, St.-Petersburg, Russia;

²Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia)

Summary. The experimental bronchopneumonia was modeled in rats by administration of turpentine into the trachea under ether anesthesia. One of the immunomodulators (polyoxydonium 0.75 mg/kg, trekrezan 25 mg/kg or metaprot 25 mg/kg) was injected intraperitoneally for 5 days (once a day) after operation. The rats were decapitated on 5th day and a profile of cytokines in the blood serum was determined using MilliplexMapRatCytokine/Chemokine (MerkMillipore) sets. Inflammation decreased blood levels of both pro-inflammatory factors (IL-1 β , IL-2, IL-12, interferon- γ and chemokine MCP-1) and anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10). The content of TNF α and IL-6 and anti-inflammatory cytokine IL-13 was increased. Administration of immunomodulators polyoxydonium, trekrezan and metaprot normalized the level of both pro-inflammatory (IL-1 β , IL-2, IL-12(p7), chemokine MCP-1, interferon- γ) and anti-inflammatory (IL-4, IL-10) cytokines in significant degree. Therefore, anti-inflammatory effect of the drugs studied in connected with normalization of cytokine metabolism.

Key words: bronchopneumonia; cytokines; immune modulators; polyoxydonium; trekrezan, metaprot.

Предыдущими исследованиями [2,8] был показан высокий защитный эффект полиоксидония, трекрезана и метапрота у животных при воспроизведении у них в эксперименте тяжелого воспаления бронхолегочной ткани. Был выяснен ряд механизмов, составляющих основу развития этого патологического процесса, до-

казана роль возникновения вторичного иммунодефицита, нарушений энергетического метаболизма и оксидативного стресса в патогенезе экспериментального бронхолегочного воспаления, а также выявлена способность указанных препаратов ограничивать эти патологические сдвиги [2].

Вместе с тем, известно, что воспалительные и иммунные реакции, как в норме, так и при патологии, являются результатом регуляторных взаимодействий многочисленных систем организма, связующим звеном между которыми являются цитокины (интерлейкин, колониестимулирующие и ростовые факторы, интерфероны, хемокины и др.) [6,7,10]. Обладая как провоспалительным, так и противовоспалительным действием, цитокины осуществляют регуляторную функцию не только внутри иммунной системы, но и обеспечивают многокомпонентные связи с нервной и эндокринной системами организма [1,10,11]. Следовательно, для раскрытия неизвестных на сегодняшний день патогенетических механизмов формирования воспалительного процесса в бронхолегочной ткани и защитного эффекта иммуномодуляторов важными являются исследования изменения уровня цитокинов в крови экспериментальных животных. В соответствии с изложенным, целью работы явилось изучение характера изменений содержания про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови крыс при моделировании бронхолегочной пневмонии и введении иммуномодуляторов полиоксидона, трекрезана и метапрота.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 111 крысах самцах линии Вистар массой 200-250 г. Все крысы были разделены на 5 групп: 1 – контроль; 2 – бронхолегочное воспаление; 3 – бронхолегочное воспаление + полиоксидоний; 4 – бронхолегочное воспаление + трекрезан; 5 – бронхолегочное воспаление + метапрот. Острое бронхолегочное воспаление (бронхопневмония) воспроизводили путем введения 0,1 мл живичного скипидара в трахею крысы под эфирным наркозом [2]. Непосредственно сразу после операции и далее на протяжении 5 дней (1 раз в сутки) подопытным животным внутривенно вводили раствор одного из исследуемых иммуномодуляторов: полиоксидония – 0,75 мг/кг; трекрезана – 25 мг/кг или метапрота – 25 мг/кг. Выбор доз определялся на основании проведенных ранее исследований и доказательств эффективности действия препаратов именно в этих дозах [2]. На 5-е сутки эксперимента крыс декапитировали, забирали кровь, из которой готовили сыворотку путем центрифугирования при 2500 об/мин. в течение 20 минут при +4°C. Сыворотку замораживали и хранили при температуре -20°C до тестирования. Исследование выполнено в соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и научных целях (Страсбург, 1986 г.); «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ МЗ СССР № 775 от 12.08.1977 г.), «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (2005 г.) [12] и «Правилами лабораторной практики» (приказ МЗ РФ № 708н от 23.08.2010 г.) и одобрены локальным этическим комитетом Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ.

Концентрацию цитокинов определяли методом протеомного мультиплексного анализа с использованием проточной иммунофлюориметрии [5] на приборе Bio-Rad Laboratories (США). Использовали коммерческие наборы MilliplexMapRatCitokine/Chemokine (MerkMillipore) в соответствии с инструкцией фирмы-изготовителя. Метод основан на специфическом связывании исследуемых цитокинов с твердой фазой в виде суспензии полистироловых гранул с флуоресцентной меткой и конъюгирован с соответствующими моноклональными антицитокинными антителами. Оценку результатов проводили на проточном флуориметре, где границы автоматически разделяются по специфическому свечению их собственных меток. С помощью стандартных калибровочных разведений концентрация исследуемых цитокинов в тестируемых образцах высчитывается автоматически на компьютере с использо-

ванием программы «Bio-plexManager» и выражается в пикограмм/мл.

Выборка для каждой группы животных составила не менее 13 крыс.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием стандартного пакета программ «Statistica for Windows 6.0» методами вариационной статистики с оценкой статистической значимости показателей и различий рассматриваемых выборок с использованием метода дисперсионного анализа. Выборка была проверена на нормальность. Различия в сравниваемых группах считались статистически значимыми при уровне значимости 95% ($p < 0,05$). В тексте и таблице результаты экспериментов представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – среднеквадратичная ошибка среднего арифметического, n – число животных в группах.

Результаты и обсуждение

Экспериментальная бронхопневмония у крыс, подтвержденная морфологическими исследованиями [2], сопровождалась существенными изменениями содержания цитокинов в сыворотке крови, продуцируемых как В-, так и T_{H1} - и T_{H2} -лимфоцитами и другими клетками (табл. 1). Обращает на себя внимание снижение в крови концентрации как провоспалительных факторов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-12, интерферона- γ и хемокина МСР-1), так и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10). При этом оказались повышенными в крови уровни ФНО α и ИЛ-6, а также противовоспалительного цитокина ИЛ-13. Высокий уровень ИЛ-13, который, в отличие от подавленных ИЛ-4 и ИЛ-10, оказался увеличенным в 3 раза, при бронхолегочном воспалении, что, вероятно, отражает экспрессию продуцирующих его генов, позволяя именно этому интерлейкину осуществить необходимую регуляцию противовоспалительных процессов.

В целом, полученные результаты свидетельствуют о том, что экспериментальная бронхопневмония у крыс способствует развитию вторичного иммунодефицита, в основе которого лежит резкое угнетение иммунорегулирующих функций цитокинов, отвечающих как за развитие воспаления, так и ограничивающих его выраженность. Такое нарушение каскадного процесса регулирующих свойств цитокинов, действие которых направлено на интеграцию нервных, эндокринных и иммунологических механизмов воспаления, безусловно, указывает на выраженность и тяжесть изучаемого патологического процесса, а также его деструктивный характер. Об этом же свидетельствует и увеличение на этом фоне более чем в 3 раза содержания в крови ФНО α , являющегося мощным фактором избыточной пролиферации и усиления апоптоза [1,11], а также индукторного развития не только местного, но и системного воспаления [10], способствующего синтезу целого ряда провоспалительных цитокинов, усугубляющих повреждение тканей, тромбоз сосудов микроциркуляции и задержку эвакуации тканевой жидкости в капиллярное русло [4]. О высокой тяжести и выраженности системного воспалительного процесса свидетельствует и подъем почти в 5 раз уровня содержания ИЛ-6, являющегося «цитокинном повреждением» и продуцируемого не только моноцитами, но и Т-клетками, макрофагами, фибробластами и эндотелиальными клетками [9]. Синтез этого цитокина начинается еще на ранних этапах воспалительного процесса под воздействием медиаторов воспаления [7], а на поздних этапах он осуществляет дифференцировку лимфоцитов, переход предшественников Т-киллеров в зрелые эффекторные клетки, обеспечивающие лизис клеток-мишеней, стимулируя при этом продукцию других интерлейкинов [11]. Кроме того ИЛ-6 активизирует и В-лимфоциты с образованием плазматических клеток и антител [1]. Он активизирует, а в высоких дозах депрессирует ген гепатоцитов, кодирующий белки острой фазы воспаления и, тем самым, способствует переходу воспа-

Таблица 1 свидетельствует не

Изменение уровня цитокинов в сыворотке крови крыс при моделировании бронхолегочного воспаления и введении полиоксидония, трекрезана и метапрота (M±m)

Цитокины	Контроль, пг/мл, n=18	Бронхопневмония, пг/мл, n=19	Бронхопневмония + полиоксидоний, пг/мл, n=13	Бронхопневмония + трекрезан, пг/мл, n=15	Бронхопневмония + метапрот, пг/мл, n=16
	1	2	3	4	5
ИЛ-1β	0,12±0,03	0,07±0,01	0,35±0,04 p ₃₋₁ <0,001 p ₃₋₂ <0,001	0,24±0,04 p ₄₋₁ <0,001 p ₄₋₂ <0,001	0,18±0,03 p ₅₋₂ <0,01
ИЛ-2	0,39±0,06	0,21±0,04 p ₂₋₁ <0,05	0,58±0,05 p ₃₋₁ <0,05 p ₃₋₂ <0,001	0,41±0,06 p ₄₋₂ <0,01	0,42±0,05 p ₅₋₂ <0,01
ФНОα	3,1±0,5	9,8±1,2 p ₂₋₁ <0,001	6,1±0,9 p ₃₋₁ <0,001 p ₃₋₂ <0,05	5,3±0,6 p ₄₋₁ <0,01 p ₄₋₂ <0,01	4,5±0,06 p ₅₋₁ <0,01 p ₅₋₂ <0,001
ИЛ-4	0,16±0,03	0,09±0,001 p ₂₋₁ <0,05	0,26±0,05 p ₃₋₂ <0,01	0,47±0,05 p ₄₋₁ <0,001 p ₄₋₂ <0,001	0,48±0,06 p ₅₋₁ <0,001 p ₅₋₂ <0,001
ИЛ-6	0,31±0,05	1,45±0,15 p ₂₋₁ <0,001	0,62±0,04 p ₃₋₁ <0,001 p ₃₋₂ <0,001	0,66±0,05 p ₄₋₁ <0,001 p ₄₋₂ <0,001	0,58±0,004 p ₅₋₁ <0,001 p ₅₋₂ <0,001
ИЛ-10	0,12±0,03	0,07±0,01	0,51±0,07 p ₃₋₁ <0,001 p ₃₋₂ <0,001	0,41±0,05 p ₄₋₁ <0,001 p ₄₋₂ <0,001	0,26±0,04 p ₅₋₁ <0,01 p ₅₋₂ <0,001
ИЛ-2(p70)	0,34±0,07	0,19±0,03	0,45±0,06 p ₃₋₂ <0,001	0,41±0,07 p ₄₋₂ <0,01	0,37±0,06 p ₅₋₂ <0,05
ИЛ-13	0,09±0,002	0,28±0,04 p ₂₋₁ <0,01	0,36±0,05 p ₃₋₁ <0,001	0,35±0,06 p ₄₋₁ <0,001	0,19±0,03 p ₅₋₁ <0,01
ИЛ-17A	1,8±0,4	2,0±0,3	2,9±0,4	2,4±0,5	1,9±0,5
ИНФγ	0,2±0,04	0,14±0,02	0,21±0,04	0,46±0,04 p ₄₋₁ <0,001 p ₄₋₂ <0,001	0,45±0,05 p ₅₋₁ <0,001 p ₅₋₂ <0,001
МСР-1	2,4±0,5	1,16±0,02 p ₂₋₁ <0,05	2,9±0,04 p ₃₋₂ <0,001	2,8±0,03 p ₄₋₂ <0,001	2,3±0,5 p ₅₋₂ <0,05

Примечание. Препараты вводили внутривенно в течение 5 дней; n – количество исследуемых крыс; p₂₋₁ – различия значимы (p<0,05) при сравнении с соответствующими показателями в группе контроля (1); p₃₋₂, p₄₋₂, p₅₋₂ – различия значимы (p<0,05) при сравнении с соответствующими показателями по отношению к группе бронхопневмония (2); ИЛ – интерлейкин; ФНО – фактор некроза опухоли; ИНФ – интерферон; МСР – моноцитарный хемотаксический белок.

ления в хроническую форму.

Иную картину наблюдали при моделировании бронхопневмонии у крыс на фоне введения полиоксидония, трекрезана и метапрота. Во-первых, одновременно с моделированием бронхопневмонии введение указанных веществ позволило значительно снизить уровень смертности животных. Так, процент выживаемости крыс составил при введении полиоксидония – 58%, трекрезана – 65% и метапрота – 60%, по сравнению с выживаемостью в 48% при воспроизведении бронхопневмонии без введения препаратов.

Из результатов, представленных в таблице 1, также следует, что введение полиоксидония, трекрезана и метапрота позволило существенно ограничить влияние патологического процесса на содержание цитокинов в крови крыс. Видно, что уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-12(p70), а также хемокина МСР-1 и ИНФα, как и противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13 стал значительно выше, что

фармакологические препараты проявляют свойства истинных иммуномодуляторов, способствуя выявлению защитных свойств цитокинов и обеспечивая комплексный адаптивный ответ организма при тяжелом воспалении в бронхолегочной ткани.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Рукопись поступила в редакцию: 26.06.2018 .

ЛИТЕРАТУРА

1. Бережная Н.М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы // Цитокины и воспаление. 2007. Т. 2. №6. С.26-34.
2. Зарубина И.В., Мокренко Е.В., Болехан А.В., Шабанов П.Д. Сравнительная противовоспалительная и эрготропная активность метапрота, трекрезана и полиоксидония и их комбинаций при экспериментальном бронхолегочном воспалении у крыс // Медицинский академический журнал. 2016. Т.16. №3. С.48-50.
3. Коненков В.И., Макарова О.П., Бгатовая Н.П., Ракова И.Г. Динамика изменения активности цитокинов и функций нейтрофилов в крови крыс после термического ожога кожи // Цитокины и воспаление. 2007. Т. 6. №3. С.57-62.
4. Михайленко А.А., Коненков В.И., Базанов Г.А.,

Покровский В.И. Руководство по клинической иммунологии, аллергологии, иммуногенетике и иммунофармакологии. М.: Триада, 2005. Т. 2. 1072 с.

5. Останин А.А., Леплина О.Ю., Шевела Е.Я. и др. Оценка цитокинового профиля у больных с тяжелым сепсисом методом проточной флюорометрии (Bio-Plex-анализа) // Цитокины и воспаление. 2004. Т. 1. №3. С.20-27.

6. Петров Р.В., Некрасов А.В., Аттатулаханов Р.И. и др. Полиоксидоний: механизм действия и клиническое применение // Медицинская иммунология. 2000. Т. 2. №3. С.271-278.

7. Симбирцев А.С. Цитокины: новая система защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. 2004. Т. 1. №2. С.16-22.

8. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Мокренко

Е.В. Фармакология трекрезана – нового иммуномодулятора и адиптогена // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2014. Т. 12. №2. С.12-27.

9. Homa H., Funtasu H., Yamasaki M. Pathogenesis of muscular edema with branch retinal vein occlusion and intraocular levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 // *Amer. J. Ophthalmol.* 2005. Vol. 140. P.256-261.

10. Oppenheim I. Cytokine Reference / I. Oppenheim. M. Feldman, eds. London: Academic Press, 2000. 2015 p.

11. Wynn T.A. Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases // *J. Clin. Invest.* 2007. Vol. 117. №3. P.524-529.

12. Zhang L.I. Interleukin-10 and chronic liver disease // *World J. Gastroenterology*. 2006. Vol. 12. №11. P.16-81.

REFERENCES

1. Berezhnaya N.M. Cytokine regulation at pathology: rapid development and inevitable questions // *Citokiny i vospalenie*. 2007. Vol. 2. №6. P.26-34. (in Russian)

2. Zarubina I.V., Mokrenko E.V., Bolehan A.V., Shabanov P.D. Comparative anti-inflammatory and ergotropic activity metaprotat, a trekrezana and a polioksidoniya and their combinations at experimental bronchopulmonary inflammation at rats // *Meditsinskij Akademicheskij Zhurnal*. 2016. Vol. 16. №3. P.48-50. (in Russian)

3. Konenkov V.I., Makarova O.P., Bgatova N.P., Rakova I.G. Dynamics of change of activity of Cytokine and functions of neutrophils in blood of rats after a thermal burn of skin // *Citokiny i vospalenie*. 2007. Vol. 6. №3. P.57-62. (in Russian)

4. Mihailenko A.A., Konenkov V.I., Bazanov G.A., Pokrovskii V.I. Guide to clinical immunology, allergology, immunogenetics and immunopharmacology. Moscow: Triada, 2005. Vol.2. 1072 p. (in Russian)

5. Ostanin A.A., Leplina O.Yu., Shevela E.Ya., et al. Assessment of a Cytokine profile at patients with heavy sepsis by method of a flowing flyuometriya (Bio-Plex-analysis) // *Citokiny i vospalenie*. 2004. Vol. 1. №3. P.20-27. (in Russian)

6. Petrov R.V., Nekrasov A.V., Attaulhanov R.I., et al. Polyoxydoñas: mechanism of action and clinical application // *Meditsinskaya immunologiya*. 2000. Vol. 2. №3. P.271-278. (in Russian)

7. Simbircev A.S. Cytokine: new system of protective reactions of an organism // *Citokiny i vospalenie*. 2004. Vol. 1. №2. P.16-22. (in Russian)

8. Shabanov P.D., Zarubina I.V., Mokrenko E.V. Pharmacology of a trekrezan – a new immunomodulator and an adaptogen // *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii*. 2014. Vol. 12. №2. P.12-27. (in Russian)

9. Homa H., Funtasu H., Yamasaki M. Pathogenesis of muscular edema with branch retinal vein occlusion and intraocular levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 // *Amer. J. Ophthalmol.* 2005. Vol. 140. P.256-261.

10. Oppenheim I. Cytokine Reference / I. Oppenheim. M. Feldman, eds. London: Academic Press, 2000. 2015 p.

11. Wynn T.A. Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases // *J. Clin. Invest.* 2007. Vol. 117. №3. P.524-529.

12. Zhang L.I. Interleukin-10 and chronic liver disease // *World J. Gastroenterology*. 2006. Vol. 12. №11. P.16-81.

Информация об авторах:

Мокренко Евгений Владимирович – к.м.н., доцент кафедры ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, соискатель кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1, тел.: +7(3952)733211, e-mail: mokrenko@newstom.ru; Шабанов Петр Дмитриевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. акад. Лебедева, 6; тел.: +7(812)542-4397, e-mail: pdshabanov@mail.ru

Information About the Authors:

Mokrenko Evgeny Vladimirovich – PhDs in Medicine., the associate professor of orthopedic stomatology, the applicant of department of pharmacology “Military-Medical Academy of S.M. Kirov”, e-mail: mokrenko@newstom.ru; Shabanov Pyotr Dmitrievich is a MD, professor, the head of the department of pharmacology, 194044, St. Petersburg, St. of the academician Lebedev, 6, e-mail: pdshabanov@mail.ru.

© ГАСЫМЗАДЕ Г.Ш. – 2018
УДК 616.381: 616.001

ВЗАИМОСВЯЗЬ РЕЗУЛЬТАТОВ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ СО ШКАЛОЙ КОМЫ ГЛАЗГО У ПОСТРАДАВШИХ С ОСТРОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

Гёвхар Шаин кызы Гасымзаде

(Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева, Баку, Азербайджан)

Резюме. Изучены результаты компьютерной томографии (КТ) 90 лиц с черепно-мозговой травмой (ЧМТ). Средний возраст пациентов составил $31,56 \pm 2,09$ года. Мужчин было 88,9%, женщин – 11,1%. Тяжесть ЧМТ оценена с помощью шкалы комы Глазго (ШКГ). КТ проводилась по стандартной методике в обычном режиме без контрастирования. Основными причинами ЧМТ явились дорожно-транспортные происшествия (ДТП) (60,0%) и падения (32,2%). В 43,3% случаев диагностировалась легкая степень ЧМТ, средний балл ШКГ – $13,14 \pm 0,84$. Средняя степень ЧМТ отмечалась в 44,4% случаев, средний балл – $9,2 \pm 1,28$ и тяжелая степень ЧМТ – в 12,2% случаев, средний балл – $6,36 \pm 1,27$. Смешанные поражения имеют более низкий показатель ШКГ ($9,78 \pm 1,65$), чем одиночные поражения ($12,89 \pm 1,24$). Наиболее низкие величины ШКГ имеют смешанные поражения в сочетании с переломами ($6,42 \pm 1,03$).

Ключевые слова: черепно-мозговая травма; дорожно-транспортные происшествия; компьютерная томография; шкала комы Глазго; сотрясения головного мозга; ушибы головного мозга; переломы.

THE RELATIONSHIP OF THE RESULTS OF COMPUTER TOMOGRAPHY WITH A SCALE GLASGOW COMA IN PATIENTS WITH ACUTE TRAUMATIC BRAIN INJURY

Gasymzade G.Sh.

(Azerbaijan State Institute of Postgraduate Medical Education named after A. Aliyev, Baku, Azerbaijan)

Summary. The aim was to evaluate the results of computed tomography in patients with acute TBI and the relationship between CT scan results and the level of the scale of coma of Glasgow. Studied the CT scan, 90 individuals with TBI. The average age was $31,56 \pm 2,09$ years. Men amounted to 88,9%, women – 11,1%. The severity of TBI was assessed using the scale Glasgow coma (GCS). CT was conducted according to standard methods in the normal mode without contrasting. The main reasons for TBI were traffic accidents (60,0%) and fall (32,2 per cent). In 43,3% of cases mild TBI were diagnosed, the average score of the GCS – $13,14 \pm 0,84$. The average degree of head injury was noted in 44,4% of cases, the average score was $9,2 \pm 1,28$ and severe head injury was diagnosed in 12,2% of cases, the average score of $6,36 \pm 1,27$ mm. Mixed lesions have lower GCS ($9,78 \pm 1,65$) than solitary lesion ($12,89 \pm 1,24$). The lowest value of the GCS have mixed lesions combined with the fractures ($6,42 \pm 1,03$).

Key words: craniocerebral injury; road traffic accident; computed tomography; Glasgow coma scale; concussions; bruises; fractures.

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одной из важнейших медико-социальных проблем в любой стране мира, отличается высокой распространенностью и тяжелыми последствиями. По различным данным, частота ЧМТ составляет в среднем 2-4 случая на 1000 населения [1,2,7,14]. Ежегодно в мире ЧМТ становится причиной гибели 1,5 млн человек, а причиной инвалидности – 2,4 млн человек [6]. По данным литературы, ЧМТ составляет 30-40% в общей структуре травматизма, причем частота ЧМТ при дорожно-транспортных происшествиях (ДТП) достигает 35-68% всех травм [4,14]. Черепно-мозговые травмы характеризуются высокой летальностью, а также сохранением выраженных неврологических или психических расстройств [2,5,14].

Ключевую роль в диагностике патологии головного мозга при ЧМТ играют методы лучевой диагностики. Методы лучевой диагностики обладают высокой информативностью и представляют 80-90% информации, необходимой для постановки своевременного и правильного диагноза [3,8].

В комплексе лучевых методов диагностики при ЧМТ определенное место занимает рентгеновское исследование, которое позволяет получить информацию о травматических изменениях в костях свода и основания черепа. Вместе с тем по рентгенологическим данным судить об изменениях, возникающих в головном мозге, не представляется возможным. Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография позволяют определить локализацию патологических процессов. Вместе с учетом динамики клинических показателей, подтвержденных данными и других дополнительных исследований, методы компьютерной и магнитно-резонансной томографии позволяют прогнозировать возможность дальнейшей реабилитации [9,10,13].

Компьютерная томография (КТ) идеально подходит для немедленной диагностики патологического процесса у пациентов после травмы. Это широкодоступный и быстрый метод, позволяет осуществить тщательный мониторинг нестабильных состояний у пациентов, а также очень чувствительный при обнаружении острых гематом и депрессивных переломов которые требуют экстренного хирургического вмешательства [3,8].

Вместе с тем отмечается, что при черепно-мозговой травме нередки и диагностические ошибки, которые в среднем могут составить 25-30% [2], что еще раз подтверждает сложность своевременного и тщательного диагностирования тяжести и характера повреждений. Противоречия в диагностике чаще встречаются при ЧМТ легкой степени, которая, по данным различных исследований, в структуре всех ЧМТ составляет 85-90% случаев [5].

Таким образом, анализ имеющихся и представленных в литературе данных показал, что частота ЧМТ растет и тенденция к ее снижению не наблюдается. Возможно, это объясняется ростом урбанизации, ускоренным ритмом жизни, увеличением числа ДТП, возникшими локальными военными конфликтами, ухудшением криминогенной обстановки, и поэтому диагностика острой ЧМТ в приемном отделении не теряет своей актуальности.

Целью исследования явился анализ результатов компьютерной томографии у пациентов с острой черепно-

мозговой травмой и выявление взаимосвязи с показателями шкалы комы Глазго.

Материалы и методы

Исследование проводилось в Клиническом Центре № 1 Министерства Здравоохранения Азербайджана в городе Баку в период с 2014 по 2016 г. Изучены результаты КТ 90 лиц с ЧМТ. Возраст пострадавших колебался в пределах от 20 до 50 лет, средний возраст составил $31,56 \pm 2,09$ года. Мужчин было 80 (88,9%), женщин – 10 (11,1%).

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом участвующих учреждений.

Критериями включения в исследование явились: пострадавшие всех возрастных групп с ЧМТ независимо от пола, которым была проведена КТ; пациенты с оценкой по шкале комы Глазго (ШКГ) менее 15. Критериями исключения явились: пациенты с нестабильной гемодинамикой, с проникающими травмами, с сахарным диабетом (СД) и артериальной гипертонии (АГ), получающие терапию антикоагулянтами, с ЧМТ, перенесшие в детстве, беременные.

У 54 (60,0%) пострадавших причиной ЧМТ послужило ДТП, у 29 (32,2%) – падение, у 6 (6,7%) – спортивная травма и у 1 (1,1%) – криминальная травма (рис. 1).

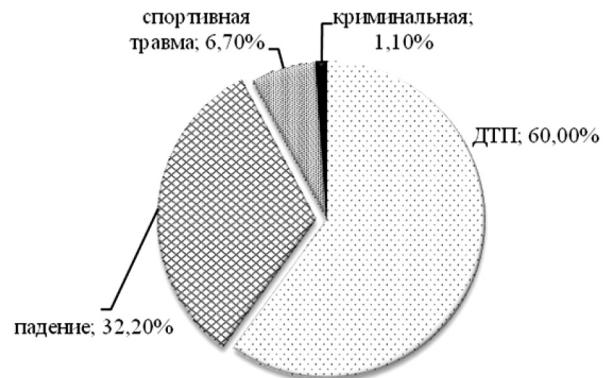


Рис. 1. Частота причин ЧМТ у пострадавших лиц (n=90).

Проведено обследование пациентов, при этом учитывались пол, возраст пострадавшего, механизм травмы, ее тяжесть. После первоначальной помощи тяжесть ЧМТ оценена с помощью шкалы комы Глазго (ШКГ). Шкала комы Глазго была впервые описана Teasdale & Jennett в 1974 году и в настоящее время широко используется для оценки уровня сознания, так как содержит набор очень простых и удобных параметров для выполнения физического обследования [6,13]. По шкале комы Глазго тяжесть нарушения определяется следующими баллами: нормальное состояние – 15 баллов, легкое нарушение – 12-14 баллов, среднее нарушение – 8-11баллов, тяжелое нарушение <7 баллов. Основным показателем для оценки тяжести ЧМТ по ШКГ являлось угнетение уровня бодрствования.

Выполнялись нативные компьютерно-

томографические исследования на компьютерном томографе Aquilion 16 Model TSX-101A фирмы Toshiba (Япония). Исследования проводились при поступлении. На томограммах оценивали состояние костей черепа, мягких тканей головы, эпидуральных, субдуральных, субарахноидальных пространств и желудочковой системы. Полученные данные сопоставляли с результатами осмотра, традиционного рентгенологического исследования черепа и неврологического статуса. На томограммах оценены основные характеристики ЧМТ – целостность костей черепа (наличие или отсутствие переломов), показатели плотности вещества головного мозга, состояние желудочковой системы головного мозга, наличие и характеристики внутричерепных кровоизлияний, локализация очага ушиба головного мозга относительно сагиттальной плоскости.

Статистическая обработка данных выполнена по стандартным программам с помощью пакета Statistica v. 6.0 Microsoft Office (Excel). Проводили проверку нормальности распределения, при нормальном распределении данные представляли в виде средних (M) и их стандартных отклонений (s), рассчитывали t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У пострадавших были выявлены различные повреждения головного мозга (рис. 2).

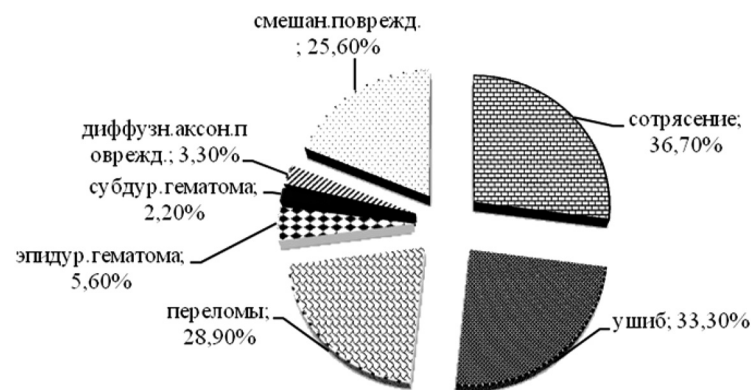


Рис. 2. Распределение повреждений при КТ.

Как видно из рис. 2, наиболее распространенным повреждением было сотрясение мозга (36,7%). Частота ушибов составила 33,3%. Достаточно высокий удельный вес составили переломы – 28,9%. У 23 (25,6%) пострадавших одновременно отмечались различные сочетания видов ЧМТ: ушиб и сдавление гематомой (10), ушиб и субарахноидальное кровоизлияние (4), диффузное аксональное повреждение и ушиб (6), ушиб головного мозга со сдавлением гематомой и субарахноидальным кровоизлиянием (3).

Исследования показали, что у лиц с ЧМТ в результате ДТП (n=54) наиболее часто отмечались ушибы – у 26 (48,1%) пострадавших и сотрясение – у 15 (27,8%). У лиц, получивших ЧМТ в результате падения (n=29), чаще отмечались переломы – у 16 (55,2%) и смешанные повреждения – 11 (37,9%).

Ушибы (n=30) (контузии) и сотрясения (n=33) легкой степени выявлялись соответственно у 13 (43,3%) и 26 (78,8%) пациентов, средней степени – у 15 (50,0%) и 6 (18,2%) и тяжелой степени у 2 (6,7%) и 1 (3,03%) пострадавшего. Линейные переломы диагностированы у 26 (28,80%) пациентов.

Изучение типов повреждений по ШКГ показало, что у лиц с одиночным повреждением средний уровень ШКГ был значимо выше, чем у пациентов со смешанными повреждениями (рис. 3).

Сравнительный анализ средних значений ШКГ по-

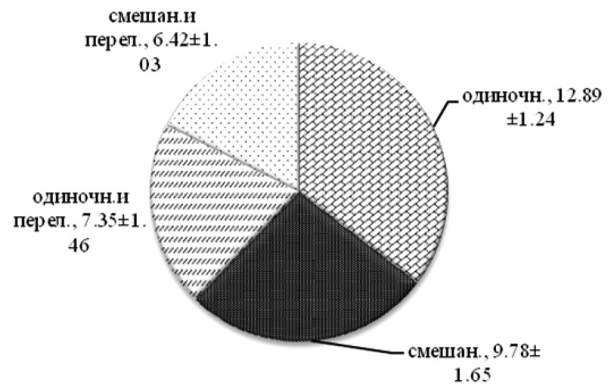


Рис. 3. Средний уровень баллов ШКГ при различных типах ЧМТ.

казал, что у пациентов со смешанными повреждениями в сравнении с одиночным данный показатель был статистически значимо ниже – на 24,1% ($p < 0,05$). Средний показатель ШКГ у пациентов с одиночным поражением, у которых так же диагностировались переломы составил $7,35 \pm 1,46$ балла, что по сравнению с одиночным и смешанным повреждением было ниже на 43,0% ($p < 0,01$) и на 24,9% ($p < 0,05$) соответственно. Минимально низкие средние баллы отмечались у пациентов со смешанными повреждениями в сочетании с переломами – $6,42 \pm 1,33$, что в среднем было ниже показателя у пациентов с одиночным повреждением и с переломами на 12,7%, а в сравнении с одиночным и смешанным поражением на 50,2% ($p < 0,01$) и 34,4% ($p < 0,05$) соответственно.

Проведенное исследование показало, что у 39 (43,3%) диагностировалась легкая степень ЧМТ, т.е. баллы по ШКГ колебались в диапазоне от 12 до 14 баллов (средний балл – $13,14 \pm 0,84$). Средняя степень ЧМТ отмечалась у 40 (44,4%) больных, показатели по ШКГ варьировались от 8 до 11 баллов (средний балл – $9,2 \pm 1,28$) и тяжелая степень ЧМТ – у 11 (12,2%), у которых показатели по ШКГ колебались в интервале от 7 до 5 баллов (средний балл – $6,36 \pm 1,27$).

На основании проведенного исследования установлено, что основными причинами ЧМТ явились ДТП (60,0%) и падения (32,2%).

Следует отметить, что многие исследователи также отмечают, что ДТП и падения являются основными механизмами получения ЧМТ [7,9,11,12]. По данным нашего исследования наиболее частыми были сотрясения у 33 пациентов и ушибы – у 30 пациентов. У 26 пострадавших произошли линейные переломы.

Компьютерная томография в настоящее время является основным методом оценки пациентов с острой ЧМТ. Важным фактором являются исходные показатели ШКГ [10,11]. Согласно результатам нашего исследования низкие оценки ШКГ выявлены в сочетании с тяжелым характером ЧМТ. В литературе представлены наблюдения, которые свидетельствуют о том, что пострадавшие с ЧМТ и низкими показателями ШКГ подвержены более разрушительным последствиям и проявляют тенденцию к гемодинамической нестабильности [10,11,12].

Пострадавшие со смешанными повреждениями и переломами имели низкий уровень баллов по шкале комы Глазго по сравнению с пациентами, у которых диагностировалось одно поражение и перелом. Следовательно, чем тяжелее ЧМТ, тем больше снижен уровень баллов по ШКГ. Классификация тяжести черепно-мозговых травм как легкие, умеренные или тяжелые, осуществляется по данным баллов ШКГ.

Полученные нами результаты согласуются с данными литературы относительно того, что первоначальная

оценка пациента с ЧМТ должна включать данные об аварии, ШКГ и КТ. Это необходимо для определения причины травмы, интенсивность воздействия, наличие неврологических симптомов, судороги и, в частности, для документирования любых потерь сознания, времени, прошедшего между аварией и обследованием, наличии рвоты и судорог [10,13].

Результаты КТ при ЧМТ варьируют в зависимости от степени тяжести травмы, т.е. в соответствии с оценкой ШКГ. Связь между типами (тяжестью поражений) ЧМТ, выявленными при проведении КТ, и прогноз состояния потерпевших описаны в литературе, где авторы приводят примерно такую же вариацию: чем многочисленнее и глубже повреждения на КТ, тем тяжелее степень ЧМТ и ниже уровень баллов по ШКГ [11,12].

У пациентов со смешанной травмой средний балл по ШКГ составил $9,78 \pm 1,65$, со смешанной травмой с переломами – $6,42 \pm 1,03$, с одиночной травмой – $12,89 \pm 1,84$, с

одиночной травмой с переломом – $7,35 \pm 1,46$.

Таким образом, КТ является одним из наиболее важных методов для ранней диагностики, определения точной локализации места и глубины повреждения при острой ЧМТ.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователь несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Автор разработал концепцию и дизайн исследования и написал рукопись. Окончательная версия рукописи была им одобрена. Автор не получал гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 12.06.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бывальцев В.А., Калинин А.А., Оконешникова А.К., Будаев А.Э. Травматическая пневмоцефалия: этиопатогенез, диагностика, способы хирургического лечения // Acta Biomedica Scientifica. 2016. Т. 1. №4. С.9-18.
2. Киндаров З.Б., Идалов М.М., Умаров Р.М. и др. Сочетанная черепно-мозговая травма в Чеченской Республике: эпидемиология и исходы // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения». СПб., 2007. С.37-38.
3. Китаев В.М., Китаев С.В. Лучевая диагностика заболеваний головного мозга. М.: МЕДпресс-информ. 2015. 136 с.
4. Овсянников Д.М., Чехонацкий А.А., Колесов В.Н., Бубашвили А.И. Социальные и эпидемиологические аспекты черепно-мозговой травмы (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8. №3. С.777-785.
5. Пономарева Е.Н., Сорокин А.А., Николайчик И.Р. и др. Легкая черепно-мозговая травма: структура и причины диагностических ошибок // Медицинские новости. 2011. №7. С.54-57.
6. Потанов А.А., Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д. и др. Современные подходы к изучению и лечению черепно-мозговой травмы // Анналы клинической и экспериментальной нефрологии. 2010. Т. 4. №1. С.4-12.
7. Easter J.S., Haukoos J.S., Meehan W.P., et al. Will Neuroimaging Reveal a Severe Intracranial Injury in This Adult With Minor Head Trauma?: The Rational Clinical Examination Systematic Review // JAMA. 2015. Vol. 314. №24. P.2672-2681.

8. Hans P, Mehrotra A., Kumar P, et al. Role of Computerized Tomography as Prime Imaging Modality in the Evaluation of Traumatic Brain Injury // Int J AdvInteg Med Sci. 2017. Vol. 2. №1. P.17-23.
9. Imtiaz A.M. Trauma Radiology: Importance of Computed Tomography Scans In Acute Traumatic Brain Injury // International Journal of Pharmaceutical Sciences and Business Management. 2016. Vol. 4. Is. 4. P.7-15.
10. Jagdish P, Chaturbhuj S., Naima M., et al. Role of Computerized Tomography in Craniocerebral Trauma // Journal of medical science and clinical research (JMSCR). 2017. Vol. 5. Is. 3. P.18540-18546.
11. Nayeabaghayee H., Afsharian T. Correlation between Glasgow Coma Scale and brain computed tomography scan findings in head trauma patients // Asian J Neurosurg. 2016. Vol. 11. P.46-49.
12. Sah S.K., Subedi N.D., Poudel K., Mallik M. Correlation of Computed Tomography findings with Glassgow Coma Scale in patients with acute traumatic brain injury // Journal of College of Medical Sciences-Nepal. 2014. Vol. 10. №2. P.2-7.
13. Singh T.S., Bhargava A., Reddy N. Significance of computed tomography scans in head injury // Open Journal of Clinical Diagnostics. 2013. Vol. 3. P.109-114.
14. Studel W.I., Cortbus F., Strowifzki M., et al. Epidemiology and prevention of total head injuries in Germany trends and the impact of the reunification // ActaNeurochirg. (Wein). 2005. Vol. 147. №3. P.231-242.

REFERENCES

1. Byvaltsev V.A., Kalinin A.A., Okoneshnikova A.K., Budayev A.E. Posttraumatic pneumocephalus: etiopathogenesis, diagnosis, methods of surgical treatment. // Acta Biomedica Scientifica. 2016. Vol. 1. №4. P.9-18. (in Russian)
2. Kindarov Z.B., Idalov M.M., Umarov R.M., et al. Concomitant traumatic brain injury in the Chechen Republic: epidemiology and outcomes Materials of the All-Russian scientific-practical conference "Polenskie readings". St. Petersburg, 2007. P.37-38. (in Russian)
3. Kitaev V.M., Kitaev S.V. Radiologic diagnosis of diseases of the brain. Moscow: MEDpress-inform, 2015. 136 p. (in Russian)
4. Ovsjannikov D.M., Chehonackij A.A., Kolesov V.N., Bubashvili A.I. Social and epidemiological aspects of traumatic brain injury (review) // Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2012. Vol. 8. №3. P.777-785. (in Russian)
5. Ponomareva E.N., Sorokin A.A., Nikolajchik I.R., et al. Easy traumatic brain injury: the structure and causes of diagnostic errors // Medicinskie novosti. 2011. №7. P.54-57. (in Russian)
6. Potapov A.A., Lihterman L.B., Kravchuk A.D., et al. Modern approaches to the study and treatment of traumatic brain injury // Annaly klinicheskoy i jeksperimental'noj nefrologii. 2010. Vol. 4. №1. P.4-12. (in Russian)
7. Easter J.S., Haukoos J.S., Meehan W.P., et al. Will Neuroimaging Reveal a Severe Intracranial Injury in This Adult With Minor Head Trauma?: The Rational Clinical Examination

- Systematic Review // JAMA. 2015. Vol. 314. №24. P.2672-2681.
8. Hans P, Mehrotra A., Kumar P, et al. Role of Computerized Tomography as Prime Imaging Modality in the Evaluation of Traumatic Brain Injury // Int J AdvInteg Med Sci. 2017. Vol. 2. №1. P.17-23.
9. Imtiaz A.M. Trauma Radiology: Importance of Computed Tomography Scans In Acute Traumatic Brain Injury // International Journal of Pharmaceutical Sciences and Business Management. 2016. Vol. 4. Is. 4. P.7-15.
10. Jagdish P, Chaturbhuj S., Naima M., et al. Role of Computerized Tomography in Craniocerebral Trauma // Journal of medical science and clinical research (JMSCR). 2017. Vol. 5. Is. 3. P.18540-18546.
11. Nayeabaghayee H., Afsharian T. Correlation between Glasgow Coma Scale and brain computed tomography scan findings in head trauma patients // Asian J Neurosurg. 2016. Vol. 11. P.46-49.
12. Sah S.K., Subedi N.D., Poudel K., Mallik M. Correlation of Computed Tomography findings with Glassgow Coma Scale in patients with acute traumatic brain injury // Journal of College of Medical Sciences-Nepal. 2014. Vol. 10. №2. P.2-7.
13. Singh T.S., Bhargava A., Reddy N. Significance of computed tomography scans in head injury // Open Journal of Clinical Diagnostics. 2013. Vol. 3. P.109-114.
14. Studel W.I., Cortbus F., Strowifzki M., et al. Epidemiology

and prevention of total head injuries in Germany trends and the impact of the reunification // ActaNeurochirg. (Wein). 2005. Vol. 147. №3. P.231-242.

Информация об авторе:

Гасымзаде Гёвхар Шаин кызы – кандидат медицинских наук, ассистент, кафедра лучевой диагностики, Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования врачей им. А. Алиева, г. Баку, Азербайджанская Республика, e-mail: Gasimzade337@scientifictext.ru

Information About the Author:

Gasimzade Gyovhar Shahin qizi – PhD in Medical Sciences, Assistant, Department of Radiation Diagnostics, Azerbaijan State Institute for the Advancement of Physicians. A. Aliyev, Baku, Azerbaijan Republic, e-mail: Gasimzade337@scientifictext.ru

© ИЛЬИЧЕВА Е.А., ЖАРКАЯ А.В., БУЛГАТОВ Д.А., БОРИЧЕВСКАЯ М.А., КРЫНИНА Е.Ю., МАХУТОВ В.Н. – 2018
УДК 616.441-089.87:616.134-007.24-071

ДООПЕРАЦИОННАЯ ДИАГНОСТИКА АРТЕРИИ ЛЮЗОРИЯ В ХИРУРГИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ильичева Е.А.^{1,2}, Жаркая А.В.^{1,2}, Булгатов Д.А.^{1,2,3}, Боричевская М.А.², Крынина Е.Ю.², Махутов В.Н.²
(¹Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск; ²Иркутская областная клиническая больница; ³Иркутский государственный медицинский университет)

Резюме. Аберрантная правая подключичная артерия – это аномалия аортальной арки, известная как артерия люзория, имеет частую ассоциацию с невозвратным нижним гортанным нервом. Представляем случай дооперационной диагностики артерии люзория при планировании оперативного лечения по поводу доброкачественного заболевания щитовидной железы. Во время интраоперационной ревизии выявлен невозвратный нижний гортанный нерв справа и типично расположенный возвратный нижний гортанный нерв слева. В данной клинической ситуации выявить сосудистую аномалию, являющуюся прогностическим признаком невозвратного нижнего гортанного нерва, нам позволила рентгеноскопия пищевода. Считаем необходимым выполнять рентгеноскопию пищевода пациентам с подозрением на компрессию органов шеи увеличенной щитовидной железой.

Ключевые слова: невозвратный нижний гортанный нерв; артерия люзория; тиреоидэктомия.

PREOPERATIVE DIAGNOSIS ARTERIA LUSORIA IN THYROID SURGERY

Ильичева Е.А.^{1,2}, Жаркая А.В.^{1,2}, Булгатов Д.А.^{1,2,3}, Боричевская М.А.², Крынина Е.Ю.², Махутов В.Н.²
(¹Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, Russia, ²Irkutsk Regional Clinical Hospital, Russia, ³Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. The aberrant right subclavian artery is an aortic arch anomaly known as arteria lusoria. It has a frequent association with nonrecurrent inferior laryngeal nerve. We present a case of pre-operative diagnosis of the arteria lusoria when planning surgical treatment for a benign disease of the thyroid gland. During the intraoperative revision, a nonrecurrent inferior laryngeal nerve was detected on the right and a typically recurrent laryngeal nerve was located on the left. In this clinical situation, the fluoroscopy of the esophagus allowed us to identify the vascular anomaly, which is a prognostic sign of the irreversible nonrecurrent inferior laryngeal nerve. We consider it necessary to perform fluoroscopy of the esophagus in patients with suspected compression of the neck organs with an enlarged thyroid gland.

Key words: nonrecurrent inferior laryngeal nerve; arteria lusoria; thyroidectomy.

Аберрантная (ретроэзофагеальная) правая подключичная артерия – наиболее часто встречающаяся аномалия аортальной арки, известная как артерия люзория, распространенность колеблется от 0,4 до 2% популяции [10]. Может встречаться совместно с другими сердечно-сосудистыми аномалиями – двустворчатый аортальный клапан, общее устье сонных артерий и артерия люзория [15], бычья арка, артерия люзория и левая позвоночная артерия, возникающая из дуги аорты и другими [7]. Как правило, данная аномалия бессимптомна, при наличии клинических проявлений чаще встречаются дисфагия, боль в грудной клетке симптомы компрессии трахеи [4,9]. Лечение оправдано при возникновении аневризмы артерии люзория, риска разрыва или в симптоматических случаях с признаками сдавления пищевода или трахеи, в случаях с эмболиями, вызывающими ишемию верхней конечности [12,13], разрывом аневризмы [5], а также в случаях сочетанных аномалий дуги аорты [1].

Для разных специальностей данный вид сосудистой аномалии имеет разное клиническое значение. Так, для интервенционных радиологов знание о наличии артерии люзория важно при проведении трансрадиальной коронарной ангиографии [8,11]. Для эндокринных хирургов данная патология представляет большое значение

в связи с ассоциацией этой аномалии с невозвратным нижним гортанным нервом (НВГН).

НВГН является редким, но при этом клинически очень значимым анатомическим вариантом расположения нижнего гортанного нерва, который заключается в том, что нерв отходит от блуждающего нерва на шее, не образуя петлю под подключичной артерией в средостении. Об образовании НВГН при сосудистой аномалии аортальных арок во время раннего эмбрионального развития впервые сообщил Стедман в 1823 году [14].

В нашей статье приводим случай дооперационной диагностики артерии люзория при доброкачественной патологии щитовидной железы (ЩЖ).

Описание клинического случая. Пациентка П., 61 года, наблюдалась с многоузловым зобом с 2016 года. Постепенно появились жалобы на сонливость, повышенную утомляемость, приступы учащенного сердцебиения, поперхивание при глотании пищи. При обследовании по месту жительства выявлен субклинический тиреотоксикоз, увеличение правой доли щитовидной железы. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) ЩЖ 04.04.2017: Правая доля 15,1 см³. Левая доля 6,1 см³. Общий объем 21,2 см³. Неоднородной структуры. В правой доле конгломерат образований 48x22 мм с по-

вышенной васкуляризации. В левой доле 31x13x14 мм. Лимфатические узлы до 10-4,4 мм без патологической васкуляризации.

Был назначен тиамазол 2,5 мг в сутки. Направлена в ИОКБ для уточнения дальнейшей тактики. В 2017 обследована на базе ИОКБ, результаты исследований:

Тонкоигольная аспирационная биопсия 14.06.2017: левая доля - коллоид, измененные эритроциты, макрофаги. По классификации Bethesda 2010 - I диагностическая категория - соответствует неинформативной пункции. Правая доля - фолликулярный эпителий с дистрофическими изменениями, коллоид. По классификации Bethesda 2010 - II диагностическая категория - соответствует доброкачественному коллоидному узлу.

Сцинтиграфия ЩЖ 28.06.2017: признаки снижения функциональной активности тиреоидной ткани. Очаговое изменение в правой доле по типу холодного узла.

Гормональный профиль 10.10.2017: тиреотропный гормон (ТТГ) 0,95 мкМЕ/мл (0,40-4,00), свободный тироксин 13,30 пмоль (9,00-22,20), АТ ТПО 0,5 Ед/мл (до 34).

Рентген-томография трахеи 10.10.2017: минимальное отклонения трахеи в шейном отделе влево за счет вентрахеального образования.

Рентгеноскопия пищевода 10.10.2017: небольшое сужение пищевода в шейном отделе, обусловленное внепищеводным образованием (ЩЖ), много данных за аномальное отхождение правой подключичной артерии.

УЗИ ЩЖ 10.10.2017.

Заключение: Диффузные изменения в ЩЖ. Многоузловой зоб. Описание: Расположение обычное. Перешеек 2,6 мм, правая доля 25x22x57 мм, объем 15,0 см³, левая доля 16x17x49 мм, объем 6,3 см³. Общий объем 21,3 см³. Эхогенность смешанная, структура диффузно неоднородная. Контуры ровные, четкие. Очаговые изменения: всю правую долю занимает конгломерат изоэхогенных образований с гипозоногенными ободками, некоторые с жидкостными включениями, слева аналогичный конгломерат. Васкуляризация железы в пределах нормы. Кровоток образований смешанный, справа усилен фрагментарно.

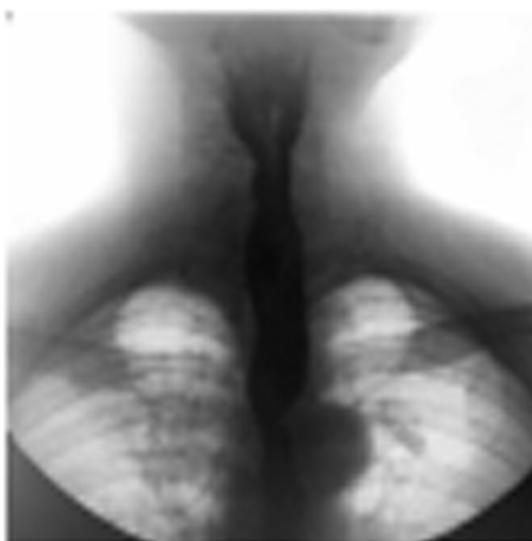
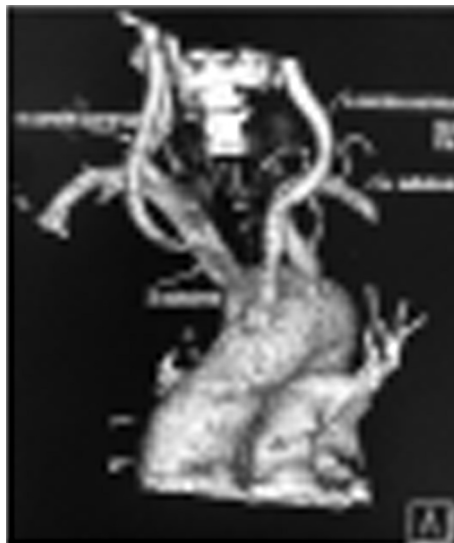


Рис. 1. Рентгенограмма контрастного исследования пищевода.



а



б

Рис. 2. МСКТ-грамма исследования сосудов средостения. а - 3D реконструкция, б - томограмма.

Учитывая данные сцинтиграфии ЩЖ было рекомендовано отменить тиамазол, динамическое наблюдение за тиреоидным статусом.

За время наблюдения (3 месяца) отмечает появление изжоги, плохое самочувствие, слабость, повышенную утомляемость, внутреннюю дрожь, ощущение задержки пищи в пищеводе.

При контрольном осмотре: Гормональный профиль 01-02.2018: ТТГ 0,24 мкМЕ/мл (0,40-4,00), свободный тироксин 14,00 пмоль (9,00-22,20), паратгормон 40,8 пг/мл (15,0-68,3).

Имуноферментный анализ крови 30.01.2018: витамин 25(ОН)Д 19,58 нг/мл (более 30), кальцитонин менее 2 пг/мл (менее 11,5), 07.02.2018: антитела к рецепторам ТТГ - менее 0,3Ед/л (менее 1,75).

МСКТ - ангиография 07.02.2018: Заключение: Нетипичное отхождение правой подключичной артерии (вариант нормы). Асимметрия позвоночных артерий.

Эзофагогастродуоденоскопия 02.03.2018: Заключение: Поверхностный гастрит. Цитология - гиперплазия покровно-ямочного эпителия. Нр значительное количество, лимфоидные элементы.

Рентгеноскопия пищевода и желудка 12.03.2018: Заключение: небольшое сужение пищевода в шейном отделе, обусловленное внепищеводным образованием (увеличенной ЩЖ). Признаки аномального отхождения правой подключичной артерии от дуги аорты с умеренным сдавлением аортального сегмента пищевода на этом уровне. Аксиальная кардиальная малая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Недостаточность кардии. Гастроэзофагеальный рефлюкс. Признаки гастрита.

Консультация торакального хирурга: Диагноз: Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Недостаточность кардии без эзофагита. Хронический гастрит, Нр ассоциированный. Сдавление грудного отдела пищевода извне аберрантной правой подключичной артерией. Оперативное лечение дисфагии не показано. Консервативная терапия ГЭРБ с последующим осмотром в динамике.

Пациентке назначена терапия гастрита и ГЭРБ, курс эрадикационной терапии, тиреостатическая терапия (тиамазол 2,5 мг в сутки), терапия недостаточности витамина Д.

При контрольном осмотре через 6 месяцев после курса терапии отмечает положительную динамику в самочувствии, отсутствие изжоги, уменьшение дисфагии.

Гормональный профиль 14.06.2018: ТТГ 1,77 мкМЕ/мл (0,40-4,00), свободный тироксин 9,94 пмоль (9,00-22,20).

УЗИ ЩЖ и околощитовидных желез (ОЩЖ) 01.10.2018. Описание: Расположение обычное. Перешеек 3,2 мм, правая доля 26x24x64 мм, объем 19,1 см³, левая доля 18x17x54 мм, объем 7,9 см³. Общий объем 27,0 см³. Эхогенность смешанная, структура диффузно неоднородная. Контуры ровные, четкие. Очаговые изменения: в обеих долях определяются изоэхогенные неоднородные образования с гипоехогенными ободками, некоторые с жидкостными компонентами от 3 мм до максимально справа в средней и нижней третях – 23x18x27 мм, слева конгломерат образований 15x13x29 мм. Васкуляризация железы повышена. Кровоток образования смешанный, усилен. ОЩЖ в типичном месте не определяются. Заключение: Диффузные изменения в щитовидной железе с гиперваскуляризацией ткани щитовидной железы. Многоузловой зоб. Увеличение объема щитовидной железы.

Сцинтиграфия ЩЖ 09.2018: Заключение: диффузные изменения в щитовидной железе.

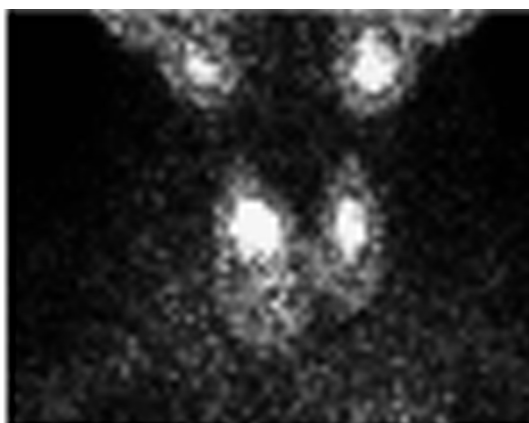


Рис. 3. Сцинтиграфическое исследование щитовидной железы с Tc-99m.

Диагноз: Многоузловой зоб 1 ст. по ВОЗ. Субклинический тиреотоксикоз. Сдавление органов шеи (пищевод). Показаниями к операции явились декомпенсация диффузной функциональной автономии, компрессия органов шеи.

10.10.2018 Операция: Тиреоидэктомия с использованием микрохирургической техники с визуализацией возвратных гортанных нервов. Описание операции: После обработки операционного поля раствором «Эмитель» по схеме под эндотрахеальным наркозом воротничкообразный разрез на шее по Кохеру. Мобилизованы медиальные поверхности кивательных мышц. Доступ к ЩЖ без пересечения грудинно-подъязычных мышц. После рассечения четвертой фасции шеи выделены правый и левый сосудисто-нервные пучки шеи, медиально выделена правая и левая доли ЩЖ. ЩЖ увеличена в размерах, неоднородна, мягко-



Рис. 4. Интраоперационное фото. Этап мобилизации правой доли щитовидной железы. 1 – правая внутренняя яремная вена, 2 – правый блуждающий нерв, 3 – правый невозвратный нижний гортанный нерв.

эластической консистенции, отмечается повышенная васкуляризация, кровоточивость, рубцовый процесс в

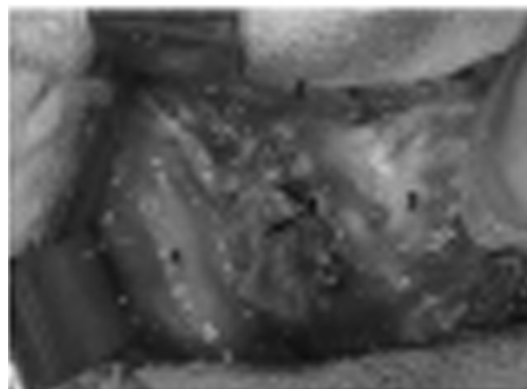
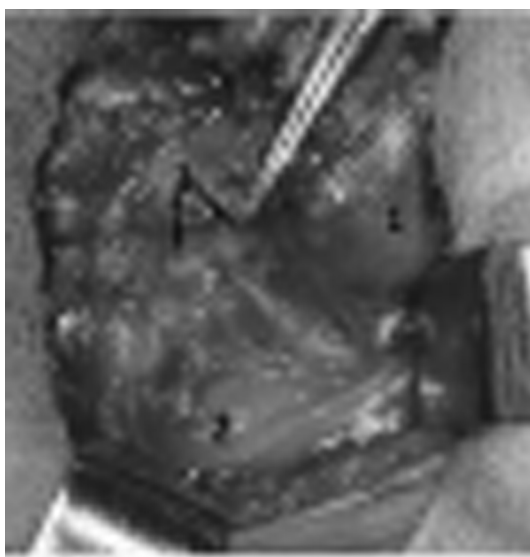
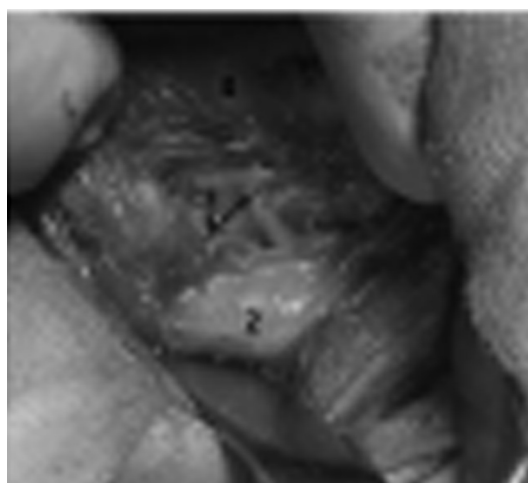


Рис. 5. Интраоперационное фото. После удаления правой доли щитовидной железы. 1 – правая общая сонная артерия, 2 – гортань, 3 – трахея, 4 – правый невозвратный нижний гортанный нерв.

области капсулы. Лимфатические узлы по ходу общей



а



б

Рис. 6. Интраоперационное фото: а – этап мобилизации левой доли щитовидной железы, б – после удаления левой доли щитовидной железы. Типичное расположение левого возвратного нижнего гортанного нерва. 1 – левая доля щитовидной железы, 2 – левая общая сонная артерия, 3 – левый возвратный нижний гортанный нерв, 4 – трахея.

сонной артерии, трахеопищеводные, паратрахеальные не увеличены. После пересечения непарных и верхних щитовидных артерий и вен произведена экстрафасциальная мобилизация правой и левой долей ЩЖ с перешейком и пирамидальной долей с визуализацией и сохранением возвратных нервов, ОЩЖ. Правый нижний гортанный нерв отходит от блуждающего нерва на шее, на уровне верхнего полюса ЩЖ, левый - типично расположен. ЩЖ удалена в одном блоке. Мобилизация с использованием «Harpotic», в зоне гортанных нервов и ОЩЖ - лигатурным методом. Контроль на гемостаз. Дренаж в ложе ЩЖ. Счет материалов и инструментов операционной сестрой - все. Послойные швы на рану. Кожа ушита внутрискожным косметическим швом.

Патолого-анатомическое исследование гистологического материала: ЩЖ массой 32 г. Правая доля размерами 6x4,5x3 см. Перешеек размерами 2x1 см с мягкими тканями с наличием лимфоузлов 2x0,7 см. Левая доля размерами 4,5x3x5 см. Гистологически: диффузно-узловая гиперплазия ткани щитовидной железы нормофолликулярного и макрофолликулярного строения с наличием пролиферации тиреоидного эпителия, с очаговым склерозом стромы, очаговой лимфоидной инфильтрацией с наличием гиперплазированных лимфоидных фолликулов. Заключение: диффузно-узловой зоб.

В послеоперационном периоде проведена ларингоскопия патологии не выявлено, определен общий кальций крови 11.10.2018 2,39 ммоль/л (альбумин 48 г/л), 15.10.2018 - 2,06 ммоль/л (альбумин 44 г/л). Гипокальциемия на 5 сутки после операции купирована назначением альфа-кальцидола 2 мкг, кальция карбоната 2000 мг в сутки. Заместительная гормональная терапия левотироксином 100 мкг в сутки. Дренаж удален на 3 сутки. Швы сняты на 7 сутки, заживление первичным натяжением. Выписана под наблюдение хирурга, эндокринолога, терапевта по месту жительства.

По данным мета-анализа, проведенного в 2017 году, охватившего более 33 тысяч наблюдений, общая распространенность НВГН справа составила 0,7% (95% ДИ[0,6-0,9]), в 86,7% НВГН был ассоциирован с aberrантной подключичной артерией [6]. Учитывая столь высокий процент ассоциации НВГН с артерией люзория были предприняты попытки дооперационной диагностики данной аномалии при патологии ЩЖ, требующей оперативного вмешательства, однако их рутинное использование было признано не оправданным в связи с относительной редкостью патологии и высокой стоимостью исследований. Были проанализированы работы по применению УЗИ с целью до- и интраоперационной диагностики НВГН и аномалии сосудов, сделан вывод об экономичности и эффективности данного метода, однако он не исключает ложноположительных и лож-

ноотрицательных результатов в связи с сложностью доступа к анатомии сосудов средостения [3].

В большинстве клинических случаев выявления НВГН, встреченных нами в литературе, ассоциация с артерией люзория была установлена в послеоперационном периоде при целенаправленном поиске данной аномалии, после установления наличия НВГН [2].

При обследовании пациентов с зобом для уточнения диагноза синдрома компрессии органов шеи, считаем необходимым проведение пациентам рентгеноскопии пищевода. В данной клинической ситуации рентгеноскопия пищевода позволила выявить сосудистую аномалию, являющуюся прогностическим признаком НВГН. Безусловно, проведение тщательной ревизии и идентификации всех анатомических структур зоны между ЩЖ и сонной артерией остается единственным надежным методом профилактики повреждения гортанного нерва, однако дооперационное выявление артерии люзория позволит повысить качество ревизии и вероятно сократить время поиска нерва в таких редких ситуациях.

Таким образом, высокая частота ассоциации правой aberrантной подключичной артерии с НВГН обуславливает высокую значимость этой аномалии для эндокринных хирургов. По результатам большинства исследований целенаправленная диагностика артерии люзория перед оперативным вмешательством на шее в рутинной практике экономически не выгодна. Однако следует помнить, что в арсенале диагностических методов при заболеваниях ЩЖ существует рентгеноскопия пищевода, позволяющая заподозрить артерию люзория как прогностический признак НВГН, которым на наш взгляд не следует пренебрегать.

Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 21.06.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аракелян В.С., Гидаснов Н.А. Хирургическая тактика при сочетании аномалий дуги аорты с другими врожденными и приобретенными заболеваниями аорты и ее ветвей // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2008. Т. 9. №86. С.104.
2. Галушко Д.А., Асмарян А.Г., Пасько М.А. Клиническая анатомия и особенности невожатного гортанного нерва в хирургии щитовидной железы. Клинический случай // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2016. Т. 12. №3. С.31-36.
3. Citton M., Viel G., Iacobone M. Neck ultrasonography for detection of non-recurrent laryngeal nerve // Gland Surg. 2016. Vol. 5. №6. P.583-590. DOI: 10.21037/gland.2016.11.07.
4. Dimitroglou Y., Loulakas I., Chounti M., et al. Unusual symptomatic late onset presentation of aberrant right subclavian artery: report of two cases and short literature review // Monaldi Arch Chest Dis. 2017. Vol. 18. №87(1). P.774. DOI: 10.4081/monaldi.2017.774.
5. Fourdrain A., Lafitte S., Iquille J., et al. Delayed-onset tension hemothorax following blunt trauma and the rupture of a previously undiagnosed aberrant right subclavian artery // J Thorac Dis. 2017. Vol. 9. №3. P.245-248. DOI: 10.21037/jtd.2017.02.87.
6. Henry B.M., Sanna S., Graves M.J., et al. The Non-Recurrent Laryngeal Nerve: a meta-analysis and clinical considerations // PeerJ. 2017. Vol. 21. №5. P.3012. DOI: 10.7717/peerj.3012.
7. Joliat G.R., Dubuis C., Déglise S. Complicated thoraco-abdominal aortic dissection presenting with lower limb ischemia in a patient with bovine arch and arteria lusoria // Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2017. Vol. 21. №2. P.310-312.
8. Moorthy N., Ananthakrishna R., Rao D.P.V., et al. Right Aortic Arch With Left-Sided Arteria Lusoria: A Challenge for Radial Interventionalists // JACC Cardiovasc Interv. 2017. Vol. 8. №10(9). P.85-86. DOI: 10.1016/j.jcin.2017.02.017.
9. Nóbrega-Pinto A., Carvalho I., Almeida-Sousa C. Arteria lusoria: A rare cause of tracheal compression // Acta Otorrinolaringol Esp. 2017. Vol. 10. pii: S0001-6519(17)30129-2. DOI: 10.1016/j.otorri.2017.04.004.
10. Polednak A.P. Prevalence of the aberrant right subclavian artery reported in a published systematic review of cadaveric studies: The impact of an outlier // Clin Anat. 2017. Vol. 30. №8.

P.1024-1028. DOI: 10.1002/ca.22905.

11. Rafiq A., Chutani S., Krim N.R. Incidental finding of arteria lusoria during transradial coronary catheterization: Significance in interventional cardiology // *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017. Vol. 8. DOI: 10.1002/ccd.27439.

12. Rouman M., Petrovitch A., Gey E.M., Kuntze T. Interdisciplinary Management of a Perforated Aneurysmal Arteria Lusoria: A Case Report // *Thorac Cardiovasc Surg Rep.* 2017. Vol. 6. №1. P.15-17. DOI: 10.1055/s-0037-1603625.

13. Settembre N., Saba C., Bouziane Z., et al. Hybrid Treatment

of the Aberrant Right Subclavian Artery (Arteria Lusoria): Feasibility Study on 180 Angio-CTs // *Ann Vasc Surg.* 2017. Vol. 44. P.229-233. DOI: 10.1016/j.avsg.2017.03.172.

14. Stedman G.W. A singular distribution of some of the nerves and arteries of the neck and the top of the thorax // *Edindeli Med Surg J.* 1823. Vol. 19. P.564-565.

15. Tyczyński P., Michałowska I., Fronczak A., et al. Coexistence of bicuspid aortic valve, aberrant right subclavian artery and common origin of carotid arteries // *Folia Morphol (Warsz).* 2017. Vol. 76. №3. P.414-419. DOI: 10.5603/FM.a2017.0015.

REFERENCES

1. Arakelyan V.S., Gidasov N.A. Surgical tactics when combining aortic arch anomalies with other congenital and acquired diseases of the aorta and its branches // *Byulleten' NTSSSKH im. A.N. Bakuleva RAMN «Serdechno-sosudistyye zabolevaniya».* 2008. Vol. 9. №S6. P.104. (in Russian)

2. Galushko D.A., Asmaryan H.G., Pasko M.A. Clinical anatomy and features non-recurrent inferior laryngeal nerve in thyroid surgery. Case report // *Clinical and experimental thyroidology.* 2016. Vol. 12. №3. P.31-36. (in Russian)

3. Citton M., Viel G., Iacobone M. Neck ultrasonography for detection of non-recurrent laryngeal nerve // *Gland Surg.* 2016. Vol. 5. №6. P.583-590. DOI: 10.21037/g.2016.11.07.

4. Dimitroglou Y., Loulakis I., Chounti M., et al. Unusual symptomatic late onset presentation of aberrant right subclavian artery: report of two cases and short literature review // *Monaldi Arch Chest Dis.* 2017. Vol. 18. №87(1). P.774. DOI: 10.4081/monaldi.2017.774.

5. Fourdrain A., Lafitte S., Iquille J., et al. Delayed-onset tension hemothorax following blunt trauma and the rupture of a previously undiagnosed aberrant right subclavian artery // *J Thorac Dis.* 2017. Vol. 9. №3. P.245-248. DOI: 10.21037/jtd.2017.02.87.

6. Henry B.M., Sanna S., Graves M.J., et al. The Non-Recurrent Laryngeal Nerve: a meta-analysis and clinical considerations // *PeerJ.* 2017. Vol. 21. №5. P.3012. DOI: 10.7717/peerj.3012.

7. Joliat G.R., Dubuis C., Déglise S. Complicated thoraco-abdominal aortic dissection presenting with lower limb ischemia in a patient with bovine arch and arteria lusoria // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017. Vol. 21. №2. P.310-312.

8. Moorthy N., Ananthakrishna R., Rao D.P.V., et al. Right Aortic Arch With Left-Sided Arteria Lusoria: A Challenge for

Radial Interventionalists // *JACC Cardiovasc Interv.* 2017. Vol. 8. №10(9). P.85-86. DOI: 10.1016/j.jcin.2017.02.017.

9. Nóbrega-Pinto A., Carvalho I., Almeida-Sousa C. Arteria lusoria: A rare cause of tracheal compression // *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2017. Vol. 10. pii: S0001-6519(17)30129-2. DOI: 10.1016/j.otorri.2017.04.004.

10. Polednak A.P. Prevalence of the aberrant right subclavian artery reported in a published systematic review of cadaveric studies: The impact of an outlier // *Clin Anat.* 2017. Vol. 30. №8. P.1024-1028. DOI: 10.1002/ca.22905.

11. Rafiq A., Chutani S., Krim N.R. Incidental finding of arteria lusoria during transradial coronary catheterization: Significance in interventional cardiology // *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017. Vol. 8. DOI: 10.1002/ccd.27439.

12. Rouman M., Petrovitch A., Gey E.M., Kuntze T. Interdisciplinary Management of a Perforated Aneurysmal Arteria Lusoria: A Case Report // *Thorac Cardiovasc Surg Rep.* 2017. Vol. 6. №1. P.15-17. DOI: 10.1055/s-0037-1603625.

13. Settembre N., Saba C., Bouziane Z., et al. Hybrid Treatment of the Aberrant Right Subclavian Artery (Arteria Lusoria): Feasibility Study on 180 Angio-CTs // *Ann Vasc Surg.* 2017. Vol. 44. P.229-233. DOI: 10.1016/j.avsg.2017.03.172.

14. Stedman G.W. A singular distribution of some of the nerves and arteries of the neck and the top of the thorax // *Edindeli Med Surg J.* 1823. Vol. 19. P.564-565.

15. Tyczyński P., Michałowska I., Fronczak A., et al. Coexistence of bicuspid aortic valve, aberrant right subclavian artery and common origin of carotid arteries // *Folia Morphol (Warsz).* 2017. Vol. 76. №3. P.414-419. DOI: 10.5603/FM.a2017.0015.

Информация об авторах:

Ильичева Елена Алексеевна – д.м.н., профессор, заведующая научным отделом клинической хирургии ИНЦХТ, врач-хирург торакального хирургического отделения ГБУЗ ИОКБ, тел. 8(3952)407828, e-mail: lena-isi@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2081-8665>; Жаркая Анастасия Валерьевна – к.м.н., врач-хирург эндокринологического отделения КДП ГБУЗ ИОКБ, младший научный сотрудник ИНЦХТ, e-mail: ava_irk@inbox.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9337-2369>; Булгагов Дмитрий Александрович – очный аспирант кафедры госпитальной хирургии ИГМУ; врач-хирург отделения гнойной хирургии №1 ИНЦХТ, врач-хирург торакального хирургического отделения ГБУЗ ИОКБ, e-mail: bbd-x@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2440-0813>; Боричевская Мария Александровна – врач-рентгенолог ГБУЗ ИОКБ; Крынина Елена Юрьевна – врач-рентгенолог ГБУЗ ИОКБ; Махутов Валерий Николаевич – к.м.н., заведующий хирургическим торакальным отделением ГБУЗ ИОКБ, <http://orcid.org/0000-0001-7318-7193>

Information About the Authors:

Il'icheva Elena A. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Scientific Department of Clinical Surgery of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; doctor surgeon of Thoracic surgical department of Irkutsk Regional Clinical Hospital; Zharkaya Anastasiya V. – Candidate of Medical Sciences, doctor surgeon Endocrinology Center of Irkutsk Regional Clinical Hospital, Junior Researcher of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; Bulgatov Dmitriy A. – full-time postgraduate student of the Department of Hospital Surgery of Irkutsk State Medical University; doctor surgeon of the Department of Purulent Surgery №1 of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, doctor surgeon of Thoracic surgical department of Irkutsk Regional Clinical Hospital; Borichevskaya Maria A. – a radiologist of the Irkutsk Regional Clinical Hospital; Krunina Elena Yu. – a radiologist of the Irkutsk Regional Clinical Hospital; Makhutov Valerij N. – Candidate of Medical Sciences, Head of Thoracic Surgery.

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМАМИ В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Бабаева Т.Н.^{1,2}, Поспелова Т.И.^{1,2}, Серегина О.Б.¹

(¹Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск;

²Городская клиническая больница №2, Новосибирск, Россия)

Резюме. Цель исследования заключалась в определении основных вариантов нарушений обмена железа у больных с лимфомами на основе изучения клинико-биохимических особенностей феррокинетики в исследуемой группе в дебюте заболевания. Было обследовано 98 больных со злокачественными лимфомами, средний возраст которых составил 50,68±17,1 лет. Методы: для выделения патогенетических вариантов нарушений обмена железа использовались стандартные показатели феррокинетики (железо сыворотки, ОЖСС, ЛЖСС, КНТ, ферритин) и дополнительные маркеры, определяемые методом ИФА (сывороточный эритропоэтин, растворимые рецепторы трансферрина, гепсидин). Результаты: структура нарушений обмена железа обследуемой группе в дебюте заболевания была представлена несколькими вариантами. Среди больных с анемией преобладающим вариантом была анемия хронических заболеваний (АХЗ) – 41,8% (n=41), в структуре которой в 16,3% (n=5) случаев был отмечен вариант абсолютного дефицита железа и в 83,7% (n=36) – функционального дефицита. Отдельно была выделена подгруппа лиц – 32,6% (n=32), у которых определялся опухолезависимый избыток железа без анемии. Латентный дефицит железа был выявлен в 14,3% (n=14) и железodefицитная анемия – в 2,1% (n=2) случаев. Также, была выделена группа больных, демонстрирующих признаки разнонаправленных нарушений обмена железа, не отвечающих критериям сформированных подгрупп, – 9,2% (n=9).

Ключевые слова: анемия; анемия хронических заболеваний; лимфома; феррокинетика; ферритин; гиперферритинемия; нарушения обмена железа; абсолютный дефицит железа; функциональный дефицит железа; избыток железа.

TYPES OF IRON METABOLISM DISORDER IN NEWLY DIAGNOSED LYMPHOMA'S PATIENTS

Babaeva T.N.^{1,2}, Pospelova T.I.^{1,2}, Seregina O.B.¹

(¹Novosibirsk State Medical University, Russia; ²Novosibirsk clinical hospital №2, Russia)

Summary. The aim of research was to determinate the main types of iron metabolism disorders using the results of study of clinical and biochemical features of ferrokinetics in newly diagnosed patients with non-Hodgkin's lymphomas. For this purpose, 98 patients, suffering from malignant lymphomas have been examined. The average age was 50,68±17,1 years. Methods: to reveal pathogenetic types of iron metabolism disorders the standard measures of iron status (serum iron, total and latent iron binding capacity, transferrin saturation, serum ferritin) as well as additional markers, measured by ELISA (serum erythropoietin, soluble transferrin receptors, hepsidin). Results: the several types of iron metabolism disorders were identified. The prevalent type of iron disorders among patients with anemia was the anemia of chronic diseases – 41,8% (n=41), including of absolute iron deficiency in 16,3% of cases (n=5) and functional iron deficiency in 83,7% of cases (n=36). The tumor-associated iron overload without anemia was revealed in 32,6% of cases (n=32). In addition, the group of patients with signs of multidirectional iron metabolism disorders, that do not match with the measures of other formed groups, was determined.

Key words: anemia; anemia of chronic diseases; lymphoma; ferrokinetics; ferritin; hyperferritinemia; iron metabolism disorders; absolute iron deficiency; functional iron deficiency; iron overload.

Нарушения обмена железа в популяции наиболее часто проявляются течением анемии, которая может быть изолированным нарушением, а может и сопровождать течение заболеваний опухолевой, инфекционно-воспалительной или аутоиммунной природы. Частота анемического синдрома, как осложнения, широко варьирует и может достигать от 30 до 90% в зависимости от заболевания и вариантов сопутствующего ему лечения [8]. Более половины пациентов с солидными злокачественными опухолями нуждаются в проведении гемотрансфузий ввиду развития анемии тяжелой степени, тогда как легкая и умеренная анемия встречается у них еще чаще [13]. У 30-50% пациентов с лимфомами еще до начала химио- и лучевой терапии обнаруживается анемия, а к 3-4 му курсу химиотерапии этот показатель возрастает до 70% [16].

При злокачественных новообразованиях, чаще всего имеется сочетание двух и более патогенетических механизмов в развитии анемии, таких как перераспределение железа (вследствие интенсивного взаимодействия между популяцией опухолевых клеток и иммунной системой, активации макрофагов, повышенной экспрессии различных цитокинов при анемии злокачественных новообразований), абсолютный дефицит железа, гемолитическое разрушение костномозгового кроветворения при метастазировании. Различные нарушения метаболизма железа наиболее актуальны для гематологических

нозологий, не имеющих первичной костномозговой локализации, тогда как при острых лейкозах, миелодиспластических синдромах анемия зачастую выступает в качестве самостоятельного синдрома [14].

Отрицательные эффекты анемии и гипоксии на течение опухолевого заболевания известны и проявляются в виде: усиления инвазивного метастатического и ангиогенного потенциала, повышения клональной гетерогенности опухоли и снижения возможностей восстановления клеточного повреждения, усиления клеточной пролиферации и нарушения фармакодинамики химиотерапевтических агентов [1]. Все эти эффекты связаны и с дефицитом железа – абсолютным или функциональным.

С другой стороны, увеличение пула железа также неблагоприятно. Ферментативная активность железа позволяет ему принимать участие в реакциях генерации свободных радикалов, что влияет не только на липиды и белковые структуры, но также вызывает окислительное повреждение ДНК и является потенциально мутагенным фактором [17]. Реактивные радикалы кислорода и азота провоцируют эпигенетические изменения, приводя к мутациям и инактивации опухоле-супрессорных генов или активации протоонкогенов, что может индуцировать неконтролируемую клеточную пролиферацию и развитие злокачественной опухоли [4,12]. Известно, что повышенные уровни ферритина в сыворотке у больных

солидными раками коррелируют с худшим прогнозом [11,15]. Некоторые исследования показали, что уровень ферритина в сыворотке напрямую связан с объемом опухолевой массы и соответствует степени активности заболевания и у пациентов с гематологическими опухолями, такими как злокачественные лимфомы и острый лейкоз [20,21]. С другой стороны, нормализация уровня ферритина сыворотки крови в период достижения ремиссии заболевания может свидетельствовать о клинической полезности определения концентрации ферритина для первоначальной оценки и оценки ответа на терапию у пациентов, в том числе, со злокачественными лимфомами [20].

Таким образом, патология метаболизма железа является одним из аспектов канцерогенеза [19], что делает актуальным детальное изучение структуры нарушений феррокинетики при заболеваниях системы крови.

Цель исследования: на основе изучения клинико-биохимических особенностей феррокинетики у пациентов с лимфомами выделить основные варианты нарушения обмена железа в исследуемой группе в дебюте заболевания.

Материалы и методы

Было обследовано 98 пациентов со злокачественными лимфомами, госпитализированных в специализированное отделение гематологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №2» (Городской гематологический центр) г.Новосибирска в период 2012-2014 гг.

Средний возраст пациентов составил 50,68±17,1 лет, по полу распределение было следующим: 48 (49%) мужчин, 50 (51%) женщин. В анализируемой группе диагнозы В-клеточной неходжкинской злокачественной лимфомы (НХЗЛ) высокой степени злокачественности (диффузная В-крупноклеточная лимфома у 86,1% больных и лимфома зоны мантии у 13,9% лиц с НХЗЛ) был установлен у 72 (73,5%) и у 26 (26,5%) больных диагностирована лимфома Ходжкина (ЛХ). У подавляющего большинства (77,5%) больных регистрировались продвинутое (III-IV) стадии заболевания. При оценке индекса IPi неблагоприятный прогноз имели 56,9% больных НХЗЛ. Те или иные симптомы опухолевой интоксикации в общей группе больных с лимфомами имели две трети обследованных – 66,3%.

Обязательный комплекс исследований включал стандартное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование, в том числе исследование показателей миелограммы, гистологическое исследование костного мозга и биоптатов лимфоузлов, иммуноморфологическое исследование, компьютерную томографию костного мозга [6]. Обследование проводилось в дебюте заболевания до начала специфической терапии.

Для определения патогенетических вариантов анемического синдрома у всех больных исследовались показатели феррокинетики (уровень железа сыворотки (СЖ), общая и латентная железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС/ЛЖСС), коэффициент насыщения трансферрина (КНТ), уровень ферритина, гепсидина, растворимых рецепторов трансферрина (sTfR), эритропоэтина сыворотки (ЭПО), содержание витамина В12 и фолиевой кислоты).

Для количественного определения гепсидина, ферритина, sTfR, ЭПО в сыворотке крови использовался «сэндвич» — вариант твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Определение концентрации ферритина и sTfR выполнено при помощи наборов реагентов для количественного ИФА «Ферритин-ИФА-БЕСТ» и «Растворимый рецептор трансферрина-ИФА-БЕСТ» компании ЗАО «Вектор-Бест» (Россия, п. Кольцово). Для количественного определения биологически активной формы человеческого ЭПО в сыворотке крови применялась тест-система «Biomerica EPO ELISA» (США). Для количественного определения гепсидина-25 в сыворотке крови методом ИФА без экстракции применя-

лась тест-система «Peninsula Laboratories International, Inc.» (США). Для оценки концентрации гепсидина сыворотки крови в качестве критерия нормативных значений были использованы данные группы контроля. На момент забора материала никто из больных, участвующих в исследовании, не получал терапию препаратами железа и ЭПО. Группу контроля составили 18 здоровых добровольцев, имеющих аналогичное гендерное и возрастное распределение.

Для статистической обработки данных использовались стандартные методы, методы корреляционного анализа данных – анализ Пирсона и непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. Статистическая значимость оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента. В случаях, отличных от нормального распределения величин, значимость различий оценивалась при помощи критерия χ^2 Пирсона. Сравнение независимых выборок проводили с помощью теста Манна-Уитни. Результаты считались значимыми при $p < 0,05$.

Учитывая общность полученных результатов, группы больных с неходжкинскими злокачественными лимфомами и лимфомой Ходжкина были объединены и оценивались совместно. Больные с характерными чертами дефицита витамина В12 и гемолиза не включались в исследование на этапе скрининга.

Результаты и обсуждение

При анализе результатов исследования гемограммы больных до начала полихимиотерапии терапии анемия была выявлена у 43 (43,9%) первичных больных с лимфомами. Анемия легкой степени регистрировалась у 37 (86%) больных, средней степени – у 3 (7%) и тяжелой степени также у 3 (7%) больных. При этом у 55 (56,1%) обследованных с лимфомами были зарегистрированы нормальные показатели уровня Hb (табл. 1).

Таблица 1
Распределение анемии по степени тяжести у больных лимфомами до начала курсовой ПХТ

Уровень Hb до начала ПХТ (г/л)	Количество больных (n/%)	
	абс. (n)	%
>120	55	56,1
90-120	37	37,7
70-89	3	3,1
<70	3	3,1
Всего	98	100

Выявленная анемия носила нормохромный характер у 21 (48,8%) больных (МСН30,2±2,16) и у 22 (51,2%) лиц была определена гипохромная анемия (МСН20,4±4,54 пг). Гиперхромная анемия не определялась ни в одном случае.

Анемический синдром при лимфопрлиферативных заболеваниях может являться следствием множества факторов: инфильтрации костного мозга патологическими клетками с вытеснением основных ростков кроветворения, в том числе, эритрона; железодефицитного состояния; анемии злокачественных новообразований; супрессивного воздействия проводимой специфической (цитостатической) терапии; дефектов продукции эндогенного эритропоэтина [5]. Несмотря на невысокий процент лиц с поражением костного мозга среди обследованных больных с НХЗЛ и ЛХ (21 больной – 29,2% и 1 больной – 3,8% соответственно) (табл. 2), сужение эритрона было отмечено в 23,6% (17 больных) и 30,8% (8 больных) случаях соответственно. Учитывая также отсутствие индуцированной миелосупрессии (исследование проведено до начала курсовой ПХТ), наиболее вероятен вклад в патогенез развития анемии самого злокачественного новообразования.

Исследование показателей обмена железа в дебюте заболевания выявило несколько характерных вариантов нарушения феррокинетики. Среди больных с ане-

Таблица 2 в качестве диагностически значимых показателей абсолютного дефицита железа

Показатель миелограммы	НХЗЛ (n= 72)			ЛимфомаХоджкина (n=26)		
	Среднее значение	абс.	%	Среднее значение	абс.	%
Бластные элементы, %	0,78±0,79	72	100	0,72±0,59	26	100
Эритроидный ряд, %	21,1±11,68	72	100	15,67±15,05	26	100
Норма (20-25%)	22,37±1,63	33	45,8	20,87±0,4	16	61,5
Сужен (менее 20%)	11,35±5,53	17	23,6	9,17±6,36	8	30,8
Расширен (более 25%)	35,7±11,5	22	30,6	46,38±13,55	2	7,7
Гранулоцитарный ряд, %	52,4±17,5	72	100	66,0±15,98	26	100
Норма (42-75%)	58,77±9,12	57	79,2	64,5±5,29	22	84,6
Сужен (менее 42%)	27,34±13,57	11	15,3	21,5	1	3,8
Расширен (более 75%)	79,12±3,15	4	5,5	81,0±3,14	3	11,6
Лимфоидный ряд, %	13,25±8,85	72	100	9,64±6,14	26	100
Норма (4-15%)	9,8±3,12	51	70,8	9,73±2,84	23	88,5
Сужен (менее 4%)	2,5±0,36	5	7	1,87±0,93	2	7,7
Расширен (более 15%)	24,8±8,21	16	22,2	24,5	1	3,8
Атипичные лимфоциты, %	8,2±8,49	21	29,2	3,5	1	3,8
Мегакариоциты, тыс. в 1 мкл	0,012±0,0046	72	100	0,035±0,014	26	100

мишей преобладающим вариантом была анемия хронических заболеваний (АХЗ), в структуре которой в 16,3% (n=5) случаев встречался вариант абсолютного дефицита железа, в 83,7% (n=36) – функционального дефицита железа. Принципиальная разница между абсолютным (истинным) или функциональным дефицитом железа состоит в том, что при абсолютном дефиците назначение препаратов железа приводит к быстрому его потреблению эритроидными клетками-предшественниками и активирует эритропоэз, что приводит к компенсации анемии. У пациентов с функциональным дефицитом железа такое назначение не будет эффективным, несмотря на то, что имеются признаки нехватки железа. Ранее считалось, что это принципиально разные состояния, но в настоящее время существуют мнения, что они часто сочетаются, т.е. наличие функционального дефицита железа не исключает наличия истинного, и наоборот [7]. Для функциональной недостаточности типичны достаточное содержание железа в депо и низкая насыщенность транспортных систем.

В числе характерных признаков АХЗ с абсолютным дефицитом железа (n=5) было сочетание критериев АХЗ в виде тенденции к росту уровня гепсидина (62,4±16,2 нг/мл, p<0,001 в сравнении с контролем – 22,8±20,97 нг/мл), субнормального уровня ЭПО (64,12±12,34 мЕд/мл, p<0,05 в сравнении с контролем – 11,28±4,48 мЕд/мл), присутствие нормальных запасов железа, измеренных по сывороточному ферритину (114,9±81,79 нг/мл), и критериев дефицита железа. На наличие абсолютного дефицита железа указывали изменения эритроцитарных индексов (MCV 68,14±4,8 фл, MСН 24,7±2,43 пг – гипохромия и микроцитоз), показателей циркулирующего пула железа: sTfR –7,2±6,48 мкг/мл (p<0,05 в сравнении с группой контроля – 2,48±0,51 мкг/мл), КНТ – 11±4,24% (p<0,05 в сравнении с контролем – 29,8±8,32%), ОЖСС – 78,2±16,3 мкмоль/л (p<0,05 в сравнении с контролем – 42,96±12,54 мкмоль/л). Уровень сывороточного ферритина, прямо коррелирующий у здоровых лиц с объемом запасного внутриклеточного железа, у больных со злокачественными новообразованиями является одновременно острофазовым ферропротеидом и не может считаться адекватным критерием дефицита железа. Поэтому

анемия хронических заболеваний с вариантом функционального дефицита железа (n=36) была выявлена у больных без признаков абсолютного дефицита, но имеющих характерные для АХЗ низкое насыщение трансферрина (14±2,7%, p<0,05), повышенные уровни гепсидина (67,8±7,19 нг/мл) в сравнении с контролем (22,8±20,97 нг/мл, p<0,001), содержание ЭПО, не соответствующее компенсаторному (18,18±10,15 мЕд/мл), что отражает искаженный биологический ответ на гипоксию пациентов с АХЗ, а также, присутствие адекватных концентраций сывороточного ферритина (114,9±81,79 нг/мл).

Железодефицитная анемия (ЖДА) была диагностирована у 2 больных на основании наличия в анамнезе факторов, способствующих формированию железодефицитных состояний (хронический гастроэнтерит, хронический геморрой с кровотечениями в период обострения), гипохромии и микроцитоза при оценке эритроцитарных индексов (MСН 20,7±6,21 пг, MCV 62,14±11,4 фл), изменений феррокинетики: ЖС 5,95±1,77 мкмоль/л (p<0,05), ОЖСС – 79,05±17,3 мкмоль/л (p<0,05), КНТ – 15,2±3,8% (p<0,05), ферритин – 9,1±2,68 нг/мл (p<0,001), sTfR – 15,7±1,39 мкг/мл (p<0,001), гепсидин – 0,69±0,41 нг/мл (p<0,001).

Отдельно среди больных с АХЗ с преобладающим вариантом функционального дефицита железа была выделена подгруппа лиц, у которых признаки АХЗ сочетались с избытком железа в дебюте заболевания (n=21) – ферритин 652,26±131,57 нг/мл (p<0,001).

В общей сложности, лабораторные признаки гиперферритинемии до начала терапии продемонстрировали более половины больных без анемического синдрома (58,2%, n=32). Изолированный прирост уровня ферритина сыворотки (652,26±131,57 нг/мл, p<0,001 в срав-

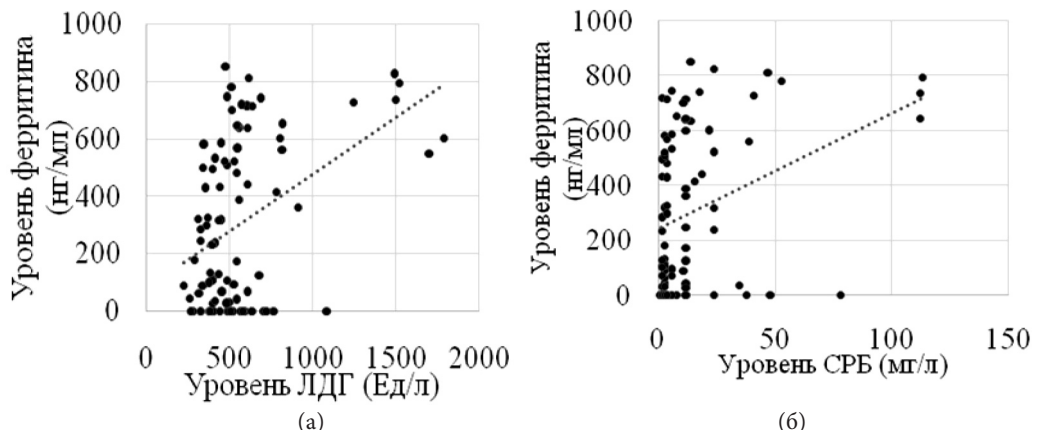


Рис. 1. Корреляционная зависимость уровня ферритина от ЛДГ (а), СРБ (б) у больных лимфомами в дебюте заболевания (n=98).

нении с показателями контрольной группы), с учетом отсутствия у больных гемотрансфузий в анамнезе, был расценен нами в качестве опухолеассоциированного явления. Связь уровня ферритина и активности процесса подтвердило наличие прямых корреляционных отношений между известными биохимическими опухолевыми маркерами – ЛДГ ($r=0,45$, $p<0,001$), СРБ ($r=0,53$, $p<0,001$), принадлежностью к группам высоко-го/промежуточного и высокого риска в соответствии с IPI ($r = 0,45$; $p<0,05$), а также наличием клинических симптомов опухолевой интоксикации ($r=0,76$; $p<0,05$) (рис. 1).

Кроме того, у 42 (79,2%) из 53 больных лимфомами с повышенным уровнем ферритина отмечалось наличие В-симптомов (симптомов опухолевой интоксикации) в дебюте заболевания (фебрильная лихорадка, снижение массы тела более 10% за 6 месяцев, ночные поты). В подгруппе больных ДВККЛ ($n=62$) также была выявлена прямая корреляционная зависимость между концентрацией ферритина и фибриногена ($r=0,51$; $p<0,05$), уровнем ферритина в дебюте опухолевого процесса и принадлежностью к группам высоко-го/промежуточного и высокого риска в соответствии с IPI ($r = 0,45$; $p<0,05$) (рис. 2).

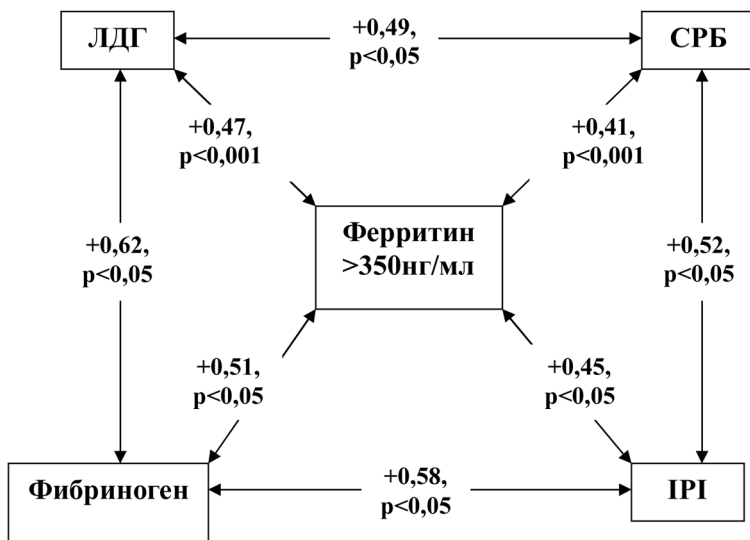


Рис. 2. Корреляционные связи уровня ферритина и показателей активности опухолевого процесса у больных лимфомами с высоким уровнем ферритина в дебюте заболевания.

У 14 больных с нормальным уровнем гемоглобина выявленные изменения расценивались преимущественно как проявления латентного дефицита железа: МСН $23,42\pm 4,18$ пг, МСV $70,12\pm 5,14$ фл, СЖ $14,55\pm 4,3$ мкмоль/л, ОЖСС $69,6\pm 12,3$ мкмоль/л ($p<0,05$), КНТ $12,15\pm 7,2\%$ ($p<0,05$), ферритин $78,7\pm 45,13$ нг/мл, sTfR $5,28\pm 2,8$ мкг/мл ($p<0,05$), гепсидин $29,22\pm 19,7$ нг/мл (рис. 3).

Следует отметить, что больные, включенные в исследование, кроме впервые диагностированного лимфо-пролиферативного заболевания, имели и различную соматическую патологию [2,10]. Это особенно харак-

терно для НХЗЛ, где средний возраст заболеваемости лимфомами предполагает 2 и более сопутствующие нозологические формы [3]. Таким образом, закономерно преобладание в структуре анемического синдрома до

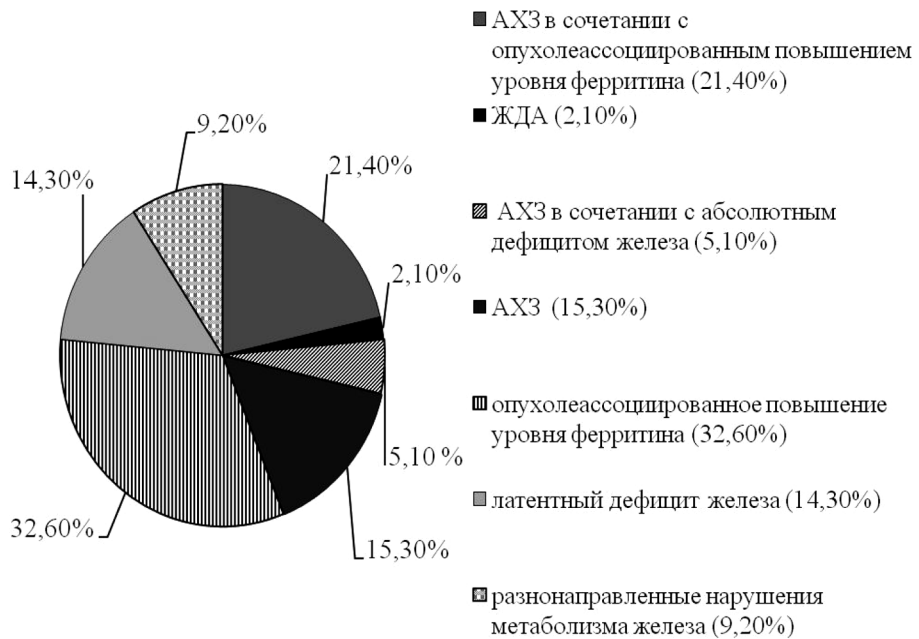


Рис. 3. Основные варианты нарушений метаболизма железа у больных лимфомами в дебюте заболевания.

начала применения химиотерапии анемии хронических заболеваний. С другой стороны, изолированная выраженная гиперферритинемия не может быть интерпретирована только как перераспределение железа при АХЗ и указывает на вклад активности опухолевого заболевания в развитие нарушения метаболизма железа.

Таким образом, структура нарушений обмена железа у больных злокачественными лимфомами в дебюте заболевания представлена несколькими вариантами: опухолеассоциированным повышением уровня ферритина – в 32,6% случаев, анемией хронических заболеваний – в 41,8% наблюдений, латентным дефицитом железа – в 14,3% и железodefицитной анемией в 2,1% случаев.

Варианты анемии хронических заболеваний и повышения уровня ферритина сыворотки являются преобладающими на этапе первичной постановки диагноза у больных лимфомами. Гиперферритинемия до начала ПХТ встречается как изолированно, так и в сочетании с картиной АХЗ и обусловлена активностью опухоли, где ферритин выступает в качестве острофазового маркера.

Интенсивное взаимодействие между популяцией опухолевых клеток и иммунной системой при злокачественных новообразованиях приводит к повышенной экспрессии различных провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), фактор некроза опухолей- α (ФНО- α), интерферон- γ (ИФ- γ)), активации макрофагов, изменяя метаболизм железа [9]. Все патогенетические механизмы изменения метаболизма и утилизации железа при злокачественных новообразованиях (снижение доступности железа для эритрона вследствие блокады экспрессии трансферриновых рецепторов в активированных макрофагах и замедленного высвобождения железа из ферритина, увеличение высвобождения железа из макрофагов и включения его в эритроциты, увеличение продукции ферритина, выступающе-

го в качестве «ловушки» для железа и др.) приводят к сдвигам в результатах лабораторных тестов и, вероятно, результируют в итоге развитием анемии хронических заболеваний (злокачественных новообразований) и состояний нетрансфузионного накопления железа у больных со злокачественными лимфомами.

Суммируя данные, полученные при исследовании обмена железа в группе больных лимфомами в дебюте заболевания, можно утверждать, что традиционные биохимические показатели обмена железа (такие как железо сыворотки, железосвязывающая способность сыворотки, ферритин, коэффициент насыщения трансферрина) в диагностике типов нарушений обмена железа имеют лишь ограниченное применение из-за искажающих влияний на их уровни железодефицитных, железорефрактерных состояний, активности специфического процесса. Для адекватной оценки патологии обмена железа необходимо не только комплексное изуче-

ние всех доступных показателей феррокинетики (в том числе, уровня растворимых рецепторов трансферрина, гепсидина, эритропоэтина сыворотки крови), но и рассмотрение динамики их взаимодействия, тенденций совместного роста или снижения активности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 16.04.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карева Н.П., Лосева М.И., Ефремов А.В. и др. Нарушения антиоксидантного статуса у больных лимфомами и возможности его коррекции // Сибирский научный медицинский журнал. 2005. Т. 25. №3. С.30-36.
2. Лосева М.И., Поспелова Т.И., Солдатова Г.С. Полиорганная патология у больных гемобластозами в отдаленном периоде лечения // Терапевтический архив. 1999. №7. С.39.
3. Лямкина А.С., Поспелова Т.И., Обгольц Ю.Н. и др. Патогенез и современная терапия анемического синдрома у пожилых больных лимфопролиферативными заболеваниями // Бюллетень СО РАМН. 2013. Т. 33. №1. С.54-60. URL: <https://cardiotomsk.elpub.ru/jour/article/viewFile/289/287>
4. Поспелова Т.И., Воевода В.И., Воропаева Е.Н. и др. Значение конституционных полиморфизмов гена p53 у больных неходжкинскими злокачественными лимфомами // Бюллетень сибирской медицины. 2008. Т. 7. №3. С.56. URL: <http://www.international.ssmu.ru/bull/08/p3/08.pdf>
5. Поспелова Т.И., Лямкина А.С. Анемия при лимфомах / ГОУ ВПО Новосибирский государственный университет Росздрава, ГУ научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН. Новосибирск: НГМУ, 2008. 183 с.
6. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / Аль-Ради Л.С., Барях Е.А., Белоусова И.Э., Бессмельцев С.С., Воробьев В.И., Вотякова О.М., Губкин А.В., Демина Е.А., Доронин В.А., Желудкова О.Г., Загоскина Т.П., Зарицкий А.Ю., Коробкин А.В., Кравченко С.К., Кузьмин А.А., Лопаткина Т.Н., Лорие Ю.Ю., Луговская С.А., Менделеева Л.П., Михайлова Н.Б. и др. // Современная онкология. 2014. С.6-126. URL: http://www.hematology.ru/oncohematology/standarts/clinical_guidelines-draft.pdf
7. Рукавицин О.А. Анемия хронических заболеваний: отдельные аспекты патогенеза и пути коррекции // Онкогематология. 2016. Т. 11. №1. С.37-46. <https://oncohematology.abvpress.ru/ongm/article/view/180>
8. Руководство по гематологии / Под ред. А.И. Воробьева. Т. 3. М.: Ньюдиамед, 2005. 415 с.
9. Скворцова Н.В., Поспелова Т.И., Ковынев И.Б. и др. Клиническое значение некоторых цитокинов и их прогностическая роль у пациентов с неходжкинскими злокачественными лимфомами // Бюллетень сибирской медицины. 2008. №3. С.63-70. URL: <http://www.international.ssmu.ru/bull/08/p3/09.pdf>
10. Сукманова И.А., Яхонтов Д.А., Поспелова Т.И. и др. Клиническая картина, морфофункциональные параметры и

функция эндотелия у пациентов с систолической ХСН разных возрастных групп // Цитокины и воспаление. 2010. Т. 9. №3. С.30-34. URL: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/1364>

11. Facciorusso A., DelPrete V., Antonino M., et al. Serum ferritin as a new prognostic factor in hepatocellular carcinoma patients treated with radiofrequency ablation // J GastroenterolHepatol. 2014. Vol. 29. №11. P.1905-1910. DOI:10.1111/jgh.12618

12. Fischer-Fodor E., Miklasova N., Berindan-Neagoe I., Saha B. Iron, inflammation and invasion of cancer // Clujul Medical. 2015. Vol. 88. №3. P.272-277. DOI:10.15386/cjmed-492

13. Groopman J.E., Itri L.M. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment // J Natl Cancer Inst. 1999. Vol. 91. №19. P.1616-1634.

14. Honaus S., Massini G., Giachelia M., et al. Anemia in Hodgkin's Lymphoma: The Role of Interleukin-6 and Hepcidin // Journal of Clinical Oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010. Vol. 28. №15. P.2538-2543. DOI:10.1200/JCO.2009.27.6873

15. Jézéquel P., Champion L., Spyrtos F., et al. Validation of tumor-associated macrophage ferritin light chain as a prognostic biomarker in node-negative breast cancer tumors: A multicentric 2004 national PHRC study // Int J Cancer. 2012. Vol. 131. №2. P.426-437. DOI:10.1002/ijc.26397

16. Kostova G., Siljanovski N. Erythropoietin production in patients with malignant lymphoma // Prilozi. 2005. Vol. 26. №2. P.157-168.

17. Torti S.V., Torti F.M. Iron and cancer: more ore to be mined // Nature reviews. Cancer. 2013. Vol. 13. №5. P.342-355. DOI:10.1038/nrc3495

18. Danielsa T.R., et al. Transferrin receptors and the targeted delivery of therapeutic agents against 192 cancer // Biochim Biophys Acta. 2012. Vol. 1820. №3. P.291-317.

19. Yang S., Jun M., Hong-Li Z., et al. A multi-center open-labeled study of recombinant erythropoietin-beta in the treatment of anemic patients with multiple myeloma, low-grade non-Hodgkin's lymphoma, or chronic lymphocytic leukemia in Chinese population // Int. J. Hematol. 2008. Vol. 88. №2. P.139-144. DOI:10.1007/s12185-008-0130-3

20. Yoh K.A., Lee H.S., Park L.C., et al. The prognostic significance of elevated levels of serum ferritin before chemotherapy in patients with non-Hodgkin lymphoma // Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2014. Vol. 14. №1. P.43-49. DOI:10.1016/j.clml.2013.09.008

21. Zhang X.Z., Su A.L., Hu M.Q., et al. Elevated serum ferritin levels in patients with hematologic malignancies // Asian Pac J Cancer Prev. 2014. Vol. 15. №15. P.6099-6101.

REFERENCES

1. Kareva N.P., Loseva M.I., Efremov A.V., et al. Disruption of the antioxidant status in patients with lymphomas and the possibility of its correction // Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal. 2005. Vol. 25. №3. P.30-36. (in Russian)
2. Losev M.I., Pospelova T.I., Soldatova G.S. Multiorgan

pathology in patients with hemoblastosis in the remote period of treatment // Terapevticheskiyarkhiv. 1999. №7. P.39. (in Russian)

3. Lyamkina A.S., Pospelova T.I., Obgolts Yu.N. Pathogenesis and modern therapy of anemic syndrome in elderly patients with lymphoproliferative diseases // Byulleten' SO RAMN. 2013. Vol.

33. №1. P.54-60. (in Russian) URL: <https://cardiotomsk.elpub.ru/jour/article/viewFile/289/287>
4. Pospelova T.I., Voyevoda V.I., Voropayeva E.N., et al. The value of constitutional polymorphisms of the p53 gene in patients with non-Hodgkin's malignant lymphomas // *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2008. Vol. 7. №3. P.56. (in Russian) URL: <http://www.international.ssmu.ru/bull/08/p3/08.pdf>
5. Pospelova T.I., Lyamkina A.S. Anemia in lymphomas / Novosibirsk State University of Roszdrav, State Research Center of Clinical and Experimental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. Novosibirsk: NGMU, 2008. 183 p. (in Russian)
6. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases / Al-Radi L.S., Bariah E.A., Belousova I.E., Bessmeltsev S.S., Vorobev V.I., Votyakova O.M., Gubkin A.V., Demina E.A., Doronin V.A., Zheludkova O.G., Zagoskina, T.P., Zaritsky A.Yu., Korobkin A.V., Kravchenko S.K., Kuzmin A. A., Lopatkina T.N., Lorie Y.Yu., Lugovskaya S.A., Mendeleeva L.P., Mikhailova N.B., et al. // *Sovremennaya onkologiya*. 2014. P.6-126. (in Russian) URL: http://www.hematology.ru/oncohematology/standarts/clinical_guidelines-draft.pdf
7. Rukavitsin O.A. Anemia of chronic diseases: certain aspects of pathogenesis and ways of correction // *Onkogematologiya*. 2016. Vol. 11. №1. P.37-46. (in Russian) URL: <https://oncohematology.abvpress.ru/ongm/article/view/180>
8. Hematology manual. / Ed. A.I. Vorobyov. Vol. 3. Moscow: Newdiamed, 2005. 415 p. (in Russian)
9. Skvortsova N.V., Pospelova T.I., Kovynev I.B., et al. The clinical significance of some cytokines and their prognostic role in patients with non-Hodgkin's malignant lymphomas // *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2008. №3. P.63-70. (in Russian) URL: <http://www.international.ssmu.ru/bull/08/p3/09.pdf>
10. Sukmanova I.A., Yakhontov D.A., Pospelova T.I., et al. Clinical picture, morphofunctional parameters and endothelial function in patients with systolic CHF of different age groups // *Cytokines and inflammation*. 2010. Vol. 9. №3. P.30-34. (in Russian) URL: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/1364>
11. Facciorusso A., Del Prete V., Antonino M., et al. Serum ferritin as a new prognostic factor in hepatocellular carcinoma patients treated with radiofrequency ablation // *J Gastroenterol Hepatol*. 2014. Vol. 29. №11. P.1905-1910. DOI:10.1111/jgh.12618
12. Fischer-Fodor E., Miklasova N., Berindan-Neagoe I., Saha B. Iron, inflammation and invasion of cancer // *Clujul Medical*. 2015. Vol. 88. №3. P.272-277. DOI:10.15386/cjmed-492
13. Groopman J.E., Itri L.M. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment // *J Natl Cancer Inst*. 1999. Vol. 91. №19. P.1616-1634.
14. Honaus S., Massini G., Giachelia M., et al. Anemia in Hodgkin's Lymphoma: The Role of Interleukin-6 and Hepsidin // *Journal of Clinical Oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010. Vol. 28. №15. P.2538-2543. DOI:10.1200/JCO.2009.27.6873
15. Jézéquel P., Campion L., Spyrtos F., et al. Validation of tumor-associated macrophage ferritin light chain as a prognostic biomarker in node-negative breast cancer tumors: A multicentric 2004 national PHRC study // *Int J Cancer*. 2012. Vol. 131. №2. P.426-437. DOI:10.1002/ijc.26397
16. Kostova G., Siljanovski N. Erythropoietin production in patients with malignant lymphoma // *Prilozi*. 2005. Vol. 26. №2. P.157-168.
17. Torti S.V., Torti F.M. Iron and cancer: more ore to be mined // *Nature reviews. Cancer*. 2013. Vol. 13. №5. P.342-355. DOI:10.1038/nrc3495
18. Danielsa T.R., et al. Transferrin receptors and the targeted delivery of therapeutic agents against 192 cancer // *Biochim Biophys Acta*. 2012. Vol. 1820. №3. P.291-317.
19. Yang S., Jun M., Hong-Li Z., et al. A multi-center open-labeled study of recombinant erythropoietin-beta in the treatment of anemic patients with multiple myeloma, low-grade non-Hodgkin's lymphoma, or chronic lymphocytic leukemia in Chinese population // *Int. J. Hematol*. 2008. Vol. 88. №2. P.139-144. DOI:10.1007/s12185-008-0130-3
20. Yoh K.A., Lee H.S., Park L.C., et al. The prognostic significance of elevated levels of serum ferritin before chemotherapy in patients with non-Hodgkin lymphoma // *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014. Vol. 14. №1. P.43-49. DOI:10.1016/j.clml.2013.09.008
21. Zhang X.Z., Su A.L., Hu M.Q., et al. Elevated serum ferritin levels in patients with hematologic malignancies // *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014. Vol. 15. №15. P.6099-6101.

Информация об авторах:

Бабаева Татьяна Николаевна – ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, 630091, г.Новосибирск, Красный проспект, 52, e-mail: babaeva_tatyana@inbox.ru, телефон: 8(383)279-94-06; Пospelova Татьяна Ивановна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, 630091, г.Новосибирск, Красный проспект, 52, e-mail: post_gem@mail.ru, телефон: 8(393)279-94-06; Серегина Ольга Борисовна – ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, 630091, г.Новосибирск, Красный проспект, 52, e-mail: alepu@yandex.ru, телефон: 8(383)279-94-06.

Information About the Authors:

Babaeva Tatyana N. – Assistant of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, 630091, Russia, Novosibirsk, Krasny Prospect, 52, e-mail: babaeva_tatyana@inbox.ru, phone: 8(383)2799406; Pospelova Tatyana I. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, 630091, Russia, Novosibirsk, KrasnyProspekt, 52, e-mail: post_gem@mail.ru, telephone: 8(393)2799406; Seregina Olga B. – Assistant of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, 630091, Russia, Novosibirsk, KrasnyProspekt, 52, e-mail: alepu@yandex.ru, phone: 8(383)2799406.

ОККУЛЬТНАЯ ИНФЕКЦИЯ ВИРУСА ГЕПАТИТА В У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПРОТИВОВИРУСНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Агаева С.Ч., Гидаятов А.А.

(Азербайджанский Медицинский Университет, Баку, Республика Азербайджан)

Резюме. Распространенность вирусного гепатита В и С в Азербайджане составляет 3,2% и 4,3%. Частота встречаемости оккультного гепатита В (ОГВ) ранее не была изучена. Целью настоящей работы стала оценка распространенности оккультной инфекции гепатита В среди пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС), а также оценка влияния ОГВ на прогрессирование заболевания печени и выявление вероятности вирусной/клинической реактивации ОГВ в период лечения противовирусными препаратами прямого действия (ППД). Исследование включало 164 пациента с хроническим гепатитом С и отсутствием явного гепатита В (отрицательный HbsAg). Был исследован специфический иммуноглобулин к ядерному антигену вируса гепатита В (анти-НВсIgG) и в зависимости от его серологической активности, пациенты были разделены на 2 группы: 72 анти-НВсIgG-положительных и 92 анти-НВсIgG-негативных пациентов. ДНК вируса гепатита В была исследована в обеих группах. При лечении гепатита С противовирусными препаратами прямого действия, были изучены свидетельства вирусной и клинической реактивации ОГВ. Установлено, что из 72 пациентов с положительным анти-НВс 18 (25%) имели обнаруживаемую вирусную нагрузку. Ни у одного из пациентов уровень ДНК вируса гепатита В до лечения не превышал 2000 МЕ/мл (34-223 МЕ/мл). Из 92 пациентов с отрицательным анти-НВсIgG, ни у одного не было обнаружено ДНК вируса гепатита В до лечения. В группе пациентов с ХГС и положительным анти-НВсIgG, клинические проявления и изменения в биохимических показателях были более выражены, но эта корреляция не была статистически значимой. В обеих группах не было выявлено 1 log-увеличения ДНК вируса гепатита В и показателя АЛТ во время лечения и после него. Таким образом, в Азербайджане наблюдается присутствие анти-НВс IgG в крови у 43% больных с ХГС. У пациентов с отрицательным показателем анти-НВсIgG, 100% имели отрицательный ДНК вируса гепатита В. Среди лиц с положительным анти-НВсIgG, у 25% определялся низкий уровень ДНК ВГБ, что составляло 10,9% от общего числа пациентов с ХГС. Положительный анти-НВсIgG сопровождался более высокими показателями АЛТ и более высоким показателем фиброза печени. Лечение с помощью ППД не вызвало вирусологической или клинической реактивации ОГВ в обеих группах. Наличие ОГВ не влияло на устойчивый вирусологический ответ при лечении ХГС.

Ключевые слова: оккультный гепатит В; хронический гепатит С; биохимические показатели; лечение.

OCCULT INFECTION OF HEPATITIS B VIRUS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C IN THE TREATMENT WITH DIRECT-ACTING ANTIVIRALS

Agaeva S.Ch., Gidayatov A.A.

(Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan)

Summary. The prevalence of viral hepatitis B and C in Azerbaijan is 3,2% and 4,3%. The incidence of occult hepatitis B (OGB) has not been previously studied. Purpose. Assessment of the prevalence of occult infection of hepatitis B among patients with chronic hepatitis C (CHC), as well as assessment of the impact of CCL on the progression of liver disease and the identification of the probability of viral/clinical reactivation OGB in the period of treatment with antiviral drugs of direct action (PFA). Material and methods of research. The study included 164 patients with chronic hepatitis C and no apparent hepatitis B (negative HbsAg). Specific immunoglobulin to the nuclear antigen of hepatitis b virus (anti-HBcIgG) was studied and, depending on its serological activity, patients were divided into 2 groups: 72 anti-HBcIgG-positive and 92 anti-HBcIgG-negative patients. DNA of HGB was investigated in both groups. In the treatment of hepatitis C with antiviral drugs of direct action, the evidence of viral and clinical reactivation of OGB was studied. Results. Of the 72 patients with positive anti-HBc, 18 (25%) had detectable viral load. No one of the patients had a DNA level of HGB before the treatment higher than 2000 IU/ml (34-223 IU/ml). Of the 92 patients with negative anti-HCG, nobody had HGB DNA detected prior to treatment. In the group of patients with HCV and positive anti-HBcIgG, clinical manifestations and changes in biochemical parameters were more pronounced, but this correlation was not statistically significant. In both groups there was no 1 log increase in HGB DNA and ALT during treatment and after it. Conclusion. The presence of anti-HBc IgG in the blood of 43% of patients with CGS is observed in Azerbaijan. In patients with negative anti-HbcIgG, 100% had negative HGB DNA. Among individuals with positive anti-HBcIgG, 25% had a low level of HGB DNA, which amounted to 10.9% of the total number of patients with HCV. Positive anti-HBcIgG was accompanied by higher ALT and higher liver fibrosis. The treatment with PDP did not cause virological or clinical reactivation of OGB in both groups. The presence of OGB did not affect the sustained virological response in the treatment of HCV.

Key words: occult hepatitis B; chronic hepatitis C; biochemical parameters; treatment.

Инфекция вируса гепатита В является глобальной проблемой здравоохранения. Около 2 млрд. людей считаются инфицированными, из которых 250 млн. живут с хронической инфекцией вируса гепатита В [21]. Мутации поверхностного антигена вируса гепатита В приводят к возникновению штаммов, не определяемых обычными тестами на HbsAg, но с наличием или отсутствием ядерного антигена anti-НВсIgG [6,7,8,15,16]. Оккультный гепатит В (ОГВ) определяется как наличие низкоуровневой ДНК вируса гепатита В в сыворотке, клетках лимфатической системы и/или печеночной ткани у пациентов с серологическими маркерами предшествующей инфекции (anti-НВс и/или anti-НВс) при отсутствии сывороточного HbsAg. Более 20% паци-

ентов не имеют серологических маркеров и в качестве единственного маркера инфекции является ДНК вируса гепатита В. Таким образом, в зависимости от наличия анти-НВсIgG и анти-НВс, ОГВ может быть серопозитивным или серонегативным [20]. Диагностика ОГВ основана на полимеразной цепной реакции (ПЦР) и анализе ПЦР в реальном времени [14]. Часто оккультная инфекция определяется наличием анти-НВсIgG, но отрицательном показателе анти-НВс, но потому, что у этих пациентов отсутствует нейтрализующий эффект анти-НВс [3]. Распространенность оккультного гепатита В варьирует от 1 до 87% в различных географических зонах. Заболеваемость коррелирует с распространенностью хронического гепатита В в том же регионе

[5,11]. Мутации в гене HBsAg наблюдались у пациентов, ко-инфицированных вирусом гепатита С [1,2,9,12]. Доказано, что у около одной трети пациентов с хронической инфекцией гепатита С, обнаруживается ДНК вируса гепатита В, но не обнаруживается HBsAg [10]. Когда сосуществование геномов вирусных гепатитов В и С происходит в одном и том же гепатоците, репликация вируса гепатита В ингибируется из-за интерференции с молекулами ВГС, что приводит к образованию ОГВ с низкой репликацией ДНК вируса гепатита В [17]. Кроме того, ядерные белки NS2 и NS5A гепатита С могут сильно ингибировать репликацию вируса гепатита В [4,18]. На территории Азербайджана с 2013 по 2016 год был проведен скрининг 14234 человек на наличие HBsAg и anti-HCV. У 1068 человек выявлен вирусный гепатит (7,5%). Было подсчитано, что распространенность гепатита В и С в Азербайджане составила 3,2% и 4,3% соответственно.

Целью исследования является изучение распространенности оккультной инфекции гепатита В среди пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС), а также оценка влияния ОГВ на прогрессирование заболевания печени и выявление вероятности вирусной/клинической реактивации ОГВ в период лечения противовирусными препаратами прямого действия (ППД).

Материалы и методы

Было проведено проспективное исследование, которое включало 164 (106 мужчин, 58 женщин) пациента с хроническим гепатитом С и отрицательным HBsAg. Они были разделены на две группы: с положительным anti-HBcIgG и отрицательным. Критерии отбора пациентов включали положительный тест ДНК ВГС, отсутствие или минимальная степень гепатостеатоза (I степень), (средний ИМТ 22,3 кг/м²); алкогольная абстиненция в течение последних 6 месяцев или умеренное употребление, отрицательные аутоиммунные и другие маркеры болезни печени; отсутствие предшествующего лечения нуклеозидными аналогами. Поскольку в 2002 году была начата национальная программа иммунизации против гепатита В, в исследование были включены пациенты, которые не были вакцинированы. 26 (15,9%) пациентов ранее были лечены пегилированным интерфероном и рибавирином и были поделены на подгруппы больных, не ответивших на лечение, и больных с рецидивом (табл. 1).

Таблица 2

Результаты количественного анализа ДНК вируса гепатита В при оккультной инфекции

Количество пациентов, всего =18	ДНК вируса гепатита В (МЕ/мл)
5	10-100
4	101-500
4	501-1000
3	1001-2000
2	>2000

Все пациенты получали пероральную терапию ППД с февраля 2016 по май 2017 года. Были выбраны наиболее доступные в Азербайджане схемы лечения, такие как софосбувир/ледипасвир (\pm рибавирин) – 12 недель для генотипа 1 и софосбувир/даклатасвир (\pm рибавирин) – 12 недель для генотипа 2 и 3. Из 164 пациентов 11 получили оригинальные ППД (Harvoni, Sovildi Gilead Science Inc., Daklinza Bristol-Myers Squibb); 153 пациента получили аналоги индийских и египетских производителей.

Все пациенты были проверены на наличие HBsAg, anti-HCV, anti-HBc, anti-HBc IgM, anti-HBc IgG коммерчески доступными аналитическими комплексами

ELISA (Acon, San Diego, CA, USA). ДНК вируса гепатита В и РНК вируса гепатита С, а также определение генотипа вируса гепатита С определялись с использованием ПЦР в режиме реального времени Abbott (чувствительность 12 МЕ/мл). Ультразвуковое исследование и фиброскан проводились для определения стадии заболевания печени до начала лечения.

В зависимости от серологической активности анти-HBc-IgG, пациенты были разделены на 2 группы:

– группа I включала 72 (43%) анти-HBc-IgG-положительных (49 мужчин и 23 женщины, средний возраст \pm SD 47,5 \pm 9,8 года);

– группа II включала 92 (56%) анти-HBc-IgG-отрицательных пациентов с (57 мужчин и 35 женщин, средний возраст \pm SD 43,6 \pm 12,5 лет).

РНК вируса гепатита С, ДНК вируса гепатита В, АЛТ и АСТ проверялись до лечения, повторно на 2-ой, 4-ой, 12-ой неделе периода лечения, а также на 4-ой, 12-ой и 24-ой неделе после окончания лечения.

Признаки вирусологической/клинической реактивации вируса гепатита В, таких как увеличение уровня ДНК и АЛТ, контролировались в период и после окончания лечения.

В соответствии с Хельсинской декларацией, научная работа была одобрена комитетом по этике Азербайджанского медицинского университета и информированное согласие было получено у всех пациентов.

Описательная статистика была рассчитана для всех переменных. Весь статистический анализ проводился в SPSS 25.0. Демографические переменные и качественные данные анализировались с использованием частотных таблиц и χ^2 . Независимые образцы были использованы для анализа значений показателей Фиброскан и АЛТ для пациентов с ко-инфекцией вирусом гепатита В/вирусом гепатита С, а также с оккультным гепатитом В с обнаруживаемой и не обнаруживаемой вирусной нагрузкой. Уровень значимости был установлен при $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Из 92 пациентов с отрицательным anti-HBcIgG ни у кого не было обнаруженной ДНК вируса гепатита В. Из 72 пациентов с положительным anti-HBcIgG обнаруживаемая ДНК вируса гепатита В наблюдалась у 18 (25%). Все 18 пациентов этой группы были с отрицательными показателями Anti-HBc. Диапазон ДНК вируса гепатита В (12-2027 МЕ/мл) (табл. 2).

Общий средний показатель фиброза составлял 8,3 кПа, что соответствует FII. Общий средний уровень АЛТ составил 72 МЕ/л. У больных хроническим гепатитом С с положительным anti-HBc IgG и при наличии детектируемой ДНК ВГБ, клинические проявления заболевания печени, такие как АЛТ и степень фиброза, были более выражены, чем у больных с отрицательным anti-HBc-IgG. Значения показателей отображены на рис. 1.

Не было отмечено статистически значимого различия между обеими группами по возрасту или полу ($p>0,005$). Общий показатель УВО лечения ВГС составил

Таблица 1

Предшествующее ППД лечение и вид ответа

Пол	Нелеченые	Использовавшие пегилированный интерферон и рибавирин	
		Не получившие УВО	Рецидив
Мужчины	90	4	12
Женщины	48	2	8
Всего	138 (84,1%)	26 (15,9%)	

98,7%. У двух пациентов был отмечен рецидив, но ни у кого не было доказательств реактивации вируса гепатита В, таких как увеличение АЛТ или увеличение ДНК. Один из рецидивировавших больных, ранее леченный пегилированным интерфероном и рибавирином, по-

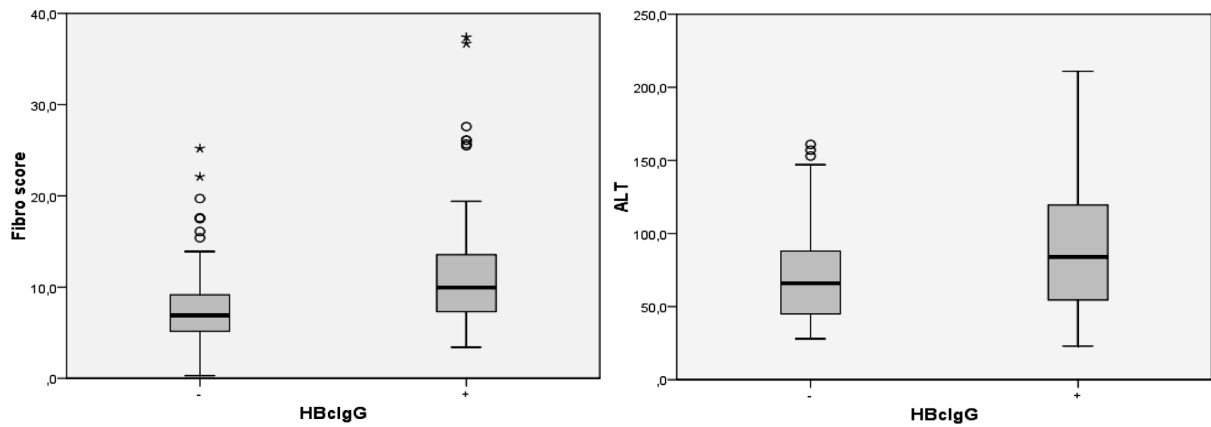


Рис. 1. Корреляция anti-HBcIg G со значением АЛТ и показателем фиброза.

ложительный на anti HBc IgG, отрицательный на анти-HBs, с отрицательным ДНК вируса гепатита В до и во время лечения. Второй – пост-трансплантационный пациент рецидивировал через 8 недель после окончания лечения, отрицательный на anti-HBc IgG и anti-HBs. Ни у одного из пациентов не было увеличения ДНК вируса гепатита В на 1 log во время и после лечения. Ни у одного из пациентов не было отмечено увеличения АЛТ в период и после лечения.

В 1970-е годы, новая клиническая форма вирус гепатита В-инфекции была установлена после перенесенного острого гепатита у больного с положительным иммуноглобулином G к ядерному антигену вируса гепатита В (anti-HBc IgG), но с отрицательным HBsAg [6]. На международном семинаре EASL в Италии (2008), ОГВ был определен как обнаружение ДНК вируса гепатита В в печени (с или без ДНК в сыворотке крови) без наличия HBsAg [12]. Наличие мутаций было описано в pre-S1, pre-S2 и S областях гена HBsAg, что приводит к не определению HBsAg стандартными иммуноферментными методами [7,8,15,16]. У пациентов с ОГВ было обнаружено, что замещение локусов 458 гена препятствует сплайсингу мРНК гена S и это вызывает отсутствие экспрессии HBsAg и низкой репликации ДНК вируса гепатита В. Возникновение мутации sG145R в «а» детерминанте гена HBsAg также приводит к ОГВ [7]. Присутствие anti-HBc-антител в сыворотке является важным ключом для отслеживания ОГВ, хотя около 20% случаев ОГВ отрицательны и для антител против HBc [3]. Вирусная нагрузка ниже 200 МЕ/мл была определена для диагностики ОГВ, но интересно, что у более чем

у 90% пациентов с ОГВ, вирусная нагрузка в сыворотке составляет около 20 МЕ/мл [11]. Так как присутствие нелеченого ОГВ увеличивает риск развития рака печени как при наличии ВГС, так и без него, своевременная диагностика и лечение необходимы для предотвращения дальнейших осложнений [19].

Таким образом, в Азербайджане выявляемость anti-HBc IgG наблюдается у 43% пациентов с хроническим гепатитом С. Обнаруживаемая ДНК вируса гепатита В отмечается у 25% anti-HBcIgG-положительных и 10,9% от общего числа пациентов с гепатитом С. Ни у одного из пациентов с отрицательным anti-HBcIgG не было обнаружено ДНК вируса гепатита В. Присутствие anti-HBcIgG с детектируемым ДНК ВГБ ассоциирована с более высокими показателями АЛТ и более высоким показателем фиброза. Лечение с помощью ППД не вызвало реактивации вируса гепатита В. Общий УВО не был связан с наличием оккультного гепатита В.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 10.06.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савилов Е.Д., Малов С.И., Малов И.В. и др. Хронический гепатит С в Сибирском федеральном округе: анализ заболеваемости и эволюция генотипов возбудителя // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018. №4. С.56-62.
2. Чemezova Н.Н., Астафьев В.А., Малов С.И. и др. Хронический вирусный гепатит С в Дальневосточном федеральном округе // Тихоокеанский медицинский журнал. 2018. №3. С.58-61.
3. Br'echot C., Thiers V., Kremsdorf D., et al. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely "occult"? // Hepatology. 2001. Vol. 34. №1. P.194-203.
4. Dumoulin F.L., von dem Bussche A., Li J., Khamzina L., et al. Hepatitis C virus NS2 protein inhibits gene expression from different cellular and viral promoters in hepatic and nonhepatic cell lines // Virology. 2003. Vol. 305. P.260-266.
5. Escobedo-Melendez G., Panduro A., Fierro N.A., Roman S. High prevalence of occult hepatitis B virus genotype H infection among children with clinical hepatitis in west Mexico // Mem Inst Oswaldo Cruz. 2014. Vol. 109. P.728-737.
6. Giudice C.L., Martinengo M., Pietrasanta P., et al. Occult hepatitis B virus infection: a case of reactivation in a patient receiving immunosuppressive treatment for allogeneic bone marrow transplantation // Blood Transfus. 2008. Vol. 6. P.46-50.
7. Kim H., Lee S.A., Kim D.W., et al. Naturally occurring mutations in large surface genes related to occult infection of hepatitis B virus genotype C // PLoS One. 2013. Vol. 8. P.e54486.
8. Kim H., Lee S.A., Won Y.S., et al. Occult infection related hepatitis B surface antigen variants showing lowered secretion capacity // World J Gastroenterol. 2015. Vol. 21. P.1794-1803.
9. Lok A.S., Everhart J.E., Di Bisceglie A.M., et al. Occult and previous hepatitis B virus infection are not associated with hepatocellular carcinoma in United States patients with chronic hepatitis C // Hepatology. 2011. Vol. 54. P.434-442.
10. Marusawa H., Osaki Y., Kimura T., et al. High prevalence of anti-hepatitis B virus serological markers in patients with hepatitis C virus related chronic liver disease in Japan // Gut. 1999. Vol. 45. P.284-288.
11. Minuk G.Y., Sun D.F., Uhanova J., Zhang M., et al. Occult hepatitis B virus infection in a North American community-based population // J Hepatol. 2005. Vol. 42. P.480-485.
12. Obika M., Shinji T., Fujioka S., et al. Hepatitis B virus DNA in liver tissue and risk for hepatocarcinogenesis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. A prospective study // Intervirology. 2008. Vol. 51. P.59-68.
13. Pan Y., Wei W., Kang L., et al. NS5A protein of HCV

enhances HBV replication and resistance to interferon response // *Biochem Biophys Res Commun*. 2007. Vol. 359. P.70-75.

14. Raimondo G., Allain J.P., Brunetto M.R., et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection // *Journal of Hepatology*. 2008. Vol. 49. №4. P.652-657.

15. Raimondo G., Pollicino T., Cacciola I., Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection // *J Hepatol*. 2007. Vol. 46. P.160-170.

16. Raimondo G., Pollicino T., Romanò L., Zanetti A.R. A 2010 update on occult hepatitis B infection // *Pathol Biol (Paris)*. 2010. Vol. 58. P 254-257.

17. Rodríguez-Iñigo E., Bartolomé J., Ortiz-Movilla N., et al. Hepatitis C virus (HCV) and hepatitis B virus (HBV) can coinfect

the same hepatocyte in the liver of patients with chronic HCV and occult HBV infection // *J Virol*. 2005. Vol. 79. P.15578-15581.

18. Schüttler C.G., Fiedler N., Schmidt K., et al. Suppression of hepatitis B virus enhancer 1 and 2 by hepatitis C virus core protein. // *J Hepatol*. 2002. Vol. 37. P.855-862.

19. Shi Y., Wu Y.H., Wu W., et al. Association between Occult Hepatitis B Infection and the Risk of Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis. // *Liver International*. 2012. Vol. 32. P.231-240. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02481.x>

20. Torbenson M., Thomas D.L. Occult hepatitis B // *Lancet Infectious Diseases*. 2002. Vol. 2. №8. P.479-486.

21. World Health Organization. Hepatitis B Fact Sheet N204: Hepatitis B. World Health Organization, 2013.

REFERENCES

1. Savilov E.D., Malov S.I., Malov I.V., et al. Chronic hepatitis C in the Siberian Federal District: an analysis of the incidence and evolution of the causative agent's genotypes // *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika*. 2018. №4. P.56-62. (in Russian)

2. Chemezova N.N., Astafev V.A., Malov S.I., et al. Chronic viral hepatitis C in the Far Eastern Federal District // *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2018. №3. P.58-61. (in Russian)

3. Br'echot C., Thiers V., Kremsdorf D., et al. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely "occult"? // *Hepatology*. 2001. Vol. 34. №1. P.194-203.

4. Dumoulin F.L., von dem Bussche A., Li J., Khamzina L., et al. Hepatitis C virus NS2 protein inhibits gene expression from different cellular and viral promoters in hepatic and nonhepatic cell lines // *Virology*. 2003. Vol. 305. P.260-266.

5. Escobedo-Melendez G., Panduro A., Fierro N.A., Roman S. High prevalence of occult hepatitis B virus genotype H infection among children with clinical hepatitis in west Mexico // *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2014. Vol. 109. P.728-737.

6. Giudice C.L., Martinengo M., Pietrasanta P., et al. Occult hepatitis B virus infection: a case of reactivation in a patient receiving immunosuppressive treatment for allogeneic bone marrow transplantation // *Blood Transfus*. 2008. Vol. 6. P.46-50.

7. Kim H., Lee S.A., Kim D.W., et al. Naturally occurring mutations in large surface genes related to occult infection of hepatitis B virus genotype C // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. P.e54486.

8. Kim H., Lee S.A., Won Y.S., et al. Occult infection related hepatitis B surface antigen variants showing lowered secretion capacity // *World J Gastroenterol*. 2015. Vol. 21. P.1794-1803.

9. Lok A.S., Everhart J.E., Di Bisceglie A.M., et al. Occult and previous hepatitis B virus infection are not associated with hepatocellular carcinoma in United States patients with chronic hepatitis C // *Hepatology*. 2011. Vol. 54. P.434-442.

10. Marusawa H., Osaki Y., Kimura T., et al. High prevalence of anti-hepatitis B virus serological markers in patients with

hepatitis C virus related chronic liver disease in Japan // *Gut*. 1999. Vol. 45. P.284-288.

11. Minuk G.Y., Sun D.F., Uhanova J., Zhang M., et al. Occult hepatitis B virus infection in a North American community-based population // *J Hepatol*. 2005. Vol. 42. P.480-485.

12. Obika M., Shinji T., Fujioka S., et al. Hepatitis B virus DNA in liver tissue and risk for hepatocarcinogenesis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. A prospective study // *Intervirology*. 2008. Vol. 51. P.59-68.

13. Pan Y., Wei W., Kang L., et al. NS5A protein of HCV enhances HBV replication and resistance to interferon response // *Biochem Biophys Res Commun*. 2007. Vol. 359. P.70-75.

14. Raimondo G., Allain J.P., Brunetto M.R., et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection // *Journal of Hepatology*. 2008. Vol. 49. №4. P.652-657.

15. Raimondo G., Pollicino T., Cacciola I., Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection // *J Hepatol*. 2007. Vol. 46. P.160-170.

16. Raimondo G., Pollicino T., Romanò L., Zanetti A.R. A 2010 update on occult hepatitis B infection // *Pathol Biol (Paris)*. 2010. Vol. 58. P 254-257.

17. Rodríguez-Iñigo E., Bartolomé J., Ortiz-Movilla N., et al. Hepatitis C virus (HCV) and hepatitis B virus (HBV) can coinfect the same hepatocyte in the liver of patients with chronic HCV and occult HBV infection // *J Virol*. 2005. Vol. 79. P.15578-15581.

18. Schüttler C.G., Fiedler N., Schmidt K., et al. Suppression of hepatitis B virus enhancer 1 and 2 by hepatitis C virus core protein. // *J Hepatol*. 2002. Vol. 37. P.855-862.

19. Shi Y., Wu Y.H., Wu W., et al. Association between Occult Hepatitis B Infection and the Risk of Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis. // *Liver International*. 2012. Vol. 32. P.231-240. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02481.x>

20. Torbenson M., Thomas D.L. Occult hepatitis B // *Lancet Infectious Diseases*. 2002. Vol. 2. №8. P.479-486.

21. World Health Organization. Hepatitis B Fact Sheet N204: Hepatitis B. World Health Organization, 2013.

Информация об авторах:

Агаева Севда Чингизовна – диссертант кафедры гастроэнтерологии Азербайджанского Медицинского Университета;

Гидаятов Алигусейн Алышанович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии Азербайджанского медицинского университета

Information About the Authors:

Agaveva Sevda Chingizovna – a candidate for a degree at the Department of Gastroenterology of the Azerbaijan Medical University;

Gidayatov Aliguseyn Alyshanovich – Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Gastroenterology, Azerbaijan Medical University.

СОСТОЯНИЕ МИКРОБИОЦЕНОЗА ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ

Акпербекова С.А.

(Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования врачей им.А.Алиева, Баку, Республика Азербайджан)

Резюме. Цель – определение микробиологических особенностей хронического эндометрита у пациенток репродуктивного возраста. Обследовано 76 женщин с гистологически подтвержденным хроническим эндометритом (ХЭ). 47,4% пациенток с низкой степенью активности составили 1 группу, 52,6% пациенток с умеренной степенью активности ХЭ – 2 группу. Для определения видов и количества микробиоты эндометрия применяли полимеразную цепную реакцию (ПЦР) в реальном времени, для чего использовали набор реагентов «Фемофлор-16». В микробиоте эндометрия без ХЭ преобладали представители нормоцитоза – *Lactobacillus* spp. (85,0%), а также *Eubacterium* spp. (60,0%). По сравнению с низкой активностью ХЭ при умеренном ХЭ микробиота эндометрия характеризовалась увеличением частоты выявления стрептококков и стафилококков по сравнению с 1 группой в 1,2 раза соответственно, а также энтеробактерий в 1,3 раза. При сопоставлении частоты ассоциации микроорганизмов между 1 и 2 группой статистически значимая разница выявлялась при идентификации ассоциаций *Mobiluncus* spp. + *Corynebacterium* spp. и *Gardnerellavaginalis/Prevotellabivia/ Porphyromonasspp.* – при умеренном ХЭ они встречались в 1,7 раза (p<0,05) реже.

Ключевые слова: хронический эндометрит; женщины репродуктивного возраста; эндометрий; микробиота; микроорганизмы.

THE STATE OF ENDOMETRIAL MICROBIOCENOSIS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH CHRONIC ENDOMETRITIS

Akperbekova S.A.

(Azerbaijan State Institute for Medical Advanced Studies named after A. Aliyev, Baku, Azerbaijan)

Summary. The goal is to determine the microbiological features of chronic endometritis in patients of reproductive age. 76 women with histologically confirmed chronic endometritis (CE) were examined. 47,4% of patients with low activity were included into 1 group, 52,6% of patients with moderate activity of CE-2 group. In order to determine the types and quantities of endometrial microbiota, a polymerase chain reaction (PCR) was used in real time, using a set of reagents "Femoflor-16". In the endometrial microbiota without CE, representatives of normocytosis – *Lactobacillus* spp. prevailed (85,0%), as well as *Eubacterium* spp. (60,0%). With respect to the low activity of CE with moderate CE, the endometrial microbiota was characterized by an increase in the frequency of detection of streptococci and staphylococci, 1,2 times, respectively, compared with group I, and 1,3 times as much as enterobacteria. Comparing the frequency of association of microorganisms between groups 1 and 2, a statistically significant difference was found when identifying associations of *Mobiluncus* spp. + *Corynebacterium* spp. and *Gardnerellavaginalis / Prevotellabivia / Porphyromonas* spp. – in moderate CE they were revealed 1,7 times (p < 0,05) more seldom.

Key words: chronic endometritis; women of reproductive age; endometrium; microbiota; microorganisms.

Высокая частота хронического эндометрита (ХЭ), особенно у женщин репродуктивного возраста, не снижает интереса к проблеме данной патологии. Распространенность ХЭ, по различным данным, колеблется в широком диапазоне – от 3 до 98% [1-4,9,10,11].

В настоящее время проводятся многочисленные исследования по проблеме ХЭ, в фокусе внимания исследователей – вопросы этиологии, патогенеза, целесообразности антибактериальной терапии, критериев оценки эффективности лечения. В генезе ХЭ не исключают особой роли микробных ассоциаций, особенно аэробно-анаэробных. Полагают, что микробные ассоциации в сравнении с монокультурами более агрессивны [6]. Выявлено, что в эндометрии персистируют свыше 20 видов микроорганизмов условно-патогенной группы: 129 штаммов, в том числе облигатные анаэробы – 61,4% (бактероиды, эубактерии, пептострептококки и др.), микроаэрофилы – 31,8% (преобладали генитальные микоплазмы и дифтероиды), факультативные анаэробы – 6,8% (стрептококки группы В и D, эпидермальный стафилококк) [7]. При воспалении эндометрия, как правило, отмечается и изменение состава микробиома цервикального канала [9,13,16]. Однако ряд авторов считает, что микробный фактор в генезе ХЭ играет не столь значительную роль, как ему отводят. Странники этого мнения основываются на низкой частоте эндометриальной контаминации, которая составляет 52,7% при комплексном микробиологическом исследовании [5]. В тоже время результаты современных исследований свидетельствуют об участии представителей ваги-

нальной и цервикальной флоры в инфицировании эндометрия [9]. Вместе с тем, полагают, что сам факт внутриматочного инфицирования *Neisseria gonorrhoeae* или *Chlamydia trachomatis* при гистологически доказанном ХЭ не связан с хронической тазовой болью [14]. При оценке конкордантности внутриматочных, эндоцервикальных и влагалищных культур получены неоднозначные результаты, в том числе, по типу возбудителя [14].

Следовательно, можно предположить влияние микробиома цервикального канала на развитие инфекционно-воспалительного процесса в полости матки у небеременных пациенток. Вместе с тем, следует отметить, что в современных условиях, при воспалительных заболеваниях органов малого таза выделение возбудителя все еще сложно.

Целью исследования явилось определение микробиологических особенностей хронического эндометрита у пациенток репродуктивного возраста.

Материалы и методы

Обследовано 76 женщин с гистологически подтвержденным ХЭ. При включении пациенток в исследование за основу были взяты следующие критерии: репродуктивный возраст (18-45 лет); наличие гистологически верифицированного активного ХЭ; идентификация инфекционного патогена, или ассоциации микроорганизмов-возбудителей из очага поражения (эндометрий); отсутствие на момент исследования венерических заболеваний. Критериями исключения из

исследования были: применение системно или местно гормональных, антибактериальных, иммуномодулирующих препаратов, послеродовой и послеабортный периоды.

У всех включенных в исследование было получено информированное согласие в письменном виде, протокол был одобрен локальным этическим комитетом.

Группу контроля составили 20 гинекологически здоровых женщин, которые обратились по поводу планирования беременности.

В зависимости от степени активности воспалительного процесса в эндометрии и результатов морфологического исследования пациентки были разделены на 2 группы: 1 группу составили 36 (47,4%) пациенток с низкой степенью активности, 2 группу – 40 (52,6%) пациенток с умеренной степенью активности ХЭ. Возраст женщин колебался от 19 лет до 40 лет, что в среднем составило $27,8 \pm 1,07$ лет. Группы по возрасту не различались и наиболее частым был возрастной интервал 22-30 лет.

Пациентки были обследованы по общепринятой схеме, которая включает паспортные данные и данные анамнеза жизни и заболевания, жалобы, общее клиническое и гинекологическое исследование.

Содержимое полости матки получали двухпросветным катетером, исключая контаминацию образцов микрофлорой влагалища и цервикального канала. Для определения видов и количества микробиоты эндометрия применяли полимеразную цепную реакцию (ПЦР) в реальном времени, для чего использовали набор реагентов «Фемофлор-16» (ООО «НПО ДНК-Технология», Москва). ДНК выделяли из 100 мкл посредством набора реагентов «Проба-ГС» (ООО «НПО ДНК-Технология», Москва), согласно приложенной инструкции.

Числовые данные были проверены на нормальность с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные признаки были подвергнуты статистической обработке путем подсчета средней арифметической (M) и её ошибки (SE). Статистическая значимость полученных различий между величинами определяли при помощи вычисления t-критерия Стьюдента. В качестве минимально допустимого использовали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Среди обследованных пациенток чаще встречались служащие (44,7%) и домохозяйки (42,1%). Из экстрагенитальных заболеваний следует отметить частую заболеваемость ОРВИ (39,5%), а также инфекции мочевыводящих путей (34,2%). Согласно данным анамнеза, самопроизвольные выкидыши, аборт и внематочную беременность отмечали соответственно 23,7%, 40,8% и 6,6% женщин. На потерю беременности указали 43,4% пациенток. Из гинекологических заболеваний пациентками были отмечены эктопия (28,9%), хронический цервицит (26,3%). В 39,5% случаев в анамнезе были указаны воспалительные заболевания матки и придатков, в том числе осложнение постабортного или послеродового периодов.

Длительность ХЭ в среднем составила $3,6 \pm 0,8$ лет. Основными жалобами, предъявляемыми больными, были боли внизу живота (43,4%), болезненные менструации (57,9%), патологические выделения из половых путей (24,4%), болезненный половой акт (25,0%), нере-

гулярный менструальный цикл (36,8%), циклические и ациклические кровотечения (25,0%), бесплодие (22,4%).

При проведении микробиологического анализа в эндометрии обследованных групп пациенток выявлялась различная частота микроорганизмов (рис. 1).

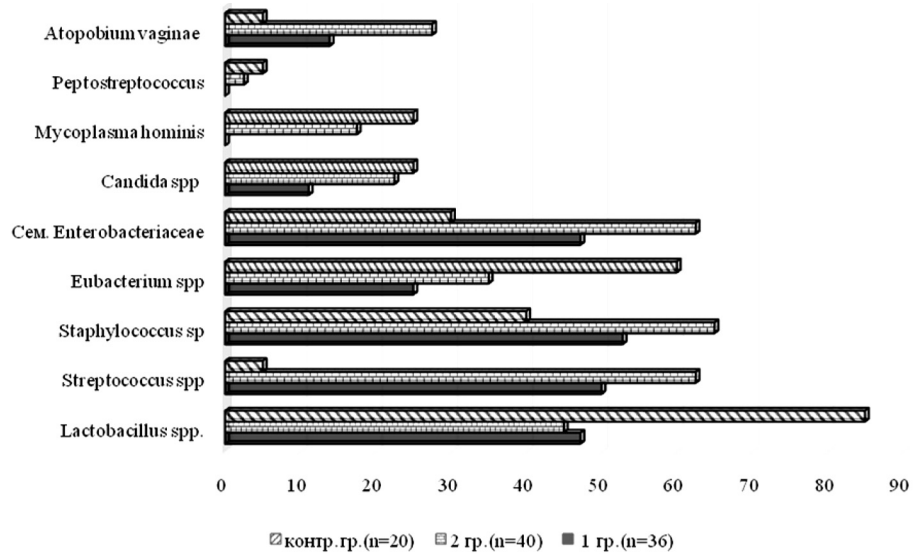


Рис. 1. Частота выявления микроорганизмов в группах обследования (%).

Как видно у пациенток с низкой степенью активности ХЭ (1 группа) преобладали *Staphylococcus spp* (52,8%), *Streptococcus spp* (50,0%) и сем. *Enterobacteriaceae* (47,2%). У женщин с умеренной степенью активности (2 группа) также чаще встречались эти 3 вида микроорганизмов. Так, в этой группе определенные *Staphylococcus spp* составили 65,9%, *Streptococcus spp* и сем. *Enterobacteriaceae* составили 62,5% соответственно. У обследованных женщин без ХЭ доминировали *Lactobacillus spp* – 85,0% и *Eubacterium spp* – 60,0%. *Staphylococcus spp* идентифицированы в 40,0% случаев.

Сравнительный анализ показал, что частота *Staphylococcus spp* у пациентов в сравнении с контрольной группой была выше в 2,0 раза ($p < 0,05$) и в 1,5 раза ($p < 0,05$) соответственно. Существенная разница у пациенток с ХЭ с контрольной группой наблюдалась в отношении частоты встречаемости другого аэроба – *Streptococcus spp*. Так, у женщин 1 группы его частота превышала контрольную в 10,0 раз ($p < 0,001$), у пациенток 2 группы – в 10,5 раза ($p < 0,001$). Также часто встречаемым видом явились бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, в состав которого входят представители нормальной микрофлоры, а также значительное количество патогенных микробов. В процессе исследования семейство этих микробов было идентифицировано в 1, 2 и контрольной группах в 47,2, 62,5 и 30,0% случаев соответственно, т.е. в сравнении с контрольной группой у пациенток 1 группы их встречалось 1,6 раза ($p < 0,05$), у пациенток 2 группы – в 2,1 раза ($p < 0,05$) чаще.

При исследовании биоценоза эндометрия были выявлены ассоциации микроорганизмов (рис. 2).

У пациенток без ХЭ (контрольная группа) часто встречалась ассоциация *Ureaplasma (urealytikum+parvum)* (40,0%) и *Lachnobacterium spp.+Clostridium spp.* (25,0%), у женщин с низкой активностью ХЭ (1 группа) также часто, в 22,2% случаев, выделялись ассоциации *Ureaplasma (urealytikum+parvum)* и *Lachnobacterium spp.+Clostridium spp.* соответственно. У обследованных женщин с умеренной активностью ХЭ (2 группа) ассоциация *Ureaplasma (urealytikum+parvum)* встречалась в 22,5% случаев, а ассоциация *Lachnobacterium spp.+Clostridium spp.* – в 15,0% случаев. Как видно, ассоциация микроорганизмов *Ureaplasma (urealytikum+parvum)* при ХЭ встречалась реже, чем в контрольной группе. У пациенток с низкой и умеренной активностью ХЭ частота этой

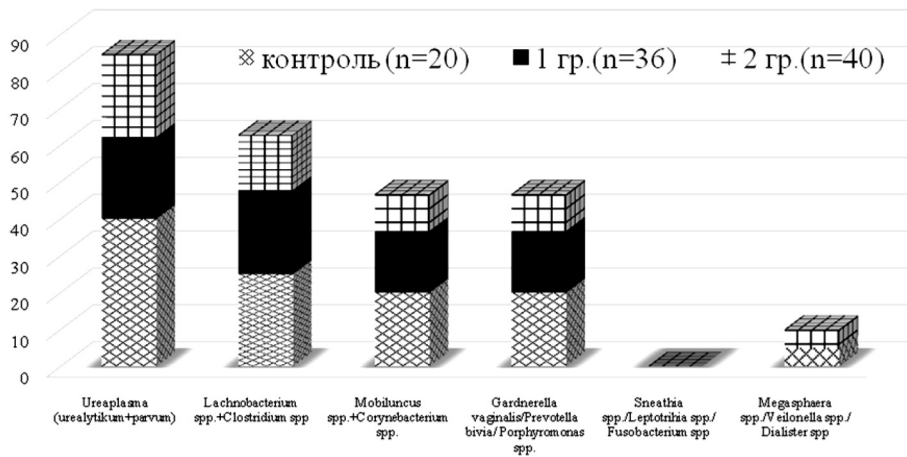


Рис. 2. Частота выявления ассоциаций микроорганизмов в группах обследования.

ассоциации была ниже контрольной в 1,8 раза ($p < 0,05$), соответственно. Частота идентификации ассоциации *Lachnobacterium* spp. + *Clostridium* spp. в 1 и 2 группах в сравнении с показателем группы контроля была снижена соответственно в 1,1 и 1,7 раза ($p < 0,05$). Также статистически значимая разница наблюдалась между контрольной группой и группой женщин с умеренной активностью ХЭ в отношении частоты выделенных ассоциаций *Mobiluncus* spp. + *Corynebacterium* spp. и *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/ Porphyromonas* spp. У пациенток 2 группы частота была снижена соответственно в 2,0 раза ($p < 0,05$).

По сравнению с низкой активностью ХЭ при умеренном ХЭ микробиота эндометрия характеризовалась увеличением частоты выявления стрептококков и стафилококков по сравнению с I группой в 1,2 раза соответственно, а также энтеробактерий в 1,3 раза. При сопоставлении частоты ассоциаций микроорганизмов между 1 и 2 группой статистически значимая разница выявлялась при идентификации ассоциаций *Mobiluncus* spp. + *Corynebacterium* spp. и *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/ Porphyromonas* spp. – при умеренном ХЭ они встречались в 1,7 раза ($p < 0,05$) реже.

Полученными результатами еще раз подтвердили тот факт, что полость матки не является стерильной средой, что совпадает с данными литературы [14,15]. В микробиоте эндометрия без ХЭ преобладали представители нормоцитоза – *Lactobacillus* spp. (85,0%), а также *Eubacterium* spp. (60,0%). *Eubacterium* spp. – грамположительные бактерии семейства *Eubacteriaceae* порядка *Clostridiales*. Род *Eubacterium* отличается исключительной гетерогенностью и включает целый ряд видов с различающимися фенотипами. В литературе имеются сообщения, что эти бактерии выявляются во влагалище у здоровых и у женщин с бактериальным вагинозом [5,16].

Однако, роль этих микроорганизмов при колонизации эндометрия, еще не уточнена.

Таким образом, у пациенток без морфологических признаков хронического эндометрита в эндометрии наблюдалось преобладание лактобацилл, эубактерий, а у пациенток с ХЭ микробиота эндометрия отличалась снижением частоты выявления лактобацилл и повышением частоты детекции стафилококков, энтеробактерий и стрептококков.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 18.06.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочков В.В., Плеханов А.Н., Цыденова Ц.Б. Хронический неспецифический эндометрит: эпидемиология, этиология, патогенез, факторы риска, диагностика // Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. 2015. №2. С.30-38.
2. Куперт М.А., Кравчук Л.А., Солодун П.В., Куперт А.Ф. Микробиота матки при послеродовом эндометрите и влагалища при вагинитах у беременных женщин // Acta Biomedica Scientifica. 2004. №2-1. С.169-172.
3. Куперт М.А., Куперт А.Ф. О патогенезе эндометритов после родов // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2004. Т. 48. №7. С.35-36.
4. Лунева И.С. Хронический эндометрит и привычное невынашивание беременности // Материалы XI Всероссийского научного форума «Мать и дитя». М., 2010. С.128.
5. Лызикова Ю.А., Рублевская Е.И. Хронический эндометрит у пациенток репродуктивного возраста: клинико-микробиологические особенности // Охрана материнства и детства. 2017. №2. С.5-7.
6. Макаров О.В., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. и др. Невынашивание беременности, инфекции, врожденный иммунитет. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С.176.
7. Мальцева Л.И., Смолина Г.Р., Шарипова Р.И. и др. Хронический эндометрит в практике акушера-гинеколога // Росийский вестник акушера-гинеколога. 2015. №5. С.102-105. DOI: 10.17116/rosakush2015154102-105.
8. Муравьева В.В., Припутневич Т.В., Якушевская О.В. и др. Роль условно-патогенных микроорганизмов в этиологии хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2015. Т. 17. №4. С.318-327.
9. Радзинский В.Е., Петров Ю.А., Калинина Е.А. и др. Патогенетические особенности макротипов хронического эндометрита // Казанский медицинский журнал. 2017. Т. 98. №1. С.27-34. DOI:10.17750/KMJ2017-27.
10. Яковенко Л.А. Этиологические аспекты хронического эндометрита (обзор литературы) // International Journal of Applied and Fundamental Research. 2016. №4. С.574-577.
11. Casari E., Ferrario A., Morengi E., et al. Gardnerella, Trichomonas vaginalis, Candida, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis and Ureaplasma alyticum in the genital discharge of symptomatic fertile and asymptomatic infertile women // New Microbiol. 2010. Vol. 33. №1. P.69-76.
12. Chen C., Song X., Wei W., et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases // Nat Commun. 2017. Vol. 8. №1. P.875. DOI: 10.1038/s41467-017-00901-0.
13. Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R., et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment // Reprod Sci. 2014. Vol. 21. №5. P.640-647.
14. Haggerty C.L. Evidence for a role of Mycoplasma genitalium in pelvic inflammatory disease // Curr Opin Infect Dis. 2008. Vol. 21. №1. P.65-69.
15. Khan K.N., Fujishita A., Masumoto H., et al. Molecular detection of intrauterine microbial colonization in women with endometriosis // Europ J Obstet Gynecol Reprod Bio. 2016. Vol. 199. P.69-75.

16. Mitchell C.M., Haick A., Nkwopara E., et al. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant

women // Am J Obstet Gynecol. 2015. Vol. 212. P.611.

REFERENCES

1. Bochkov V., Plekhanov V., Tsydenova T.S. Chronic nonspecific endometritis: epidemiology, etiology, pathogenesis, risk factors, diagnosis. // Bulletin of Buryat state University. Medicina i farmacija. 2015. №2. P.30-38. (in Russian)

2. Kupert M.A., Kravchuk L.A., Solodun P.V., Kupert A.F. Microflora of uterus in endometritis after delivery and of vaginae in the vaginitis in pregnant women // Acta Biomedica Scientifica. 2004. №2-1. P.169-172. (in Russian)

3. Kupert M.A., Kupert A.F. The new data on pathogenesis of endometritis after delivery // Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk). 2004. Vol. 48. №7. P.35-36. (in Russian)

4. Luneva I.S. Chronic endometritis and habitual miscarriage // Materialy XI Vserossijskogo nauchnogo foruma «Mat' i detja». Moscow, 2010. P.128. (in Russian)

5. Lysikov J.A., Rublevsky I.E. Chronic endometritis in women of reproductive age: clinical and microbiological features // Oхранamaterinstva i detstva. 2017. №2. P.5-7. (in Russian)

6. Makarov O.V., Kovalchuk L.V., Gankovskaya L.V., et al. Miscarriage, infection, innate immunity. Moscow: GEOTAR-Media, 2007. P.176. (in Russian)

7. Maltseva L.I., Smolina G.R., Sharipova R.I., et al. Chronic endometritis in the practice of obstetrician-gynecologist // Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. 2015. №5. P.102-105. DOI: 10.17116/rosakush2015154102-105 (in Russian)

8. Muravyova V.V., Pripitnevich T.V., Yakushevskaya O.V., et al. The role of opportunistic microorganisms in the etiology of reproductive-Age women // Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya. 2015. Vol. 17. №4. P.318-327. (in Russian)

9. Radzinsky V.E., Petrov A.Yu., Kalinina E.A., et al. Pathogenic characteristics of selected types of chronic endometritis // Kazanskij medicinskij zhurnal. 2017. Vol. 98. №1. P.27-34. DOI: 10.17750/KMJ2017-27. (in Russian)

10. Yakovenko L.A. Etiological aspects of chronic endometritis (literature review) // International Journal of Applied and Fundamental Research. 2016. №4. P.574-577. (in Russian)

11. Casari E., Ferrario A., Morengi E., et al. Gardnerella, Trichomonas vaginalis, Candida, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis and Ureaplasma alyticum in the genital discharge of symptomatic fertile and asymptomatic infertile women // New Microbiol. 2010. Vol. 33. №1. P.69-76.

12. Chen C., Song X., Wei W., et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases // Nat Commun. 2017. Vol. 8. №1. P.875. DOI: 10.1038/s41467-017-00901-0.

13. Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R., et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment // Reprod Sci. 2014. Vol. 21. №5. P.640-647.

14. Haggerty C.L. Evidence for a role of Mycoplasma genitalium in pelvic inflammatory disease // Curr Opin Infect Dis. 2008. Vol. 21. №1. P.65-69.

15. Khan K.N., Fujishita A., Masumoto H., et al. Molecular detection of intrauterine microbial colonization in women with endometriosis // Europ J Obstet Gynecol Reprod Bio. 2016. Vol. 199. P.69-75.

16. Mitchell C.M., Haick A., Nkwopara E., et al. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women // Am J Obstet Gynecol. 2015. Vol. 212. P.611.

Информация об авторе:

Акпербекова Самира Алекперкызы – канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии АзГИУВ им. А.Алиева

Information About the Author:

Akperbekov Samira AlakperKyzy – MD, PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology AzIUV them. A. Aliyev

© БОГОРОДСКАЯ С.Л., КУРИЛЬСКАЯ Т.Е., РУНОВИЧ А.А. – 2018
УДК 616-092.18:616.127-002:616-092.9

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА В СЕРДЕЧНОЙ ТКАНИ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АДРЕНАЛИНОВОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ И КЛЕТЧНОЙ ТЕРАПИИ

Богородская С.Л., Курильская Т.Е., Рунович А.А.
(Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск, Россия)

Резюме. В статье представлены данные о влиянии трансплантации ксеногенных сердечных клеток на динамику показателей липидного обмена в сердечной ткани крыс в условиях экспериментального адреналинового стресса (продолжительностью в 1 сутки). При трансплантации происходило более активное по сравнению с контролем снижение в сердечной ткани холестерина, что, видимо, было связано с расщеплением липопротеидов до триглицеридов и далее до свободных жирных кислот. Активное снижение холестерина и низкомолекулярных белков, очевидно, происходило также за счет их использования для синтеза регуляторных соединений и адаптивных белков, и возможно, за счет затрат на восстановление клеточных структур. Трансплантация способствовала сохранению активного поступления энергетических субстратов в сердечную ткань, их аэробному и анаэробному синтезу в самой ткани, что создавало более благоприятные условия для метаболических процессов.

Ключевые слова: ксеногенные сердечные клетки; адреналиновое повреждение; липидный обмен; энергетический обмен.

DYNAMICS OF LIPID METABOLISM INDICATORS IN CARDIAC TISSUE UNDER EXPERIMENTAL ADRENALINE DAMAGE AND CELL THERAPY CONDITIONS

Bogorodskaya S.L., Kurilskaya T.E., Runovich A.A.
(Irkutsk Scientific Centre for Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia)

Summary. The article presents data on the effect of xenogenic heart cell transplantation on the dynamics of lipid metabolism in rat cardiac tissue under conditions of experimental adrenaline stress (lasting for twenty-four hours). During transplantation, a cholesterol decrease in cardiac tissue was more active than control, which was apparently due to the breakdown of lipoproteins into triglycerides and further into free fatty acids. Active reduction of cholesterol and low

molecular weight proteins, obviously, occurred due to their use for the synthesis of regulatory compounds and adaptive proteins, and possibly due to the cost of restoring cellular structures. Transplantation also contributed to the active entry of energy substrates into cardiac tissue, their aerobic and anaerobic synthesis in the tissue itself, which created more favorable conditions for metabolic processes.

Key words: xenogenic heart cells; adrenaline damage; lipid metabolism; energy metabolism.

Установлено, что трансплантация молодых клеток, органоспецифических или не специфических, способна приводить к ограничению развития патологических процессов в различных органах и системах, и восстановлению их структуры и функций [4,7,8,9,10]. Однако механизмы действия трансплантируемых клеток остаются не выясненными. Нами ранее было показано, что применение неонатальных ксеногенных сердечных клеток ограничивало повреждение миокарда при экспериментальном адреналиновом стрессе [1,3]. При исследовании механизмов кардиопротекции было установлено, что инъекция неонатальных сердечных клеток способствовала меньшему нарушению энергетических процессов, более быстрому восстановлению активности различных ферментов в сердечной ткани [1,2,3].

Можно предполагать, что препарат клеток оказывает влияние на компоненты липидного обмена, которые также участвуют и в энергетическом обеспечении миокарда, и в различных регуляторных и синтетических процессах.

Цель данной работы: изучить влияние трансплантации неонатальных ксеногенных сердечных клеток на динамику показателей липидного обмена в ткани сердца в ранний период развития экспериментального адреналинового повреждения.

Материалы и методы

Эксперимент проводили на беспородных крысах-самцах массой 200-250 г. Здоровые крысы (n=8) – параметры, определенные в данной группе принимали за исходные. Адреналиновый стресс моделировали с помощью однократного подкожного введения 0,1%-ного раствора адреналина в дозе 0,2 мг/100 г массы. Крысам контрольной группы (n=56) сразу после адреналина инъектировали 0,5 мл физиологического раствора. Крысам опытной группы (n=61) также сразу после адреналина подкожно вводили изолированные сердечные клетки новорожденного кролика. Доза – 500 тыс. клеток/0,5 мл физиологического раствора.

Экспериментальные исследования выполнены в соответствии с декларацией по этическому кодексу медико-биологических исследований, Хельсинки, 1964 г. Протокол был одобрен локальным этическим комитетом Иркутского научного центра хирургии и травматологии.

Сердца крыс забирали через 1, 4, 8, 12, 16, 24 часа от начала эксперимента, сразу помещали в жидкий азот. Экстракцию гомогенизированной сердечной ткани проводили в фосфатном буфере, pH 7,5. В экстрактах определяли уровень холестерина, триглицеридов, лактата спектрофотометрическими методами с использованием стандартных наборов реактивов фирмы «Analyticon», Германия. Свободные жирные кислоты исследовали по методу М.Ю. Прохорова. Содержание белка и низкомолекулярных белков определяли модифицированным

методом Lowry O.Y.

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением программы «Statistica 6.0», с использованием критерия Стьюдента и непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе полученных данных, было отмечено, что по мере развития повреждения сердца в ответ на введение адреналина, происходит значимое и значительное снижение уровня холестерина по сравнению с исходными величинами. Причем, под влиянием трансплантации неонатальных сердечных клеток наблюдается тенденция к более продолжительному и выраженному снижению холестерина (рис. 1а).

Видимо, при данной модели стрессового повреждения сердца холестерин активно используется, надо полагать, для синтеза регуляторных соединений и участвует в процессах ограничения повреждения и восстановления клеточных структур. А также снижение в сердечной ткани холестерина, очевидно, было связано с расщеплением липопротеидов до триглицеридов и далее до свободных жирных кислот, являющихся важными энергетическими субстратами.

При исследовании уровня триглицеридов у опытных крыс с трансплантацией отмечено резкое, значимое повышение их содержания в сердечной ткани к 1 часу эксперимента, также значимо более высокое, чем по-

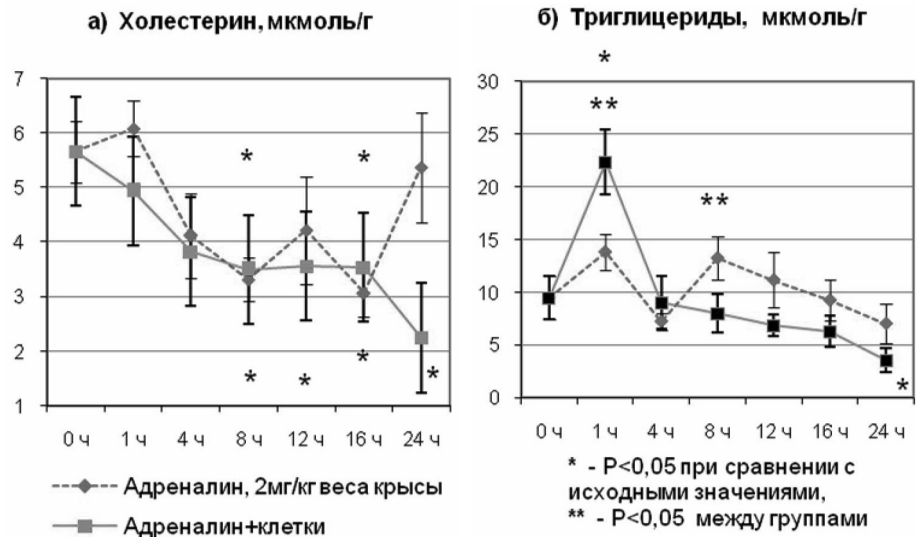


Рис. 1. Динамика концентрации: а) холестерина; б) триглицеридов в сердечной ткани крыс с адреналиновым повреждением сердца и его коррекцией с помощью трансплантации ксеногенных неонатальных сердечных клеток.

вышение данного показателя у контрольных животных (рис. 1б). Повышение уровня триглицеридов, очевидно, связано с одним из адаптивных механизмов – липолизом жировой ткани и дальнейшим расщеплением полученных триглицеридов до свободных жирных кислот, используемых сердечными клетками в качестве энергетического субстрата.

К 1 часу эксперимента, очевидно, и активность липолиза, и количество поступивших триглицеридов в сердечную ткань значимо больше у опытных животных с трансплантацией неонатальных сердечных клеток, чем у контрольных. Однако использование триглицеридов

в сердечной ткани опытных животных происходит эффективнее в следующие сроки – 4-24 часа. О чем говорит снижение уровня триглицеридов в сердечной ткани в данные сроки. Причем, судя по скорости снижения и по более низкому последующему уровню, триглицериды у крыс с трансплантацией в эти сроки исследования используются более эффективно, чем у контрольных животных. При этом содержание триглицеридов в ткани снижается до уровня значимо более низкого, по сравнению с исходной величиной.

У контрольных животных отмечена маятниковобразная динамика триглицеридов в сердечной ткани с повторным повышением к 8 часу, при этом до значимо более высоких значений, чем у опытных животных. Но также с последующей динамикой к понижению.

Таким образом, триглицериды, как источник СЖК, содержались в сердечной ткани опытных животных на раннем, 1-часовом этапе эксперимента в большем количестве, чем у контрольных животных. А в последующие сроки содержание триглицеридов и, видимо, активность липолиза, напротив, были выше у контрольных крыс, но с тенденцией к понижению уровня триглицеридов в обеих группах. То есть, экстренный адаптивный липолиз для выработки триглицеридов и свободных жирных кислот, как дополнительных энергетических продуктов у животных контрольной группы был более продолжительным, а у животных опытной группы с трансплантацией был сдвинут в более раннее время.

Подобное соотношение уровней метаболической активности и метаболитов в сравниваемых группах в раннее время и инверсия этого соотношения в поздних сроках была уже отмечена ранее. В частности, для активности ферментов, участвующих в энергетических процессах – АТФаз и креатинкиназы. При трансплантации также наблюдалась более высокая активность данных ферментов в ранние сроки, а у контрольных животных в то же время – ограничение активности. В более поздние сроки эксперимента, напротив – повышение и превышение активности этих показателей (и соответствующих процессов) у животных контрольной группы по сравнению с опытными животными с трансплантацией [1,2,3]. Очевидно, что ограничение метаболических процессов в сердечной ткани контрольных животных в ранний срок эксперимента приводило к последующей компенсаторной активации данных процессов в более поздние сроки.

Невостребованность и значительное накопление триглицеридов в сердечной ткани в определенные сроки могут быть обусловлены сменой аэробных и анаэробных процессов.

При сравнении динамики триглицеридов и динамики свободных жирных кислот отмечены некоторые сходные особенности. У опытных животных с трансплантацией, также как к 1 часу отмечалось значительное накопление триглицеридов, так к 16 часам – существенное накопление свободных жирных кислот. У контрольных животных к 1 и 8 часам – повышение триглицеридов, к 8-12 часам – свободных жирных кислот (рис. 2а). Видимо, пики свидетельствуют не только о наличии необходимых для метаболизма субстратов, но и о неэффективном или неполном их использовании.

Возможно, неполнота утилизации опять-таки связана с усилением анаэробных процессов и активацией

гликолиза. Соответственно, с увеличением роли глюкозы, как энергетического субстрата. Либо недостаточность использования субстрата и его накопление могут быть связаны с формированием настолько выраженных анаэробных условий, что последние тормозят необходимые метаболические реакции. Очередность смены аэробных и анаэробных условий и процессов, их выраженность, очевидно, у животных контрольной и опытной групп не совпадают.

С динамикой триглицеридов и свободных жирных кислот в сердечной ткани животных с трансплантацией согласуется динамика содержания лактата, резко отличающаяся от динамики у контрольных животных. В случае трансплантации отмечено формирование двух пиков лактата – к 1 и 16 часам исследования. Повышение лактата к 1 часу совпадает с пиком (накоплением) триглицеридов, к 16 часу – с пиком (накоплением) свободных жирных кислот. Что свидетельствует о том, что к аэробному использованию и синтезу энергетических субстратов, подключается и анаэробный синтез, и использование его продуктов (рис. 2б).

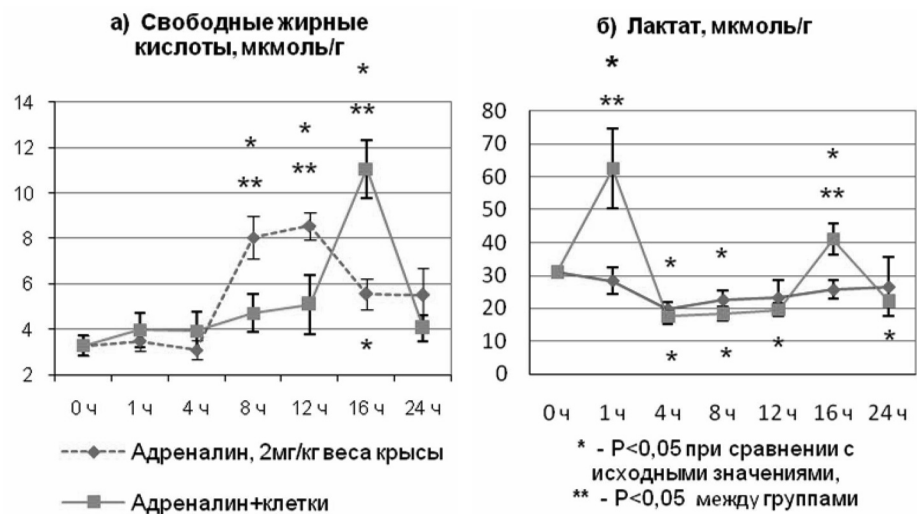


Рис. 2. Динамика содержания: а) свободных жирных кислот; б) общего белка в сердечной ткани крыс с адреналиновым повреждением сердца и его коррекцией с помощью трансплантации ксенонатальных неонатальных сердечных клеток.

В контрольной группе в условиях адреналинового стресса, приводящего к столь значительным метаболическим нарушениям, что последние в свою очередь приводят к нарушению структуры, динамика лактата, исследуемая в сроки эксперимента, не указывает на активацию его синтеза. Что может быть связано с известным эффектом торможения метаболических процессов – «оглушением». В то время как при трансплантации неонатальных сердечных клеток метаболические процессы остаются более активными и эффективными.

При исследовании содержания общего белка отмечено значимое (по сравнению с исходными значениями) повышение уровня белка к 1 часу в сердечной ткани опытных крыс с трансплантацией неонатальных сердечных клеток. Затем следует динамика понижения уровня белка с возвращением к исходной величине к 12 часам, и дальнейшим снижением к 16 и 24 часам. В контрольной группе с введением только адреналина отмечена тенденция к понижению белка уже к 1 часу эксперимента, затем маятниковобразная динамика с повышениями до исходного уровня и понижениями, минимумы отмечены к 4 и 24 часам (рис. 3б).

То есть, можно полагать, что у животных с трансплантацией к 1 часу эксперимента есть резервы для сохранения (или меньшего ограничения) синтетической функции – в данном случае, синтеза белков. Это соответствует отмеченной ранее [1,2,3] более высокой метаболической активности миокарда, так как один из основных механизмов повышения активности связан с

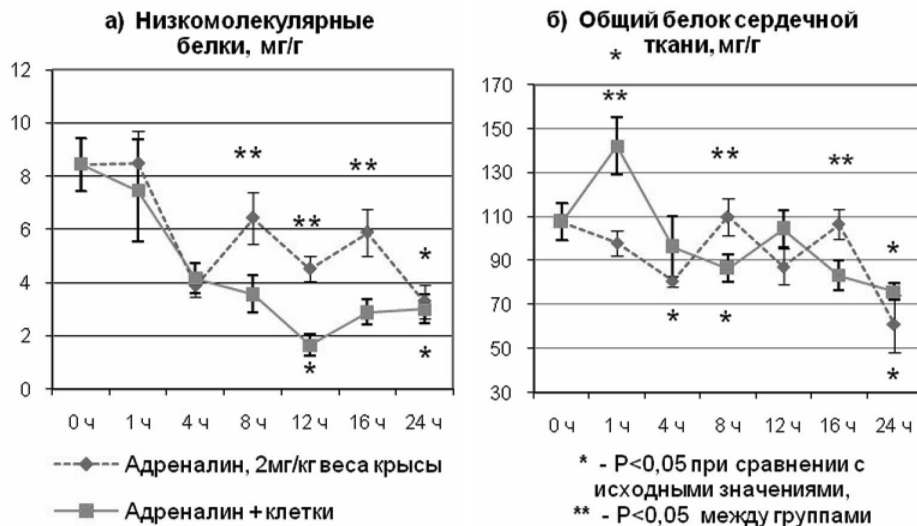


Рис. 3. Динамика уровня: а) низкомолекулярных белков и б) общего белка в сердечной ткани крыс с адреналиновым повреждением сердца и его коррекцией с помощью трансплантации ксеногенных неонатальных сердечных клеток.

синтезом новых белков. И это соответствует полученным данным о более раннем синтезе адаптивных белков в случае трансплантации [5,6].

При изучении динамики низкомолекулярных белков при моделировании адреналинового повреждения отмечено аналогично снижению содержания холестерина значимое снижение уровня НМБ в сердечной ткани в течение всего исследуемого экспериментального периода. Причем понижение уровня НМБ более раннее, выраженное и продолжительное в опытной группе с трансплантацией. К 8, 12, 16 часам отмечено значимое отличие более низкого уровня НМБ в опытной группе и более высокого, но не восстановившегося до исходных значений, в контрольной группе (рис. 3а).

Можно предположить, что в опытной группе более активны и сохранны регуляторные процессы за счет пептидов и низкомолекулярные белки используются для их синтеза, что приводит к снижению уровня содержания НМБ в сердечной ткани. Причем есть тенденция к более раннему и более активному снижению (использованию) НМБ у животных опытной группы, о чем свидетельствует более низкий уровень к 8, 12, 16 часам эксперимента.

Таким образом, при моделировании адреналинового повреждения наблюдается постепенное понижение уровня холестерина в сердечной ткани. Очевидно, понижение холестерина было связано с расщеплением липопротеидов до триглицеридов и далее до свободных жирных кислот, являющихся важными энергетическими субстратами. Причем, отмечена тенденция к значимо более активному использованию холестерина в сердечной ткани животных с трансплантацией неонатальных сердечных клеток.

В условиях адреналинового стресса наблюдается также постепенное понижение уровня низкомолекулярных белков в сердечной ткани. НМБ и холестерин в условиях значительной активации и последующего торможения метаболических процессов, очевидно, активно используются для синтеза регуляторных соединений, синтеза белков адаптации, используются при ограничении по-

вреждения и при восстановлении различных клеточных структур. Расход низкомолекулярных белков, был также более значимо выраженным в группе с трансплантацией сердечных клеток.

Маятникообразная динамика триглицеридов, свободных жирных кислот, лактата, пики в динамике, соответствующие активной выработке и накоплению данных продуктов в сердечной, связаны со сменами и усилением аэробных и анаэробных условий и метаболических процессов, особенностями использования соответствующих им энергетических субстратов. Причем в данных условиях адреналинового стресса, и аэробные процессы, о которых свидетельствуют триглицериды и свободные жирные кислоты, и анаэробные процессы, о которых говорит лактат, в группе с трансплантацией оказываются более активными, что, вероятно, свидетельствует об их большей сохранности в данные сроки исследования и о более эффективном их взаимодополнении.

Судя по динамике содержания белка в сердечной ткани в ранний срок эксперимента (1 ч) синтетическая функция значимо в большей степени сохранена и активна в сердечной ткани животных с трансплантацией ксеногенных сердечных клеток. Что позволяет в условиях моделируемого стресса и повреждения обеспечить синтез необходимых адаптивных белков. Последующая динамика содержания белка в ткани сердца развивается маятникообразно с тенденцией к уменьшению уровня белка в течение исследуемого экспериментального периода.

Увеличение активности метаболических процессов в сердечной ткани опытных животных с трансплантацией отмечено в более ранние сроки экспериментального исследования (за исключением пика СЖК к 16 часам эксперимента), у контрольных животных – в более поздние сроки. Это, видимо, свидетельствует о том, что трансплантация способствовала сохранению ресурсов для поддержки необходимой активности метаболических процессов в ранний период эксперимента и более раннему их восстановлению в последующие сроки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования, и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 12.06.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богородская С.Л., Клинова С.Н., Голубев С.С. и др. АТФазная активность и уровень ионов в сердечной ткани при экспериментальном адреналиновом повреждении и проведении клеточной трансплантации // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2010. Т. 97. №6. С.158-160.
2. Богородская С.Л., Клинова С.Н., Гутник И.Н. и др.

Оценка энергетических показателей миокарда при моделировании адреналинового повреждения в условиях клеточной трансплантации // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2009. №3. С.154-156.

3. Богородская С.Л., Клинова С.Н., Микашова М.Б. и др. Трансплантация ксеногенных кардиомиоцитов при экс-

периментальном адреналиновом повреждении миокарда: Ферментативная активность и морфологические параметры // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2008. №3. С.132-135.

4. Искра А.И., Лепехова С.А. Перспектива использования биотехнологий для коррекции печеночной недостаточности (Обзор литературы) // Acta Biomedica Scientifica. 2014. Т. 95. №1. С.112-119.

5. Рунович А.А., Пивоваров Ю.И., Курильская Т.Е. и др. Атеросклероз и клеточная терапия / Под ред. А.А. Руновича, Ю.И. Пивоварова, Т.Е. Курильской. Иркутск, 2005. 304 с.

6. Рунович А.А., Бадюев Б.К., Богородская С.Л. и др. Влияние ксеногенных неонатальных кардиомиоцитов на индукцию белков теплового шока при катехоламинолом повреждении миокарда в эксперименте // Современные наукоемкие технологии. 2004. №3. С.150-151.

7. Chen K.-H., Cheng Ch.-H., Wallace Ch.G., et al. Intravenous

administration of xenogenic adipose-derived mesenchymal stem cells (ADMSC) and ADMSC-derived exosomes markedly reduced brain infarct volume and preserved neurological function in rat after acute ischemic stroke // Oncotarget. 2016. Vol. 7. №46. P.74537-74556.

8. Golpanian S., Wolf A., Hatzistergos K.E., Hare J.M. Rebuilding the damaged heart: mesenchymal stem cells, cell-based therapy, and engineered heart tissue // Physiol. Rev. 2016. Vol. 96. №3. P.1127-1168.

9. Wang Z., Dong N., Niu Y., et al. Transplantation of human villous trophoblasts preserves cardiac function in mice with acute myocardial infarction // J. Cell. Mol. Med. 2017. Vol. 21. №10. P.2432-2440.

10. Zhu H.-T., Yu L., Lyu Y., Wang B. Optimal pig donor selection in islet xenotransplantation: current status and future perspectives // J. Zhejiang. Univ. Sci. B. 2014. Vol. 15. №8. P.681-691.

REFERENCES

1. Bogorodskaya S.L., Klinova S.N., Golubev S.S., et al. ATPase activity and levels of ions in cardiac tissue in experimental adrenalin injury and cell transplantation // Sibirskij medicinskij zurnal (Irkutsk). 2010. Vol. 97. №6. P.158-160. (in Russian)

2. Bogorodskaya S.L., Klinova S.N., Gutnik I.N., et al. Evaluation of myocardial energy indices in the simulation of adrenaline damage in cell transplantation // Kletochnye tekhnologii v biologii i meditsine. 2009. №3. P.154-156. (in Russian)

3. Bogorodskaya S.L., Klinova S.N., Mikashova M.B., et al. Transplantation of xenogenic cardiomyocytes with experimental adrenaline myocardial damage: Enzymatic activity and morphological parameters // Kletochnye tekhnologii v biologii i meditsine. 2008. №3. P.132-135. (in Russian)

4. Iskra A.I., Lepkhova S.A. The prospect of using biotechnology for the correction of liver failure (literature review) // Acta Biomedica Scientifica. 2014. Vol. 95. №1. P.112-119. (in Russian)

5. Runovich A.A., Pivovarov Yu.I., Kurilskaya T.E., et al. Atherosclerosis and cell therapy / Edited by A.A. Runovich, Yu.I. Pivovarov, T.E. Kurilskaya. Irkutsk, 2005. 304 p. (in Russian)

6. Runovich A.A., Baduev B.K., Bogorodskaya S.L., et al.

Influence of xenogenic neonatal cardiomyocytes on the induction of heat shock proteins in catecholamine myocardial damage in the experiment // Sovremennye naukoemkie tekhnologii. 2004. №3. P.150-151. (in Russian)

7. Chen K.-H., Cheng Ch.-H., Wallace Ch.G., et al. Intravenous administration of xenogenic adipose-derived mesenchymal stem cells (ADMSC) and ADMSC-derived exosomes markedly reduced brain infarct volume and preserved neurological function in rat after acute ischemic stroke // Oncotarget. 2016. Vol. 7. №46. P.74537-74556.

8. Golpanian S., Wolf A., Hatzistergos K.E., Hare J.M. Rebuilding the damaged heart: mesenchymal stem cells, cell-based therapy, and engineered heart tissue // Physiol. Rev. 2016. Vol. 96. №3. P.1127-1168.

9. Wang Z., Dong N., Niu Y., et al. Transplantation of human villous trophoblasts preserves cardiac function in mice with acute myocardial infarction // J. Cell. Mol. Med. 2017. Vol. 21. №10. P.2432-2440.

10. Zhu H.-T., Yu L., Lyu Y., Wang B. Optimal pig donor selection in islet xenotransplantation: current status and future perspectives // J. Zhejiang. Univ. Sci. B. 2014. Vol. 15. №8. P.681-691.

Информация об авторах:

Богородская Светлана Леонидовна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, e-mail: sbogorodskaya@mail.ru) <https://orcid.org/0000-0002-2471-4230>; Курильская Татьяна Ефимовна – д.м.н.; Рунович Алексей Анатольевич – д.м.н.

Information About the Authors:

Bogorodskaya S.L. – Ph.D. (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre for Surgery and Traumatology (664003, Russia, Irkutsk, Bortsov Revolyutsii, 1, tel. 89834670093, e-mail: sbogorodskaya@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2471-4230>; Kurilskaya T.E. – MD, PhD, DSc (Medicine); Runovich A.A. – MD, PhD, DSc (Medicine).

ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© РОЙ Т.А., ИЛЬИЧЕВА Е.А. – 2018
УДК 314.144(5-02):303.448

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ Г. ИРКУТСКА В СРАВНЕНИИ С ДРУГИМИ РЕГИОНАМИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Рой Т.А., Ильичева Е.А.

(Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск, Россия)

Резюме. Исследование качества жизни – чувствительный, высокоинформативный и экономичный метод, широко используемый в социально-экономических, политических и медицинских исследованиях во всем мире. В медицинских научных работах с целью оценки качества жизни чаще всего используют опросник SF-36. Популяционные социолого-экономические работы, выполненные в Иркутской области, затрагивают общие вопросы влияния социально-демографических, экономических и политических факторов на изменение качества жизни населения без учета индивидуальных особенностей человека. Работы по сравнению качества жизни взрослого населения г. Иркутска с другими центрами Российской Федерации с использованием опросника SF-36 отсутствуют. Цель. Оценить показатели качества жизни взрослого населения г. Иркутска в зависимости от возраста и пола по опроснику SF-36 в сравнении с другими административными центрами Российской Федерации. Материалы и методы. Работа выполнена на основании анализа результатов анкетирования 579 жителей г. Иркутска в возрасте от 18 до 85 лет. Использовалась русскоязычная стандартизированная версия опросника SF-36. Исследование выполнено в соответствии с «Этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. № 266. Расчет показателей проводили по 8 шкалам. Полученные результаты сравнивали с показателями качества жизни других регионов Российской Федерации. Сравнительный анализ проводили с использованием метода генерации случайных чисел, заданных по описанию выборки. Статистический анализ проводили в программе «Statistica 10.0» с использованием методов непараметрической статистики. Результаты. Показатели субъективной оценки качества жизни респондентов, проживающих на территории г. Иркутска, демонстрируют более высокий уровень субъективного ощущения психической и физической компонент здоровья в сравнении с другими крупными центрами Российской Федерации.

Ключевые слова: качество жизни; SF-36; популяционные показатели; Иркутск; физическое здоровье; психологическое здоровье.

LIFE QUALITY OF IRKUTSK ADULT POPULATION IN COMPARISON WITH THE OTHER REGIONS OF THE RUSSIAN FEDERATION

Roi T.A., Il'icheva E.A.

(Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia)

Summary. Life quality study is a sensitive, highly informative and economical method that is widely used in medical researches all over the world. In medical research papers, SF-36 questionnaire is mostly used for evaluating life quality. The population socioeconomic studies carried out in the Irkutsk Region affect common aspects of the influence of sociodemographic and economic factors on the changes in population life quality without considering individual human characteristics. There are no publications that compare life quality of Irkutsk adult population with quality of life in the other regional centers of the Russian Federation using SF-36 questionnaire. Aim of the study: to assess the criteria for life quality of Irkutsk adult population in terms of the age and gender by means of the standard questionnaire SF-36 in comparison with the other big regional centers in the Russian Federation. Data and methodology. The studies were carried out on the basis of the results of questionnaire of 579 Irkutsk citizens at the age of 18-85. The Russian version of SF-36 questionnaire was used for the present research. The criteria were estimated according to 8 scales. The received data were compared with life standard criteria in the other regions of the Russian Federation. The comparative study was conducted with the use of the random number generation method where the numbers were set according to the sample. The statistical analysis was processed by "Statistica 10.0" with the use of nonparametrics. The research was conducted according to the "Ethical Conduct for Research Involving Humans" revised in 2000 and "Good clinical practice in the Russian Federation", adopted by the Order № 266 of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation d.d. 19.06.2003. Results. The criteria for the life quality subjective evaluation by the respondents living in Irkutsk demonstrates a higher level of subjective perception of physical and mental components of health in comparison with the other big regional centers in the Russian Federation.

Key words: quality of life; SF-36; population-based indicators; Irkutsk; physical health; mental health.

Исследование качества жизни является общепринятым в международной практике. Это чувствительный, высокоинформативный и экономичный метод, широко используемый в социально-экономических [10,18] медицинских исследованиях [11,15,17,19] и работах по клинической психологии [4]. Работы по оценке составляющих показателей качества жизни в медицине многочисленны, но большинство из них посвящены преимущественно особенностям изменения качества жизни

при определенных заболеваниях [17]. Исследования, изучающие особенности показателей качества жизни населения с использованием опросника SF-36 в различных административных регионах России, представлены Москвой, Рязанью, Саратовом, Тулой, Ярославлем, Санкт-Петербургом [2], Новосибирском [16], Тюменью [14], Оренбургом, Пермью, Краснодарским краем, Костромской областью [17], Волгоградской областью [12], Удмуртской Республикой [7].

Популяционные социолого-экономические работы, выполненные в Иркутской области, затрагивают общие вопросы влияния социально-демографических и экономических факторов на изменение качества жизни населения без учета индивидуальных особенностей человека [18]. По результатам социологического исследования, проведенного в 2014 году, только 48% населения города Иркутска довольны качеством городской среды в своем городе (удобством города для жизни) (центр стратегических исследований Росгосстрах). В зависимости от возрастно-половых характеристик в Иркутске были выполнены исследования в возрасте от 18 до 22 лет [8,9] и старше 75 лет [1,3,6].

Работы по сравнению качества жизни взрослого населения Восточной Сибири с другими регионами РФ с использованием опросника SF-36 отсутствуют. Это и послужило побудительным мотивом для проведения настоящего исследования.

Цель исследования: Провести оценку показателей качества жизни с использованием опросника SF-36 взрослого населения г. Иркутска в сравнении с аналогичными данными других регионов РФ.

Материалы и методы

Популяционная выборка набиралась с 2011 по 2014 год и составила 579 респондентов (320 женщин и 259 мужчин) из городского населения от 18 до 85 лет [5]. Сбор данных проводился анкетированием респондентов в случайной выборке. Использовалась русскоязычная версия опросника SF-36 (SF-36 Health Status Survey) [20]. Критерий включения: возраст 18 лет и старше. Критерии исключения: декомпенсация сопутствующей патологии, наличие острых заболеваний любого профиля. Исследование выполнено в соответствии с «Этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. № 266.

Перед заполнением анкет респондентам объяснялась цель исследования и правила заполнения анкет. Анкеты респонденты заполняли самостоятельно, за исключением случаев, когда самостоятельное заполнение анкет было затруднительным.

Работающими являлись 77% всех респондентов. Не имели работы 117 человек (58 человек в связи с достижением пенсионного возраста и 59 по неуказанным причинам). Наличие инвалидности отметили 58 человек, 10% всех опрошенных лиц (4 – 1 группа инвалидности, 32 – 2 группа инвалидности и 22 – 3 группа инвалидности), из них 8 человек были работающими [13].

Полученные данные обрабатывали в программе «Statistica 10.0» (лицензионный номер AXAR301F643010FA-E). Все респонденты разделены в зависимости от возраста и пола на 14 групп (7 групп – мужчины, 7 групп – женщины). Показатели рассчитывались в соответствии с инструкцией компании «Эвиденс – Клинико-фармакологические исследования», переведенной на русский язык и апробированной «Институтом клинико-фармакологических исследований» (Санкт-Петербург). Расчет стандартизированных показателей проводили по 8 шкалам по методике Амирджанова В.М. и соавт., 2008 [2].

С целью проведения детального сравнительного

анализа выборок г. Иркутска и выборки 5 административных центров РФ применялась генерация случайных чисел в программе Excel 2013, по известному среднему значению и стандартному отклонению выборки 5 центров РФ. Генерированную выборку переносили в статистическую таблицу в соответствии с возрастом и полом. Сравнительный анализ и выявление закономерностей проводили в программе «Statistica 10.0» с использованием методов непараметрической статистики. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Для сравнения результатов анкетирования жителей города Иркутска с показателями других центров РФ была произведена их стандартизация. Эта мера носила вынужденный характер и связана с отсутствием первичных баз данных, по которым представлены результаты исследований качества жизни в 5 центрах РФ [2]. По этой же причине произведено восстановление баз данных стандартизированных показателей 5 центров РФ методом генерации случайных чисел.

Таблица 1

Популяционные показатели шкал SF-36 (медиана, стандартное отклонение, 25% и 75%, минимальные и максимальные значения) для мужчин (n=259) г. Иркутска

Средние значения, процентиля, стандартное отклонение, размах	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Mean	52,82	53,57	54,28	53,84	55,19	53,04	52,86	55,49
50 % (Me)	57,13	60,90	54,83	52,81	56,76	52,27	60,19	56,60
25 %	51,18	49,10	46,08	46,61	49,93	46,94	44,30	50,59
75%	57,13	60,90	64,73	60,56	61,31	62,95	60,19	60,60
Min-Max	19,5-59,13	37,3-60,9	26,66-64,73	20,77-72,45	24,89-70,408	20,26-62,95	36,36-60,19	26,55-70,62
SD	8,55	9,25	9,78	10,39	7,8	9,14	9,09	7,85

Стандартизированные показатели КЖ жителей Иркутска в зависимости от пола представлены в табл.

Таблица 2

Популяционные показатели шкал SF-36 (медиана, стандартное отклонение, 25% и 75%, минимальные и максимальные значения) для женщин (n=320) г. Иркутска

Средние значения, процентиля, стандартное отклонение, размах	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Mean	50,72	52,46	52,23	52,25	50,81	51,58	50,96	51,27
50 % (Me)	53,16	55,00	54,07	51,77	52,20	52,27	52,24	51,59
25 %	47,21	43,20	42,27	44,026	43,10	41,60	44,30	44,58
75%	57,13	60,90	64,73	60,56	59,03	57,61	60,19	58,61
Min-Max	19,45-59,11	37,30-60,90	26,66-64,73	28,52-72,45	24,89-70,40	20,26-62,95	36,36-60,19	20,54-70,62
SD	9,33	9,48	10,40	9,49	9,12	10,22	9,43	9,81

Примечание: Ильичёва Е.А., Рой Т.А., Михлина И.А. 2015. Показатели анкетирования взрослых лиц, проживающих на территории г. Иркутска и Иркутской области по стандартному опроснику SF-36. - Свидетельство гос. регистрации базы данных №2015620339 от 20.02.2015. правообладатель ФГБУ «НЦРВХ» Со РАМН.

цах 1 (мужчины) и 2 (женщины).

Стандартизированные показатели КЖ жителей Иркутска в зависимости от пола в различных возрастных группах представлены в таблицах 3 (мужчины) и 4 (женщины).

Необходимо отметить, что стандартизация показателей качества жизни не привела к нормализации распределения. В этой связи сравнительный анализ показателей качества жизни проводили с использованием методов непараметрической статистики.

В результате сравнительного анализа установлено более высокое КЖ иркутян по всем шкалам (рис. 1 а-ж).

Графическое отображение результатов сравнительного анализа показателей физической компоненты здоровья в группах, сопоставимых по возрасту и полу, представлено на рисунке 2 а-г. Субъективная оценка качества жизни иркутян оказалась выше по всем шкалам,

Таблица 3

Популяционные показатели 7 возрастных групп мужского населения г. Иркутска

группа	Средние значения, процентиля, стандартное отклонение, размах	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
18-24 (n=38)	Mean	57,34	56,55	57,81	60,47	57,7	55,22	56,6	57,7
	50 % (Me)	57,12	60,90	58,64	63,15	56,75	57,61	60,19	56,60
	25 %	57,13	55,00	54,07	55,40	54,48	52,27	52,24	54,59
	75%	59,11	60,90	64,73	68,31	61,30	62,94	60,19	62,61
	Min-Max	49,20-59,11	37,30-60,90	38,46-64,73	28,52-72,45	38,55-70,40	36,27-62,94	36,65-60,20	42,58-70,62
	SD	2,30	7,09	7,60	10,65	7,55	8,66	6,58	7,18
25-34 (n=61)	Mean	57,16	56,84	59,06	58,36	57,76	54,89	55,89	57,78
	50 % (Me)	57,13	60,90	64,73	57,98	59,03	57,61	60,19	58,60
	25 %	57,13	55,00	54,83	50,22	52,20	46,94	52,24	54,60
	75%	59,11	60,90	64,73	65,73	61,30	62,94	60,19	62,61
	Min-Max	43,25-59,11	37,29-60,90	35,04-64,73	36,27-72,45	45,37-70,41	41,60-62,94	36,36-60,19	42,58-70,62
	SD	2,67	6,77	6,82	9,21	6,33	6,99	6,74	6,85
35-44 (n=33)	Mean	56,11	55,7	55,30	56,65	55,72	52,92	52,72	54,90
	50 % (Me)	57,13	60,90	57,12	56,94	59,03	52,27	52,25	56,60
	25 %	55,15	55,00	46,08	50,23	52,20	46,94	44,30	50,60
	75%	57,13	60,90	64,73	60,56	61,31	57,61	60,20	60,61
	Min-Max	47,21-59,11	37,30-60,90	38,84-64,73	31,10-70,90	34,00-68,13	30,93-62,95	36,36-60,19	30,56-64,62
	SD	3,22	7,91	9,18	8,19	8,09	8,72	8,41	7,89
45-54 (n=30)	Mean	53,36	53,63	53,83	51,24	54,71	53,16	52,51	54,26
	50 % (Me)	55,15	57,95	52,93	50,23	55,62	52,28	52,25	54,60
	25 %	51,18	49,10	46,46	44,03	49,93	46,94	44,30	50,59
	75%	57,13	60,90	64,73	57,98	59,03	62,94	60,19	60,61
	Min-Max	35,32-59,11	37,30-60,90	38,46-64,73	38,85-68,32	34,00-68,13	30,93-62,95	36,36-60,19	34,56-64,62
	SD	6,23	9,13	9,19	7,94	7,22	9,30	8,72	7,40
55-64 (n=35)	Mean	51,24	51,46	50,16	50,91	54,48	52,12	51,79	55,58
	50 % (Me)	53,16	55,00	50,26	49,19	54,48	52,27	52,25	56,60
	25 %	47,21	37,30	42,27	44,03	49,93	41,60	44,30	50,59
	75%	57,13	60,90	57,12	57,98	59,03	57,61	60,19	58,60
	Min-Max	19,45-59,11	37,30-60,90	30,47-64,73	33,69-69,87	36,28-65,86	30,93-62,94	36,36-60,19	40,57-70,62
	SD	8,21	10,53	9,38	8,59	7,19	9,10	9,23	6,92
65-74 (n=30)	Mean	50,25	51,66	52,27	48,45	53,95	51,56	50,66	55,20
	50 % (Me)	53,16	57,95	52,55	48,94	54,48	52,27	56,22	56,60
	25 %	49,20	37,30	42,27	41,44	47,65	46,94	36,36	48,59
	75%	57,13	60,90	64,73	55,40	59,03	57,61	60,19	62,61
	Min-Max	23,42-59,11	37,30-60,90	35,04-64,73	31,11-65,73	31,73-70,41	25,60-62,95	36,36-60,19	38,57-66,62
	SD	8,77	10,59	10,51	8,89	8,05	9,68	10,92	7,89
74 и старше (n=32)	Mean	39,40	45,60	46,78	45,11	49,15	49,27	46,29	50,40
	50 % (Me)	39,28	43,20	46,08	44,03	49,93	52,27	44,30	50,59
	25 %	31,35	37,30	38,46	38,86	44,24	41,60	36,36	44,58
	75%	47,22	55,00	54,83	51,78	54,48	60,28	60,19	58,60
	Min-Max	21,44-57,13	37,30-60,90	26,66-64,73	20,77-63,15	24,90-63,58	20,26-62,95	36,36-60,19	26,55-66,61
	SD	11,27	9,10	11,34	9,53	8,56	11,96	10,68	9,44

в большинстве групп различия статистически значимы ($p < 0,01$). Аналогичный результат получен при анализе

Таблица 4

Популяционные показатели 7 возрастных групп женского населения г. Иркутска

группа	Средние значения, процентиля, стандартное отклонение, размах	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
18-24 (n=34)	Mean	55,32	56,22	57,39	57,33	52,01	50,55	52,71	51,95
	50 % (Me)	57,13	60,90	64,73	56,95	52,20	52,27	52,24	53,60
	25 %	53,16	49,10	54,07	50,23	47,65	41,60	44,30	46,58
	75%	59,11	60,90	64,73	65,73	59,03	57,61	60,19	60,60
	Min-Max	37,30-59,11	37,30-60,90	26,66-64,73	36,27-72,45	31,73-68,13	25,60-62,95	36,36-60,19	26,55-46,58
	SD	4,54	7,79	10,95	8,75	8,98	10,73	8,28	10,85
25-34 (n=76)	Mean	56,11	55,86	56,24	55,66	52,35	52,70	51,83	52,54
	50 % (Me)	57,13	60,90	58,64	57,98	52,20	52,27	52,25	53,60
	25 %	53,16	55,00	50,26	50,23	46,52	46,94	44,30	46,58
	75%	59,11	60,90	64,73	60,56	59,03	62,95	60,19	60,61
	Min-Max	53,16-59,11	55,00-60,90	50,27-64,73	50,23-60,57	46,52-59,03	46,94-62,95	44,30-60,19	46,58-60,61
	SD	4,05	6,86	9,00	8,49	8,91	9,73	8,50	9,72

окончание табл. 4

35-44 (n=45)	Mean	55,15	55,13	55,19	55,64	52,66	52,27	52,42	52,46
	50 % (Me)	57,13	60,90	57,12	55,40	54,48	57,61	60,19	52,59
	25 %	53,16	49,10	46,46	49,19	47,65	41,60	44,30	46,58
	75 %	59,11	60,90	64,73	63,15	59,03	57,61	60,19	58,60
	Min-Max	43,25- 59,11	37,30- 60,90	38,84- 64,73	36,27- 70,90	29,45- 70,41	30,93- 62,95	36,36- 60,19	30,56- 70,62
	SD	3,94	7,91	8,70	8,45	8,48	9,24	9,95	8,83
45-54 (n=57)	Mean	51,42	52,62	51,30	50,10	50,93	49,47	50,99	50,84
	50 % (Me)	53,16	55,00	50,27	50,23	52,20	52,27	52,25	52,60
	25 %	47,21	49,10	42,27	41,44	40,83	41,60	44,30	42,58
	75 %	57,13	60,90	58,64	57,98	59,03	57,61	60,19	58,60
	Min-Max	27,38- 59,11	37,30- 60,90	26,67- 64,73	28,52- 68,32	24,90- 65,86	25,60- 62,94	36,35- 60,19	28,56- 68,62
	SD	6,96	9,39	9,65	10,03	10,27	10,68	9,59	10,35
55-64 (n=41)	Mean	48,47	53,56	49,50	50,38	49,54	51,72	53,22	51,03
	50 % (Me)	51,18	60,90	46,08	50,23	47,65	52,28	60,19	50,60
	25 %	47,21	43,20	42,27	44,03	43,10	46,94	52,25	42,58
	75 %	55,15	60,90	58,64	55,39	54,48	57,61	60,19	60,60
	Min-Max	23,42- 59,11	37,30- 60,90	26,66- 64,73	33,69- 65,73	31,72- 68,13	20,26- 62,95	36,36- 60,19	26,55- 66,62
	SD	8,88	9,40	10,40	8,55	8,60	9,61	9,09	10,50
65-74 (n=36)	Mean	44,07	47,13	47,47	47,54	49,74	50,29	47,83	49,37
	50 % (Me)	43,25	43,20	42,27	46,61	49,93	52,27	44,30	48,58
	25 %	36,31	37,30	42,27	44,03	43,10	44,27	36,36	44,58
	75 %	52,17	60,90	54,83	53,59	55,62	57,61	60,19	52,59
	Min-Max	25,40- 59,11	37,30- 60,90	26,66- 64,73	28,52- 65,73	31,73- 70,40	30,93- 62,95	36,36- 60,19	24,55- 70,62
	SD	10,04	10,07	10,44	8,95	9,29	9,12	9,95	9,34
75 и старше (n=31)	Mean	35,44	40,54	43,30	45,28	45,82	46,42	45,33	49,04
	50 % (Me)	37,30	37,30	42,27	44,03	47,65	46,94	44,30	48,59
	25 %	27,39	37,30	38,46	39,89	43,10	41,60	36,36	44,58
	75 %	39,29	43,20	46,46	51,78	49,93	57,61	52,25	54,60
	Min-Max	19,45- 57,13	37,30- 60,90	31,23- 60,92	31,10- 57,98	29,45- 65,86	20,26- 62,95	36,36- 60,19	30,56- 70,62
	SD	9,95	6,25	7,36	6,49	7,27	12,35	9,34	8,77

Примечание: Ильичёва Е.А., Рой Т.А., Михлина И.А. 2015. Показатели анкетирования взрослых лиц, проживающих на территории г. Иркутска и Иркутской области по стандартному опроснику SF-36. - Свидетельство гос. регистрации базы данных №2015620339 от 20.02.2015. правообладатель ФГБУ «НЦРВХ» Со РАМН.

психической компоненты здоровья.

Заключение

Стандартизированные показатели КЖ жителей г. Иркутска демонстрируют более высокий уровень субъективного ощущения психической и физической компонент здоровья в сравнении со стандартизированными показателями других крупных центров РФ. Полученные результаты подтверждают необходимость проведения в учреждениях города исследований, влияющих различных медицинских, социально-экономических и политических факторов на субъективное ощущение качества жизни респондентов, проводимых в сравнении с популяционными показателями нашего региона.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 03.07.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

- Абрамович С.Г. Качество жизни у больных артериальной гипертензией с различной вкусовой чувствительностью к поваренной соли // Практическая гериатрия. Иркутск, 2013. С.5-8.
- Амирджанова В.Н., Горячев Д.В. Коршунов Н.И. и др. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ») // Научно-практическая ревматология. 2008. №1. С.36-48.
- Баженова Ю.В., Пустозеров В.Г., Подашев Б.И. Качество жизни у пациентов пожилого и старческого возраста с остеопорозом позвоночника // Практическая гериатрия. Иркутск, 2010. С.16.
- Журавлева А.Е. Структурная модель качества жизни современных подростков и юношей // Клиническая и медицинская психология: исследование, обучение, практика: электрон. науч. журн. 2015. №1(7). [Электронный ресурс]. – URL: <http://medpsy.ru/climp> (дата обращения 10.07.2016).
- Ильичёва Е.А., Рой Т.А., Михлина И.А. Показатели анкетирования взрослых лиц, проживающих на территории г. Иркутска и Иркутской области по стандартному опроснику SF-36 // Свидетельство гос. регистрации базы данных №2015620339 от 20.02.2015. правообладатель ФГБУ «НЦРВХ» Со РАМН.
- Капустинская Ж.И. Оценка качества жизни гериатрических больных с хронической церебральной ишемией, страдающих тревожными и депрессивными расстройствами // Практическая гериатрия. Иркутск, 2013. С.63-64.
- Кудрина Е.А. Качество жизни как критерий состояния здоровья населения // Бюллетень Национального НИИ общественного здоровья РАМН. 2006. №2. С.95-97.
- Лебединский В.Ю., Колокольцев М.М., Маслова Е.С. и др. Мониторинг здоровья субъектов образовательного процесса в Вузах (паспорт здоровья) (монография) // Успехи современного естествознания. 2010. №2. С.42-43.
- Майданов Е.С., Амбарцумян Р.А. Характеристика уровня жизни студентов технического Университета

Прибайкалья // Молодежь и наука: сборник материалов IX Всероссийской научно-технической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых с международным участием, посвященной 385-летию со дня основания г. Красноярск 2013 г. [Электронный ресурс]. — Красноярск: Сибирский федеральный ун-т, 2013. — Режим доступа: <http://conf.sfu-kras.ru/sites/mn2013/section026.html>, свободный. (дата обращения 15.07.2016).

10. *Мосякина Е.А.* Методический подход к оценке качества жизни населения // Теория и практика общественного развития. Экономические науки. 2014. №4. С.221-225.

11. *Новик А.А., Ионова Т.И.* Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е издание. М.: ОЛМА – Медиагруп, 2007. 320 с.

12. *Ненарокомов А.Ю.* Качество, связанное со здоровьем, в Волгоградской области // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2013. Т. 8. №3. С.69-72.

13. *Рой Т.А., Ильичёва Е.А.* Закономерности изменения качества жизни жителей города Иркутска по опроснику SF-

36 // Бюллетень ВШЦ СО РАМН. 2016. Т. 1. №4. С.119-125.

14. *Соловьева С.В., Наймушина А.Г.* Качество жизни как медико-биологическая характеристика состояния здоровья жителей севера Тюменской области и города Тюмени // Фундаментальные исследования. 2011. № 6. С.162-165.

15. *Стародубов В.И., Щепин О.П.* Общественное здоровье и здравоохранение. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2014. 624 с.

16. *Симонова Г.И.* Качество жизни населения Сибири (популяционное исследование) // Бюллетень СО РАМН. 2006. №4. С.52-55.

17. *Стеколыщиков Л.В.* Современное исследование качества жизни, связанного со здоровьем, на популяционном уровне // Здравоохранение Чувашии. 2015. №1. С.92-101.

18. *Токарская Н.М., Моросанова А.А.* О качестве жизни населения г. Иркутска // Социологические исследования. 2015. №6. С.35-39.

19. *Улумбекова Г.Э.* Здравоохранение России. Что надо делать. Научное обоснование «Стратегии развития здравоохранения»

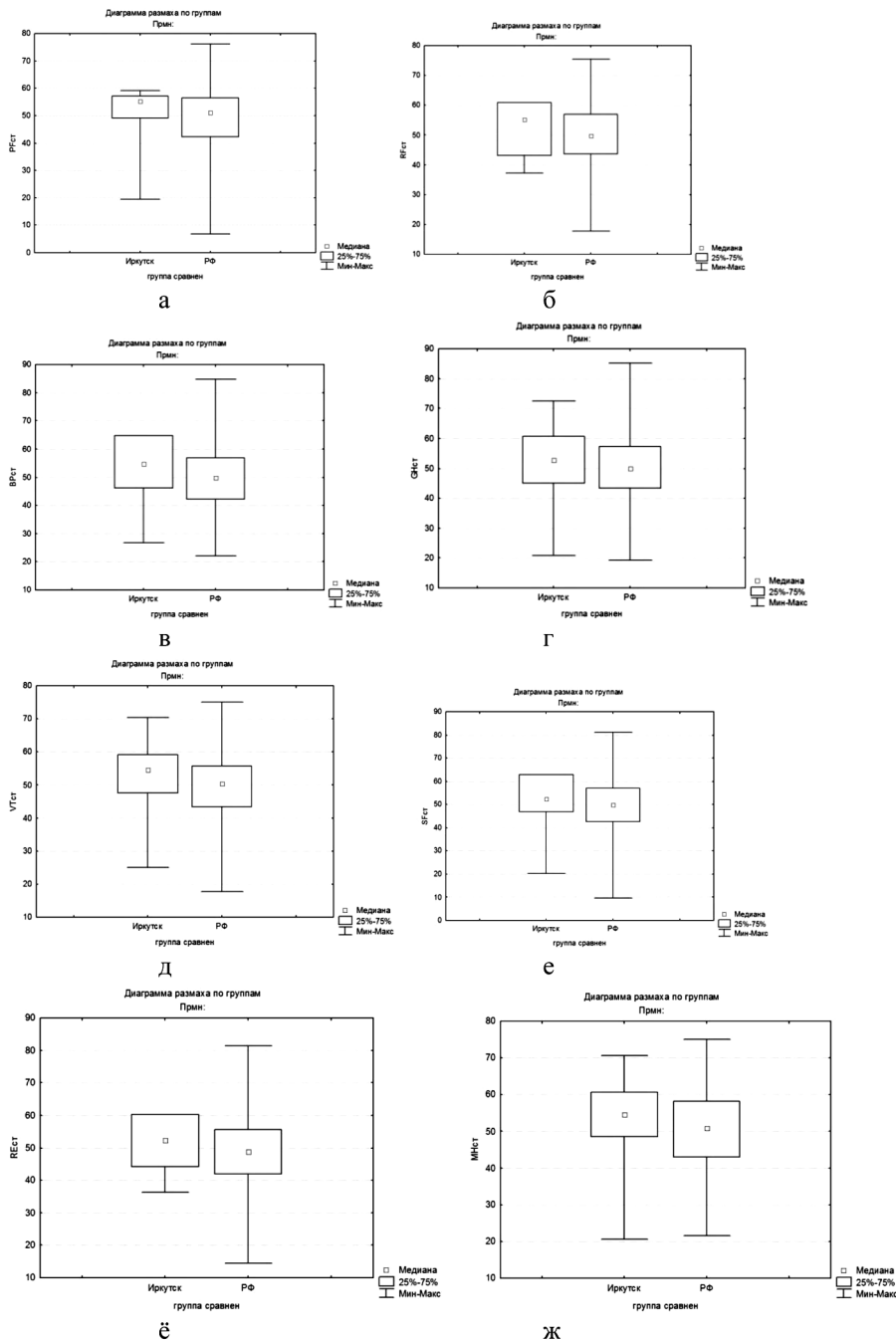


Рис. 1. Показатели качества жизни жителей города Иркутска и Российской Федерации, $p < 0,01$.

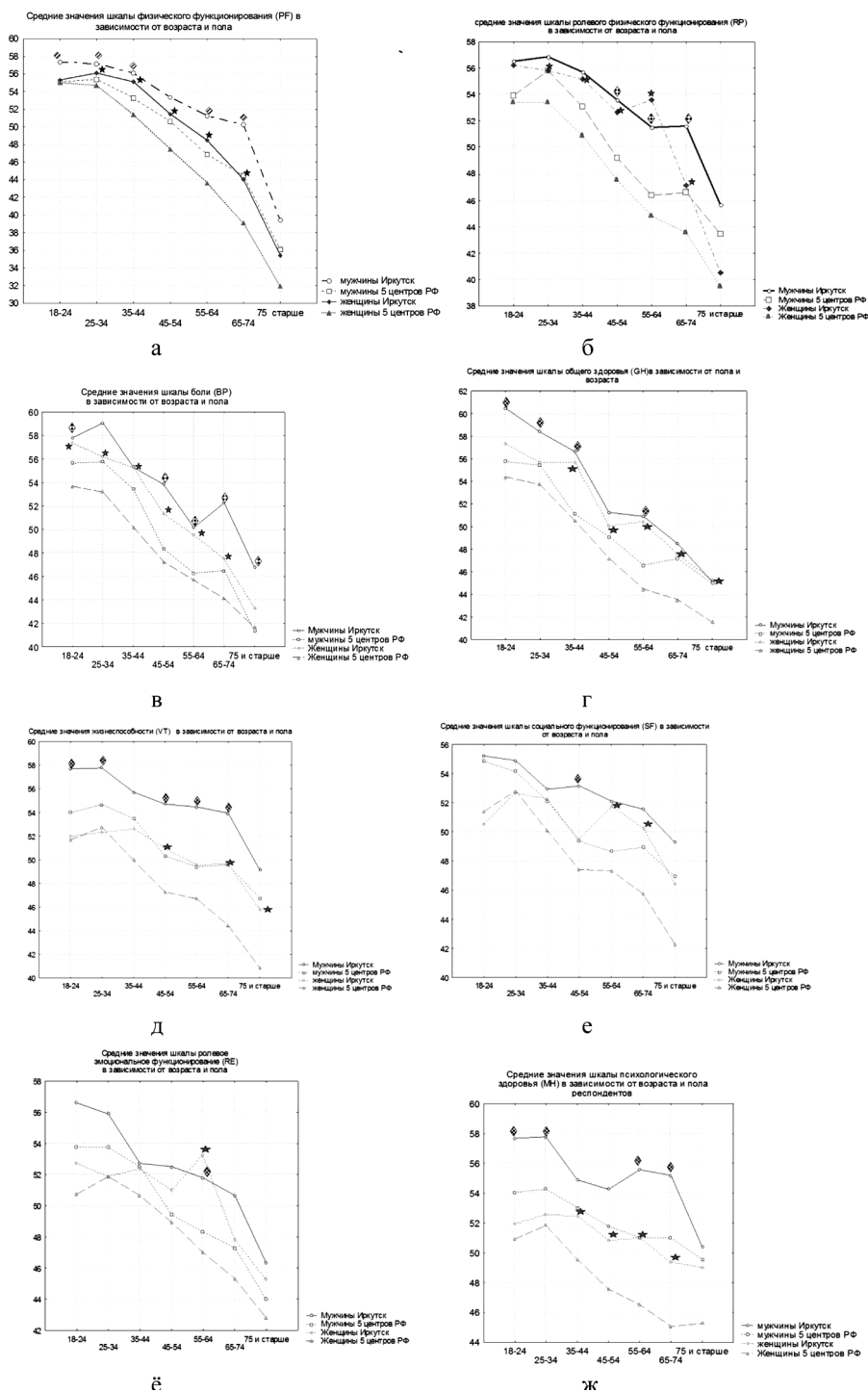


Рис. 2. Показатели качества жизни жителей города Иркутска и Российской Федерации в зависимости от возраста и пола: * - $p < 0,05$.

ранения РФ до 2020 года». М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 96 с.
20. Ware J.E., Kosinski M., Kellern S.D. (1994). SF-36 Physical

and Mental Health Summary Scales: A Users Manual. The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass.

REFERENCES

1. Abramovich S.G. Life Quality at patients with arterial hypertension with various gustations to sodium salt // *Prakticheskaya geriatriya*. – Irkutsk, 2013. P.5-8.
2. Amidzhanova V.N., Goryachev D.V., Korshunov N.I., et al. Population indices of quality of life on SF-36: results of the multicentral study of quality of life “MIRAZH” // *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2008. №1. P.36-48.
3. Bazhenova Y.V., Pustozero V.G., Podashev B.I. Quality of life in elderly patients with osteoporosis // *Prakticheskaya geriatriya*. – Irkutsk, 2010. P.16.

4. Zhuravleva A.E. Structural model of today’s teenagers and youth’s life standard // *Klinicheskaya i meditsinskaya psikhologiya: issledovaniya, obuchenie, praktika: elektron. nauch. Zhurn*, 2015. №7. URL: <http://medpsy.ru/climp>.
5. Ilichyova E.A., Roy T.A., Mihlina I.A. The results of the interview from adults living in Irkutsk-city and Irkutsk region by means of Questionnaire SF36: State Registration Certificate of Database № 2015620339. 2015.
6. Kapustinskaya J.I. Quality of life in elderly patients with anxiety and depressive disorders and cerebral ischemia //

Prakticheskaya geriatriya. Irkutsk, 2013. P.63-64.

7. Kudrina E.A. Quality of life as a measure of health status // Byulleten' Natsional'nogo NII obshchestvennogo zdorov'ya RAMN. 2006. №2. P.95-97.

8. Lebedinsky V.Y., Kolokol'tsov M.M., Maslova E.S., et al. The results of the monitoring health the subjects of the educational process in universities (health passport) // Uspekhi sovremen'nogo estestvoznaniya. 2010. №2. P.42-43.

9. Maidanov E.S., Ambartsumyan R.A. Characteristics of the living standards of engineering students of the Baikal region // Molodezh' i nauka: sbornik materialov IKh Vserossiyskoy nauchno-tekhnicheskoy konferentsii studentov, aspirantov i molodykh uchenykh s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashchennoy 385-letiyu so dnya osnovaniya g. Krasnoyarska. 2013. URL: <http://conf.sfu-kras.ru/sites/mn2013/section026.html> (date of access 15.07.2016).

10. Mosyakina E.A. Methodological approach to evaluation of the life quality of population // Teoriya i praktika obshchestvennogo razvitiya. Ekonomicheskie nauki. 2014. №4. P.221-225.

11. Novik A.A., Ionov T.I. Guide to the study of the quality of life in medicine. 2nd edition. – Moskva, 2007. 320 p.

12. Nenarokomov A.Y. The quality of health-related, in the Volgograd region // Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza. 2013. №3. P.69-72.

13. Roy T.A., Ilichyova E.A. Patterns in life quality changes of Irkutsk citys inhabitants according to SF-36 questionnaire // Byulleten' VSNTs SO RAMN. 2016. №4. P.119-123.

14. Soloveva S.V., Najmushina A.G. Quality of the life as the medical and biologic characteristic of the state of health of the inhabitants of the north of the north of the Tyumen area and the city of Tyumen // Fundamental'nye issledovaniya. 2011. №6. P.162-165.

15. Starodubov V.I., Shchepin O.P. Public health and health care. Moskva, 2014. 624 p.

16. Simonova G.I. Quality of Life in Siberia (population study) // Byulleten' SO RAMN. 2006. №4. P.52-55.

17. Stekolshikov L.V. Modern study of life quality related to health life associated with health at the population level // Zdravookhranenie Chuvashii. 2015. №1. P.92-101.

18. Tokarskaya N.M., Marasanova A.A. On the quality of life in Irkutsk // Sotsiologicheskie issledovaniya. 2015. №6. P.35-39.

19. Ulumbekova G.E. Healthcare in Russia. How to cope with the current challenges. Scientific background for "The Development Strategy of Health Care in Russian Federation toward the Year 2020". Moscow, 2011. 96 p.

20. Ware J.E., Kosinski M., Kellern S.D. (1994). SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A Users Manual. The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass.

Информация об авторах:

Рой Татьяна Аркадьевна – м.н.с. ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», адрес: 664003 г. Иркутск, Борцов Революции, 1; orcid.org/0000-0002-3273-774X; Ильичева Елена Алексеевна – д.м.н., профессор; заведующая научным отделом клинической хирургии ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; врач хирург торакального хирургического отделения ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница»; адрес: 664003 г. Иркутск, Борцов Революции, 1. orcid.org/0000-0002-2081-8665 Тел. 8(3952)407828, e-mail: lena_isi@mail.ru

Information About the Authors:

Roi Tatyana Arkadyevna – Junior Research Officer of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology (664003 Irkutsk, Bortsov Revolyutsii str., 1; orcid.org/0000-0002-3273-774X); Ilyicheva Elena Alekseevna – PhD, MD, Professor; Head of Scientific Department of Clinical Surgery of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; Thoracic Surgeon at Thoracic Surgical Department of Irkutsk Regional Clinical Hospital (664003 Irkutsk, Bortsov Revolyutsii str., 1; orcid.org/0000-0002-2081-8665 Phone: 8(3952)407828, e-mail: lena_isi@mail.ru

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

© АЛИАСКЕРЛИ Н.С. – 2018
УДК:616.9: 616-092.18

СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ОСТРОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ВЗРОСЛЫХ МУЖЧИН

Алиаскерли Н.С.
(Университет «ОдларЮрду», Баку, Азербайджан)

Резюме. Целью исследования явилось определение серологических и молекулярно-генетических маркеров острой цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) у взрослых мужчин. Было обследовано на маркеры острой ЦМВИ 44 мужчин с различными заболеваниями. Средний возраст мужчин составлял $32,3 \pm 1,7$ года. Для верификации диагноза «острой ЦМВИ» использовали иммуноферментный анализ и полимеразную цепную реакцию. Диагноз приобретенной острой ЦМВИ подтверждался одинаковыми результатами серологической и молекулярно-генетической диагностики.

Ключевые слова: острая цитомегаловирусная инфекция; иммуноферментный анализ; полимерная цепная реакция; взрослые.

THE SEROLOGICAL AND MOLECULAR-GENETIC MARKERS OF ACUTE CYTOMEGALOVIRAL INFECTION IN ADULT MEN

Aliaskerli N.S.
("OdlarYurdu" University, Baku, Azerbaijan)

Summary. The aim of investigation was to detect of serological and molecular-genetic markers of acute cytomegaloviral infection (CMVI) in adult men. 44 men with different diseases have been observed for markers of acute CMV infection. The middle age of men was $32,3 \pm 1,7$ old years. For verification of the diagnosis of acute CMV infection the immunoassay method and polymerase chain reaction have been used. The diagnosis of the acute CMV infection have been confirmed by same results of serological and molecular-genetic diagnostics.

Key words: acute cytomegaloviral infection, the immunoassay method, polymerase chain reaction, adults.

Инфекции, обусловленные герпесвирусами, отличаются глобальным распространением, а связанные с ними заболевания занимают одно из ведущих мест в патологии человека [1,3]. При этом помимо острых инфекционных заболеваний, эти вирусы рассматриваются как этиологические агенты, с которыми связаны ряд хронических заболеваний и неопластических процессов [2,7,8].

В среднем у 90-95% взрослого населения обнаруживаются антитела к цитомегаловирусу (ЦМВ). В последнее время изучению значимости ЦМВ в патологии взрослого населения уделяется особое внимание [4-6].

Исходя из этого, целью исследования явилось определение серологических и молекулярно-генетических маркеров острой цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) у взрослых мужчин.

Материалы и методы

Нами было обследовано на маркеры острой ЦМВИ 44 мужчин с различными заболеваниями. Возраст мужчин колебался от 23 до 57 лет (средний возраст $32,3 \pm 1,7$ года).

Все участники исследования подписывали форму информированного добровольного согласия. Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом Университета «ОдларЮрду» (Баку, Азербайджан).

Изучение анамнеза показало, что 32 (72,7%) мужчин имели генитальную патологию преимущественно воспалительного генеза. Хронический уретрит наблюдался у 17 (38,6%), хронический цистит у 11 (25,0%), хронический простатит у 12 (27,3%) мужчин.

Для верификации диагноза острой ЦМВИ использовали 2 группы методов:

– серологический – определение специфических антител IgM и IgG в сыворотке крови (твердофаз-

ный иммуноферментный анализ);

– молекулярно-генетический – выявление ДНК ЦМВ в соскобах со слизистой оболочки урогенитального тракта и в крови мужчин методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Для подтверждения активной (острой) формы ЦМВИ служит факт репродукции инфекционного вируса: виремия, антигенемия, ДНК-емия, а также сероконверсия – выявление IgM анти-ЦМВ и низкоavidных IgG-антител у ранее серонегативных лиц, нарастание титра специфических антител класса IgG в 4 раза и более во 2-м образце парных сывороток.

Оценку результатов осуществляли согласно инструкции фирмы производителя.

Выборка проверялась на нормальность с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных компьютерных программ Statistica v. 6,0 (StatSoft, USA, 1999). Рассчитывали среднее (M) и стандартное отклонение (SD), а также относительные величины. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты выявляемости серологических маркеров ЦМВИ у мужчин в разных возрастных группах отражены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, острая (активная) ЦМВИ

Таблица 1

Серологические маркеры ЦМВИ у мужчин

Возрастные группы	Обследовано	Положительные	IgM анти-ЦМВ	IgG анти-ЦМВ
До 30-ти лет	16	13 (81,3%)	12 (75,0%)	–
30-39 лет	13	11 (84,6%)	10 (76,9%)	–
40-49 лет	10	8 (80,0%)	8 (80,0%)	–
50 лет и выше	5	3 (60,0%)	3 (60,0%)	–
Итого	44	35 (79,5%)	33 (75,0%)	–

регистрировалась во всех возрастных группах. В возрастной группе 30-39 лет выявляемость положительных результатов составляла 84,6%, при этом антитела IgM анти-ЦМВ определялись в 76,9% случаях. В целом, у мужчин приобретенная острая ЦМВ-инфекция подтверждалась в 35 случаях, что составляет 79,5%.

У большинства мужчин ЦМВ-инфекция протекала в среднетяжелой форме – 38(86,4%) у 6 (13,6%) – в легкой форме. Определение молекулярно-генетических маркеров ЦМВИ выявило следующее (табл. 2).

Таблица 2

Молекулярно-генетические маркеры ЦМВИ у мужчин

Возрастные группы	Обследовано	Положительные	ДНК в крови	ДНК в соскобах
До 30-ти лет	16	13 (81,3%)	13 (81,3%)	13 (81,3%)
30-39 лет	13	11 (84,6%)	11 (84,6%)	11 (84,6%)
40-49 лет	10	8 (80,0%)	8 (80,0%)	8 (80,0%)
50 лет и выше	5	3 (60,0%)	3 (60,0%)	3 (60,0%)
Итого	44	35 (79,5%)	35 (79,5%)	35 (79,5%)

По данным таблицы 2 видно, что результаты определения ДНК в крови и в соскобах полностью совпадают (79,5%). Таким образом, диагноз приобретенной острой ЦМВ-инфекции подтверждался одинаковыми результатами серологической и молекулярно-генетической диагностики.

В наших исследованиях более чем у половины мужчин выявлялись воспалительные заболевания генитальной сферы. Так у этих мужчин также обнаруживались *Ureaplasmaurealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Candidaalbicans*. Сочетание ЦМВ с другими патогенами не всегда приводило к росту активных форм ЦМВИ и часто служило показателем персистирующей формы ЦМВИ в стадии продуктивной репликации.

Поэтому каждый случай активной ЦМВИ у мужчин должен быть рассмотрен индивидуально и в алгоритм обследования больных следует включить определение специфических антител классов М и G (IgM и IgG анти-ЦМВ) и выявление ДНК ЦМВ в крови и в соскобах.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователь несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Автор разрабатывал концепцию и дизайн исследования и написал рукопись. Окончательная версия рукописи была им одобрена. Автор не получал гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 28.06.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ершов Ф.И., Касьянова Н.В. Цитомегаловирусная инфекция (современные данные об эпидемиологии, клинике, диагностике и терапии) // Consiliummedicum. 2002. №4. С.24.
2. Жукова Л.И., Ковалевская О.И., Лебедев В.В., Горodin В.Н. Приобретенная острая манифестная цитомегаловирусная инфекция у иммуносохранных взрослых больных // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014. №1. С.11-16.
3. Исаков В.А., Рыбалкин С.Б., Романцев М.Г. Герпесвирусная инфекция. СПб., 2006.
4. Чешик С.Г., Кистенев Л.Б. Цитомегаловирусная инфекция и спонтанные аборт у женщин в I и II триместрах беременности // Вопросы вирусологии. 2016. №2. С.74-78.
5. Lazzarotto T., Guerra B., Lanari M., et al. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection // J. Clin. Virol. 2008. Vol. 41. №3. P.192-197.
6. Luvira V., Chamnanchanunt S., Bussaratid V., et al. Seroprevalent of latent cytomegalovirus infection among elderly Thais Southeast Asian // J.Trop. Med. Publ. Health. 2012. Vol. 43. №6. P.1419-1425.
7. Rahbar A., Orrego A., Peredo I., et al. Human cytomegalovirus infection levels in glioblastomamultiforme are of prognostic value for survival // J. Clin. Virol. 2013. Vol. 57. №1. P.36-42.
8. Tomasik T., Zawilinska B., Pavlik D., et al. Congenital cytomegaly in one twin – a case report // Med. WiekuRozwoj. 2012. Vol. 16. №3. P.252-260.

Информация об авторе:

Алиаскерли Н.С. – сотрудник университета «ОдларЮрду», Баку, Азербайджан

Information About the Author:

Aliaskerli N.S. – fellow at OdlarYurdu University, Baku, Azerbaijan

REFERENCES

1. Ershov F.I., Kasyanova N.V. Cytomegalovirus infection (current data on epidemiology, clinic, diagnosis and therapy) // Consiliummedicum. 2002. №4. P.24. (in Russian)
2. Zhukova L.I., Kovalevskaya O.I., Lebedev V.V., Gorodin V.N. Acquired acute cytomegalovirus infection in immuno-preserved adult patients // Epidemiologiya i infektsionnyyebolezni. 2014. №1. P.11-16. (in Russian)
3. Isakov V.A., Rybalkin S.B., Romantsev M.G. Herpes virus infection. St. Petersburg, 2006. (in Russian)
4. Cheshik S.G., Kistenevo L.B. Cytomegalovirus infection and spontaneous abortions in women in the first and second trimesters of pregnancy // Voprosy virusologii. 2016. №2. P.74-78. (in Russian)
5. Lazzarotto T., Guerra B., Lanari M., et al. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection // J. Clin. Virol. 2008. Vol. 41. №3. P.192-197.
6. Luvira V., Chamnanchanunt S., Bussaratid V., et al. Seroprevalent of latent cytomegalovirus infection among elderly Thais Southeast Asian // J.Trop. Med. Publ. Health. 2012. Vol. 43. №6. P.1419-1425.
7. Rahbar A., Orrego A., Peredo I., et al. Human cytomegalovirus infection levels in glioblastomamultiforme are of prognostic value for survival // J. Clin. Virol. 2013. Vol. 57. №1. P.36-42.
8. Tomasik T., Zawilinska B., Pavlik D., et al. Congenital cytomegaly in one twin – a case report // Med. WiekuRozwoj. 2012. Vol. 16. №3. P.252-260.

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© ИНОЗЕМЦЕВ Е.О., АПАРЦИН К.А., ПАНАСЮК А.И., САНДАКОВ П.И. – 2018.
УДК: 616.346.2-007.271:[616.34-007.43-031:611.957

ФЛЕГМОНОЗНЫЙ АППЕНДИЦИТ В ГРЫЖЕВОМ МЕШКЕ ПРИ РЕЦИДИВНОЙ НЕВПРАВИМОЙ ПАХОВОЙ ГРЫЖЕ

Иноземцев Е.О.¹, Апарцин К.А.^{2,3}, Панасюк А.И.^{2,4}, Сандаков П.И.^{2,4}

(¹Иркутский научный центр хирургии и травматологии; ²Иркутский государственный медицинский университет; ³Иркутский научный центр СО РАН; ⁴Иркутская областная орден «Знак Почёта» клиническая больница)

Резюме. Острый аппендицит является одним из самых распространенных заболеваний брюшной полости, требующих хирургического лечения. Заболевание хорошо знакомо врачам и детально описано в многочисленных руководствах, посвященных неотложной абдоминальной хирургии. Подробно освещены редкие локализации червеобразного отростка – ретроцекальные, тазовые, подпеченочные, левосторонние, мезоцелиакальное и т.д. Встречаются и более редкие случаи атипичного нахождения червеобразного отростка в мешке косой паховой грыжи – именно этот случай демонстрирует наше клиническое наблюдение.

Ключевые слова: острый аппендицит; паховая грыжа; клиническое наблюдение; грыжа Амианда.

PHLEGMONOUS APPENDICITIS IN THE HERNIAL SAC IN RECURRENT IRREDUCIBLE INGUINAL HERNIA

Inozemtsev E.O.¹, Aparitsin K.A.^{2,3}, Panasyuk A.I.^{2,4}, Sandakov P.I.^{2,4}

(¹Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia; ²Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia; ³Irkutsk Scientific Center SB RAS, Irkutsk, Russia; ⁴Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russia)

Summary. Acute appendicitis is one of the most common abdominal diseases requiring surgical treatment. The disease is well known to physicians and is thoroughly described in numerous literature dealing with emergency abdominal surgery. Uncommon appendix localizations – retrocecal, pelvic, subhepatic, left-sided, mesocolic, etc. – are also depicted in detail. Our clinical case demonstrates the rare occurrence of atypical appendix location in the sac of oblique inguinal hernia.

Key words: acute appendicitis; inguinal hernia; hernia of Amyand.

Разнообразие клинических проявлений при остром аппендиците описано И.И. Грековым, который отнес его к коварному «хамелеоноподобному» заболеванию (цитата по Л.Н. Бисенкову). Разнообразная клиническая картина острого аппендицита обусловлена большой вариативностью расположения червеобразного отростка в брюшной полости, которое зависит, во многом, от топографо-анатомических особенностей слепой кишки [2,3,4,5]. Червеобразный отросток может находиться в грыжевом мешке косой паховой грыжи в 2-4% наблюдений [1]. Приводим наблюдение.

Описание клинического наблюдения. Пациент В., 70 лет. Поступил 16.06.2018 в приемное отделение Иркутской областной клинической больницы через 3 часа от начала заболевания. При поступлении предъявлял жалобы на наличие невправимого, болезненного выпячивания в паховой области справа, которое появилось на фоне полного благополучия. В детстве был оперирован по поводу двусторонней паховой грыжи. Объективно: общее состояние удовлетворительное. Кожа смуглая, чистая. Дыхание везикулярное, проводится симметрично по всему легочному полю, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. Пульс 80 ударов в минуту, артериальное давление 120/70 мм рт.ст. Температура в подмышечной впадине 36,8°С. Язык влажный, обложен серым налетом. Живот значительно увеличен в размерах за счет обильной подкожной жировой клетчатки. Передняя брюшная стенка при пальпации мягкая, безболезненная, перитонеальных симптомов нет, перистальтика выслушивается, шума плеска нет. Per rectum: тонус сфинктеров в норме, стенки прямой кишки гладкие, безболезненные. На перчатке кал коричневого цвета. В правой и левой паховых областях послеоперационные рубцы, без признаков воспаления. В правой паховой области грыжевое выпячивание до 4 см в диаметре, при пальпации болезненное, невправимое в брюшную полость, симптом каш-

левого толчка отрицательный. В общем анализе крови обнаружено повышение числа лейкоцитов до 18×10^9 , палочкоядерных нейтрофилов – 6%.

С диагнозом «ущемленная рецидивирующая косая паховая грыжа» пациент госпитализирован в хирургическое отделение.

Под эндотрахеальным наркозом выполнен доступ параллельно паховой складке ниже старого послеоперационного рубца. Выделен напряженный грыжевой мешок, при вскрытии которого получены мутные грыжевые воды с фибрином. При ревизии установлено, что содержимым грыжевого мешка является флегмонозно измененный червеобразный отросток, его брыжейка с большим жировым привеском (рис. 1). Паховое кольцо

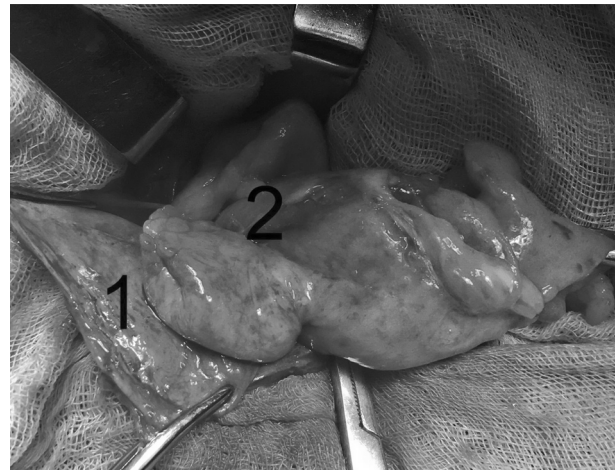


Рис. 1. Интраоперационное фото. 1 - грыжевой мешок вскрыт и взят на держалки, 2 - флегмонозно измененный червеобразный отросток.

рассечено, выполнена типичная аппендэктомия с погружением культи червеобразного отростка в кисетный и Z-образный швы. Грыжевой мешок иссечен. Пластика задней стенки пахового канала дубликатурой апоневроза косой мышцы живота. Редкие швы на подкожную клетчатку без ушивания кожи, закрытие раны салфетками с перекисью водорода.

Послеоперационный период протекал без осложнений. На третьи сутки после операции наложены первично-отсроченные швы на рану. Пациент выписан на шестые сутки в удовлетворительном состоянии. Гистологическое заключение: флегмонозный аппендицит, периаппендицит, паховая грыжа.

Таким образом, клиническое наблюдение демонстрирует редкое сочетание двух распространенных хирургических заболеваний – ущемленной косой паховой грыжи и острого флегмонозного аппендицита. Интересным является вопрос первичности – воспаление червеобразного отростка или его ущемление? Учитывая отсутствие физических нагрузок и возникновение заболевания на фоне полного благополучия предполагается,

что у данного пациента первично возник острый аппендицит, который вследствие своего атипичного расположения был ущемлен в грыжевом мешке. Наличие воспаленного червеобразного отростка в грыжевом мешке вынудило к наложению первично-отсроченных швов кожи в связи с высоким риском развития раневых осложнений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 03.07.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдоминальная хирургия. Национальное руководство: краткое издание / Под ред. И.И. Затевакина, А.И. Кириенко, В.А. Кубышкина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 912 с.
2. Кукуджанов Н.И. Паховые грыжи. М.: Медицина, 1969. 440 с.
2. Неотложная хирургия груди и живота: руководство для врачей / Под ред. Л.Н. Бисенкова, П.Н. Зубарева. СПб.: СпецЛит, 2015. 574 с.
4. Панасюк А.И., Григорьев Е.Г. Особенности клинических проявлений и трудности диагностики острого аппендицита при внутрибрюшной мезогастральной (мезоцелиальной) локализации червеобразного отростка // Новости хирургии. 2017. Т. 25. №2. С.202-205.
5. Пронин В.А., Бойко В.В. Патология червеобразного отростка и аппендэктомия. Харьков: СИМ, 2007. 271 с.
6. Тарасенко С.В., Натальский А.А., Афтаев В.Б. и др. Клинический случай ущемления червеобразного отростка в рецидивной косой паховой грыже (грыжа Амианда) // Хирургическая практика. 2017. №1. С.19-21.

Информация об авторах:

Иноземцев Евгений Олегович – аспирант ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», 664003 Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, e-mail: 77eugene@rambler.ru; Апарцин Константин Анатольевич – д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, директор ИНЦ СО РАН. 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания 1, (3952) 40-78-25, e-mail: k.apartsin@ismu.baikal.ru; Панасюк Александр Иосифович – ассистент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-хирург ГБУЗ Иркутской областной клинической больницы, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания 1, e-mail: pana@mail.ru; Сандаков Павел Иванович – к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, заместитель главного врача ГБУЗ ИОКБ по хирургии, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания 1, (3952) 40-78-15, e-mail: sandakov_pi@iokb.ru

Information About the Authors:

Inozemtsev Evgeny Olegovich – postgraduate student of the Irkutsk Scientific Center for Surgery and Traumatology, 664003 Irkutsk, ul. Fighters of the Revolution, 1, e-mail: 77eugene@rambler.ru; Apartsin Konstantin Anatolyevich – MD, PhD, DSc (Medicine), Professor of the Department of Hospital Surgery at the Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Director of the ICC of the SB RAS, 664003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 1, (3952) 40-78-25, e-mail: k.apartsin@ismu.baikal.ru; Alexander Panasyuk – Assistant of the Department of Hospital Surgery of the Irkutsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, surgeon of the Irkutsk Regional Clinical Hospital, 664003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 1, e-mail: pana@mail.ru; Sandakov Pavel Ivanovich – candidate of medical science, associate professor of the department of hospital surgery of the Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia, deputy chief physician of the State Educational Institution of Health of the IOKB for surgery, 664003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 1, (3952) 40-78-15, e-mail: sandakov_pi@iokb.ru

REFERENCES

1. Abdominal surgery. National guidelines: short edition / Ed. by I.I. Zatevakhin, A.I. Kirienko, V.A. Kubyshkin. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 912 p. (in Russian)
2. Kukudzhyanov N.I. Inguinal hernia. Moscow: Medicina, 1969. 440 p. (in Russian)
3. Emergency surgery of thorax and abdomen: a guide for doctors / Ed. by L.N. Bisenkov, P.N. Zubarev. Saint-Petersburg: SpecLit, 2015. 574 p. (in Russian)
4. Panasyuk A.I., Grigoryev E.G. Peculiarities of clinical signs and diagnostic difficulties of acute appendicitis in intramesenteric mesogastral (mesocolic) location of the vermiform appendix // Novosti hirurgii. 2017. Vol. 25. №2. P.202-205 (in Russian)
5. Pronin V.A., Boiko V.V. Pathology of the appendix and appendectomy. Khar'kov: SIM, 2007. 271 p. (in Russian)
6. Tarasenko S.V., Natal'skiy A.A., Aftaev V.B., et al. A clinical case of infringement of the appendix in recurrent oblique inguinal hernia (hernia of Amyand) // Khirurgicheskaya praktika. 2017. №1. P.19-21. (in Russian)

**ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ
ОСТРЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ
МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МОКРОТЫ**Суховский В.С.¹, Сундуй А.В.², Саая А.А.², Суховская В.В.³¹Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия; ²Иркутская городская клиническая больница № 9, Иркутск, Россия; ³Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия)

Резюме. Внебольничная пневмония представляет собою широко распространённое бактериальное заболевание. Целью исследования являлось установление причинно-следственных связей между результатами микробиологического исследования мокроты (этиологический фактор), особенностями клинического течения бактериальных острых внебольничных пневмоний (выраженность интоксикационного синдрома) в сопоставлении результатов лабораторных и инструментальных данных (вентиляционная функция лёгких, рентгенологическое исследование грудной клетки), сроками обращения пациентов за врачебной помощью, а также выявление дополнительных факторов риска. Обследован 21 пациент в возрасте от 20 до 74 лет, в том числе курильщики. Из мокроты у 47,6% больных выделены бактерии рода *Streptococcus*, у 28,57% были обнаружены дрожжеподобные грибки рода *Candida*, этиологический фактор не идентифицирован у 23,8%. Среди больных с выделенным *Streptococcus* у 60% выявлялась избыточная масса тела, а у больных с выделенным *Candida* – у 67%. Наиболее тяжёлые выраженные нарушения вентиляционной функции лёгких идентифицировались среди больных с выделенной *Candida*.

Ключевые слова: пневмония; этиологическая диагностика; клинико-спирографические сопоставления; клинико-рентгенологические сопоставления; клиника.

**ETIOLOGICAL DIAGNOSIS AND CLINICAL FEATURES OF ACUTE COMMUNITY-ACQUIRED BACTERIAL
PNEUMONIA ACCORDING TO THE RESULTS OF MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF SPUTUM**Sukhovsky V.S.¹, Sunduy A.V.², Saaya A.A.², Sukhovskaya V.V.³¹Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia; ²Irkutsk City Clinical Hospital № 9, Irkutsk, Russia; ³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia)

Summary. Community-acquired pneumonia is a widespread bacterial disease. The aim of the study was to establish a causal relationship between the results of a microbiological study of sputum (etiological factor), the clinical features of bacterial acute community-acquired pneumonia (severity of intoxication syndrome) in comparing the results of laboratory and instrumental data (ventilation function of the lungs, x-ray examination of the chest), treatment time patients for medical care, as well as the identification of additional risk factors. A total of 21 patients aged 20 to 74 years, including smokers, were examined. Bacteria of the genus *Streptococcus* were isolated from sputum in 47,6% of patients, yeast-like fungi of the genus *Candida* were detected in 28,57%, the etiological factor was not identified in 23,8%. Among patients with isolated *Streptococcus*, over 60% were found to be overweight, and among patients with isolated *Candida*, 67% were detected. The most severe violations of the ventilation function of the lungs are identified among patients with isolated *Candida*.

Key words: pneumonia; etiological diagnosis; clinical spirographic comparisons; clinical and radiological comparisons; clinic.

Заболееваемость и временная нетрудоспособность городских жителей от острых внебольничных бактериальных пневмоний, по-прежнему, остаётся актуальной проблемой для регионального здравоохранения. Определённую роль в возникновении заболевания, особенно в осенне-зимний период, играют неблагоприятные экологические условия (высокая задымлённость атмосферы дымом лесных пожаров), а также резко континентальный климат Восточно-Сибирского региона [3].

Известно, что внебольничная бактериальная пневмония является острым инфекционным заболеванием с формированием воспалительного инфильтрата в лёгких, причиной которого в большинстве случаев может служить какой-либо микробный агент, одним фактором риска её развития и тяжёлого течения является снижение иммунитета, а также самолечение. Для своевременной диагностики и проведения адекватного комплексного лечения важным условием считается установление этиологического фактора [4]. Своевременная диагностика позволяет избежать возникновения осложнений, в частности – развития деструктивного процесса лёгочной ткани [5].

Нами было проведено проспективное клиническое исследование больных, направленных в стационар терапевтического отделения городской клинической больницы №9, в одном из наиболее промышленно развитых районов г. Иркутска. Целью нашего исследования являлось установление причинно-следственных связей

между результатами микробиологического исследования мокроты (этиологический фактор), особенностями клинического течения бактериальных острых внебольничных пневмоний (выраженность интоксикационного синдрома) с сопоставлениями результатов лабораторных и инструментальных данных (вентиляционная функция лёгких, рентгенологическое исследование грудной клетки), сроками обращения пациентов за врачебной помощью, а также выявление дополнительных факторов риска.

Материалы и методы

В исследование включены 21 человек [мужчин – 9 (43%), женщин – 12 (57%)] в возрасте от 20 до 74 лет. Все больные были направлены из городских поликлиник по медицинским показаниям. В профиль курящих включали больных, употребляющих более 5 шт. табачных изделий в сутки.

Все больные выразили добровольное информированное согласие на использование их обезличенных данных для нужд научного исследования. Нарушений отечественных и международных нормативных и правовых актов в области биомедицинской этики в период проведения исследования не было.

Для установления этиологического фактора развития заболевания проводилось исследование мокроты в бактериологической клинической лаборатории больницы №9. Посев материала осуществлялся на различные

питательные среды в чашки Петри с кровавым агаром. За флаговый показатель считалась концентрация предполагаемого возбудителя $\geq 10^6$ КОЕ/мл (колоний образующих единиц). Забор материала производился в соответствующих условиях по общепринятой методике согласно существующей инструкции [2].

По результатам бактериологического исследования мокроты поступившие в отделение пациенты были разбиты на три основные клинические группы: 1-я – 10, 2-я – 5, 3-я группа – 6 человек. Главным критерием включения пациента в группу являлся характер выявленного этиологического фактора острой внебольничной бактериальной пневмонии.

Кроме того, одним из регистрируемых профилей являлось абдоминальное ожирение (окружность талии у мужчин >94 см, у женщин >80 см). Результаты измерения талии предполагали наличие признаков метаболического синдрома, т.к. известно, что жировые отложения в области живота способствуют нарушению биомеханики дыхания [1].

У всех направленных для госпитализации пациентов были различной степени выраженности явления интоксикационного (I-III ст.) и респираторного синдромов (слабость, тошнота недомогание, артралгии, повышение температуры тела, кашель, ЧДД – 25 и более в 1 минуту, боли в боку, снижение АД), рентгенологическое подтверждение наличие воспалительного инфильтрата в лёгких. Одна пациентка была в состоянии гестации (физиологическая беременность 28 недель), поэтому ей не проводилось рентгенологическое исследование грудной клетки.

Данные исследования представлялись в виде абсолютных и относительных величин.

Результаты и обсуждение

У 47,6% пациентов была установлена этиологическая роль бактерий рода *Streptococcus* (бета-гемолитический стрептококк группы А) в возникновении и развитии пневмонии, что не противоречит литературным данным (табл. 1).

Возраст пациентов варьировал от 20 до 74 лет, по гендерному признаку в равном количестве мужчин и женщин, больше половины больных (60%) употребляли табачные изделия (более 5 шт./сут.). Хронический обструктивный бронхит, хроническая сердечная недостаточность являются фактором риска и неблагоприятным фоном возникновения и развития острой пневмонии [1].

Обращает на себя внимание широкое распространение абдоминального ожирения в этой группе больных

Сводные данные больных с внебольничной бактериальной пневмонией, %

Исследуемый профиль	Количество	Клиническая группа 1	Клиническая группа 2	Клиническая группа 3
Этиологический фактор по посеву мокроты	-	<i>Streptococcus</i>	Этиология не выявлена	<i>Candida</i>
Всего больных (n=21)	100	47,6	23,8	28,6
Мужчины	43	50	40	33
Женщины	57	50	60	67
Возраст в годах	-	20-74	28-49	36-69
Курение табака	52	60	40	67
ХОБЛ	14	10	0	33
ХСН	9	20	0	0
Беременность	5	0	20	0
Абдоминальное ожирение всего	76	60	60	76
Переохлаждение	57	80	20	50
ОРВИ	43	20.	80	50
Выраженность интоксикационного синдрома	100	II-III ст.	I-II ст.	II ст.
Сроки обращения за медицинской помощью, сутки	100	1-3 сутки	3-4 сутки	5-6 сутки

(60%). На роль переохлаждения как пускового фактора в возникновении заболевания указывали подавляющее большинство больных (80%), перенесённую ОРВИ отмечают всего 20% больных. Клиническое течение острой пневмонии в данной группе больных сопровождалось развитием интоксикационного синдрома II-III степени тяжести у всех больных.

У 23,8% больных (клиническая группа 2) этиологический фактор не был выявлен. Начало заболевания связывали с перенесённой ОРВИ 80% больных, с переохлаждением – 20%. Явления интоксикационного и респираторного синдрома были менее выражены (I-II ст.) и ограничивались преимущественно недомоганием, слабостью, головной болью, температура тела не превышала 38°C. Таким образом, даже при рентгенологически позитивном результате исследования лёгких отмечалось более мягкое течение заболевания. Возможно это обстоятельство повлияло на увеличение сроков обращения больных за медицинской помощью (до трёх-четырёх суток).

В качестве этиологического фактора у 28,6% (клиническая группа 3) по результатам бактериологического посева были выявлены дрожжеподобные грибки рода *Candidaalbans*. В данной группе преобладали женщины (67%). Более половины больных употребляли табачные изделия, на фоне ХОБЛ у 33% больных развилась пневмония. Интоксикационный синдром протекал мягко и был выражен в средней степени (ЧДД <25 в мин.).

Таблица 2

Локализация воспалительного инфильтрата в лёгких по результатам рентгенологического и состоянии вентиляционной функции лёгких (ВФЛ) поступивших в стационар больных, %

Исследуемый профиль	Всего	Клиническая группа 1	Клиническая группа 2	Клиническая группа 3
Нижняя доля справа	52	60	60	33
Нижняя доля слева	28,6	30	20	17
Верхняя доля слева	5	0	20	0
Полисегментарная пневмония	19	10	0	50
Рестриктивное нарушение ВФЛ	47,6	70	20	33,3
Обструктивное нарушение ВФЛ	23,8	20	20	33,3
Смешанное нарушение ВФЛ	19	10	20	33,3
ВФЛ в норме	9,5	0	40	0

Обращает на себя внимание распространённость абдоминального ожирения в данной группе (76%). В равной степени (50%) больных отмечает развитие пневмонии после переохлаждения, другая половина связывает с перенесённой ОРВИ.

Таблица 1

Как видно из таблицы №2 в клинической группе №1, где *Streptococcuspyogenes* определяется как этиологический фактор, у большей части больных 60% при рентгенологическом исследовании воспалительный инфильтрат выявлялся в нижней доле правого лёгкого, тогда, как в нижней доле левого лёгкого у 30%; сегментарные изменения наблюдались у 10% больных, что в целом совпадает с литературными данными. У 70% больных было выявлено нарушение ВФЛ по рестриктивному типу, по обструктивному типу – у 20%. Сроки обращения за медицинской помощью были минимальными (1-2 суток), по-видимому, из-за тяжести интоксикационного синдрома.

У 23,8% пациентов (клиническая группа 2) этиологический фактор не был установлен, из них также у 60% воспалительный инфильтрат преоб-

ладал в нижней доле правого лёгкого, в нижней доле слева у 25% и в верхней доле слева – у 20%. Обращает на себя внимание тот факт, что нарушение ВФЛ отмечено только у 60% больных, тогда как у 40% была в норме. Интоксикационный синдром был выражен мягче, вероятно, с этим сроки обращения к врачу были длиннее. Можно полагать, что этиологический фактор пневмонии не был установлен, из-за несовершенства методики или он был нивелирован приёмом антибактериальных средств, т.к. больные поступали в стационар в состоянии, близком к реконвалесценции.

У 28,6% больных (клиническая группа 3) в качестве этиологического фактора были выявлены дрожжеподобные грибки (*Candidaalbans*). По данным рентгенологического обследования у 50% больных наблюдалась полисегментарная пневмония, у 33% – воспалительный инфильтрат локализовался в нижней доле справа, у 17% – в нижней доле слева. Нарушение ВФЛ регистрировалась у 100% больных и носило разнонаправленный характер. Интоксикация была выражена умеренно. Сроки обращения за медицинской помощью были максимальными и составляли 5-6 дней и более. Из анамнеза было выяснено, что больные по различным причинам откладывали обращение к врачу и занимались самолечением, принимая антибиотики группы пенициллина. Вялое течение заболевания, обусловлено, по-видимому, снижением иммунитета, абдоминальным ожирением или чрезмерным приёмом антибиотиков.

Особо обращает на себя внимание то обстоятельство, что, несмотря на полученные результаты микробиологического исследования, поступившие в стационар больные продолжали получать в полном объёме «стандартную» антибактериальную терапию в соответствии с действующей инструкцией, что, по-видимому,

нуждается в коррекции. Проведённое исследование позволяет сделать следующие выводы.

Таким образом, у 100% больных, направленных в стационар с диагнозом острой бактериальной внебольничной пневмонией, имело место рентгенологическое и лабораторное подтверждение. По результатам микробиологического исследования мокроты у 47,6% больных, поступивших в терапевтическое отделение с клиническими проявлениями острой бактериальной внебольничной пневмонии, был выявлен этиологический фактор (бактерии рода *Streptococcus*). Не был установлен этиологический фактор у 23,8% пациентов. Приём антибактериальных средств, возможно, нивелирует обнаружение болезнетворной флоры в мокроте, при этом воспалительный процесс может продолжаться. В анализе мокроты у 28,57% были обнаружены дрожжеподобные грибки рода *Candida*, что, безусловно, требует дополнительного изучения, т.к. свидетельствует о нарушении биоценоза бронхиальной слизи, возможно, связано с избыточным приёмом антибиотиков, и должно учитываться при дальнейшем лечении в стационаре.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Авторы разработали концепцию и дизайн исследования, написали рукопись. Окончательная версия рукописи была им одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 22.06.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Родионова О.В. и др. Влияние вакцинопрофилактики на качество жизни и прогностические индексы у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. 2016. Т. 26. №4. С.473-480. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-473-480
2. Кашкин П.Н., Лисин В.В. Практическое руководство по медицинской микологии. М.: Медицина, 1983. 189 с.
3. Савш П.А., Ушаков В.Ф., Фомин И.В. и др. Многофакторный анализ хаотической динамики некоторых клинико-лабораторных показателей у больных с вирусно-бактериальной пневмонией на Севере // Siberian journal of life sciences and agriculture. 2015. №2. С.171-184. DOI: 10.12731/wsd-2015-2-11
4. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжёлой внебольничной пневмонии у взрослых. М.: Вести, 2014. 92 с.
5. Швецова Е.А., Зимина И.А., Федотова В.Н. и др. Особенности лечения деструктивной пневмонии в условиях терапевтического отделения // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2014. Т. 130. №7. С.131-133.

Информация об авторах:

Суховский Валерий Сергеевич – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии; Суховская Владислава Валерьевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии; Сундуй Анай-Хаак Вячеславовна – врач-терапевт; Саая Айгуль Александровна – врач-терапевт.

Information About the Authors:

Sukhovskiy Valery S. – MD, PhD, DSc (Medicine), Professor of the Hospital Therapy Department; Sukhovskaya Vladislava Valeryevna – MD, PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology; Sunday Anay-Khaak Vyacheslavovna – therapist; Saaya Aigul Alexandrovna – therapist.

REFERENCES

1. Ignatova G.L., Antonov V.N., Rodionova O.V., et al. Evaluation of quality of life and prognostic scales in patients with chronic obstructive pulmonary disease. // Pulmonologia. 2016. Vol. 26. №4. P.473-480. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-473-480 (in Russian)
2. Kashkin P.N., Lisin V.V. A practical guide to medical mycology. Moscow: Medicine, 1983. 189 p. (in Russian)
3. Savsh P.A., Fomin I.V., Ushakov V.F., et al. Multivariate analysis of chaotic dynamics of some clinical and laboratory parameters in patients with viral-bacterial pneumonia in the North // Siberian journal of life sciences and agriculture. 2015. №2. P.171-184. DOI: 10.12731/wsd-2015-2-11 (in Russian)
4. Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., Kozlov R.S., et al. Clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in adults. Moscow: Vesti, 2014. 92 p. (in Russian)
5. Shvetsova E.A., Zimina I.A., Fedotova V.N., et al. Features of destructive treatment of pneumonia in a therapeutic department // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). 2014. Vol. 130. №7. P.131-133. (in Russian)

ВТОРИЧНЫЙ КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С

Аснер Т.В.¹, Калягин А.Н.^{1,2}, Рожанский А.А.², Сергеева Л.В.², Антипова О.В.², Варавко Ю.О.¹, Вихорева Е.Э.²
(¹Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия;
²Иркутская городская клиническая больница №1, Иркутск, Россия)

Резюме. Вирусный гепатит С представляет собою широко распространённую патологию, только в последнее время получившую возможность для полноценного излечения. Представлено клиническое наблюдение вторичного криоглобулинемического васкулита, ассоциированного с вирусом гепатита С. Особенностью течения заболевания в данном случае является вовлечение легких, осложнившееся легочным кровотечением, которое крайне редко встречается при криоглобулинемическом васкулите.

Ключевые слова: криоглобулинемический васкулит; вирусный гепатит; нефрит; лёгочное кровотечение.

SECONDARY CRYOGLOBULINEMIC VASCULITIS ASSOCIATED WITH HEPATITIS C VIRUS

Asner T.V.¹, Kalyagin A.N.^{1,2}, Rozhansky A.A.², Sergeeva L.V.², Antipova O.V.², Varavko Yu.O.¹, Vichoreva E.E.²
(¹Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia; ²Irkutsk Municipal Clinical Hospital №1, Irkutsk, Russia)

Summary. Viral hepatitis C represents a widespread pathology, only recently received an opportunity for a full cure. A case of secondary cryoglobulinemic vasculitis associated with the hepatitis C virus is presented. A specific feature of the disease in this case is the involvement of the lungs, which is complicated by pulmonary hemorrhage, which is observed extremely rare in cryoglobulinemic vasculitis.

Key words: cryoglobulinemic vasculitis; viral hepatitis; nephritis; pulmonary hemorrhage.

Криоглобулинемический васкулит по современной номенклатуре (Чапел-Хил консенсус, 2012 г.) относится к иммунокомплексным васкулитам мелких сосудов, ассоциированным с антителами к базальной мембране клубочков (анти-БМК) [1,12,13]. Поражаются также легкие, а гломерулонефрит нередко проявляется поражением клубочков «с полудуниями». При выявлении этиологического фактора говорят о криоглобулинемическом васкулите с определенной этиологией.

С 1990 г. установлено, что смешанная криоглобулинемия этиологически тесно связана с вирусом гепатита С [4,5,8] и его внепеченочными проявлениями. Нередко именно внепеченочные проявления обуславливают клиническую картину, течение и исход заболевания. Криоглобулинемия и именно смешанная криоглобулинемия, обусловлена лимфотропностью вируса гепатита С с последующим поражением В-лимфоцитов.

Вирусный гепатит С достаточно широко распространён в популяции [6]. Точных данных о распространенности данного васкулита нет, но известно, что заболевание может развиваться в любом возрасте (чаще от 20 до 70 лет). Предполагается, что вероятность развития криоглобулинемического васкулита увеличивается по мере старения. Женщины заболевают в 1,3-1,5 раза чаще [4,8,10].

Активация В-лимфоцитов приводит к гиперпродукции иммуноглобулинов, образованию криопреципитирующих иммунных комплексов, при этом нарушается клиренс их, связанный с поражением печени. Происходит отложение иммунных комплексов в тканях с последующей активацией системы комплемента и скоплением иммунокомплексных депозитов, что ведет за собой повреждение тканей [2,3,4,5].

В последнее время криоглобулинемический васкулит привлекает к себе пристальное внимание и обусловлено это широкой распространенностью вируса гепатита С [9]. В этой связи представляем клиническое наблюдение криоглобулинемического васкулита с тяжелым течением, вовлечением множества органов, поведшем к гибели пациентки.

Больная З., 37 лет, поступила в экстренном порядке в Иркутскую городскую клиническую больницу №1 (ИГКБ №1) 04.09.2016 г. с подозрением на кишечное кровотечение. При поступлении предъявляла жалобы на: лихорадку до 38°C, боли в суставах коленных, голеностопных, локтевых, лучезапястных, мелкоочечные высыпания на коже голеней, жидкий стул с прожилками

крови, боли в поясничной области, тошноту, повышение АД до 150/100 мм рт.ст.

Из анамнеза выяснено, что лихорадка беспокоит в течение месяца, появилась отечность лица, после чего стала принимать самостоятельно фуросемид. При появлении крови в моче обратилась к участковому терапевту и по скорой медицинской помощи доставлена в Иркутскую городскую клиническую больницу №10, где находилась с 16.08.2016 по 3.09.2016 г. В стационаре 20 августа у больной появилась мелкоочечная геморрагическая сыпь, был назначен преднизолон 60 мг внутривенно капельно. Состояние улучшилось: снизилась температура, уменьшились отеки на лице. В связи с эффективностью пробной терапии преднизолоном было высказано предположение о системной красной волчанке, направлена на консультацию в ревматологический центр. Консультирована ревматологом, было рекомендовано дообследование, направлена под наблюдение терапевта по месту жительства.

После выписки из стационара 4 сентября у больной появился понос с прожилками крови, при обращении к врачу «скорой помощи» доставлена в хирургическое отделение ИГКБ №1. Проведена фиброколоноскопия, которая выявила эрозивно-язвенный колит, осложненный остановившимся кровотечением. Переведена в гастроэнтерологическое отделение ИГКБ №1 05.09.2016 г.

В анамнезе жизни у больной с 2012 г. хронический гепатит С, противовирусной терапии не проводилось.

При поступлении в гастроэнтерологическое отделение сохранялись жалобы на боли в суставах, мелкоочечные высыпания на коже голеней, боли в поясничной области тянущие, ноющие, отеки на лице, лихорадку, повышение АД до 150/100 мм рт.ст., выявлено снижение суточного диуреза до 200 мл в сутки. При осмотре: состояние средней степени тяжести, положение ограниченное (больше лежит из-за болей в суставах и затруднений во время ходьбы). Кожные покровы бледные, на коже голеней мелкоочечные высыпания, кожа в области их гиперпигментирована, выражена отечность лица. Подкожная клетчатка развита умеренно, пальпируются подмышечные лимфоузлы плотно-эластичные, слегка болезненные. В лёгких перкуторно ясный лёгочный звук, дыхание везикулярное, побочных дыхательных шумов не выявлено. Тоны сердца правильного ритма, слегка приглушены, 72 в минуту. Живот мягкий, болезненный в паховых областях, в правом подреберье. Печень у края реберной дуги, эластичная, болезненная. Селезенка пер-

куторно и пальпаторно не увеличена. Симптом поколачивания поясничной области слабо положителен с обеих сторон.

Учитывая наличие гепатита С в анамнезе, наличие суставного, геморрагического синдрома (петехиальный тип кровоточивости), поражение почек, заподозрен вторичный криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с HCV-инфекцией.

Обращало внимание, что васкулит дебютировал кожным и почечным синдромом, что, по мнению ряда авторов, обуславливает наиболее неблагоприятное его течение [4,5,7]. Неблагоприятным в плане прогноза являлось и наличие упорной лихорадки до 38°C и выше в течение длительного времени.

Проведено дополнительное исследование. В общем анализе крови отмечена анемия средней степени тяжести, ближе к тяжелой (Hb 74-60 г/л), гипохромная, микроцитарная, тромбоцитопения ($105-137 \times 10^9/\text{л}$). Лимфопения (до 7-11%), наблюдавшаяся на всем протяжении пребывания в больнице, может быть рассмотрена как маркер генерализации HCV-инфекции в В-лимфоциты с последующим вовлечением поражения внутренних органов и формированием внепеченочных синдромов [5,9]. Последнее также является прогностически неблагоприятным показателем.

Проведено исследование на наличие кишечных инфекций (реакция Видала, РНГА с псевдотуберкулезным антигеном, РНГА с кишечной сальмонеллой, РНГА с кишечной шигеллой) – все они были отрицательны.

Иммунологические показатели выявили увеличение циркулирующих иммунных комплексов, нарастающее в динамике. Показатели ревматоидного фактора, антител к двуспиральной ДНК, антиядерных антител не превышали допустимых норм. В то же время реакция иммунофиксации выявила в зоне гамма-глобулинов гомогенную фракцию Ig M.

Обнаружены антитела Ig G, M к вирусу гепатита С. При этом четких лабораторных признаков активности гепатита не выявлено: нет цитолитического синдрома (показатели АсАТ, АлАТ не превышали нормы), нет гипербилирубинемии, признаков синдрома холестаза. По УЗС печень не увеличена, структура умеренно неоднородная. Складывалось впечатление, что вирус гепатита С, вероятно, преимущественно, повреждая лимфоциты, привел к глубоким иммунологическим нарушениям и, как следствие, – к полиорганным внепеченочным поражениям.

Исследованы криоглобулины сыворотки крови (полуквантитативное определение): 3+; 4+. Исследован общий белок и его фракции, отмечены гипопротейнемия (52,6 г/л), диспротеинемия за счет гипоальбуминемии (33,3 г/л).

С первых дней заболевания обращало на себя внимание поражение почек: больная сама обнаружила появление отеков еще в августе 2016 г., преимущественно на лице и даже пыталась принимать самостоятельно фуросемид. В этой связи проведено исследование почек. В общем анализе мочи обращали внимание: протеинурия до 0,125-0,128 г/л (в разовой порции, суточная протеинурия составляла около 2,0 г/л), гематурия (эритроциты в большом количестве, подсчету не подлежат), умеренная лейкоцитурия, удельный вес колебался от 1013 до 1020 г/л. Креатинин сыворотки крови достигал 238,2 мкмоль/л. УЗС почек выявило неспецифические изменения по типу гломерулонефрита, паренхима до 14 мм, неоднородная.

Больная осмотрена неврологом, выявлена полинейропатия.

В ходе наблюдения проводилась дифференциальная диагностика с сепсисом, проведено исследование прокальцитонина, показатели в пределах нормы.

Выставлен диагноз: «Вторичный криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусным гепатитом С. Полиорганные внепеченочные проявления: кожный васкулит, гломерулонефрит, острое почечное

повреждение, поражение кишечника, анемия, полинейропатия». Назначены глюкокортикостероиды под прикрытием антибиотиков, так как до конца не была исключена версия сепсиса. Состояние больной несколько улучшилось: снизилась температура, уменьшились боли в суставах, слабость.

В то же время на шестой день от начала поступления, 11.09.2016 г. у больной резко ухудшилось общее состояние: появилась одышка в покое, кашель, кровохарканье, переведена в отделение интенсивной терапии. Проведена повторная рентгенография органов грудной клетки (на более ранней патологии не выявлялось), которая выявила двустороннюю полисегментарную пневмонию; имел место интерстициальный компонент, что позволяло говорить о пневмоните как проявлении васкулита.

Проведен консилиум, который проанализированы клинические, лабораторные, инструментальные методы исследования. Диагноз вторичного криоглобулинемического васкулита, ассоциированного с вирусом гепатита С, утвержден. Изменения в легких рассматривались как васкулит сосудов легких, в то же время нельзя было исключить и пневмонию. Индекс клинической активности (Бирменгемский индекс [7,8] составлял 39 (из 63), что рассматривалось как тяжелое течение. В таких ситуациях принято проводить пульс-терапию глюкокортикостероидами (метилпреднизолоном) и циклофосфамидом, а также плазмаферез [7].

После проведенной пульс-терапии и плазмафереза появилось клиническое и лабораторное улучшение: уменьшилась лихорадка, нет кровохарканья, улучшились показатели исследований крови (увеличился Hb от 60 до 75 г/л, увеличились тромбоциты от $105 \times 10^9/\text{л}$ до $159 \times 10^9/\text{л}$) и мочи (уменьшились протеинурия, гематурия), снизился уровень креатинина сыворотки крови с 238,2 до 117 мкмоль/л.

В то же время у больной через несколько дней вновь наступило ухудшение: нарастала одышка, появилась вновь кровохарканье, ухудшились показатели лабораторной активности. Повторная рентгенография органов грудной клетки и последующая компьютерная томография показывали двустороннюю полисегментарную пневмонию, продолжена терапия глюкокортикостероидами, антибактериальная терапия антибиотиками широкого спектра действия, мочегонными препаратами, антикоагулянтами, коррекция анемии переливанием эритроцитарной массы. Специфическая этиологическая терапия не проводилась в связи с тяжестью заболевания.

Состояние оставалось нестабильным: периоды улучшения чередовались с периодами ухудшения. При нарастании одышки и признаках отека мозга 08.10.2016 г. больная переведена на ИВЛ. 09.10.2016 г. регистрируется кома 3 степени. 10.10.2016 г. в 8 ч. по монитору регистрируется идиовентрикулярный ритм с частотой 21/мин, сознание и пульс не определяются. Начаты реанимационные мероприятия в течение 30 мин. не дали результата. В 8 ч 30 мин констатируется смерть больной.

Направлена на патологоанатомическое вскрытие с диагнозом: «Хронический гепатит С с внепеченочными проявлениями: кожные проявления, артрит, поражение кишечника, нефрит, острое почечное повреждение, анемия тяжелой степени, пневмонит, двусторонняя полисегментарная пневмония, отек легкого, остановка дыхания и сердца».

Патологоанатомический диагноз: «Вторичный криоглобулинемический васкулит на фоне хронического вирусного гепатита С с поражением почек по типу хронического мембранопротериозного гломерулонефрита и васкулита мелких артериол почек с фибриноидным некрозом стенки. Поражение лёгких в виде легочного геморрагического синдрома с массивными внутриальвеолярными кровоизлияниями и гемосидерозом, интерстициальным фиброзом. Поражение толстой кишки с фибриноидными некрозами сосудов подслизистой

оболочки. Заболевание осложнилось нефротическим синдромом, почечной недостаточностью, гипертрофией миокарда, лёгочно-сердечной недостаточностью, анемией».

Непосредственная причина смерти связана с дыхательной недостаточностью на фоне легочного геморрагического синдрома с отеком лёгких с формированием гиалиновых мембран, отеком головного мозга с вклиниванием ствола в большое затылочное отверстие.

Как видно из изложенного, сложность течения данного заболевания заключается в том, что дебют болезни был представлен кожным синдромом и поражением почек, что по литературным данным является прогностически неблагоприятным. В последующем проявления васкулита носили быстро прогрессирующий характер, особенно в почках. Присоединилось поражение лёгких, которое по литературным данным носит сравнительно нетяжелый характер. В данном же случае лёгочный васкулит осложнился легочным кровотечением, что по литературным данным наблюдается как казуистика [5].

Таким образом, быстро прогрессирующее течение криоглобулинемического васкулита, несмотря на проводимую комплексную патогенетическую терапию, привело к тяжелому поражению лёгких, осложнившегося крайне редко встречающимся при этом заболевании лёгочным кровотечением, последнее и привело к смертельному исходу.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 16.01.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бекетова Т.В. Современная классификация системных васкулитов // *Терапевтический архив*. 2014. Т. 86. №5. С.94-98.
2. Диагностика и лечение нефрита при HBV и HCV инфекции, включая нефрит при криоглобулинемическом васкулите: Национальные рекомендации. М., 2014. 26 с.
3. Дюйшеева Г.М., Гурская С.В., Каневская М.З. Криоглобулинемический васкулит тяжелого течения, ассоциированный с вирусом гепатита С // *Клиническая медицина*. 2015. Т. 93. №6. С.56-61.
4. Захарова Е.В. ANCA-ассоциированные и криоглобулинемические васкулиты: диагностика и лечение (обзор литературы) // *Нефрология и диализ*. 2005. Т. 7. №1. С.7-16.
5. Игнатова Т.М., Козловская Л.В., Гордовская Н.Б. и др. Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С: 20-летний опыт лечения // *Терапевтический архив*. 2017. Т. 89. №5. С.46-52. DOI: 10.17116/terarkh201789546-52.
6. Малов С.И., Дулгуун Б., Малов И.В. и др. Клинические особенности и эффективность противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С у представителей европеоидной и монголоидной рас // *Казанский медицинский журнал*. 2015. Т. 96. №1. С.27-32. DOI: 10.17750/KMJ2015-027.
7. Милованова С.Ю., Козловская С.В., Гордовская М.Б.

Полиморфизм клинических проявлений криоглобулинемического васкулита, ассоциированного с вирусом гепатита С // *Альманах клинической медицины*. 2014. №30. С.46-50.

8. Пальшина С.Г., Васильев В.И. Криоглобулинемический васкулит // *Научно-практическая ревматология*. 2010. №4. С.59-66.

9. Радченко Т.В. Роль медицинской сестры в уходе за больными с вирусным гепатитом С // *Альманах сестринского дела*. 2011. Т. 4. №3-4. С.21-22.

10. Системные васкулиты: клинические рекомендации РФ (Россия) согласованы и утверждены 17 декабря 2013 г. URL: https://rheumatolog.su/media/media/2018/07/18/clinrec_sis_vasc.pdf

11. Хакимова И.И., Акулова Е.М. Клинический случай криоглобулинемического васкулита в практике врача-невролога // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2012. Т. 108. №1. С.127-129.

12. Шилкина Н.П. Системные васкулиты: некоторые дискуссионные аспекты проблемы // *Терапевтический архив*. 2015. №5. С.100-105. DOI: 10.17116/terarkh2015875100-105.

13. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A., et al. 2012 Revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides // *Arthritis Rheum*. 2013. Vol. 65. P.1-11. DOI: 10.1002/art.37715.

REFERENCES

1. Beketova T.V. The current classification of systemic vasculitides // *Terapevticheskiy arkhiv*. 2014. Vol. 86. №5. P.94-98. (in Russian)
2. Diagnosis and treatment of nephritis in HBV and HCV infections, including nephritis in cryoglobulinemic vasculitis: National guidelines. Moscow, 2014. 26 p. (in Russian)
3. Dyuisheeva G.M., Gurskaya S.V., Kanevskaya M.Z. Severe HCV-associated cryoglobulinemic vasculitis // *Klinicheskaya meditsina*. 2015. Vol. 93. №6. P.56-61. (in Russian)
4. Zakharova E.V. ANCA-associated and cryoglobulinemic vasculitis: diagnostics and treatment // *Nefrologiya i dializ*. 2005. Vol. 7. №1. P.7-16. (in Russian)
5. Ignatova T.M., Kozlovskaya L.V., Gordovskaya N.B., et al. Hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis: A 20-year experience with treatment // *Terapevticheskiy arkhiv*. 2017. Vol. 89. №5. P.46-52. DOI: 10.17116/terarkh201789546-52. (in Russian)
6. Malov S.I., Dulguun B, Malov I.V., et al. Clinical features of chronic hepatitis C and efficacy of antiviral treatment in Caucasian and Mongoloid patients // *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015. Vol. 96. №1. P.27-32. DOI: 10.17750/KMJ2015-027. (in Russian)
7. Milovanova S.Yu., Kozlovskaya L.V., Gordovskaya N.B. Polymorphism of clinical manifestations of cryoglobulinemia-related vasculitis associated with chronic hepatitis C virus

infection // *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2014. №30. P.46-50. (in Russian)

8. Palshina S.G., Vasilyev V.I. Cryoglobulinemic vasculitis // *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2010. №4. P.59-66. (in Russian)

9. Radchenko T.V. The role of the nurse in the care of patients with viral hepatitis C // *Al'manakh sestrinskogo dela*. 2011. Vol. 4. №3-4. P.21-22. (in Russian)

10. Systemic vasculitis: clinical recommendations of the Russian Federation (Russia) agreed and approved on December 17, 2013. URL: https://rheumatolog.su/media/media/2018/07/18/clinrec_sis_vasc.pdf (in Russian)

11. Khakimova I.I., Akulova E.M. Clinical case of cryoglobulinemic vasculitis in the practice of a neurologist // *Sibirskiy Medicinskiy Zhurnal (Irkutsk)*. 2012. Vol. 108. №1. P.127-129. (in Russian)

12. Shilkina N.P. Systemic vasculitides: Some debatable aspects of the problem // *Terapevticheskiy arkhiv*. 2015. №5. P.100-105. DOI: 10.17116/terarkh2015875100-105 (in Russian)

13. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A., et al. 2012 Revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides // *Arthritis Rheum*. 2013. Vol. 65. P.1-11. DOI: 10.1002/art.37715.

Информация об авторах:

Аснер Татьяна Викторовна – доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, к.м.н., 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1, e-mail: a1951t@yandex.ru; Калягин Алексей Николаевич – заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, профессор, д.м.н., e-mail: akalagin@mail.ru; Рожанский Андрей Александрович – заведующий гастроэнтерологическим отделением; Антипова Ольга Валентиновна – заведующий ревматологическим центром, 664046, г. Иркутск, ул. Байкальская, 118, e-mail: antipova.olga-irk@yandex.ru; Сергеева Людмила Владимировна – врач-гастроэнтеролог; Варавко Юлия Олеговна – доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, к.м.н., e-mail: roza1983@mail.ru; Вихорева Елена Эдуардовна – врач-терапевт.

Information About the Authors:

Asner Tatyana Viktorovna – Associate Professor of the Department of Propedeutics of Internal Medicine, MD, PhD (Medicine), 664003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstanya str., 1, e-mail: a1951t@yandex.ru; Kalyagin Aleksey Nikolaevich – Head of the Department of Propedeutics of Internal Medicine, Professor, MD, PhD, DSc (Medicine), e-mail: akalagin@mail.ru; Rozhansky Andrei Aleksandrovich – head of the gastroenterology department; Olga Antipova – Head of the Rheumatology Center, 664046, Russia, Irkutsk, Baikalskaya str., 118, e-mail: antipova.olga-irk@yandex.ru; Lyudmila Vladimirovna Sergeeva – gastroenterologist; Varavko Julia Olegovna – Associate Professor of the Department of Propedeutics of Internal Medicine, MD, PhD (Medicine), e-mail: roza1983@mail.ru; Vikhoreva Elena Eduardovna – therapist.

ЛЕКЦИИ

© МОНАСТЫРЕВ В.В., ПОНОМАРЕНКО Н.С., МИХАЙЛОВ И.Н., БАЛЬЖИНИМАЕВ Д.Б. – 2018.
УДК: 615.471:617.576

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРЕЛОМом ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА ПЛЕЧЕВОЙ КОСТИ

Монастырев В.В., Пономаренко Н.С., Михайлов И.Н., Бальжинимаев Д.Б.
(Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск, Россия)

Резюме. Переломы проксимального отдела плечевой кости являются распространёнными повреждениями, причём большинство пациентов имеют возраст старше 60 лет. Риск замедленной консолидации и формирования ложного сустава, по данным разных авторов, достигает 10% случаев. В настоящее время, по данным современной литературы, отсутствует общепринятый протокол лечения пациентов с переломами проксимального отдела плечевой кости. Целью данного исследования явилось обобщение современных методов диагностики и лечения пациентов с переломами проксимального отдела плечевой кости, необходимых для выработки алгоритма лечения и реабилитации пациентов. Золотым стандартом диагностики переломов проксимального отдела плечевой кости является рентгенологическое исследование. Как дополнение к рентгенографии для более точного определения прохождения линии перелома, количества отломков и их смещения допустимо применение компьютерной томографии (КТ). Проведение МРТ-исследования при переломе проксимального отдела плечевой кости позволяет оценить сочетанное повреждение связочного аппарата плечевого сустава. Используя современную классификацию перелома проксимального отдела плечевой кости, мы можем систематизировать тактику лечения пациента. Консервативное лечение показано только при стабильных переломах без смещения или с минимальным смещением фрагментов. При смещении фрагментов проксимального отдела плечевой кости показано хирургическое лечение. В настоящее время для стабилизации фрагментов применяется накостный и интрамедуллярный остеосинтез. При невозможности восстановления целостности проксимального отдела плечевой кости методами остеосинтеза применяется эндопротезирование плечевого сустава. Однако, несмотря на большое количество разработанных методов лечения пациентов с переломом проксимального отдела плечевой кости и средств фиксации, до сих пор остаётся нерешённым вопрос о лечении многооскольчатых переломов проксимального отдела плечевой кости на фоне остеопороза.

Ключевые слова: плечевой сустав; перелом проксимального отдела плечевой кости; хирургическое лечение; диагностика.

DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF PROXIMAL HUMERUS FRACTURES

Monastirev V.V., Ponomarenko N.S., Mikhaylov I.N., Balzhinimaev D.B.
(Irkutsk Scientific Centre for Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia)

Summary. Proximal humerus fractures are common injuries and are mostly registered in patients over 60 years. Risk of hypoprosis and false joint is up to 10% according to the different data. According to modern data, nowadays there is not unified treatment protocol for the patients with proximal humerus fractures. The aim of our research was to summarize modern methods of diagnostics and treatment of proximal humerus fractures that is necessary for the development of an algorithm for treatment and rehabilitation of the patients. X-ray examination is the gold standard for the diagnostics of proximal fractures. We can also use computed tomography as an addition to the X-ray imaging for more precise detection of fracture line, number of fragments and their displacement. Using MRI at proximal humerus fracture helps to assess multisystem injury of shoulder joint ligaments. Using modern classification of proximal humerus fractures allows us to systematize tactics of the treatment. Conservative treatment is only indicated at stable undisplaced fractures or at fractures with minimum displacement. Surgical treatment is indicated at the displacement of fragments of proximal humerus. Nowadays external or internal fixation is used for stabilization of the fragments. If it is impossible to achieve the synthesis of continuity of proximal humerus using osteosynthesis shoulder replacement is used. Despite huge number of methods for the treatment of proximal humerus fractures and of the methods of fixation, the problem of the treatment of multi-fragment fractures of proximal humerus in the setting of osteoporosis is still unsolved.

Key words: shoulder joint; proximal humerus fracture; surgical treatment; diagnostics.

Переломы проксимального отдела плечевой кости являются распространёнными повреждениями, их доля составляет от 5 до 12% среди всех переломов костей скелета и 67% – среди переломов плечевой кости [1,9,17,24]. Большинство пациентов приходится на возраст старше 60 лет [23]. При этом частота переломов проксимального отдела плечевой кости за последние десятилетия увеличивается: так, в период с 1970 по 2002 г. в Финляндии данный показатель вырос в 2,5 раза среди женщин и в 3,4 раза – среди мужчин в возрастной группе старше 60 лет [12]. Перелом в критических зонах остеопороза, в частности проксимального отдела бедренной и дистального отдела лучевой костей, занимает третье место среди других травм [21,24]. У молодых пациентов данное повреждение чаще характерно для высокоэнергетических травм, таких как падение с высоты и ДТП. В дальнейшем некорректная тактика ле-

чения приводит к длительной утрате трудоспособности и снижению способности к самообслуживанию, а в тяжёлых случаях – даже к инвалидизации [5]. Количество неудовлетворительных результатов и осложнений зависит от выбора способа лечения пациентов с переломами проксимального отдела плечевой кости [12]. Риск замедленной консолидации и формирования ложного сустава, по данным разных авторов, составляет от 1,1% до 10% случаев [12,14], при этом частота несращения у пациентов с оскольчатым переломом проксимального метафиза плечевой кости достигает 8% [10]. Однако кокрановский обзор не выявил достаточно данных из рандомизированных клинических исследований, свидетельствующих о том, что хирургическое вмешательство даёт стабильно лучшие результаты, чем нехирургическое лечение [21].

В настоящее время, по данным современной лите-

ратуры, отсутствует общепринятый протокол лечения пациентов с переломами проксимального отдела плечевой кости. В результате госпитализации пациента в лечебное учреждение, несмотря на высокую роль доказательной медицины, выбор тактики лечения основывается на возможности и опыта конкретного врача и учреждения.

Таким образом, целью данного исследования, явилось обобщение современных методов диагностики и лечения пациентов с переломами проксимального отдела плечевой кости, необходимых для разработки алгоритма лечения и реабилитации пациентов.

Диагностика

Клиническая картина пациентов с перелом проксимального отдела плечевой кости стандартная. После получения травмы пациенты прижимают поврежденную конечность к грудной клетке, тем самым уменьшая подвижность в смежных суставах и непосредственно в месте перелома. Жалобы пациентов типичны: боль, припухлость, кровоизлияние в проекции верхней трети плеча и плечевого сустава. При движении верхней конечности болевой синдром усиливается, иногда пациенты ощущают крепитацию в месте перелома. Механизм травмы у пациентов в старшей возрастной группе, как правило, падение на бок с опорой на верхнюю конечность. Пациенты точно сообщают место, время и механизм травмы. Обязательным критерием экстренности, при обращении пациента за медицинской помощью, является определение пульсации, моторной и чувствительной функции на периферии поврежденной конечности [7]. В случае отсутствия кровоснабжения на периферических артериях необходимо расценивать как продолжающееся артериальное кровотечение и принимать экстренные решения в пользу восстановления проходимости. Как правило, причиной повреждения сосудисто-нервного пучка является острый край фрагмента плечевой кости. В связи с этим, любая манипуляция с поврежденной верхней конечности должна быть предельно аккуратная, бережная и по окончании процедур обследования обязательно фиксирована к грудной клетке бинтом типа Дезо и повторное определение пульсации, моторной и чувствительной функции [24].

Золотым стандартом диагностики переломов проксимального отдела плечевой кости является рентгенологическое исследование. Рентгенографию плечевого сустава выполняют в двух взаимно перпендикулярных проекциях — прямой и боковой. В ряде случаев при необходимости эти снимки дополняют снимками в косых, а также в некоторых атипичных проекциях, целью которых является выведение пораженного участка в краеобразующее положение. Иногда снимки производят в условиях выполнения функциональных проб, при сгибании и разгибании исследуемого сустава, а также при нагрузке на конечность [4].

Как дополнение к рентгенографии для более точного определения прохождения линии перелома, количества отломков и их смещения допустимо применение компьютерной томографии (КТ). Данное исследование обеспечивает отличную визуализацию перелома плечевой кости во всех проекциях. Особенно облегчает диагностику и пространственное положение фрагментов при оскольчатом переломе-вывихе головки плечевой кости. При наличии 3-D скана плечевой кости, оперирующему хирургу легче спланировать объем хирургического вмешательства [6].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) обладает высокой информативностью при оценке патологии связок, капсулы и хрящевого компонента сустава [6]. Применение МРТ исследования при переломе проксимального отдела плечевой кости, позволяет оценить сочетанное повреждение связочного аппарата плечево-

го сустава. Особенно при высокоэнергетической силе травмы, данный вид исследования, поможет оценить целостность сухожилий ротаторной манжеты плеча, суставной губы сустава. По мнению Н.М. Кодырева с соавт. (2016), сочетанное повреждение сухожилий ротаторной манжеты плеча при переломе проксимального отдела плечевой кости встречалось у 25,8% пациентов [3].

Таким образом, основным критерием использования дополнительных методов диагностики является клинический осмотр пациента. При подозрении на сочетанное повреждение, либо многооскольчатый переломовывих плечевой кости необходимо использовать современные методы диагностики.

Классификации

Переломы проксимального отдела плечевой кости отличаются как прохождением линии перелома, так и количеством фрагментов. В настоящее время в клинической практике для определения показаний к оперативному лечению обычно используется классификация переломов проксимального отдела плечевой кости по Neer, основным критерием в которой является смещение более 10 мм или стояние отломков под углом более 45°. Согласно классификации Neer, перелом может состоять из 1, 2, 3 и 4 частей [22].

АО/ASIF создала свою классификацию и разделила все переломы и переломовывихи на три типа (А, В, С), а каждый тип в свою очередь – на три группы (А1, А2, А3; В1, В2, В3; С1, С2, С3). Каждая группа делится на три подгруппы (1, 2, 3). Эта классификация очень подробно отражает тяжесть перелома и характер исхода при лечении [25].

Классификация переломов проксимального отдела плечевой кости, применяемая в России, включает: надбугорковые или внутрисуставные переломы головки плеча; переломы анатомической шейки; подбугорковые или внесуставные чрезбугорковые переломы; изолированные переломы большого и малого бугорков; переломы хирургической шейки [1,2].

Таким образом, использование классификации перелома проксимального отдела плечевой кости позволяет систематизировать тактику лечения пациента.

Лечение

Большое количество как отечественных, так и зарубежных авторов полагают, что в современной травматологии консервативное лечение показано только при стабильных переломах без смещения или с минимальным смещением фрагментов. При правильной оценке показаний к консервативному лечению в 75-82% случаев можно достичь хороших функциональных результатов [5,15]. В случае принятия решения о ведении пациента консервативно, после рентгенологического подтверждения поврежденную конечность фиксируют гипсовой шиной Дезо или по Волковичу таким образом, чтобы ограничить подвижность в смежных суставах. Если же у пациента на рентгенограммах имеется незначительное смещение фрагментов, то выполняется ручная репозиция, и конечность фиксируется на отводящую шину с передней девиацией плеча до 30° с обязательным рентгенологическим контролем. У пациентов с перелом проксимального отдела плечевой кости со смещением костных фрагментов, которым по абсолютным или относительным причинам хирургическое лечение противопоказано, можно использовать отводящую шину с вытязением (шина ЦИТО). В данном случае спица Киришнера проводится за надмышечки плечевой кости и по оси плечевой кости [2]. Для своевременного выявления вторичных смещений рекомендуется периодическое выполнение рентген-контроля поврежденного сегмента и клинического осмотра в срок не позднее

10 дней. Как упоминалось ранее, в 20% случаев консервативное лечение безуспешно в связи с вторичными смещениям фрагментов или несостоятельностью репозиции. Исходя из этого, необходимо расширять показания к хирургическому лечению у пациентов с активным образом жизни и требующие раннее восстановление функции верхней конечности [7,19].

Следует отметить, что консервативное лечение пожилых пациентов с переломами проксимального отдела плечевой кости является альтернативной. Хотя консервативное лечение не обеспечивает стабильной фиксации перелома, лучшего рентгенологического результата и ранней мобилизации поврежденной конечности, однако, она приводит к удовлетворительной функции плечевого сустава при более низкой степени осложнений [27].

Основные принципы к хирургическому лечению перелома проксимального отдела плечевой кости со смещением костных фрагментов – обеспечить точную репозицию фрагментов и первичная стабильная фиксация, которая позволяет начать раннее восстановление функции в плечевом суставе [16].

Основные хирургические методы лечения переломов проксимального отдела плечевой кости подразделяются на две группы: открытые и закрытые [16].

В историческом аспекте с целью снижения травматичности операции в качестве фиксаторов при открытом остеосинтезе применяли спицы Киршнера. В данном случае, при косых переломах спицы проводили перпендикулярно линии перелома, а при поперечных – под углом 45°, и концы спиц вгипсовывали в повязку после зашивания послеоперационной раны. Потребность в дополнительной внешней иммобилизации, а также необходимость проведения открытой репозиции ограничивали возможности этого способа остеосинтеза. Кроме того, нахождение спиц поверх кожного покрова создавала риск инфицирования. Гипсовая иммобилизация при данном остеосинтезе спицами использовалась в течение 3-6 недель. Однако, данный вид остеосинтеза не мог обеспечить стабильную фиксацию костных фрагментов, создавая подвижность в месте перелома, как ротационную, так и по ширине. Кроме этого, наличие гипсовой шины приводило к неизбежной атрофии мышц надплечья и плеча, повреждению кожного покрова в виде формирования фликтен, и в конечном итоге, удлиняло сроки восстановления и неизбежно ограничивало пациента в самообслуживании. По данным авторов, результат хирургического лечения был неудовлетворительным [10].

Другим способом хирургического лечения, уже как историческим, применения закрытого чрескостного компрессионно-дистракционного остеосинтеза проксимального отдела плечевой кости. Разработчики считали, что для регенерации костной ткани после повреждения необходимо достаточное кровоснабжение. Источники кровоснабжения травмируются как при самой травме, так и в момент оперативного вмешательства, что может привести к замедленной консолидации или даже не сращению перелома с образованием ложного сустава и асептического некроза головки плечевой кости. Кроме того, открытая репозиция увеличивает вероятность гнойных осложнений в послеоперационном периоде. Помимо этого, для удаления фиксирующего устройства требовалась повторная операция, что могло быть затруднено у пациентов возрастной группы старше 70 лет, в связи с наличием тяжёлых сопутствующих заболеваний, по мнению авторов. Учитывая эти особенности, и был разработан этот метод. Преимуществом метода являлось способность управлять фрагментами во времени. Несмотря на это имелись ряд недостатков. Во-первых, у возрастных пациентов с остеопорозом возможно прорезывание спиц и стержней, а дряблость кожных покровов приводило к воспалению мягких тканей. Выстоящие над кожным

покровом металлические элементы увеличивали риск гнойных осложнений, особенно у лиц с асоциальным образом жизни, которые не выполняли рекомендации врачей по уходу за аппаратом внешней фиксации. Во-вторых, массивность конструкции доставляла значительный дискомфорт в самообслуживании. В конечном итоге, данный метод не получил широкого применения, однако может быть использован в очень ограниченном терапевтическом «окне». Ещё один подобный метод остеосинтеза – напряжённый остеосинтез Y-образными спицами. Данный способ обладает малой травматичностью, по сравнению с предыдущим, но недостатки идентичны [2].

В последнее время хорошие и отличные результаты получены при использовании и накостного и интрамедуллярного остеосинтеза. Для накостного остеосинтеза применяется пластина с угловой стабильности для проксимального отдела плечевой кости – LPHP (locking proximal humerus plate) либо их аналоги. Оперативное вмешательство начинается с проекционного разреза кожи и подкожно-жировой клетчатки по передне-латеральному доступу. Далее по ходу мышечных волокон дельтовидной мышцы выполняется доступ к месту перелома. Производится открытая репозиция фрагментов и фиксация пластиной не менее 3 винтов дистальнее перелома и 4 винтов проксимальнее перелома, и послойное ушивание мягких тканей. Однако, в настоящее время, широко используются хирургические методики, с преимущественно малыми кожными разрезами. Выполняется закрытая репозиция фрагментов проксимального отдела плечевой кости с помощью аппаратуры интраоперационной визуализации и устанавливается накостная пластина. Данный метод позволяет, за счёт небольших кожных разрезов кожи, по мнению авторов, значительно быстрее восстановить функцию плечевого сустава. Таким образом, многие авторы отмечают, что пластины с угловой стабильностью обеспечивают наиболее лучшую стабильную фиксацию [26].

Таким образом, пластина с угловой стабильности для проксимального отдела плечевой кости LPHP показывает хорошие результаты лечения пациентов молодого и среднего возраста [17,20]. Но, к сожалению, остаётся проблемой у пациентов с выраженным остеопорозом. Так, встречается до 40% осложнений, связанных с интраоперационной перфорацией головки плечевой кости винтами, перелом пластины в 1,9%, импиджмент верхнего края пластины об нижний край акромиально-отростка – в 2,6%, формирования ложного сустава – в 2,6%, инфекции – в 3,9%, вторичное смещение фрагментов плечевой кости – 2,6%, остеонекроз головки плечевой кости – в 3,9% случаев [26].

Следовательно, интрамедуллярные штифты для лечения пациентов с переломами проксимального отдела плечевой кости со смещением костных фрагментов стали привлекательной альтернативой из-за превосходных биомеханических преимуществ, включая жёсткость и более высокую стабильность [13]. Однако, интрамедуллярные штифты не могут обеспечивать достаточную компрессию в месте перелома. Кроме этого, место введения штифта через сухожилия ротаторной манжеты плеча может давать длительный болевой синдром и ограничивать движения в плечевом суставе [28].

Существуют различные методы интрамедуллярного остеосинтеза с ретроградным или антеградным введением штифта. Как правило, первым этапом выполняется закрытая репозиция фрагментов проксимального отдела плечевой кости с помощью аппаратуры интраоперационной визуализации, далее через небольшие кожные разрезы, со стороны головки плечевой кости, вводится интрамедуллярный штифт. С помощью направителей вводятся перпендикулярные винты, с целью исключения ротационной подвижности. Данная методика, по мнению авторов, позволяет в ранние сроки приступить к восстановлению функции конечности [14].

В настоящее время проводятся различные исследования, для сравнения различных методов лечения. Одно из последних опубликованных работ W. Ge с соавт. (2017), где проводилось рандомизированное исследование по оценке функционального результата лечения пациентов с применением наkostной пластины, интрамедуллярного штифта и консервативного лечения [14]. Результаты показали отсутствие значимых отличий между методами лечения двухфрагментарными переломами у возрастных пациентов. При этом, у пациентов с трёхфрагментарными переломами проксимального отдела плечевой кости показывает лучшие функциональные результаты с применением наkostной пластины и интрамедуллярного штифта [28].

При невозможности восстановления целостности проксимального отдела плечевой кости или сохранения головки плечевой кости вышеописанными методами применяется эндопротезирование плечевого сустава [17]. Функциональный результат с применением анатомического эндопротеза (SHA) на протяжении полувека считался превосходным по сравнению с консервативным способом, но проведённые рандомизированные исследования показали лишь сопоставимые результаты [18]. Одной из основных причин неудовлетворительного результата является не восстановление бугорков плечевой кости с последующей недостаточностью вращательной манжеты плеча и нестабильностью эндопротеза [15]. В таких ситуациях используют реверсивный эндопротез плечевого сустава (RSA), особенно в тех случаях, когда трудно получить удовлетворительную фиксацию бугорков плечевой кости. Только одно небольшое рандомизированное контролируемое исследование показало, что результат RSA, используемый для свежих переломов проксимального отдела плечевой кости, превосходил результат SHA [18].

Таким образом, пациентов с переломом проксимального отдела плечевой кости необходимо тщательно обследовать с целью определения показаний к хирургическому лечению. У пациентов с переломом проксимального отдела плечевой кости без смещения, либо у пациентов со смещением костных фрагментов, но с

очень высоким анестезиологическим и хирургическим риском, показано консервативное лечение. В случае же, принятия решения в пользу оперативного лечения, необходимо учитывать разные факторы, в том числе минимальную плотность костной ткани, репаративные возможности организма, оснащённости клиники и опыта оперирующего хирурга.

Заключение

Залогом успешного лечения является не только точное сопоставление фрагментов и жёсткая фиксация, а функциональный результат верхней конечности. Кроме этого, важное значение имеет правильная реабилитация пациентов, которая включает в себя комплексный подход, в частности, физиотерапевтические процедуры, лечебную физкультуру, при необходимости механотерапию и мануальную терапию.

Несмотря на большое количество разработанных методов лечения переломов проксимального отдела плечевой кости и средств фиксации, до сих пор остаётся не до конца решённым вопрос о лечении больных с многооскольчатыми переломами проксимального отдела плечевой кости на фоне остеопороза.

Недостаточно разработаны этапы реабилитации пациентов в послеоперационном периоде. В связи с этим остаётся открытым вопрос о лечении пациентов с переломами проксимального отдела плечевой кости, решение которого позволило бы получить отличный функциональный результат.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования, и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 16.06.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

- Архипов С.В., Кавалерский Г.М. Плечо: современные хирургические технологии. М.: Медицина, 2009. 192 с.
- Гуркин Б.Е., Калинин А.С., Иванов Д.В. Обоснование выбора метода лечения у больных с «бытовыми» и «высокоэнергетическими» переломами проксимального отдела плечевой кости // Кубанский научный медицинский вестник. 2015. №2. С.49-56.
- Кондырев Н.М., Копенкин С.С., Скороглядов А.В. Ранняя диагностика повреждений вращающей манжеты плеча // Вестник РУДН. Серия Медицина. 2016. №1. С.68-76.
- Кишковский А.Н., Тютин Л.А. Атлас укладок при рентгенологических исследованиях. М.: Книга по Требованию, 2012. 516 с.
- Маркин В.А., Сергеев С.В., Антупьева Р.И., Сальников П.А. Реабилитация больных с переломами проксимального метаэпифиза плечевой кости // Медицинская реабилитация. М., 2007. №2. С.7-16.
- Скороглядов А.В., Васильев А.Ю. Диагностика и лечение переломов проксимального отдела плечевой кости // Лечебное дело. 2007. №3. С.79-86.
- Burkhart K.J., Dietz S.O., Bastian L., et al. The treatment of proximal humeral fracture in adults // Dtsch. Arztebl. Int. 2013. Vol. 110. №35-36. P.591-597. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0591.
- Chen L., Xing F., Xiang Z. Effectiveness and safety of interventions for treating adults with displaced proximal humeral fracture: a network meta-analysis and systematic review // PLoS One. 2016. Vol. 11. №11. P.e0166801.
- Court-Brown C.M., Caesar B. Epidemiology of adult fractures: a review // Injury. 2006. Vol. 37. №8. P.691-697. DOI: 10.1016/j.injury.2006.04.130.
- Court-Brown C.M., McQueen M.M. The impacted varus (A2.2) proximal humeral fracture // Acta Orthop. Scand. 2004. Vol. 75. №6. P.736-740.
- Fjalestad T., Stromsoe K., Blucher J., Tennoe B. Fractures in the proximal humerus: functional outcome and evaluation of 70 patients treated in hospital // Arch. Orthop. Trauma. Surg. 2005. Vol. 125. №5. P.310-316.
- Foruria A.M., de Gracia M.M., Larson D.R. 2011 treated in hospital // Arch. Orthop. Trauma. Surg. 2011. Vol. 140. №3. P.205-207.
- Füchtmeier B., May R., Hente R., et al. Proximal humerus fractures: a comparative biomechanical analysis of intra and extramedullary implants // Arch Orthop Trauma Surg. 2007. Vol. 127. №6. P.441-447.
- Ge W., Sun Q., Li G., et al. Efficacy comparison of intramedullary nails, locking plates and conservative treatment for displaced proximal humeral fractures in the elderly // Clin. Interv. Aging. 2017. Vol. 12. P.2047-2054. DOI: 10.2147/CIA.S144084.
- Hanson B., Neidenbach P., de Boer P., Stengel D. Functional outcomes after nonoperative management of fractures of the proximal humerus // J. Shoulder Elbow Surg. 2009. Vol. 18. №4. P.612-621.
- Helmy N., Hintermann B. New trends in the treatment of proximal humerus fractures // Clin. Orthop. Relat. Res. 2006. Vol. 442. P.100-108. DOI: 10.1097/01.blo.0000194674.56764.c0.
- Hintermann B., Trouillier H.H., Schaffer D. Rigid internal fixation of fractures of the proximal humerus in older patients // J. Bone Joint Surg. (Br. Vol.). 2000. Vol. 82. №8. P.1107-1112. DOI: 10.1302/0301-620X.82B8.10330.
- Holton J., Yousri T., Arealis G., Levy O. The role of reverse shoulder arthroplasty in management of proximal humerus

fractures with fracture sequelae: a systematic review of the literature // *Orthop. Rev. (Pavia)*. 2017. Vol. 9. №1. P.6977.

19. Jo M.J., Gardner M.J. Proximal humerus fractures // *Curr. Rev. Musculoskeletal Med.* 2012. Vol. 5. №3. P.192-198. DOI: 10.1007/s12178-012-9130-2.

20. Jupiter J.B., Mullaji A.B. Blade plate fixation of humeral non-unions // *Injury*. 1994. Vol. 25. №5. P.301-303.

21. Misra A., Kapur R., Maffulli N. Complex proximal humeral fractures in adults: a systematic review of 2013 – 3 (69) 161 management // *Injury*. 2001. Vol. 32. №5. P.363-372.

22. Neer C.S. 2nd. Displaced proximal humeral fractures. Part II. Treatment of three-part and four-part displacement // *J. Bone Joint Surg. Am.* 1970. Vol. 52. №6. P.1090-1103.

23. Palvanen M., Kannus P., Niemi S., Parkkari J. Update in the epidemiology of proximal humeral fractures // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2006. Vol. 442. P.87-92.

24. Rockwood C.A. Jr., Mansen F.A., Wirth M.A., et al. *The shoulder*; 4th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier Inc., 2009.

1584 p.

25. Sidor M.L., Zuckerman J.D., Lyon T., et al. Classification of proximal humerus fractures: The contribution of the scapular lateral and axillary radiographs // *J. Shoulder Elbow Surg.* 1994. Vol. 3. №1. P.24-27.

26. Sudkamp N., Bayer J., Hepp P., et al. Open reduction and internal fixation of proximal humeral fractures with use of the locking proximal humerus plate. Results of a prospective, multicenter, observational study // *J. Bone Joint Surg. Am.* 2009. Vol. 91. №6. P.1320-1328. DOI: 10.2106/JBJS.H.00006.

27. Vachtsevanos L., Hayden L., Desai A.S., Dramis A. Management of proximal humerus fractures in adults // *World J. Orthop.* 2014. Vol. 5. №5. P.685-693.

28. Zhu Y., Lu Y., Shen J., et al. Locking intramedullary nails and locking plates in the treatment of two-part proximal humeral surgical neck fractures: a prospective randomized trial with a minimum of three years of follow-up // *J. Bone Joint Surg. Am.* 2011. Vol. 93. P.159-168.

REFERENCES

1. Arkhipov S.V., Kavalerskiy G.M. *Shoulder: modern surgical techniques*. Moscow: Meditsina, 2009. 192 p. (in Russian)

2. Gurkin B.E., Kalintsev A.S., Ivanov D.V. Basis for choice of treatment of patients with fracture of the proximal humeral // *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2015. №2. P.49-56. (in Russian)

3. Kondyrev N.M., Kopenkin S.S., Skoroglyadov A.V. Early diagnostics of shoulder rotator cuff injuries // *Vestnik RUDN. Seriya Meditsina*. 2016. №1. P.68-76. (in Russian)

4. Kiskovskiy A.N., Tyutin L.A. *Handbook for patient positioning in X-ray examination*. Moscow, 2012. 516 p. (in Russian)

5. Markin V.A., Sergeev S.V., Antufieva R.I., Salnikov P.A. Rehabilitation of the patients with fractures of proximal epiphysal cartilage of humerus // *Meditsinskaya reabilitatsiya*. 2007. №2. P.7-16. (in Russian)

6. Skoroglyadov A.V., Vasilyev A.Yu. Diagnostics and treatment of proximal humerus fractures // *Lechebnoe delo*. 2007. №3. P.79-86.

7. Burkhart K.J., Dietz S.O., Bastian L., et al. The treatment of proximal humeral fracture in adults // *Dtsch. Arztebl. Int.* 2013. Vol. 110. №35-36. P.591-597. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0591.

Chen L., Xing F., Xiang Z. Effectiveness and safety of interventions for treating adults with displaced proximal humeral fracture: a network meta-analysis and systematic review // *PLoS One*. 2016. Vol. 11. №11. P.e0166801.

9. Court-Brown C.M., Caesar B. Epidemiology of adult fractures: a review // *Injury*. 2006. Vol. 37. №8. P.691-697. DOI: 10.1016/j.injury.2006.04.130.

10. Court-Brown C.M., McQueen M.M. The impacted varus (A2.2) proximal humeral fracture // *Acta Orthop. Scand.* 2004. Vol. 75. №6. P.736-740.

11. Fjalestad T., Stromsoe K., Blucher J., Tennoe B. Fractures in the proximal humerus: functional outcome and evaluation of 70 patients treated in hospital // *Arch. Orthop. Trauma. Surg.* 2005. Vol. 125. №5. P.310-316.

12. Foruria A.M., de Gracia M.M., Larson D.R. 2011 treated in hospital // *Arch. Orthop. Trauma. Surg.* 2011. Vol. 140. №3. P.205-207.

13. Führtmeier B., May R., Hente R., et al. Proximal humerus fractures: a comparative biomechanical analysis of intra and extramedullary implants // *Arch Orthop Trauma Surg.* 2007. Vol. 127. №6. P.441-447.

14. Ge W., Sun Q., Li G., et al. Efficacy comparison of intramedullary nails, locking plates and conservative treatment for displaced proximal humeral fractures in the elderly // *Clin. Interv. Aging*. 2017. Vol. 12. P.2047-2054. DOI: 10.2147/CIA.S144084.

15. Hanson B., Neidenbach P., de Boer P., Stengel D. Functional outcomes after nonoperative management of fractures of the proximal humerus // *J. Shoulder Elbow Surg.* 2009. Vol. 18. №4. P.612-621.

16. Helmy N., Hintermann B. New trends in the treatment of proximal humerus fractures // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2006. Vol. 442. P.100-108. DOI: 10.1097/01.blo.0000194674.56764.c0.

17. Hintermann B., Trouillier H.H., Schafer D. Rigid internal fixation of fractures of the proximal humerus in older patients // *J. Bone Joint Surg. (Br. Vol.)*. 2000. Vol. 82. №8. P.1107-1112. DOI: 10.1302/0301-620X.82B8.10330.

18. Holton J., Yousri T., Arealis G., Levy O. The role of reverse shoulder arthroplasty in management of proximal humerus fractures with fracture sequelae: a systematic review of the literature // *Orthop. Rev. (Pavia)*. 2017. Vol. 9. №1. P.6977.

19. Jo M.J., Gardner M.J. Proximal humerus fractures // *Curr. Rev. Musculoskeletal Med.* 2012. Vol. 5. №3. P.192-198. DOI: 10.1007/s12178-012-9130-2.

20. Jupiter J.B., Mullaji A.B. Blade plate fixation of humeral non-unions // *Injury*. 1994. Vol. 25. №5. P.301-303.

21. Misra A., Kapur R., Maffulli N. Complex proximal humeral fractures in adults: a systematic review of 2013 – 3 (69) 161 management // *Injury*. 2001. Vol. 32. №5. P.363-372.

22. Neer C.S. 2nd. Displaced proximal humeral fractures. Part II. Treatment of three-part and four-part displacement // *J. Bone Joint Surg. Am.* 1970. Vol. 52. №6. P.1090-1103.

23. Palvanen M., Kannus P., Niemi S., Parkkari J. Update in the epidemiology of proximal humeral fractures // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2006. Vol. 442. P.87-92.

24. Rockwood C.A. Jr., Mansen F.A., Wirth M.A., et al. *The shoulder*; 4th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier Inc., 2009. 1584 p.

25. Sidor M.L., Zuckerman J.D., Lyon T., et al. Classification of proximal humerus fractures: The contribution of the scapular lateral and axillary radiographs // *J. Shoulder Elbow Surg.* 1994. Vol. 3. №1. P.24-27.

26. Sudkamp N., Bayer J., Hepp P., et al. Open reduction and internal fixation of proximal humeral fractures with use of the locking proximal humerus plate. Results of a prospective, multicenter, observational study // *J. Bone Joint Surg. Am.* 2009. Vol. 91. №6. P.1320-1328. DOI: 10.2106/JBJS.H.00006.

27. Vachtsevanos L., Hayden L., Desai A.S., Dramis A. Management of proximal humerus fractures in adults // *World J. Orthop.* 2014. Vol. 5. №5. P.685-693.

28. Zhu Y., Lu Y., Shen J., et al. Locking intramedullary nails and locking plates in the treatment of two-part proximal humeral surgical neck fractures: a prospective randomized trial with a minimum of three years of follow-up // *J. Bone Joint Surg. Am.* 2011. Vol. 93. P.159-168.

Информация об авторах:

Монастырев Василий Владимирович – к.м.н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии, врач травматолого-ортопедического отделения, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел. (3952) 29-03-57) <http://orcid.org/0000-0003-4711-9490>; Пономаренко Николай Сергеевич – научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии, врач травматолого-ортопедического отделения, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1;

тел. (3952) 29-03-57) <http://orcid.org/0000-0001-6210-3492>; Михайлов Иван Николаевич – к.м.н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии, врач травматолого-ортопедического отделения, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел. (3952) 29-03-57) <https://orcid.org/0000-0003-3215-4736>; Бальжинимаев Доржи Баирович – аспирант ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел. (3952) 29-03-57; e-mail: dorji45@mail.ru) <https://orcid.org/0000-0002-3486-0688>.

Information About the Authors:

Monastyrev Vasily V. – Cand. Sci. (Medicine), Senior Research Officer at the Scientific Clinical Department of Traumatology, Physician at the Unit of Traumatology and Orthopedics of Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1; tel. (3952) 29-03-57) <http://orcid.org/0000-0003-4711-9490>; Ponomarenko Nikolay S. Пономаренко Николай Сергеевич – Research Officer at the Scientific Clinical Department of Traumatology, Physician at the Unit of Traumatology and Orthopedics of Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1; tel. (3952) 29-03-57) <http://orcid.org/0000-0001-6210-3492>; Mikhaylov Ivan N. – Cand. Sci. (Medicine), Senior Research Officer at the Scientific Clinical Department of Traumatology, Physician at the Unit of Traumatology and Orthopedics of Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1; tel. (3952) 29-03-57) <https://orcid.org/0000-0003-3215-4736>; Balzhinimaev Dorzhi B. – Postgraduate at Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1; tel. (3952) 29-03-57; e-mail: dorji45@mail.ru) <https://orcid.org/0000-0002-3486-0688>.

НЕКРОЛОГ

УДК 616 (092)

ЛЕВ МИХАЙЛОВИЧ ЯНОВСКИЙ
(3 ЯНВАРЯ 1940 Г. – 6 ФЕВРАЛЯ 2018 Г.)

LEV M. YANOVSKY
(JANUARY 3, 1940 – FEBRUARY 6, 2018)



6 февраля 2018 года после тяжёлой болезни ушёл из жизни доктор медицинских наук, профессор кафедры стоматологии детского возраста Иркутского государственного медицинского университета Лев Михайлович Яновский.

Лев Михайлович был активным студентом, комсоргом группы, в 1963 году окончил стоматологический факультет Иркутского государственного медицинского института, трудился врачом-стоматологом-хирургом и главным врачом станции скорой помощи в г. Черногорск (Хакасия). Желание развиваться и совершенствоваться в профессии подталкивали молодого врача к поиску новых технологий работы, чему помогли повышения квалификации, в том числе в г. Тбилиси, а также переход в Иркутскую областную стоматологическую поликлинику. В 1976 году в Иркутске открывается городская детская стоматологическая поликлиника и Л.М. Яновского

приглашают на работу врачом-стоматологом-хирургом. В дальнейшем, в 1978 году в ИГМИ организуется новая кафедра – кафедра стоматологии детского возраста и ее первый заведующий – доцент В.А. Киселев приглашает его на должность ассистента.

В 1972 году Л.М. Яновский поступил в заочную аспирантуру в Центральный научно-исследовательский институт стоматологии Минздрава СССР. В 1983 году под руководством профессора Г.М. Иващенко была защищена его диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук. В дальнейшем Л.М. Яновский изучает роль различных по геохимическому составу природно-территориальных комплексов на частоту встречаемости кариозной болезни и других стоматологических заболеваний у населения Прибайкалья. Эти исследования в 2003 году выливаются в докторскую диссертацию, выполненную при научном консультировании профессора М.Ф. Савченкова.

Л.М. Яновский – автор и соавтор более чем 160 научных публикаций, в том числе 4-х монографий, вышедших в издательстве «Наука», им получено 3 патента на изобретение и 1 авторское свидетельство, а также подготовлен ряд методических пособий для студентов и врачей. Л.М. Яновский награждён медалью «За строительство Байкало-Амурской магистрали», званием «Ветеран труда».

Всю свою педагогическую карьеру профессор Л.М. Яновский стремился передать необходимые знания своим студентам, искренне огорчался, если выявлял пробелы в подготовке. Продолжительное время курировал молодёжный научный кружок кафедры, под его руководством студенты выступали с докладами на ежегодных Байкальских международных конференциях студентов и молодых учёных, публиковали свои первые работы. До последних дней он вёл энергичный образ жизни, в течение последних двух лет посещал тренажёрный зал. Даже в последние дни, несмотря на госпитализацию, неоднократно приходил в родной ему медицинский университет, встречался с коллегами, активно общался, готовил к публикации статьи. Его кончина произошла внезапно, он был полон надежд и творческих планов.

УЧРЕДИТЕЛИ:

Иркутский государственный медицинский университет
Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Бурятский государственный университет
Монгольский государственный медицинский университет

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ (ИРКУТСК)

Научно-практический журнал, центральное международное издание,
четыре номера в год, издается с 1994 года.

Возможно размещение рекламного материала.
Тарифы на одноразовое размещение формата А4:

черно-белая:	1 стр. — 10000 руб.
	1/2 стр. — 6000 руб.
	1/4 стр. — 5000 руб.
цветная:	1 стр. — 20000 руб.
	1/2 стр. — 10000 руб.
	1/4 стр. — 6000 руб.

Компьютерная верстка: **Н.И. Долгих**
Ответственный за выпуск: д.м.н., **проф. А.Н. Калягин.**

Подписано в печать 25.07.2018 в 14 час. 45 мин.
Тираж 1000 экз. Заказ _____. Цена свободная.

Журнал зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати,
телерадиовещанию и средств массовых коммуникаций, рег. ПИ № 77-15668 от 22 июля 2003 г.
Адрес редакции: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.

Отпечатано по заказу Иркутского государственного медицинского университета
в ООО «Издательство Оттиск», 664025, Иркутск, ул. 5 Армии, 26. Телефон: 34-32-34.

Ключевое название: *Sibirskij medicinskij zurnal (Irkutsk)*
Сокращенное название *Sib. med. z. (Irkutsk)*
EAN13:9771815757380

**Подписной индекс
10309 в каталоге «Пресса России»**