

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ

www.medalmanac.ru

№ 6 (9)

ноябрь, 2017

ρ τ ψ

υ ι ο

π λ κ

φ η γ

В НОМЕРЕ

- Организация здравоохранения и общественное здоровье
- История медицины
- Биозтика
- Акушерство и гинекология
- Эндокринология
- Фармация
- Исследования по диссертационным темам



№ 6 (51) ноябрь, 2017

УЧРЕДИТЕЛИ



ФГБОУ ВО
«Нижегородская
государственная
медицинская академия»
Минздрава России



ООО «ГРУППА «РЕМЕДИУМ»

ИЗДАТЕЛЬ ВЫПУСКА ООО «Ремедиум Приволжье»
Заведующая редакцией Лариса Запорожская
Коммерческий директор Валерия Шишлова
Рекламный отдел Татьяна Сыромятникова
Татьяна Лукьянова
Ответственный секретарь Елена Мутовкина
Оформление, верстка Маргарита Ламовская
Корректор Татьяна Андреева
Перевод на англ. язык Юлия Назаркина

**Адрес редакции: 603022
Нижний Новгород,
ул. Пушкина, 20, стр. 4, 12-й этаж.
Тел.: (831) 411-19-83(85).
E-mail: medalmanac@medalmanac.ru**

Издание зарегистрировано Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия.

Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
ПИ № ФС 77-49620
от 27 апреля 2012 г.
Журнал издается с 2007 года.

ISSN: 1997-7689
ISSN online версии: 2499-9954

ИНДЕКС ИЗДАНИЯ
ОАО «РОСПЕЧАТЬ» 57997

• Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции.
• Рукописи не возвращаются. • Любое воспроизведение опубликованных материалов без пис ьменного согласия редакции не допускается. • При перепечатке ссылка на журнал обязательна. • Материалы, помеченные знаком «R», публикуются на правах рекламы. • За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет.

Отпечатано в типографии ООО «БЕАН»
Нижний Новгород, ул. Баррикад, д. 1, корп. 5
Тел.: (831) 282-16-62
Тираж 3000 экз.
Выходит один раз в три месяца.

Цена свободная.
© Медицинский альманах, 2017



Рецензируемый медицинский
научно-практический журнал

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ



www.medalmanac.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

Шкарин Вячеслав Васильевич – доктор медицинских наук,
профессор кафедры эпидемиологии НижГМА, член-корреспондент РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ:

Шахов Борис Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный
деятель науки РФ, советник ректора НижГМА

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ:

Абелевич Александр Исакович – доктор медицинских наук,
профессор кафедры общей хирургии НижГМА

Алексеева Ольга Поликарповна – доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой внутренних болезней НижГМА, директор
гастроэнтерологического центра Приволжского федерального округа
при ГБУЗ «НОКБ им. Н.А. Семашко», руководитель отделения ПФО
Российской гастроэнтерологической ассоциации

Атдугев Вагиф Ахмедович – доктор медицинских наук, профессор
кафедры хирургии ФОИС НижГМА, главный специалист по урологии ПОМЦ

Боровкова Людмила Васильевна – доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой акушерства и гинекологии НижГМА

Ковалишена Ольга Васильевна – доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой эпидемиологии, заместитель директора по науке
НИИ профилактической медицины НижГМА

Кононова Светлана Владимировна – доктор фармацевтических наук,
профессор кафедры управления и экономики фармации и фармацевтической
технологии НижГМА, член-корреспондент РАЕН

Позднякова Марина Александровна – доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой профилактической медицины ФПКВ НижГМА,
директор института последипломного образования НижГМА

Разгулин Сергей Александрович – доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой медицины катастроф НижГМА

Стронгин Леонид Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой эндокринологии и терапии ФОИС НижГМА

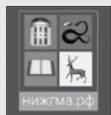
Терентьев Игорь Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор, проректор
по научной работе НижГМА, заведующий кафедрой онкологии ФПКВ НижГМА

Халеская Ольга Владимировна – доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой госпитальной педиатрии НижГМА

**Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК,
в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций
на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.**

№ 6(51) november, 2017

FOUNDER



Federal State Educational
Institution of Higher Education
Nizhny Novgorod State Medical
Academy of the Russian
Ministry of Health



Limited company
«The REMEDIUM GROUP»

EDITOR of PUBLICATION Limited company
«Remedium Privolzhie»

Head of the editorial staff Larisa Zaporozhskaya

Commercial manager Valeria Shishlova

Advertising department Tatiana Syromyatnikova
Tatiana Lukianova

Executive secretary Elena Mutovkina

Design, making-up Margarita Lamovskaya

Proof-reader Tatiana Andreeva

Translation into English Julia Nazarkina

Editorial Office:
603022 Nizhny Novgorod,
Pushkina-str., 20, office 4.
Tel.: (831) 411-19-83 (85).
E-mail: medalmanac@medalmanac.ru

Periodical is registered by Federal Service of supervision of law's observance in sphere of mass media and cultural heritage's protection.

Evidence of registration of mass media
ПИ № ФС 77-49620
From the 27th of April 2012
The journal is published since 2007

ISSN: 1997-7689
online ISSN: 2499-9954

ИНДЕКС ИЗДАНИЯ
ОАО «РОСПЕЧАТЬ» 57997

Author's articles do not obligatory reflect editorial viewpoint. Manuscripts are not returned. Any reproduction of published materials is not allowed without editorial written consent. While reprinting reference to journal is obligatory.

Marked with the sign «R» materials are published as advertisements. The editorial staff is not responsible for contents of advertisements materials.

Circulation 3000 copies.

The price is free.

© Medical almanac, 2017



Reviewed scientific-practical
medical journal

**MEDICAL
ALMANAC**



www.medalmanac.ru

EDITOR-IN-CHIEF:

SHKARIN Vyacheslav Vasil'evich – Doctor of Medical Science,
Professor of Epidemiology Department of Nizhny Novgorod Medical Academy,
Corresponding Member of RAS

THE MEMBERS OF EDITORIAL BOARD

CHAIRMAN

Shakhov Boris Evgenievich –
Doctor of Medical Science, Professor, Honoured Worker of Science of RF,
Adviser to the Rector of Nizhny Novgorod State Medical Academy

SCIENTIFIC EDITORS

Abelevich Alexandr Isakovich –
Doctor of Medical Science, Professor of General Surgery Department of NNSMA

Alexeeva Olga Polikarpovna –
Doctor of Medical Science, Professor, Head of Internal Diseases Department of NNSMA,
Supervisor of Gastroenterological Center

Atduev Vagif Ahmedovich –
Doctor of Medical Science, Professor of Surgery Department of the Faculty of Overseas
Admission of NNSMA, Head Specialist of Urology of POMC

Borovkova Ludmila Vasilievna – Doctor of Medical Science,
Professor, Head of Obstetrics and Gynaecology Department NNSMA

Khaletskaya Olga Vladimirovna – Doctor of Medical Science, Professor,
Head of Hospital Paediatrics Department NNSMA

Kovalishena Olga Vasilievna – Doctor of Medical Science, Professor,
Head of Epidemiology Department, Deputy Director of Science of NNSMA SRI
of Prophylactic Medicine

Kononova Svetlana Vladimirovna – Doctor of Pharmaceutical Science, Professor
of the Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical
Technology of NNSMA, Corresponding Member of RAS

Pozdnyakova Marina Alexandrovna – Doctor of Medical Science, Professor,
Head of Preventive Medicine Department of the Center of Skills Raising and Professional
Retraining of Specialists of NNSMA, Director of the Institute for Postgraduate Education
of NNSMA

Razgulin Sergey Alexandrovich – Doctor of Medical Science, Professor,
Head of Department of Disaster Medicine of NNSMA

Strongin Leonid Grigorievich – Doctor of Medical Science, Professor, Head of
Endocrinology and Therapy Department of the Faculty of Overseas Admission of NNSMA

Terentiev Igor Georgievich –
Doctor of Medical Science, Professor, Pro-rector of Scientific Work of NNSMA,
Head of Oncology Department of the Center of Skills Raising
and Professional Retraining of Specialists of NNSMA

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ THE MEMBERS OF EDITORIAL COUNCIL

Баранов Александр Александрович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Научный центр здоровья детей РАН (Москва)

Baranov Alexandr Alexandrovich – Doctor of Medical Science, Professor, Member of RAS, Scientific Center of Children's Health of RAS (Moscow)

Беленков Юрий Никитич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой госпитальной терапии №1 лечебного факультета, директор НОКЦ Метаболического синдрома Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Belenkov Yuriy Nikitich – Doctor of Medical Science, Professor, Member of RAS, Head of Hospital Therapy Department №1 of Medical Faculty of First MSMU named after I.M. Sechenov (Moscow)

Гафуров Бахтияр Гафурович – доктор медицинских наук, профессор, академик Евразийской академии наук, заведующий кафедрой неврологии Ташкентского института усовершенствования врачей Минздрава Республики Узбекистан (Ташкент)

Gafurov Bahtiyar Gafurovich – Doctor of Medical Science, Professor, Member of Euroasiatic Academy of Sciences, Head of Neurology Department of Tashkent Institute of Doctors' Advanced Training of Uzbekistan Ministry of Health (Tashkent)

Гончаров Сергей Федорович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генерал-майор медицинской службы, заведующий кафедрой медицины катастроф ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного образования», директор ФГБУ «Всероссийский центр медицины катастроф "Защита"» (Москва)

Goncharov Sergey Fedorovich – Doctor of Medical Science, Professor, Member of RAS, Major General Medical Service, Head of Disaster Medicine of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Director of the Russian Centre for Disaster Medicine «Protection» (Moscow)

Денисов Игорь Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой семейной медицины, советник ректора Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Denisov Igor Nikolaevich – Doctor of Medical Science, Professor, Member of RAS, Head of the Department of Family Medicine, Advisor to the Rector of First MSMU named after I.M. Sechenov (Moscow)

Ишмухаметов Айдар Айратович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой организации и технологии производства иммунобиологических препаратов Института фармации и трансляционной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Ishmuhametov Aidar Airatovich – Doctor of Medical Science, Professor, Corresponding Member of RAS, Head of the Department of Organization and Technology of Immunobiological Medicines Production of the Institute of Pharmacy and Translational Medicine of First MSMU named after I.M. Sechenov (Moscow)

Канцовой Сергей Вениаминович – доктор медицины, профессор, Школа медицины Мэрилендского университета, директор отделения терапевтической эндоскопии Института гастроэнтерологии в Медицинском центре (Балтимор, Мэриленд, США)

Kantsevov Sergey Veniaminovich – Doctor of Medical Science, Professor, University of Maryland School of Medicine, Director of Therapeutic Endoscopy, Institute for Digestive Health and Liver Disease at Mercy Medical Center (Baltimore, Maryland, USA)

Котельников Геннадий Петрович – доктор медицинских наук, академик РАН, лауреат Государственной премии РФ, заслуженный деятель науки РФ, ректор СамГМУ (Самара)

Kotelnikov Gennadiy Petrovich – Doctor of Medical Science, Member of RAS, Laureate of the State prize of RF, Honoured Worker of Science of RF, Rector of SamSMU (Samara)

Мариевский Виктор Федорович – доктор медицинских наук, профессор, Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского Академии наук Украины (Киев)

Marievskij Viktor Fedorovich – Doctor of Medical Science, Professor, Epidemiology and Infectious Diseases Institute named after L.V. Gromashevskij of Ukraine Academy of Sciences (Kiev)

Оганов Рафаэль Гегамович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, академик РАЕН, Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ (Москва)

Oganov Raphael Gegamovich – Doctor of Medical Science, Professor, Member of RAS, Member of RANS, State Scientific Research Center of Preventive Medicine of Ministry of Health and Social Development of RF (Moscow)

Покровский Валентин Иванович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, лауреат Государственной премии РФ, премий Правительства РФ, директор Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Минздрава РФ (Москва)

Pokrovskij Valentin Ivanovich – Doctor of Medical Science, Professor, Member of RAS, Laureate of the State Prize of RF, of Prizes of RF Government, Head of Central Scientific Research Institute of Epidemiology of Russian Ministry of Health (Moscow)

Присакар Виорел Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии Государственного медицинского и фармацевтического университета им. Н. Тестемитшану (Кишинёв)

Prisakar Viorel Ivanovich – Doctor of Medical Science, Professor, Head of Epidemiology Department of State Medical and Pharmaceutical University named after N. Testemitsanu (Kishinev)

Сергиенко Валерий Иванович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор Научно-исследовательского института физико-химической медицины (Москва)

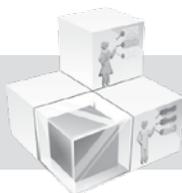
Sergienko Valeriy Ivanovich – Doctor of Medical Science, Professor, Member of RAS, the Head of Scientific Research Institute of Physicochemical Medicine (Moscow)

Шабров Александр Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, действительный член РАН, действительный член РАЕН, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами семейной медицины, клинической фармакологии и клинической лабораторной диагностики ЛФ Санкт-Петербургской ГМА им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург)

Shabrov Alexandr Vladimirovich – Doctor of Medical Science, Professor, Full Member of RAS, Full Member of RANS, Head of the Department of Hospital Therapy with courses of Family Medicine, Clinical Pharmacology and laboratory diagnosis of the medical faculty of Saint-Petersburg SMA named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg)



**Организация здравоохранения
и общественное здоровье**



**Healthcare organization
and public health**

Код специальности ВАК: 19.00.04; 14.02.03

Е.А. Евстифеева, С.И. Филиппченкова
Здоровье в персонализированной медицине
и новых моделях врачевания9

E.A. Evstifeeva, S.I. Filippchenkova
Health in personalized medicine
and new medical treatment models9

Код специальности ВАК: 14.02.03

Е.А. Перевезенцев
Особенности заболеваемости и системы
медицинского обеспечения работников
газовой промышленности 12

E.A. Perevezentsev
Peculiarities of morbidity and the system
of medical support of employees
in gas industry 12

История медицины



History of medicine

Код специальности ВАК: 07.00.10

Д.С. Колосов, К.И. Самсонова
Истоки отечественной трансплантологии:
подвижничество Н.П. Синицына 17

D.S. Kolosov, K.I. Samsonova
Fundamentals of Russian national transplantology:
selfless devotion of N.P. Sinitsyn 17

Биоэтика



Bioethics

Код специальности ВАК: 09.00.05; 14.01.01

Т.К. Глебова, Е.В. Шапошникова
Биоэтические аспекты работы врача акушера-гинеколога ... 21

T.K. Glebova, E.V. Shaposhnikova
Bioethical aspects of the work of obstetrician-gynecologist 21

**МАТЕРИАЛЫ Межрегиональной научно-практической конференции
«Современные методы диагностики и лечения акушерской
и гинекологической патологии»**

в рамках VIII Межрегионального форума «Неделя женского здоровья – 2017»

Научный руководитель рубрики – д. м. н., профессор Л.В. Боровкова

Акушерство и гинекология



Obstetrics and gynecology

I. Патология беременности

Код специальности ВАК: 14.01.01

И.Д. Воронина, Л.В. Боровкова
Прогностическая модель расчета развития
хронической плацентарной недостаточности
у беременных с железодефицитной
анемией 25

I. Pathology of pregnancy

I.D. Voronina, L.V. Borovkova
The prognostic model of estimation
of chronic placental deficiency development in the case
of the pregnant having iron deficiency
anemia 25

Код специальности ВАК: 14.01.01

А.С. Грунская, И.А. Кузнецова, Т.С. Качалина, Л.В. Боровкова, Е.Ю. Конторшикова, М.С. Зиновьева, О.С. Зиновьева
Акушерский сепсис – многообразие симптомов, трудности диагностики (клинический случай)..... 28

A.S. Grunskaya, I.A. Kuznetsova, T.S. Kachalina, L.V. Borovkova, E.Yu. Kontorshchikova, M.S. Zinovieva, O.S. Zinovieva
Obstetric sepsis – multiple symptoms, difficulties of diagnostics (the clinical case)..... 28

Код специальности ВАК: 14.01.01

В.П. Замыслова, Л.В. Боровкова, Т.М. Мотовилова
Низкочастотная электромагнитная терапия в комплексном лечении хронического эндометрита, ассоциированного с бактериально-вирусной флорой у пациенток с невынашиванием беременности..... 32

V.P. Zamyslova, L.V. Borovkova, T.M. Motovilova
Low-frequency electromagnetic therapy in comprehensive treatment of chronic endometritis associated with bacterial and viral flora of the patients having recurrent pregnancy loss..... 32

Код специальности ВАК: 14.01.01

Т.С. Качалина, О.В. Качалина, Г.А. Вахабова, М.С. Зиновьева
Анализ течения беременности и родов после лечения различных форм ВПЧ-ассоциированной цервикальной патологии..... 36

T.S. Kachalina, O.V. Kachalina, G.A. Vakhobova, M.S. Zinovieva
Analysis of the course of pregnancy and the act of delivery after treatment of different forms of HIV-associated cervical pathology..... 36

Код специальности ВАК: 14.01.01

О.М. Безмельцева, В.И. Циркин, С.Л. Дмитриева, О.А. Братухина, Т.В. Черепанова
Оценка серотонинреактивности эритроцитов беременных женщин и рожениц по изменению времени начала агглютинации, индуцированной моноклональными антителами или фитогемагглютинином фасоли, и влияние на нее дидрогестерона..... 40

O.M. Bezmeltseva, V.I. Tsirkin, S.L. Dmitrieva, O.A. Bratukhina, T.V. Cherepanova
Evaluation of serotonin reactivity of erythrocytes of the pregnant and parturient women in accordance with change of time of agglutination induced by monoclonal antibodies or phytohemagglutinin of the kidney bean and the influence on dydrogesterone on it..... 40

Код специальности ВАК: 14.01.01

Е.Э. Душина, Е.Н. Бушкова, С.Л. Дмитриева, О.А. Братухина, Т.В. Черепанова, В.И. Циркин
Гистаминреактивность эритроцитов беременных женщин и рожениц, определяемая по скорости оседания эритроцитов, и влияние на нее дидрогестерона..... 44

E.E. Dushina, E.N. Bushkova, S.L. Dmitrieva, O.A. Bratukhina, T.V. Cherepanova, V.I. Tsirkin
Histamine reactivity of erythrocytes of the pregnant and parturient women determined in accordance with the erythrocyte sedimentation rate and influence of dydrogesterone on it..... 44

Код специальности ВАК: 14.01.01

С.И. Трухина, А.Н. Трухин, В.И. Циркин, С.В. Хлыбова
Влияние осложненного течения антенатального периода развития на успеваемость детей в общеобразовательной школе..... 49

S.I. Trukhina, A.N. Trukhin, V.I. Tsirkin, S.V. Khlybova
Influence of the complicated course of antenatal period of the development on academic achievements of children at school..... 49

Код специальности ВАК: 14.01.20

Н.А. Барковская, В.В. Пичугин
Инфузионная поддержка с метаболическим компонентом при абдоминальном родоразрешении под спинальной анестезией..... 53

N.A. Barkovskaya, V.V. Pichugin
Infusion support with a metabolic component solution during abdominal delivery under spinal anesthesia..... 53

II. Гинекология

II. Gynecology

Код специальности ВАК: 14.01.01; 19.00.04; 14.02.03

Е.А. Евстифеева, С.И. Филиппченкова, С.В. Рассадин
Модели рисков репродуктивного здоровья..... 60

E.A. Evstifeeva, S.I. Filippchenkova, S.V. Rassadin
Risk models of reproductive health..... 60

Код специальности ВАК: 14.01.01

Н.В. Лазарева, О.И. Линева
Взаимозависимые патогенетические риски влияния экотехнологических факторов на соматическое и репродуктивное здоровье человека..... 63

N.V. Lazareva, O.I. Lineva
Mutually dependent pathogenetic risks of influence of ecotechnological factors on somatic and reproductive health of a person..... 63

Код специальности ВАК: 14.01.01	
<p>Е.А. Сандакова, О.А. Осипович, А.П. Годовалов, Т.И. Карпунина Эффективность вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с гинекологическими и экстрагенитальными воспалительными заболеваниями в анамнезе 69</p> <p>Н.А. Илизарова, Р.А. Дзамуков, В.Л. Сабирова, Д.И. Файзулина, С.И. Сафиуллина Комплексное исследование и лечение патологии эндометрия у пациенток с повторными неудачами экстракорпорального оплодотворения 72</p>	<p>E.A. Sandakova, O.A. Osipovich, A.P. Godovalov, T.I. Karpunina Efficiency of auxiliary reproductive technologies in the case of women having gynecological and extragenital inflammatory diseases in anamnesis 69</p> <p>N.A. Ilizarova, R.A. Dзамukov, V.L. Sabirova, D.I. Fayzulina, S.I. Safiullina Comprehensive study and treatment of endometrial pathology in the case of patients having repeated failures of extracorporal fertilization 72</p>
Код специальности ВАК: 14.01.01	
<p>О.В. Качалина, Т.С. Качалина, М.С. Зиновьева, А.А. Коренькова, М.Е. Богатова Эндометриоз шейки матки – современное состояние проблемы. 74</p>	<p>O.V. Kachalina, T.S. Kachalina, M.S. Zinovieva, A.A. Korenkova, M.E. Bogatova Endometriosis of uterine cervix – modern condition of the issue 74</p>
Код специальности ВАК: 14.01.01	
<p>Т.М. Мотовилова, Т.С. Качалина, О.С. Зиновьева, М.Е. Богатова, К.И. Чикалова, Н.А. Козлова Место эндометриопатии в проблеме репродуктивных неудач и варианты ее коррекции 80</p>	<p>T.M. Motovilova, T.S. Kachalina, O.S. Zinovieva, M.E. Bogatova, K.I. Chikalova, N.A. Kozlova The role of endometriopathy in the issue of reproductive failures and variants of its correction 80</p>
Код специальности ВАК: 14.01.01; 14.03.10	
<p>О.С. Зиновьева, Т.М. Мотовилова, Т.С. Качалина, С.В. Зиновьев, С.С. Кузнецов, И.А. Круглова, О.В. Уткин Исследование пролиферативного потенциала гипопластического эндометрия у пациенток с репродуктивными нарушениями в анамнезе методом флуоресцентной иммуноцитохимии 84</p>	<p>O.S. Zinovieva, T.M. Motovilova, T.S. Kachalina, S.V. Zinoviev, S.S. Kuznetsov, I.A. Kruglova, O.V. Utkin The study of proliferative potential of hypoplastic endometrium with the use of fluorescent immunocytochemistry method in the case of women patients having reproductive disorders in anamnesis 84</p>
Код специальности ВАК: 14.01.01	
<p>И.А. Кузнецова, Л.В. Боровкова, Т.С. Качалина, Г.О. Гречканев, А.Н. Зиновьев, М.С. Зиновьева, Т.М. Мотовилова, О.В. Качалина Классификация оптических изображений слизистой оболочки шейки матки при обследовании пациенток методом оптической когерентной томографии 88</p>	<p>I.A. Kuznetsova, L.V. Borovkova, T.S. Kachalina, G.O. Grechkanev, A.N. Zinoviev, M.S. Zinovieva, T.M. Motovilova, O.V. Kachalina Classification of optical images of uterine cervix mucous coat in the course of examination of the patients with the use of optic coherent tomography method 88</p>
Код специальности ВАК: 14.01.01	
<p>Т.М. Мотовилова, Х.М. Клемента Апумайта, Н.Н. Никишов, М.Р. Гайнуллин, Д.А. Стрелкова, Ю.А. Гагаева Патогенетические аспекты комплексной терапии хронического эндометрита 91</p>	<p>T.M. Motovilova, Kh.M. Klemente Apumayta, N.N. Nikishov, M.R. Gaynullin, D.A. Strelkova, Yu.A. Gagaeva Pathogenetic aspects of the comprehensive treatment of chronic endometritis 91</p>
Код специальности ВАК: 14.01.01	
<p>Е.А. Сухарева, А.Г. Егорова, А.Н. Сомов Характеристика онкоэпидемиологических факторов риска заболеваний молочных желез 94</p>	<p>E.A. Sukhareva, A.G. Egorova, A.N. Somov Characteristics of oncological epidemiological risk factors of mastopathies 94</p>
Код специальности ВАК: 14.01.01	
<p>Е.Ю. Антропова, О.В. Чечулина, М.И. Мазитова, О.В. Данилова Синдром нервной анорексии. Взгляд гинеколога-эндокринолога 99</p>	<p>E. Yu. Antropova, O.V. Chechulina, M.I. Mazitova, O.V. Danilova Anorexia nervosa syndrome. The opinion of gynecologist-endocrinologist 99</p>
<p>А.В. Ледина Гормональный статус и кожа 101</p>	<p>A.V. Ledina Hormonal state and the skin 101</p>

Эндокринология

Endocrinology

Научные руководители рубрики – д. м. н., профессор Л.Г. Стронгин; д. м. н., профессор О.В. Занозина

Код специальности ВАК: 14.01.04; 14.01.02

И.Г. Починка

Сахарный диабет 2-го типа и хроническая сердечная недостаточность – «несладкая парочка»103

I.G. Pochinka

Diabetes mellitus of the 2nd type and chronic cardiac insufficiency – the «gruesome-twosome»103

Код специальности ВАК: 14.01.02; 14.01.25

**С.С. Пластинина, В.А. Вахламов,
М.Ю. Милютин, Г.Н. Варварина**

Качество выявления нарушений углеводного обмена и роль исследования гликированного гемоглобина в диагностике сахарного диабета 2-го типа у больных с бронхообструктивными заболеваниями легких119

**S.S. Plastinina, V.A. Vakhlamov,
M.Yu. Milyutina, G.N. Varvarina**

Quality of carbohydrate metabolism disorders discovery and the role of glycohemoglobin study in diagnostics of diabetes mellitus of the 2nd type in the case of patients having broncho-obstructive pulmonary diseases119

Код специальности ВАК: 14.03.06, 14.01.04, 14.01.02; 14.00.18

Ю.А. Сорокина, А.В. Занозин, О.В. Занозина

Необходимость и возможность комбинации метформина и сертралина у больных сахарным диабетом 2-го типа122

Yu.A. Sorokina, A.V. Zanozin, O.V. Zanozina

The necessity and possibility of combination of metformin and sertraline in the case of patients having diabetes mellitus of the 2nd type122

Код специальности ВАК: 14.01.02

**Ф.В. Валеева, Т.А. Киселева,
К.Б. Хасанова, И.И. Ахметов, Е.В. Валеева,
Р.М. Набиуллина**

Анализ ассоциаций полиморфных маркеров гена TCF7L2 с сахарным диабетом 2-го типа у жителей Республики Татарстан126

**F.V. Valeeva, T.A. Kiseleva,
K.B. Khasanova, I.I. Akhmetov,
E.V. Valeeva, R.M. Nabiullina**

Analysis of associations of polymorphous markers of TCF7L2 gene with diabetes mellitus of the 2nd type in the case of residents of the Republic of Tatarstan126

Код специальности ВАК: 14.01.04; 14.01.02

Е.В. Бирюкова, С.В. Родионова

Сахарный диабет 2-го типа и неалкогольная жировая болезнь печени – болезни современности130

E.V. Biryukova, S.V. Rodionova

Diabetes mellitus of the 2nd type and non-alcoholic fatty liver disease — diseases of modern times130

Код специальности ВАК: 14.01.02

Г.С. Туриев

Идентификация типов и вариантов сахарного диабета взрослых без ожирения132

G.S. Turiev

Identification of types and variants of diabetes mellitus in the case of adult patients having no obesity132

Код специальности ВАК: 14.01.02

**С.В. Берстнева, И.И. Дубинина, Ю.Ю. Бяловский,
А.А. Никифоров, А.С. Приступа**

Генетические аспекты диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа140

**S.V. Berstneva, I.I. Dubinina, Yu.Yu. Byalovsky,
A.A. Nikiforov, A.S. Pristupa**

Genetic aspects of diabetic neuropathy in the case of patients having diabetes mellitus of the 2nd type140

Код специальности ВАК: 14.01.04; 14.01.0

А.А. Рунова, Н.И. Жулина, Л.А. Калининкова

Взаимозависимость нарушений углеводного обмена и гемодинамических нарушений у больных пожилого возраста144

A.A. Runova, N.I. Zhulina, L.A. Kalinnikova

Interdependence of carbohydrate metabolism disorders and hemodynamic disorders in the case of elderly patients144

Код специальности ВАК: 14.01.04; 14.01.02

И.А. Меликян, Т.Е. Чернышова

Прогностическое значение стресса в долгосрочной реабилитации пациентов с ожирением147

I. A. Melikyan, T.E. Chernyshova

Prognostic meaning of stress in a long-term rehabilitation of patients having obesity147

Код специальности ВАК: 14.01.02; 14.01.17

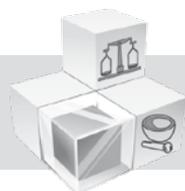
**И.Н. Пиксин, А.С. Московченко,
В.И. Давыдкин, А.В. Вилков**

Состояние гормонального и кальций-фосфорного обмена у больных, оперированных на щитовидной железе151

**I.N. Piksin, A.S. Moskovchenko,
V.I. Davydkin, A.V. Vilkov**

Consition of hormonal and calcium-phosphorus metabolism in the case of patients who underwent surgeries of thyroid gland151

Фармация



Psychiatry

Код специальности ВАК: 14.04.03

И.В. Гаммель, О.В. Суворова, Л.И. Запорожская

Анализ тенденций российского рынка биологически активных добавок к пище:154

I.V. Gammel, O.V. Suvorova, L.I. Zaporozhskaya

The analysis of trends at Russian market of biologically active food supplements154

Код специальности ВАК: 14.04.03

Ю.С. Князева

Структура потребления гиполипидемических лекарственных препаратов в розничном сегменте фармацевтического рынка Волгоградской области158

Yu.S. Knyazeva

The structure of consumption of hypolipidemic medicines in retail segment of pharmaceutical market in Volgograd region158

Код специальности ВАК: 14.04.01

Н.А. Ковязина

Исследование физико-химических свойств пластин лекарственных на основе биodeградируемых криоструктурированных полимеров162

N.A. Kovyazina

The study of physical and chemical properties of medicinal laminas based on biodegradable cryo-structured polymers162

Исследования по диссертационным темам



Study on theses topics

Код специальности ВАК: 14.01.23; 14.01.12

**В.А. Аткуев, Д.С. Ледяев, Э.В. Амоев, А.А. Данилов,
Х.М. Мамедов, В.Э. Гасраталиев, Э.К. Кушаев,
Ю.О. Любарская**

Онкологические результаты радикальной цистэктомии при раке мочевого пузыря у женщин167

**V.A. Atduev, D.S. Ledyayev, Z.V. Amoev, A.A. Danilov,
Kh.M. Mamedov, V.E. Gasratalliev, Z.K. Kushaev,
Yu.O. Lyubarskaya**

Oncological results of radical cystectomy in the case of bladder cancer of women167

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ: присвоение статьям кода DOI

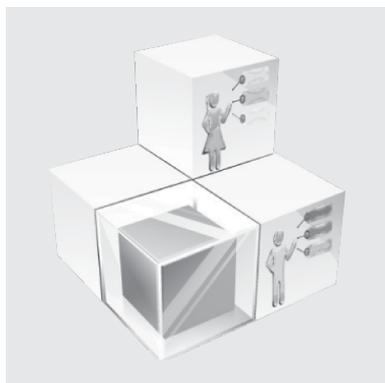
С 2016 года научным публикациям журнала «Медицинский альманах» присваивается уникальный буквенно-цифровой идентификатор публикации в глобальном пространстве Интернет – **код DOI (Digital Object Identifier)**.

При присвоении статье кода DOI её аннотация и ключевые слова на английском языке отправляются в общедоступную базу данных www.doi.org, затем индексируются поисковыми системами. В результате работа становится доступна для поиска по ключевым словам ученым всего мира, что повышает вероятность её цитирования.

Как узнать DOI вашей статьи, опубликованной в журнале «Медицинский альманах»?

1. Выйдите на сайт журнала www.medalmanac.ru
2. Найдите статью в содержании соответствующего номера журнала и кликните мышью на её названии.
3. В открывшемся окне найдите DOI вашей статьи. Напр., <http://dx.doi.org/10.21145/2499-9954-2016-1-10-13> Обычно код DOI указывается в конце ссылки.

При размещении статей на сайте указанный код DOI может некоторое время быть неактивным, поскольку процесс регистрации кода в базе занимает некоторое время.



ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

УДК: 614.23:316.34

Код специальности ВАК: 19.00.04; 14.02.03

ЗДОРОВЬЕ В ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЕ И НОВЫХ МОДЕЛЯХ ВРАЧЕВАНИЯ

Е.А. Евстифеева, С.И. Филиппченкова,
ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет»

Филиппченкова Светлана Игоревна – e-mail: sfilippchenkova@mail.ru

Дата поступления
08.08.2017

В локусе принципа партиципации персонализированной медицины концептуально обосновывается конструирование психологической модели врачевания, релевантной онтологии индивидуального в медицинской практике, ее верификации в отечественном здравоохранении и медицинском образовании, внедрение нового психодиагностического инструментария в профессиональную деятельность врача. Базовый принцип партиципативности понимается как «сборка» всех субъектов лечебного процесса, сотрудничество врачей и пациентов, а также как активная, субъектная, мотивированная роль пациента в профилактике, лечении и реабилитации заболеваний. В проекции идеологии персонализированной медицины под психологической моделью взаимодействия субъектов врачевания понимается основанный на новых научных данных межличностный конструкт рефлексивного типа, позволяющий преодолеть существующую разобщенность биомедицинской и психологической парадигм в медицинской практике. Цель построения психологической модели взаимодействия субъектов врачевания состоит в рефлексии, стимулировании и пропаганде культуры здоровья, обосновании идеи конструирования «здоровья» через совместную деятельность «врач – пациент», расширяющей возможности самореализации человека в ситуации излечения.

Ключевые слова: здоровье, персонализированная медицина, психологическая модель врачевания.

In the locus of the principle of the partialization of personalized medicine, the construction of the psychological model of healing, the relevant ontology of the individual in medical practice, its verification in the national healthcare and medical education, the introduction of a new psychodiagnostic toolkit into the professional activity of the doctor is conceptually justified. The basic principle of participativeness is understood as the «assembly» of all subjects of the medical process, the cooperation of doctors and patients, and also as an active, subjective, motivated role of the patient in the prevention, treatment and rehabilitation of diseases. In the projection of the ideology of personalized medicine under the psychological model of interaction between subjects of healing is understood based on new scientific data, an interpersonal construct of a reflexive type that allows to overcome the existing disconnection of the biomedical and psychological paradigms in medical practice. The goal of constructing a psychological model for the interaction of medical subjects is to reflect, stimulate and promote the culture of health, to justify the idea of constructing «health» through the joint «doctor – patient» activity, which extends the possibilities for self-realization of a person in a cure situation

Key words: health, personalized medicine, psychological model of healing.

Объяснение здоровья человека сегодня остается фундаментальной научно-концептуальной проблемой, поскольку понятие «здоровый человек» постоянно трансформируется, объем его содержания увеличивается, что указывает на его развитие, неоднозначность и многомерность [1]. Целостная картина здоровья требует все более расширительной трактовки. Как нам представляется, концепция персонализированной медицины (ПМ) и технологически обеспечивающая её психологическая модель врачевания служат новым подходом решения указанной проблемы.

Персонализированная медицина – одно из приоритетных направлений Национальной технологической инициативы, которое положено в основу разработки Стратегии социально-экономического развития Российской Федерации до 2030 года в области здравоохранения. ПМ ориентирована на потенциал междисциплинарной научной парадигмы, как биомедицинского, так и психологического, социального, экономического знания и практической медицины. Среди четырех базовых принципов ПМ – принцип партиципативности, понимаемый как «сборка» всех субъектов лечебного

процесса, сотрудничество врачей и пациентов, а также как активная, субъектная, мотивированная роль пациента в профилактике, лечении и реабилитации заболеваний [2]. Однако реализация этого принципа возможна при условии переориентации медицинской практики на психологическую модель врачевания, которая комплементарна физикалистской модели врачевания с её естественнонаучной трактовкой здоровья и стандартизированной технологией врачевания.

Психологическая составляющая на уровне предпосылочного и неявного знания всегда сопровождала профессиональную деятельность врача. Однако сегодня очевидна прогрессирующая редукция психологической составляющей вопреки тому, что роль психологического фактора в социальных, в том числе медицинских практиках, увеличивается. Он социально желателен и ожидаем, что инициируется общественно заданным вектором к «человеку психологическому». Вместо личности пациента врач зачастую видит перед собой объект воздействия, а процесс лечения алгоритмируется и бюрократизируется. Остановить процесс дегуманизации лечения отчасти призвана психологически ориентированная модель врачебной деятельности.

В проекции идеологии персонализированной медицины под психологической моделью взаимодействия субъектов врачевания понимается основанный на новых научных данных межличностный конструкт рефлексивного типа, позволяющий преодолеть существующую разобщенность биомедицинской и психологической парадигм в медицинской практике [3]. Основная цель построения психологической модели взаимодействия субъектов врачевания состоит в рефлексии, стимулировании и пропаганде культуры здоровья, обосновании идеи конструирования «здоровья» через совместную деятельность «врач – пациент», расширяющей возможности самореализации человека в ситуации излечения.

Концептуальными основаниями психологической модели взаимодействия врача и пациента в лечебной деятельности являются идеи и идеалы постнеклассической рациональности, методология системного анализа и конструктивизма, междисциплинарный тип знания, идея холистической трактовки феномена персонализированной, превентивной, предикативной и партиципационной медицины (PPPM), субъект-субъектный подход в профессиональной деятельности и партнерских коммуникациях в системе «врач – пациент» [4]. Ей имплицитно построение образа врача, отвечающего духу и психологическим запросам современности, трансформирующейся профессиональной идентичности, развитости рефлексивного сознания, особенностям констелляции личностных и субъектных качеств в профессиональной деятельности. Формирование и инициирование вышеуказанных качеств выступает условием разработки образовательных стратегий, адекватных современным российским реалиям высшего профессионального образования, ориентированных на расширение личностного потенциала и рефлексивного сознания в профессиональной деятельности, а также когнитивную и профессиональную гибкость, атрибуцию ответственности, доверительности и мобильности в профессиональных коммуникациях.

Психологическая модель взаимодействия субъектов врачевания элиминирует стандартизированный подход к пациенту, в ней между врачом и пациентом формируются субъект-субъектные отношения и феномен «разделенной»

ответственности за результат излечения путем восхождения к «рефлексивности». В современной модели «персонализированного» врачевания, элиминирующей стандартизированный подход к пациенту, пациент – фигура «разделенной» ответственности за результат излечения путем восхождения к «рефлексивности». От его рефлексивной позиции по отношению к реалиям заболевания зависит выбор пути нахождения медико-психологического «баланса» в диагностическом измерении качества жизни, связанного со здоровьем. Пациент – рефлексивная система, на которую «воздействуют» и которой управляют [5, 6]. Обладая определенной степенью рефлексивности, он отображает репрезентирует, проецирует, конструирует результаты медицинского воздействия в ситуации заболевания и реабилитации, а также способен адекватно принять наличную ситуацию со здоровьем, подняться над нею, самоопределиться и самоидентифицироваться. Высокий уровень рефлексивности обеспечивает превращение пациента в активного и ответственного субъекта управления своим здоровьем, мобилизует его психологические ресурсы к преодолению внешних и внутренних препятствий на пути улучшения качества жизни, связанного со здоровьем [7, 8]. Субъективность, рефлексивность, психологическая особенность восприятия медицинских действий и манипуляций могут существенно изменять результат этих действий, а также менять субъективные показатели качества жизни, связанного со здоровьем. Это те «внутренние переменные» рефлексивной системы, которые выдвигаются на первый план в медико-психологической реальности, становясь стержнем развития в ситуации врачевания.

В призме принципа партиципативности персонализированной медицины в психологической модели иерархическая организация взаимоотношений «врач – пациент» дополняется сетевой организацией общения между субъектами лечебной деятельности. Сетевые связи способствуют тому, что врач для пациента выступает и в роли наставника (профессионального авторитета), и в роли помощника (соратника) на пути к излечению. Актуальность восхождения к рефлексивности для врача и пациента диктуется новыми развивающимися медицинскими технологиями, с помощью которых можно получить лучшие результаты и сократить время лечения.

Необходимость разработки и внедрения в медицинскую практику психологической модели врачевания вызвана не только доминированием принципа стандартизации и проводимой технократической политикой в современной медицине, но также «линейностью вектора» в профессиональной подготовке врача, где недооценивается социокультурная обусловленность медицинской профессиональной деятельности, роль рефлексивных, субъектных и личностных факторов в профессиональном становлении медика, в системе «врач – пациент» элиминируется их психологическое взаимодействие и его возможный синергетический эффект [9]. В настоящее время все чаще в своей профессиональной деятельности врачи сталкиваются с разнообразными задачами в условиях неопределенности (переход от ситуации «оказания помощи» к ситуации «предоставления услуг», к рефлексии того, что современная медицина – это прибыльный бизнес; возникновение конфликтов с пациентами и их родственниками; разрешение

биоэтических дилемм и т. д.). Необходимость действовать в таких непредсказуемых ситуациях и принимать оперативные решения требует наличия у медиков высокого уровня компетентности, профессиональной адаптивности и мобильности, установления партнерских отношений в совместной деятельности врача и пациента. Это актуализирует проблему модернизации профессионального медицинского знания. В числе основных причин необходимости расширения психологического образования врача – его «неконгруэнтность» с радикальными изменениями в медицинских практиках, медицинское, а не проектное, навигационное понимание и видение здоровья, неумение оказывать психологическое воздействие на пациента, пользоваться психодиагностическим инструментарием в исследовательских работах, линейная ограниченность профессионально-личностного развития специалиста, заданная принципом стандартизации образовательная модель. Заметим, что в системах диагностики и трактовки медицинских исследований, в диагностическом суждении преломляется субъективный, профессиональный опыт врача, изменяется круг рассматриваемых признаков и стратегий лечения и диагностики, а также диапазон возможных интерпретаций результатов, если в рассмотрение «пути к здоровью» пациента включены его психологическое содержание, рефлексивная и субъектная позиции.

Проводимые нами исследования по разработке психологической модели врачевания в медицинской практике и медицинском высшем образовании актуализирует принцип партисипативности PPPM, который основан на осознанном, мотивированном, активном, ответственном участии человека в профилактике возможных заболеваний и их лечении [10]. Выявление психологических оснований партиципационного сегмента персонализированной медицины позволяет дополнить и расширить научные знания о содержании и междисциплинарных направлениях профессиональной деятельности врача в соответствии с психологической моделью взаимодействия субъектов врачевания. Разрабатываемая психологическая модель взаимодействия субъектов врачевания позволяет получить новые научные данные в области профессиональной подготовки: дополнить профессиограмму врача новыми индивидуально-психологическими особенностями и субъектными качествами, лежащими в основе партиципационного взаимодействия в системе «врач – пациент».

Исследование направлено на развитие психологических технологий и методов психодиагностики, которые могут применяться в практической деятельности врача в парадигме персонализированной медицины. Проект предполагает разработку системы психологической помощи в лечебном процессе, базирующейся на результатах практической апробации стратегий и методов психологического сопровождения профессиональной деятельности врача и

изменения отношения к болезни пациентов. Практический эффект заключается во внедрении новых психодиагностических методик как инструментов профессиональной деятельности врачей разного профиля, психологических дисциплин в профессиональные образовательные программы, повышающие эффективность профессионализации медиков в процессе вузовского и послевузовского обучения; программ тренингов и медико-психологического консультирования для субъектов лечебного процесса, оптимизирующих медицинскую практику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Экология человека: Словарь-справочник / Под общ. ред. акад. РАНН Н.А. Агаджаняна. М.: Изд. фирма «КРУК», 1997. С. 73.
Ekologiya cheloveka: Slovar-spravochnik / Pod obshch. red. akad. RAMN N.A. Agadzhanjana. M.: Izd. firma «KRUK», 1997. S. 73.
2. Проблема сборки субъектов в постнеклассической науке / Под ред. В.И. Аршинова, В.Е. Лепского. М. 2010. 271 с.
Problema sborki subyektov v postneklassicheskoy nauke / Pod red. V.I. Arshinova, V.E. Lepskogo. M. 2010. 271 s.
3. Филиппченкова С.И. Построение модели врачевания: психологические исследования поведенческих факторов. Тверь. 2011.
Filippchenkova S.I. Postroyeniye modeli vrachevaniya: psikhologicheskiye issledovaniya povedencheskikh faktorov. Tver. 2011.
4. Холистическое здоровье: Психологическая энциклопедия / Под ред. Р. Корсини, А. Ауэрбаха. СПб. 2006. С. 974.
Kholisticheskoye zdorovye: Psikhologicheskaya entsiklopediya / Pod red. R. Korsini, A. Auerbakha. SPb. 2006. S. 974.
5. Лепский В.Е. Субъектно-ориентированный подход к инновационному развитию. М. 2009. С. 101-109.
Lepskiy V.E. Subyektno-oriyentirovanny podkhod k innovatsionnomu razvitiyu. M. 2009. S. 101-109.
6. Сергиенко Е.А. Природа субъекта: онтогенетический аспект // Проблема субъекта в психологической науке. М. 2002.
Sergiyenko E.A. Priroda subyekta: ontogeneticheskiy aspekt // Problema subyekta v psikhologicheskoy nauke. M. 2002.
7. Сергиенко Е.А. Психология субъекта: поиски и решения. Психологический журнал. 2008. Т. 29. № 2. С. 16-28.
Sergiyenko E.A. Psikhologiya subyekta: poiski i resheniya. Psikhologicheskiy zhurnal. 2008. T. 29. № 2. S. 16-28.
8. На пути к постнеклассическим концепциям управления / Под ред. В.И. Аршинова, В.Е. Лепского. М. 2005. С. 56-70 (www.reflexion.ru).
Na puti k postneklassicheskim kontseptsiyam upravleniya / Pod red. V.I. Arshinova, V.E. Lepskogo. M. 2005. S. 56-70 (www.reflexion.ru).
9. Борзенков В.Г. Единая наука о человеке: за пределами редукционизма. Человек. 2011. № 2. С. 24-40.
Borzenkov V.G. Edinaya nauka o cheloveke: za predelami reduktsionizma. Chelovek. 2011. № 2. S. 24-40.
10. Филиппченкова С.И. Психологическая модель взаимодействия врача и пациента: Автореф. дисс. ... д. п. н. Москва, 2013.
Filippchenkova S.I. Psikhologicheskaya model vzaimodeystviya vracha i patsiyenta: Avtoref. diss. ... d. p. n. Moskva, 2013.

ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СИСТЕМЫ МЕДИЦИНСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ РАБОТНИКОВ ГАЗОВОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Е.А. Перевезенцев,

ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Перевезенцев Егор Александрович – e-mail: peregal@yandex.ru

Дата поступления
16.08.2017

Россия на протяжении десятилетий является ведущим поставщиком газа в мире, однако условия добычи газа по мере освоения новых северных месторождений становятся всё более напряжёнными. Социальная ответственность за уровень и качество жизни работающих, поиск резервов сохранения и укрепления их здоровья, изучение факторов риска производственного и непроизводственного характера являются краеугольным камнем корпоративной социальной политики крупных компаний. В статье представлены данные современных медико-социальных исследований, а также проведен анализ заболеваемости работающих на газотранспортных и газопроводящих предприятиях Нижегородской области, что позволило выявить определённые особенности с учетом их профессиональной деятельности и условий проживания, а также предложить ряд мер по совершенствованию системы медицинского обслуживания.

Ключевые слова: газовая промышленность, заболеваемость, модель медицинского обеспечения, профилактические медицинские осмотры.

Russia is the leading gas supplier in the world, but with the development of new Northern fields conditions gas production become more strained. Social responsibility for the quality of life and search of resources for the prevention of health of employees, identify risk factors industrial and non-industrial nature is a major factor in corporate social policy of big companies. The article presents the current health and social studies, as well as the analysis of the incidence of working at the enterprises of gas industry of the Nizhny Novgorod region, making it possible to identify certain features based on their professional activities and living conditions, and to propose a series of measures for improving the system of medical care.

Key words: gas industry, the incidence, model of medical care, preventive medical examinations.

Введение

Газовая промышленность является одним из базовых сегментов российской экономики. Однако работа в отрасли сопряжена с рисками для здоровья работников. В связи с этим актуальны изучение условий труда и заболеваемости у работников, занятых добычей и транспортировкой газа, и разработка научно обоснованных мероприятий по их профилактике.

За последние годы в научной литературе появилось немало исследований, посвящённых различным аспектам заболеваемости, профотбора, профилактических медицинских осмотров, управлению рисками для здоровья работников газовой промышленности, а также анализу моделей медицинского обеспечения предприятий отрасли. В небольшой степени этому способствовало освоение и расширение деятельности на северных месторождениях газа, что сопровождается дополнительными рисками для здоровья человека.

Цель исследования: изучение особенностей заболеваемости и системы медицинского обеспечения работников газодобывающей отрасли, анализ заболеваемости работников газотранспортных и газопроводящих предприятий Нижегородской области.

Материал и методы

В статье исследованы доступные материалы из научного архива о заболеваемости работников газовой промышленности, результатах медицинских профилактических осмотров, рассмотрены данные углублённых медицинских осмотров с учётом регионального компонента. Проведен сравнительный анализ моделей медицинского обслуживания на основе ведомственной медсанчасти и по принципу аутсорсинга – с созданием сети здравпунктов на основе договоров с медицинскими организациями.

Результаты и их обсуждение

Основным индикатором эффективности управления рисками для здоровья являются различные виды заболеваемости работников предприятий.

Наиболее экстремальными являются условия добычи газа на Крайнем Севере. К производственным факторам добавляются климатические: длительная, суровая зима с низкими температурами и высокой скоростью ветра; резкие колебания атмосферного давления, наличие полярного дня и ночи со значительным снижением инсоляции; факторы электро-магнитной природы; повышенный уровень космического излучения; пониженное содержание кислорода в воздухе. При адаптации к условиям Крайнего Севера («синдром полярного напряжения») происходят нарушения метаболизма, регенеративных процессов, которые сопровождаются высоким уровнем психоэмоционального напряжения [1].

В связи с применением вахтово-экспедиционного метода климатические риски дополняются социально-бытовыми [2]. Вахтовый метод организации труда сыграл значительную роль в развитии газовой промышленности Ямало-Ненецкого автономного округа (ЯНАО).

Данный метод преобладает в большинстве городов и районов ЯНАО [3].

В частности, на использовании вахтового труда полностью основывается функционирование самого крупного в мире и структуре ОАО «Газпром» газодобывающего предприятия – ООО «Газпром добыча Ямбург».

Вахтовый метод используется также ООО «Газпром добыча Надым» с момента освоения Бованенковского и Харасавэйского месторождений [4].

Однако вахтовый метод организации труда в районах Крайнего Севера объективно снижает качество жизни работников. Это проявляется в ухудшении здоровья вахтового персонала вследствие резкой смены климатических условий, питания, психоэмоционального напряжения; ограниченности доступа к объектам социальной инфраструктуры; высокоинтенсивной профессиональной нагрузки при продолжительности вахт от двух недель до двух месяцев [3].

Так, по результатам профилактических осмотров 11 тысяч работников Ямбургского и Заполярного месторождений, г. Новый Уренгой, проведённых в поликлиниках МСЧ ОАО «Газпром», в структуре выявленной патологии у работников газодобывающего предприятия на первом месте находятся болезни глаз, составляющие 27,5% общего объема выявленных заболеваний, второе место занимает группа болезней системы кровообращения (20,6% заболеваний), на третьем месте – болезни костно-мышечной системы (10,2%), на четвертом – болезни органов пищеварения (9,2%) [5]. При этом у кадровых сотрудников ООО «Ямбурггаздобыча» показатели заболеваемости выше на 50% и более, чем у лиц, не имеющих «северного стажа». Уровень заболеваемости в группе с «северным стажем» до пяти лет составляет 346,6 и увеличивается по мере роста северного стажа, достигая 592,6 в группе работников с северным стажем более 15 лет [5, 6].

Уровень заболеваемости с временной утратой трудоспособности (ЗВУТ) составил 70–95 случаев заболеваний (на 100 работающих) и 831–913 дней нетрудоспособности (на 100 работающих) и классифицируется как средний.

Изучена структура заболеваемости по обращаемости 1346 работников предприятия. Наиболее распространенными заболеваниями были заболевания органов дыхания (38,6%), костно-мышечной системы и соединительной ткани (34,5%), системы кровообращения (10,6%), органов пищеварения (6,5%) [7].

В Нижегородской области были проведены исследования влияния медико-социальных факторов риска заболеваемости у работников газотранспортной отрасли. В исследование были включены рабочие основных специальностей, занятые на газотранспортном производстве ОАО «Волгогаз» (369 человек, что составило 94,6% генеральной совокупности) [8].

Субъективная оценка условий и характера труда показала, что почти половина работающих на исследуемом производстве связывают свою деятельность с выраженным физическим и эмоциональным напряжением. При этом 13,8% (51 из 369) сотрудников оценили свою работу как чрезмерно напряжённую.

Были выявлены тенденции нарастания неудовлетворительной оценки интенсивности повседневного труда с увеличением возраста респондентов и затяжной адаптационный процесс вновь принимаемой на работу молодёжи.

Реакция организма на физическую и психологическую нагрузку на производстве выражается в виде утомления, что отметили 309 (83,3%) опрошенных. Тревожная ситуация у исследуемых преимущественно связывается с вахтовым методом работы (23,8%). Наиболее часто респондентов беспокоили усталость – 54 (14,6%), головные боли – 26 (7,1%), депрессии – 29 (7,9%), простудные заболевания – 37 (10,1%) случаев [8].

Основным способом выявления общей и профессиональной заболеваемости остаются профилактические медицинские осмотры работников.

При проведении медицинских осмотров 365 работников газотранспортного предприятия, расположенного в средней полосе России [9], в структуре заболеваемости первое место принадлежало болезням системы кровообращения, на втором месте – болезни глаза и его придаточного аппарата, на третьем – болезни органов пищеварения.

Анализ данных периодического медицинского осмотра персонала компрессорных станций (КС), расположенных на территории ЯНАО, показал, что самыми распространенными у них являются болезни глаза (197,4 на 1000 чел.) [10]. Выявлен высокий уровень заболеваемости костно-мышечной системы (126,3 на 1000 чел.). На третьем месте находятся заболевания нервной системы (47,4 на 1000 чел.), на четвертом – болезни системы кровообращения (36,8 на 1000 чел.).

Среди обследованного персонала КС, расположенных на территории Ханты-Мансийского автономного округа (ХМАО), ведущее место занимают болезни системы кровообращения (107,7 на 1000 чел.). Болезни органов пищеварения составляют 82,0 на 1000 человек, болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани – 71,1 на 1000 чел., болезни нервной системы – 60,3 на 1000 человек.

Анализ результатов исследования по югу Тюменской области показал, что среди персонала КС с вредными условиями труда преобладают болезни уха и сосцевидного отростка (98,1 на 1000 чел.). Следом идут болезни системы кровообращения (60,7 на 1000 чел.) и болезни органов пищеварения (58,4 на 1000 чел.).

При этом показатель числа случаев заболеваний на 1000 человек составил 390,2 для работников на КС, расположенных в Тюменской области, а для персонала КС, работающего в ЯНАО и ХМАО, – 473,7 и 521,7 соответственно.

Приведенные данные наглядно показывают, что уровень и структура заболеваемости у работников КС, расположенных в различных климато-экологических и географических районах Тюменской области, характеризуются значительными различиями. Более того, каждому региону свойственна приоритетная патология: для ЯНАО – болезни глаза и его придаточного аппарата, для ХМАО – болезни системы кровообращения, для юга Тюменской области – болезни уха и сосцевидного отростка [10].

Совокупность рисков для здоровья, регистрируемые уровни заболеваемости требуют совершенствования системы медицинского обеспечения работников газовой отрасли. Её основными задачами являются: организация медицинского обслуживания, профилактической, реабилитационно-восстановительной и лечебно-оздоровительной помощи, обеспечивающей сохранение здоровья, поддержание работоспособности.

Актуальной задачей является усиление в здравоохранении профилактической направленности и активного укрепления здоровья и формирования здорового образа жизни.

На основе обобщения опыта можно выделить две основных организационно-экономические модели медицинского обеспечения работников предприятия.

Классический вариант развитой системы ведомственного здравоохранения, в основе которого функционирует медико-санитарная часть с развитой цеховой службой.

Обеспечиваются адекватный режим медицинского обслуживания и соблюдение единого корпоративного стандарта оказания медицинской помощи, комплексный подход к охране здоровья работающих. Основные проблемы связаны с высокими финансовыми потребностями системы [11].

Такая модель реализована, например, в ООО «Газпром добыча Уренгой» в рамках поэтапной пятиступенчатой комплексной программы профилактики, реабилитации и оздоровления работников предприятия [1].

Система включает здравпункты предприятия, задачами которых является оказание первой доврачебной помощи, комплекс мероприятий по профилактике заболеваний, поликлинику медико-санитарной части ООО «Уренгойгазпром», которая проводит профилактические медицинские осмотры, диспансерное наблюдение за больными хроническими заболеваниями, отбор лиц, нуждающихся в санаторно-курортном лечении и т. д. Кроме того, в систему входят дневной стационар; санаторий-профилакторий (реабилитационно-восстановительное отделение) и лечебно-оздоровительный комплекс, в котором осуществляется санаторно-курортное лечение [1].

Однако, большинство нефтегазодобывающих предприятий не имеет ведомственных медико-санитарных частей, все медицинские услуги для работников организованы на основе договорных отношений с региональными медицинскими учреждениями всех форм собственности на основе аутсорсинга [7].

Примером реализации этой модели может служить организационная структура медицинского обеспечения работников ООО «Газпром переработка» г. Сургута, которое насчитывает 6848 работников.

Работа медицинской службы построена на тесном взаимном сотрудничестве с работниками шести врачебных здравпунктов.

Предприятие не имеет ведомственной медсанчасти, а медицинская помощь работникам оказывается в рамках ДМС со страховой компанией «СОГАЗ».

Однако, по мнению авторов исследования, отсутствие ведомственного лечебно-профилактического учреждения затрудняет работу медицинской службы предприятия и негативно сказывается на результатах работы.

В частности, нет возможности четко соблюдать последовательность медицинского наблюдения работников на этапах оказания медицинской помощи, не налажены централизованная обработка и хранение агрегированных данных о состоянии здоровья работников, отсутствует обратная связь между учреждениями здравоохранения [12].

В качестве оптимальной модели организации медицинского обслуживания работающих, в том числе на предприятиях с вахтовым методом работы, предлагается единая система с центральным офисом по управлению медико-социальными процессами производства и развитой сетью медицинских организаций [11].

В качестве примера можно рассмотреть систему медицинского обеспечения ООО «Газпром трансгаз Югорск». Большинство производственных звеньев расположено в районах Крайнего Севера и приравненных к ним Ямало-Ненецком и Ханты-Мансийском автономных округах, а также в Свердловской области.

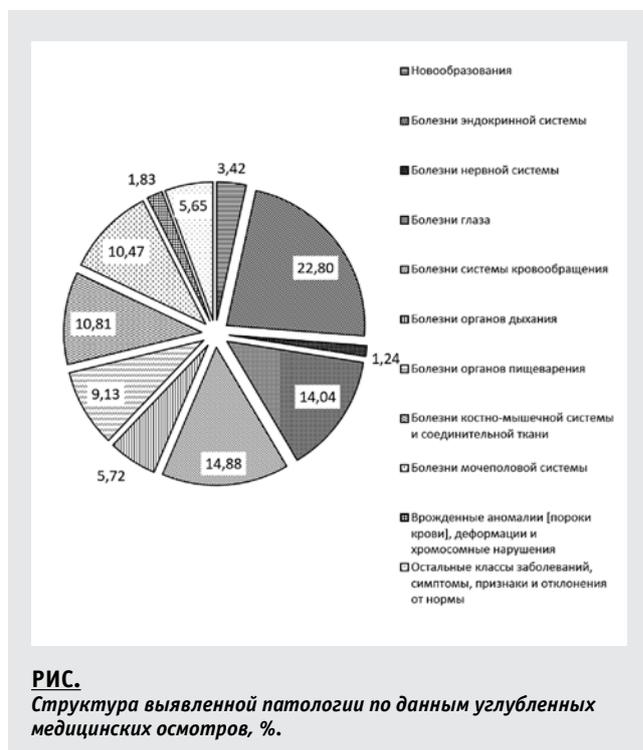


РИС.
Структура выявленной патологии по данным углубленных медицинских осмотров, %.

Используется весь объем медицинских услуг в рамках программы обязательного медицинского страхования (ОМС). Но значительную часть созданной системы охраны здоровья персонала предприятия занимает добровольное медицинское страхование (ДМС). За счет собственных средств разработан комплекс мер по охране здоровья на производственном этапе, внедряются в практику современные методы диагностики, профилактики и лечения в санатории-профилактории.

Программа охраны здоровья персонала реализуется поэтапно:

- 1-й этап – первичная медико-санитарная помощь в здравпунктах,
- 2-й этап – диагностика и лечение в санатории-профилактории предприятия,
- 3-й этап – стационарная помощь в федеральных клиниках и центрах,
- 4-й этап – санаторно-курортное, восстановительное лечение [13].

Управленческий учет и анализ множества показателей, относящихся к состоянию здоровья персонала и работе медицинских подразделений, требует применения современных информационных систем. Так, в ООО «Газпром трансгаз Югорск» в 2003 г. совместно с компанией ООО «Медотрейд» была разработана медицинская информационная система (МИС) «Пациент». МИС обеспечивает подключение к современному медицинскому оборудованию, аккумулированию медицинской информации, представление врачам инструментария для формирования электронных документов, обеспечивает проведение экономического анализа, обмен данными между территориально разделенными подразделениями [13].

Система комплексного анализа состояния здоровья и медицинского обеспечения была предложена на основе

KPI (Key Performance Indicators – метод ключевых показателей эффективности). Методика формирования и анализа многоуровневой иерархии интегральных показателей предполагает использование на каждом уровне синтетических показателей, характеризующих различные аспекты системы медицинского обеспечения.

Программный комплекс позволяет собирать первичные данные от предприятий компании, хранить их в реляционной базе данных и формировать отчеты. База данных содержит 170 параметров, разделенных на десять категорий.

На верхнем уровне пользователю предъявляются восемь параметров, характеризующих заболеваемость работников предприятий, соответствие здравпунктов корпоративному стандарту, выполнение социальных программ по страхованию, санаторно-курортному лечению и пропаганде здорового образа жизни [14].

Имеются также примеры применения информационных технологий для обучения и внедрения единых стандартов на всех этапах оказания медицинской помощи, что особенно актуально при децентрализованном расположении медицинских подразделений [15].

В Нижегородской области для проведения углублённых медицинских осмотров работников ООО «Газпром трансгаз Нижний Новгород» используется аутсорсинг медицинских услуг.

Объём комплексного медицинского осмотра включает осмотр врачами-специалистами, функциональную диагностику, ультразвуковую диагностику, лабораторные обследования. Углублённый медицинский осмотр был проведен у 635 человек, что составило 87,47% от заявленных (726 человек). Из числа прошедших были составлены диспансерные группы:

- Д I (практически здоровые) – 13 человек (2,05%),
- Д II (группа риска) – 130 человека (17,91%),
- Д III (группа с выявленной патологией) – 492 человека (67,77%).

Углублённый медицинский осмотр выявил 3302 случая (диагноза), установленных в результате проведения осмотра.

Вся выявленная патология была разбита на классы по МКБ-10 (рис.).

Таким образом, по данным углублённых осмотров 635 работников было установлено 3302 диагноза заболеваний, что составляет 5,2 на одного обследуемого.

Среди выявленной патологии преобладали болезни эндокринной системы, болезни системы кровообращения и болезни глаза, в то время как болезни органов дыхания находились на седьмом месте – 184 случая (5,42%).

Это является региональными особенностями, так же, как и преобладание болезней щитовидной железы (8,04% от всей выявленной патологии).

Выводы

1. В системе медицинского обеспечения должны быть реализованы принципы социального партнерства на разных уровнях, обеспечивающие сохранение и укрепление здоровья работающего населения.

2. Добиться успеха в снижении заболеваемости и сохранении трудоспособности вахтовых работников можно только при оптимальном сочетании профилактической и лечебной работы. При этом большое значение приобретает

необходимость постоянного контроля здоровья и заболеваемости.

3. Структурирование службы охраны здоровья крупных предприятий, внедрение новых организационных моделей на основе системного анализа, этапность и преемственность, сокращение затрат путем внедрения новых информационных технологий обеспечивают эффективность системы профилактики и реабилитации работников этих предприятий.

4. При проведении углублённых медицинских осмотров в ООО «Газпром трансгаз Нижний Новгород» выявляемость заболеваний составляет 5,3 на одного работника, что свидетельствует об эффективности выбранной модели.

5. В структуре выявленной патологии преобладают болезни эндокринной системы, болезни системы кровообращения и болезни глаз, что позволяет акцентировать внимание на этих классах патологии в медико-социальных программах и системе оздоровительно-реабилитационных мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кривошчюков А.П., Долгинцев В.И. Профилактика заболеваний и реабилитация работников в ООО «Газпром добыча Уренгой» в условиях Крайнего Севера. Медицинская наука и образование Урала. 2009. № 3. С. 35-37.

Krivoshchokov A.P., Dolgintsev V.I. Profilaktika zabolevaniy i reabilitatsiya rabotnikov v OOO «Gazprom dobycha Urengoy» v usloviyakh Kraynego Severa. Meditsinskaya nauka i obrazovaniye Urala. 2009. № 3. S. 35-37.

2. Ермилов О.М., Елгин В.В. Проблемы устойчивого развития крупного сырьевого моноотраслевого региона на Крайнем Севере. Новосибирск. 2004. 206 с.

Yermilov O.M., Yelgin V.V. Problemy ustoychivogo razvitiya krupnogo syr'yevogo monootraslevogo regiona na Kraynem Severe. Novosibirsk. 2004. 206 s.

3. Холодилова К.А. Качество жизни населения в условиях вахтового труда на Крайнем Севере (на примере Ямало-Ненецкого автономного округа). Вестник ННГУ им. Н.И. Лобачевского. 2008. № 5. С. 96-102.

Kholodilova K.A. Kachestvo zhizni naseleniya v usloviyakh vakhtovogo truda na Kraynem Severe (na primere Yamalo-Nenetskogo avtonomnogo okruga). Vestnik NNGU im. N.I. Lobachevskogo. 2008. № 5. S. 96-102.

4. Деятельность службы управления персоналом ООО «Ямбурггаздобыча». URL: <http://www.yamburg.ru/officially/reports/> (дата обращения 27.07.2017).

Deyatel'nost' sluzhby upravleniya personalom OOO «Yamburggazdobycha». URL: http://www.yamburg.ru/officially/reports/(data obrashcheniya 27.07.2017).

5. Ершов Е.В., Бабенко А.И., Понич Е.С., Хаснулин В.И. Система мониторинга состояния здоровья работников газодобывающего предприятия на Крайнем Севере // Бюллетень СО РАМН. 2008. № 2 (130). С. 57-62.

Yershov Ye.V., Babenko A.I., Ponich Ye.S., Khasnulin V.I. Sistema monitoringa sostoyaniya zdorov'ya rabotnikov gazodobyvayushchego predpriyatiya na Kraynem Severe // Byulleten' SO RAMN. 2008. № 2 (130). S. 57-62.

6. Фомин А.Н. Медицинские основы отбора людей для работы в условиях Севера: Автореф. дисс. ... к. м. н. Новосибирск, 2004. 24 с.

Fomin A.N. Meditsinskiye osnovy otbora lyudey dlya raboty v usloviyakh Severa: Avtoref. diss. ... k. m. n. Novosibirsk, 2004. 24 s.

7. Спиридонов В.Л. Научно-методическое обоснование современного медико-профилактического обеспечения работников нефтегазодобывающих предприятий: Автореф. дис. ... к. м. н. Москва, 2009. 24 с.

Spiridonov V.L. Nauchno-metodicheskoye obosnovaniye sovremennogo mediko-profilakticheskogo obespecheniya rabotnikov neftegazodobyvayushchikh predpriyatij: Avtoref. dis. ... k. m. n. Moskva, 2009. 24 s.

8. Пыльцова С.В., Поздеева Т.В. Оценка структуры и значимости медико-социальных факторов риска заболеваемости среди работников газотранспортной отрасли. Казанский медицинский журнал. 2014. № 2. С. 267-271.

Pył'tsova S.V., Pozdeyeva T.V. Otsenka struktury i znachimosti mediko-sotsial'nykh faktorov riska zabolevayemosti sredi rabotnikov gazotransportnoy otrasli. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal. 2014. № 2. S. 267-271.

9. Пыльцова С.В. Эффективность проведения ежегодных медицинских осмотров у строителей газопроводов. Медицинский альманах. 2013. № 2. С. 133-135.

Pył'tsova S.V. Effektivnost' provedeniya yezhegodnykh meditsinskikh osmotrov u stroiteley gazoprovodov. Meditsinskiy al'manakh. 2013. № 2. S. 133-135.

10. Прокопьев М.Н., Рыжов А.И., Иванов В.И., Щербakov О.В. Региональные особенности заболеваемости работников предприятий газовой промышленности и перспективы её профилактики. Фундаментальные исследования 2004. № 3. С. 115-116.

Prokop'yev M.N., Ryzhov A.I., Ivanov V.I., Shcherbakov O.V. Regional'nyye osobennosti zabolevayemosti rabotnikov predpriyatiy gazovoy promyshlennosti i perspektivy yeyo profilaktiki. Fundamental'nyye issledovaniya. 2004. № 3. S. 115-116.

11. Новокрещенова И.Г., Новокрещенов И.В., Буланов В.Е. Организация медицинской помощи работникам промышленных предприятий в современных условиях. Саратовский научно-медицинский журнал. 2010. № 2.

Novokreshchenova I.G., Novokreshchenov I.V., Bulanov V.Ye. Organizatsiya meditsinskoy pomoshchi rabotnikam promyshlennykh predpriyatiy v sovremennykh usloviyakh. //Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal. 2010. № 2.

12. Равдугина Т.Г., Мосалёва О.В. Организационная структура медицинского обеспечения работников предприятий газоперерабатывающей промышлен-

ности на примере ООО «Газпром переработка». Здравоохранение российской медицины. М.: «Медицина», 2014. № 4. С. 25-29.

Ravdugina T.G., Mosalova O.V. Organizatsionnaya struktura meditsinskogo obespecheniya rabotnikov predpriyatiy gazopererabatyvayushchey promyshlennosti na primere ООО «Gazprom pererabotka». Zdravoohranenie rossiyskoy medicini. M.: «Medicina», 2014. № 4. S. 25-29.

13. Столяров И.А., Хадарцев А.А., Семисынов В.В. Инфраструктура системы охраны здоровья работников газовой промышленности. Фундаментальные исследования. 2012. № 8. С. 428-431.

Stolyarov I.A., Khadartsev A.A., Semisynov V.V. Infrastruktura sistemy okhrany zdorov'ya rabotnikov gazovoy promyshlennosti. Fundamental'nyye issledovaniya. 2012. № 8. S. 428-431.

14. Орлов О.И., Переведенцев О.В., Мамонова Е.Ю., Леванов В.М. Метод автоматизированного комплексного анализа состояния здоровья и медицинского обеспечения в экстремальных условиях производственной деятельности. Авиакосмическая и экологическая медицина. 2017. Т. 51. № 4. С. 41-45.

Orlov O.I., Perevedentsev O.V., Mamonova Ye.Yu., Levanov V.M. Metod avtomatizirovannogo kompleksnogo analiza sostoyaniya zdorov'ya i meditsinskogo obespecheniya v ekstremal'nykh usloviyakh proizvodstvennoy deyatel'nosti. Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2017. T. 51. № 4. S. 41-45.

15. Леванов В.М., Мамонова Е.Ю., Орлов О.И., Камаев И.А. Применение телемедицинских технологий в целях дистанционного обучения медицинского персонала здравпунктов крупной нефтегазодобывающей компании. Медицинский альманах. 2016. № 1 (41). С. 18-21.

Levanov V.M., Mamonova Ye.Yu., Orlov O.I., Kamayev I.A. Primeneniye telemeditsinskikh tekhnologiy v tselyakh distantsionnogo obucheniya meditsinskogo personala zdravpunktov krupnoy neftegazodobyvayushchey kompanii. Meditsinskiy al'manakh. 2016. № 1 (41). S. 18-21.





ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

УДК: 616-089.844:614.25(061.75)

Код специальности ВАК: 07.00.10

ИСТОКИ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ: ПОДВИЖНИЧЕСТВО Н.П. СИНИЦЫНА (ЧАСТЬ II)

Д.С. Колосов, К.И. Самсонова,
ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Колосов Денис Сергеевич – e-mail: dankolos@yandex.ru

Дата поступления
16.10.2017

Статья посвящена нижегородскому (горьковскому) ученому Николаю Петровичу Сеницыну, который является одним из ярчайших физиологов-экспериментаторов нашей страны. Он был первым, кто смог пересадить сердце холоднокровным животным (лягушкам, черепахам) в эксперименте. Ученый также занимался вопросами пересадки и подсадки сердца у теплокровных животных (кошек, собак, кроликов), изучением зон недоступности сердца к ножевым и пулевым ранениям, что в значительной мере расширило представления о пределах возможных хирургических вмешательств на сердце; изучением действия различных фармакологических веществ на сердце.

Ключевые слова: пересадка сердца, хирургия сердца, история медицины.

The article is about Gorky scientist N.P. Sinityn. He was a first human who realized heart transplant from cold-blooded animal in experience (by frogs, turtles). Scientist has studied no less important questions and experience – transplantation and grafting second heart of warm-blooded animals (by cats, dogs, rabbits), studied heart inaccessible areas, the action of various pharmacological substance on the heart.

Key words: heart transplant, heart surgery, history of medicine.

Эксперимент на лягушках – пройденный этап. Значит, науке удалось проникнуть в святая святых животного организма – в сердце – и сделать его доступным для хирургического вмешательства. Одержана большая многообещающая победа.

После успешно выполненных экспериментов по пересадке сердца у холоднокровных животных Н.П. Сеницын решает возвратиться к ранее неудавшимся (1933 г.) научным работам, посвящённым изучению методов приживления второго сердца, взятого у животных данного вида, а также начинаются попытки полной замены собственного сердца чужим у теплокровных животных: кошек, собак, кроликов.

Вот как об этом писал сам Сеницын в 1945 году: «Успешное разрешение вопроса пересадки сердца холоднокровным животным побудило нас проверить эти опыты на теплокровных животных (кролики, кошки, собаки). Предварительно мы тщательно разработали способ сосудистого шва у теплокровных животных, отличающийся хорошей прочностью, простотой и быстротой выполнения (20-30 секунд)» [1].

В первой серии опытов был разработан метод пересадки сердца на сосуды шеи животного. В этой серии опытов второе сердце включалось только правым своим отделом в большой круг кровообращения. За это ученый и его коллеги прозвали такое сердце «полуклиническим».

Наблюдения за таким сердцем показали хорошую его работоспособность и длительную выживаемость. Сердце сохраняло свой автономный ритм и не влияло отрицательно на кровяное давление и работу сердца хозяина.

Во второй серии опытов после настойчивых исканий научная группа под руководством профессора Н.П. Сеницына разработала метод пересадки второго сердца на сосуды шеи животного с полным включением в большой круг кровообращения левой (артериальной) и правой (венозной) его части. Убедившись при острых опытах в полном физиологическом восстановлении сократительной функции пересаженного сердца, не оказывающего отрицательного влияния на работу собственного сердца и организма в целом, учёный приступил к проведению хронических опытов. «Таким образом, мы получили второе полное «клиническое» сердце у теплокровного животного, включенное в большой круг кровообращения», – писал профессор Н.П. Сеницын [1].

Пересаженное на сосуды шеи сердце сохраняет жизнеспособность до двух недель, однако постепенно происходит угасание его сократительной функции [2]. За этот срок сосуды пересаженного сердца срастаются с сосудами реципиента без нарушения их проходимости. Но уже тогда Н.П. Сеницын высказывал предположение о том, что прекращение сократительной функции пересаженного сердца связано с

постепенно нарастающими глубокими биохимическими отличиями между сердцем донора и организмом реципиента.

Тем не менее ученый продолжает научные эксперименты и на протяжении долгих месяцев следит за работой пересаженных сердец, стараясь понять причину неудач: «Начиная с 1951 г. в нашей лаборатории успешно разрабатывается метод визуального наблюдения за коронарным кровообращением у теплокровных животных. Для этой цели нами разработана особая форма канюли из органического стекла с герметическим затвором, которая вживляется в грудную стенку собаки в области сердца» [3]. Такая канюля позволяет наблюдать за коронарным кровообращением собаки не только простым глазом, но и через микроскоп, что даёт возможность проследить кровообращение не только в крупных сосудах, но и в капиллярной сети сердца.

Для создания наиболее благоприятных условий пересаженному сердцу проведены опыты с пересадкой второго сердца животным в брюшную полость на место удалённой почки. Эти опыты дали весьма интересные результаты: достигнута хорошая функция пересаженного сердца с ещё более длительным сроком его выживаемости – до четырех недель. Такие же результаты дали опыты с пересадкой второго сердца в грудную полость на место удалённого левого лёгкого.

Однако эти опыты не заканчивались успехом: животные погибали в течение нескольких суток после операции. Тем не менее, ученый продолжает эксперименты, и на протяжении долгих месяцев следит за работой пересаженных сердец через проделанное в грудной клетке окошечко с вживленным в него оргстеклом – так ученый старался понять причину неудач. Но животные все равно продолжали погибать, а причина этого крылась в не открытой еще тогда тканевой несовместимости. Николай Петрович оказывается в ситуации, когда дело всей его жизни – подарить миру методики и эксперименты, позволяющие сделать возможным пересадку сердца человеку, – становится невыполнимым. Чувство глубокой неудовлетворенности, невозможности осуществить свою мечту заставляет ученого проанализировать результаты своих многолетних трудов и прийти к выводу, что на данном этапе развития медицины пересадка сердца в клинике невозможна. Однако профессор не воспринял такие итоги своей работы как крушение. Николай Петрович продолжал думать, как помочь больному сердцу, родились смелые идеи, которые побудили профессора взяться за новое направление в области хирургии сердца – изучение пластических и регенераторных свойств сердечной мышцы, а также эксперименты по резекции сердца, трансплантации стенок желудочков.

В этом месте статьи необходимо обратиться к проблеме приоритета нижегородского (горьковского) ученого в вопросах пересадки сердца. Здесь следует указать точную хронологию выполнения экспериментов Н.П. Сеницыным в связи с тем, что во многих энциклопедических статьях разнятся даты их выполнения. Первые опыты по пересадке сердца начаты им еще в 1937 г. [4]. В 1941 г. впервые публикуются материалы, раскрывающие методику выполнения им трансплантации сердца у лягушек [5]. Успешное разрешение проблемы пересадки сердца у холоднокровных животных побудило профессора Н.П. Сеницына вернуться к неудавшимся в прошлом (1933 г.) опытам пересадки сердца у теплокровных [6]. В 1948 г. выходит в свет монография Н.П. Сеницына «Пересадка серд-

ца как новый метод в экспериментальной биологии и медицине», в которой целая глава посвящена теме гомотрансплантации сердца у теплокровных животных.

Однако, уже 1951 г. возник вопрос о том, за кем из ученых – Николаем Сеницыным или Владимиром Демиховым – устанавливается приоритет в области пересадки сердца. В то время московский ученый-биолог В.П. Демихов проводил экспериментальные исследования по пересадке сердца на теплокровных животных, операции по поводу приживления второго сердца, полной замены сердца и лёгких, пересадки головы собаке [7]. Обратимся к статье горьковского писателя А. Зарубина «Встреча с искателем», опубликованной в газете «Горьковская правда» 8 февраля 1968 года: «...ещё в 1951 году специальная комиссия Академии медицинских наук рассматривала принципиальный вопрос о личном приоритете [ученых] в этой области. Комиссия тогда заявила, что она «считает необходимым отметить большую заслугу проф. Н.П. Сеницына в осуществлении ВПЕРВЫЕ идеи пересадки сердца теплокровным животным... Эксперименты Сеницына были осуществлены в 1935–1937 гг., т. е. на 15–16 лет раньше, чем начал свои эксперименты хирург Демихов» [8].

Позднее о первоочередности экспериментов Сеницына писал и сам Владимир Петрович Демихов. В своей книге «Пересадка жизненно важных органов в эксперименте» он сообщает, что «Н.П. Сеницын на протяжении многих лет (1941–1957) проводил эксперименты по пересадке сердца у лягушек. Он разработал оригинальный доступ к сердцу лягушки через ротовую полость. В результате ему удавалось путем пересадки полностью заменять сердце взрослой лягушки сердцем другой. Лягушки с пересаженным сердцем жили длительное время. К концу 3-го месяца после операции у них начинал восстанавливаться рефлекс Гольца» [9]. Также есть ссылка и на ту самую монографию, поразившую мировое сообщество в послевоенные годы: «В 1948 г. была напечатана монография Н.П. Сеницына, посвященная пересадке сердца в эксперименте. В ней дается описание оригинальных опытов по пересадке сердца у лягушек и по пересадке сердца на шею у теплокровных» [9].

В 1955–1956 гг. научные исследования Н.П. Сеницына были продолжены в ГДР, куда он был командирован в качестве гость-профессора в институт физиологии Берлинского университета им. Гумбольдта. И в Берлине Сеницын вместе со своим ассистентом Карлом Хейсом продолжал смелые опыты, выполнив уникальную операцию по пересадке сердца черепахе. Вот что об этом писал сам Николай Петрович: «Работая над проблемой гомотрансплантации сердца у позвоночных животных на различных ступенях их филогенетического развития, было принято решение продолжить научные поиски решения данной задачи на холоднокровных животных – черепахах, которые по своему филогенетическому развитию наиболее близко стоят к теплокровным животным – птицам. Современные научные данные по изучению выработки условного рефлекса у черепах позволили нам предположить возможность обнаружения у представителей подкласса черепахи зачатков тех специфических особенностей белковой молекулы в пересаживаемых тканях, которые не позволяли разрешить проблему гомотрансплантации у теплокровных животных и найти пути для устранения этих свойств пересаживаемых тканей» [10].

В процессе выполнения этих операций Синицыным был разработан новый оригинальный метод вживления канюли-окна из органического стекла в грудную клетку в области сердца собаке и черепахе (панцирь этой черепахи с трепанационным отверстием, через которое осуществлялся доступ к сердцу, хранится в учебно-историческом центре НижГМА). Всего, как докладывал Синицын, «...в институте физиологии Берлинского университета проведено 24 операции пересадки сердца черепахам. Операция была успешно закончена в девяти случаях. Оперированные черепахи с двумя сердцами жили от 3 до 11 суток» [10].

Там же, в Германии, Николай Петрович посвящает много времени изучению вопросов реактивности сердца к ножевым и пулевым ранениям, искусственно вызванным в лабораторных условиях. Кроме того, горьковский ученый выступал с лекциями перед студентами и врачами в Берлине, Лейпциге, Эрфурте, Росток, Шверине, рассказывал немецким коллегам о результатах своих работ по разработке «топографии» сердца, его запретных и доступных зон, об операциях по резекции и пластике стенок сердца.

К сожалению, командировка в ГДР, по решению тогдашнего руководства, была непродолжительной. Но и за один год Синицын оставил заметный след в Берлине. В своем письме в г. Горький директор института физиологии Берлинского университета им. Гумбольдта доктор Николаи пишет о Н.П. Синицыне: «Его непредусмотренное и преждевременное возвращение на родину для меня печально, но я исполнен сердечной благодарности за этот короткий год совместной работы» [11].

Немецкий журнал «Фрайе Вельт» в № 21 за 1956 год поместил обширный очерк о Синицыне под названием «Профессор из Горького» [12].

По возвращении на родину, в Горький, Николай Петрович больше не возвращается к экспериментам по пересадке сердца, а занимается, в первую очередь, составлением топографической карты «зон недоступности сердца» – зон реактивности сердца к пулевым и ножевым ранениям. Однако разработанные методики пересадки сердца на холоднокровных и подсадки сердца теплокровным животным представляли широкие возможности для решения одного из важнейших вопросов медицины – вопроса трансплантации сердца у человека. Более того, эксперименты профессора Синицына явились той самой базой, на которую затем легли эксперименты основоположника мировой трансплантологии Владимира Петровича Демикова, выдающегося американского трансплантолога Джеймса Харди, и наконец, Кристиана Барнарда – первого клинициста, которому удалось пересадить сердце от человека к человеку. Эта уникальная операция была проведена в 1967 году в Кейптауне, всего через 25 лет после успешных экспериментов Н.П. Синицына. Тогда сердце погибшей в автокатастрофе 25-летней Денизы Дарваль было пересажено 55-летнему Луису Вашканскому, страдавшему неизлечимым сердечным заболеванием. После этой прорывной операции в области кардиохирургии и трансплантологии все страны мира накрыл своеобразный «трансплантационный бум». В 1970 году в Торонто состоялась вторая международная конференция, посвященная пересадке сердца. Эта операция к тому времени выполнялась уже в десятках стран, и всего было выполнено более 150 трансплантаций. Однако результаты были достаточно печальны: в живых к тому времени остались 23 пациента.

Сам Николай Петрович Синицын встретил сообщение о пересадке сердца человека достаточно настороженно, если даже не сказать больше – с осуждением. Он не понимал и не разделял того ажиотажа, который охватил весь мир. Синицын предполагал, что у Барнарда есть препарат, преодолевающий тканевую несовместимость, но, когда первый пациент Вашканский достаточно скоро умер после операции, он понял, что никакого препарата нет. А значит операция, проведенная врачом из Кейптауна, – не что иное, как эксперимент. Эксперимент на людях. И вспоминал при этом слова известного русского терапевта С.П. Боткина о том, что эксперимент на человеке допустим лишь в исключительном случае, когда есть уверенность в его безвредности. А пока не будет изобретен препарат для преодоления тканевой несовместимости – трансплантацию сердца у человека проводить нельзя. Так считал Николай Петрович Синицын.

Н.П. Синицын является автором 86 научных работ, среди которых «Прямое адаптационно-трофическое влияние п. sympathici на двоякого типа волокна скелетной мышцы» (Докторская диссертация, 1943), «Методика пересадки второй головы лягушки» (1956), «Роль регенерации в процессе приживления пересаженных органов у позвоночных животных» (1970). Под его руководством выполнено три докторских и 10 кандидатских диссертаций, в том числе А.К. Тычиной – «Сосудистый канюльный шов и ангиопластика в эксперименте» (1951), Н.Н. Дивногорской – «Влияние внешней среды на приживаемость пересаженного сердца» (1953), Н.В. Одинцовой – «Влияние внешней среды и фармакологических веществ на выносливость центральной нервной системы лягушек к анемизации» (1953). [13]. Николай Петрович успешно сочетал научно-исследовательскую, педагогическую и общественную деятельность. С 1937 по 1972 г. заведовал кафедрой фармакологии ГМИ им. С.М. Кирова. Он был членом Ученого совета МЗ РСФСР, Высшей аттестационной комиссии, редакционной комиссии журнала «Фармакология и токсикология», председателем Горьковского фармакологического общества, заместителем председателя Горьковского отделения Всесоюзного физиологического общества им. И.П. Павлова, председателем медицинской секции общества «Знание». В течение многих лет являлся председателем Государственной экзаменационной комиссии на биологическом факультете Горьковского государственного университета им. Н.И. Лобачевского.

Н.П. Синицын награжден орденом «Знак Почета», медалями, значком «Отличник здравоохранения»; ему было присуждено почетное звание «Заслуженный деятель науки РСФСР».

Николай Петрович Синицын скончался 10 ноября 1972 г. в г. Горьком. В 2000 г., к 100-летию со дня рождения Н.П. Синицына, на здании первого учебного корпуса Нижегородской медицинской академии была открыта мемориальная доска, посвященная выдающемуся выпускнику, а в учебно-историческом центре НижГМА Н.П. Синицыну посвящена отдельная экспозиция.

С того момента, как врачи получили методику трансплантации сердца, было проведено более 200 тысяч таких операций. Каждый год в мире осуществляется почти 5000 трансплантаций сердца, а это значит, что почти 5000 пациентов с такими диагнозами, как хроническая сердечная недостаточность, декомпенсированные кардиомиопатии, тяжелые

пороки сердца и пр., получают качественно новую жизнь. Трансплантация сердца – очень сложная операция, требующая, помимо доноров, высокотехнологичных приборов и высокопрофессиональных хирургов, специально разработанную методику ее выполнения, опробованную в эксперименте на животных. Учитывая, насколько важна стала операция в современной медицине, человек, бывший первопроходцем в этой области пересадки, заслуживает всемирную известность.

Имя и заслуги нижегородского (горьковского) ученого Н.П. Сеницына, впервые в мире разработавшего методику и осуществившего пересадку сердца в эксперименте холоднокровным животным, не должны быть забыты. Однако в статьях, посвященных вопросам трансплантации сердца, мы найдем имена Джеймса Харди, пересадившего погибающему пациенту сердце обезьяны, Кристиана Барнарда, впервые пересадившего аллотрансплантат сердца человеку, Владимира Петровича Демихова, осуществившего трансплантацию сердца собаке, в то время как имя Николая Петровича Сеницына почти не упоминается. При этом значение его работ сложно переоценить, в подтверждение тому слова Кристиана Барнарда, ответившего на вопрос журналиста, кого он считает своим учителем: «Николая Сеницына из города Горького» [11].

Первая часть статьи опубликована в журнале «Медицинский альманах» 2017, № 2 (47) май, С. 34–37.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сеницын Н. Пересадка сердца. Горьковская коммуна. 1945. 29 июля.
Sinicyn N. Peresadka serdca. Gor'kovskaja kommuna. 1945. 29 ijulja.
2. Данилов Б. В лабораториях учёных. Пересадка сердца. Медицинский работник. 1953. 10 апреля.
Danilov B. V laboratorijah uchyonyh. Peresadka serdca. Medicinskij rabotnik. 1953. 10 aprelya.
3. Сеницын Н.П. Проблема пересадки органов. Медицинский работник. 1955. 13 мая.
Sinicyn N.P. Problema peresadki organov. Medicinskij rabotnik. 1955. 13 maya.
4. Сеницын Н.П. Пересадка сердца как новый метод в экспериментальной биологии и медицине. М.: Медгиз, 1948. 51 с.
Sinicyn N.P. Peresadka serdca kak novyj metod v jeksperimental'noj biologii i medicine. M.: Medgiz, 1948. 51 s.
5. Сеницын Н.П. Методика пересадки второго сердца лягушки // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. Том XI. 1941. Вып. 3. С. 255-256.
Sinicyn N.P. Metodika peresadki vtorogo serdca ljagushki // Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. Tom XI. 1941. Vyp. 3. S. 255-256.
6. Сеницын Н.П. В научных обществах. Опыты пересадки сердца. Медицинский работник. 1947. 29 мая.
Sinicyn N.P. V nauchnyh obshchestvah. Opyty peresadki serdca. Medicinskij rabotnik. 1947. 29 maya.
7. Демихов В.П. Второе сердце. Труд. 1969. 13 апреля.
Demihov. V.P. Vtoroe serdce. Trud. 1969. 13 aprelya.
8. Зарубин А. Встреча с искателем. Горьковская правда. 1968. 8 февраля.
Zarubin A. Vstrecha s iskatelem. Gor'kovskaja pravda. 1968. 8 fevralja.
9. Демихов В.П. Пересадка жизненно важных органов в эксперименте. М.: Медгиз, 1960. 318 с.
Demihov V.P. Peresadka zhiznenno vazhnyh organov v ehksperimente. M.: Medgiz, 1960. 318 s.
10. Сеницын Н.П. Гомотрансплантация сердца черепахи // Из работ Ин-та физиологии Берлинского ун-та им. Гумбольдта. Экспериментальная хирургия. 1957. № 2. С. 16-23.
Sinicyn N.P. Gomotransplantacija serdca cherepahi // Iz rabot In-ta fiziologii Berlinskogo un-ta im. Gumbol'dta. EHksperimental'naya hirurgiya. 1957. № 2. S. 16-23.
11. Буланов Г.А. Николай Петрович Сеницын (к 100-летию со дня рождения). Нижегородские медицинские школы. 2001. № 1. С. 138-143.
Bulanov G.A. Nikolaj Petrovich Sinicyn (k 100-letiju so dnja rozhdenija). Nizhegorodskie medicinskie shkoly. 2001. № 1. S. 138-143.
12. Васин В. Жить в постоянном поиске. Кировец. 1963. № 28.
Vasin V. Zhit' v postojannom poiske. Kirovec. 1963. № 28.
13. Нижегородские научные медицинские школы: история и современность / Под общ. ред. В.В. Шкарина. Н. Новгород: НижГМА, 2012. 328 с.
Nizhegorodskie nauchnye medicinskie shkoly: istoriya i sovremennost' / Pod obshch. red. V.V. SHkarina. N. Novgorod: NizhGMA, 2012. 328 s.



БИОЭТИКА

УДК: 614.23:618.1/7174.4

Код специальности ВАК: 09.00.05; 14.01.01

БИОЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАБОТЫ ВРАЧА АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА

Т.К. Глебова, Е.В. Шапошникова,

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Шапошникова Екатерина Викторовна – e-mail: catrinaek@yandex.ru

Дата поступления
27.04.2017

Приметой современного подхода к обучению в медицинских вузах является введение биоэтики в ряд обязательных предметов. Изменение Федеральных государственных образовательных стандартов высшего образования предусматривает формирование у молодых специалистов биоэтически ориентированных компетенций, овладение которыми должно продолжаться в течение всего периода обучения. В статье рассматриваются основные вопросы, касающиеся взаимоотношений врача акушера-гинеколога и пациенток. На основании ретроспективного анализа анкетирования 200 женщин создан портрет «идеального врача». Современный акушер-гинеколог должен обладать высокими моральными качествами, быть отличным профессионалом, соблюдать этические нормы и правила поведения, которые позволят ему привлечь пациенток к активному участию в обследовании и лечении.

Ключевые слова: акушерство и гинекология, биоэтика, обучение, компетенции.

A new characteristic of the modern education is an introduction of studying bioethics of the main disciplines in medical school. The change of the Federal educational standards leads to the development of the bioethical principles of the trainers which continues during the studying period. There are different aspects of the relationship between an Obstetrician and gynaecologist and a patient described in the article. There is a description of «an ideal doctor» based on retrospective analysis of the two-hundred-interviewed women. A modern Obstetrician and gynaecologist should have high moral principles, be a skilful doctor and follow ethical norms of behaviour. These characteristics make women actively participate in a regular check-ups and treatment.

Key words: obstetrics and gynecology, bioethics, education, competences.

Введенный в конце 60-х годов XX века в научный обиход термин «биоэтика» – свод принципов и норм, действующих на основе традиционных духовных ценностей в области здоровья и здравоохранения и регулирующих в этой сфере взаимоотношения государства с обществом, семьей и личностью, внес изменения во взаимоотношения медицинского работника и пациента в связи с медицинским вмешательством. Сегодня биоэтика властно вмешивается в повседневную практику врачей акушеров-гинекологов. Особенностью взаимоотношений доктора и беременной, роженицы, родильницы, гинекологической пациентки является их длительная интеракция, подразумевающая развитие партнерских взаимоотношений, основанных на доверии и уважении [1, 2].

В настоящее время отечественное здравоохранение подверглось значительным реформам на основе новых технологий, процесса медиализации и рыночных отношений, которые существенно изменили медицину, подвергнув её структурированию. Возросла роль регулирования медицинской деятельности посредством этико-правовых норм: сформулированы базовые этические принципы, провозглашены сво-

бода выбора и уважение к независимости человеческой личности [3, 4]. На основе признания принципов самоопределения и автономии пациента произошла замена традиционной схемы отношений между врачом и пациентом, предполагающая полный контроль над ходом взаимодействия, новыми моделями взаимоотношений, нашедшими отражение в биоэтике на основе правдивости, конфиденциальности и информированного согласия [1, 5]. Поэтому основной проблемой для специалистов-медиков стало соблюдение прав пациента в ходе профессионального взаимодействия.

Изменились требования Федеральных государственных образовательных стандартов высшего образования, предусматривающие формирование у медицинских специалистов в условиях образовательной среды вуза ряда этико-ориентированных компетенций. Так, например, ФГОС ВО требует формирования у выпускника таких общекультурных компетенций, как «способность ... нести социальную и этическую ответственность за принятые решения», «готовность ... толерантно воспринимать социальные, этнические, конфессиональные и культурные различия»,

и общепрофессиональной компетенции – «способность и готовность реализовать этические и деонтологические принципы в профессиональной деятельности» [6, 7, 8].

Характерной особенностью современного акушерства является то, что оно стало интегральной наукой по воссозданию и сохранению жизни, здоровья пациентки, в которой воссоединились классические представления и достижения фундаментальных медико-биологических наук и технического прогресса, развития современных технологий, позволяющих произвести переоценку многих положений и ценностей. Каждой области медицины характерны свои специфические этические нормы [1, 9, 10].

Целью настоящего исследования явилось составление общего представления об отношении женщин к врачам акушерам-гинекологам, о впечатлении, которое складывается у пациенток после посещения доктора, что позволит выявить некоторые недостатки в работе врача, составить «идеальный» портрет акушера-гинеколога, отвечающий основным представлениям женщин.

Материал и методы

Для реализации поставленной задачи было произведено ретроспективное анкетирование 200 женщин в возрасте от 17 до 36 лет. Пациенткам было предложено ответить на вопросы разработанной нами анкеты. Вопросы были посвящены первому и последующим посещениям женщиной гинеколога, тому, какие впечатления остаются у женщин после визита к врачу; чем они аргументируют выбор конкретного врача, об отношении к участию студентов в осмотре и ведении больных, о том, какие качества врача акушера-гинеколога являются главными в его работе.

Средний возраст обследуемых составил $22,2 \pm 1,6$ года. Подавляющее большинство женщин (84%) составили студентки вузов г. Красноярск, по 11 человек (5,5%) – рабочие и служащие, 8 человек (4%) – домохозяйки и 2 пациентки (1%) – частные предприниматели. Среди анкетированных женщин 40% были в браке.

Средний возраст, в котором женщины посетили впервые врача акушера-гинеколога, составил $16 \pm 1,2$ года. Важным при развитии дальнейших взаимоотношений «врач – пациент» является первая встреча. От умения врача устанавливать контакт с пациенткой во многом зависит, сможет ли он получить полезную информацию для постановки диагноза и, таким образом, разработать целенаправленное лечение. В процессе опроса нужно всегда учитывать культурный уровень больной, степень интеллектуального развития, профессию и другие обстоятельства, т. е. не должно быть стандартной формы разговора врача с пациентом. Важно воспитывать в сознании студентов глубокое чувство ответственности за жизнь и судьбу людей, которые ему доверились.

Результаты исследования

Ответы на вопрос: «Какое впечатление оставил первый визит к гинекологу?» распределились следующим образом: неопределенное – 40,5%, положительное – 23%, отрицательное – 22%, не помнят – 14,5% респонденток. Обращает на себя внимание то, что частота полученных ответов «положительное» и «отрицательное» практически одинакова, в то время как большую часть ответов составили ответ «неопределенное», следовательно большинство женщин не имеют четкого положительного впечатления от посещения врача. Таким образом, стоит задуматься, что же можно по-

править в работе врача акушера-гинеколога, в его взаимоотношениях с больными, а, может быть, и со средним и младшим персоналом, чтобы исключить или, по крайней мере, свести к минимуму те негативные моменты, которые и приводят женщину к состоянию некой неопределенности после посещения врача.

Нас заинтересовало, какого же пола был акушер-гинеколог при первом посещении врача пациенткой и есть ли связь между полом специалиста и оставшимся впечатлением от визита. Большинство респонденток (88,5%) отметили, что первым врачом была женщина, в 11,5% – мужчина. Можно предположить, что женщины сознательно выбирают пол гинеколога для первого посещения, отдавая предпочтение врачу-женщине, очевидно, испытывая к нему большее доверие и меньшее стеснение при осмотре. Однако полученные данные анкетирования опровергли это предположение: у мужчины-гинеколога хотя и наблюдаются только 8% пациенток, у врача-женщины – 41% и для 51% опрошенных пол гинеколога не имеет значения. Таким образом, большинство пациенток ценят во враче акушере-гинекологе именно профессиональные качества, осознавая, что пол не может влиять на качество оказания медицинской помощи.

Многие лечебные учреждения являются клиническими базами, где проводится обучение студентов. Обучение происходит в палатах, смотровой, в операционной. Организация учебного обхода, клинического разбора не должно вызывать у больной ощущения, что в данный момент она является «тематически интересным» объектом. Любое общение пациента и врача должно если и не приносить немедленного облегчения, то, во всяком случае, способствовать выздоровлению. При обходах не следует сообщать данные о заболевании, планируемом объеме терапии в присутствии других больных. Как бы ни казался полезным для обучения осмотр больной многими учащимися, одновременное исследование более чем тремя лицами (включая и преподавателя) недопустимо, так как оказывает на больную травмирующее влияние. Рассмотрение лабораторных и инструментальных данных, проведение дифференциального диагноза, выработка плана дальнейших действий должны проводиться в отсутствие больной. Вся полнота ответственности за действия студентов всегда ложится на преподавателя.

В анкете был предложен ряд вопросов, посвященных непосредственно тем впечатлениям, эмоциям, которые остаются у женщин при последующих посещениях гинеколога: 56,5% анкетированных ответили, что «почти всегда» остаются довольны, 15,5% – «всегда», «редко довольны» и «недовольны» посещением – 24% и 4% анкетированных соответственно. Мы видим, что велико количество женщин, которые редко оценивают свой визит к гинекологу положительно. Сразу установить причину низкой удовлетворенности от посещения гинеколога довольно сложно, требуется более обстоятельный, более тщательный анализ всех сторон деятельности врача. Качественная и профессиональная работа врача, умение правильно, грамотно наладить доверительные взаимоотношения с пациенткой позволят повысить рейтинг врача. При этом 80,5% анкетированных оценивают действия гинеколога во время посещений как профессиональные, умелые, в то время как остальные 19,5% – как грубые, причиняющие боль. Безусловно, печально, что почти пятая часть женщин испытывает негативное отношение к

обследованию, проводимому гинекологом. То впечатление, которое остается у женщины от первого посещения, накладывает отпечаток на дальнейшее общение врача и пациентки и в конечном итоге на результат лечения. Кроме того, неприятные воспоминания о предыдущем приеме будут способствовать откладыванию во времени следующего визита. В подобных случаях остается только надеяться, что врач сможет перестроить взаимоотношение с пациенткой.

На вопрос о манере общения врача во время приема 51,5% анкетированных выбрали ответ «был краток, задавал вопросы по существу», 35,5% – «внимательным», 7,5% – «невнимательным» и 5,5% посчитали, что гинеколог «задает много лишних и некорректных вопросов». Таким образом, 13% анкетированных недовольны тем, в какой манере гинеколог выстраивает беседу. Возможно, среди 5,5% женщин есть те, которые заранее не настроены на сообщение гинекологу всей информации. Между тем эти данные необходимы для постановки точного диагноза и выбора соответствующей тактики лечения. Нужно это сообщить, донести до пациентки. Однако не исключена возможность, что в подобных случаях гинеколог действительно допускает некорректность при беседе.

Пытаясь выяснить, насколько женщины откровенны в разговоре с врачом акушером-гинекологом и насколько они готовы доверять ему, в анкету был включен вопрос о полноте информирования о половой жизни, контрацепции, перенесенных заболеваниях. Результаты оказались следующими: 75% женщин сообщают всю информацию, которая необходима, 14% – сообщают почти всю информацию, за исключением некоторых деталей, 11% – только общую информацию. Чем может быть вызвано такое поведение женщин? Первое – недоверием к гинекологу, нежеланием делиться личными данными, второе – недоверием, исходящим из некорректных вопросов врача, третье – женщина считает, что той общей информации, которую она готова дать, вполне достаточно для определения врачом характера заболевания и назначения лечения. При этом отмечена интересная особенность: чем старше был возраст анкетированной женщины, тем чаще встречался третий вариант ответа. Радует, что 75% женщин доверяют врачу, осознают важность сообщения полной информации. Нельзя забывать о том, что объектом исследования в гинекологии являются половые органы женщины, и эта связь с интимной стороной жизни женщины осложняет работу гинеколога.

Практическая подготовка по дисциплине «Акушерство и гинекология» достигается благодаря овладению практическими навыками во время курации беременных и рожениц в отделении патологии беременных, родовом и операционном блоке, гинекологическом отделении, а также при прохождении летней производственной практики. При изучении отношения женщин к участию в осмотре студентов только 8% положительно относятся к присутствию студентов. Для 22,5% женщин участие студентов не имеет значения, если рядом находится опытный врач, 69,5% женщин дали отрицательный ответ. Возможно, в этом виноваты и сами студенты – они далеко не всегда внимательны, тактичны, порой излишне шумно себя ведут, злоупотребляют косметикой, украшениями, их внешний вид не всегда соответствует обстановке. Задача преподавателя

состоит в том, чтобы успокоить пациентку, настроить на общение со студентами. 11,5% анкетированных женщин уже сталкивались с подобной ситуацией, в их осмотре уже принимали участие молодые врачи и студенты. Общение с пациентом требует определенного психологического настроя. Каждый студент должен знать это и в процессе учебы овладеть мастерством установления контакта и общения с больной. Таким образом, профессиональная деятельность врача оказывается на стыке между медициной и риторикой как искусством профессионального общения врача с пациентом. Категорически нужно осуждать посторонние разговоры в присутствии больной. Проводя практические занятия со студентами у постели больной, преподаватель должен быть особенно внимательным, обратить внимание студентов на элементы врачебной этики.

На вопрос: «Становится ли Вам легче и спокойнее при разговоре с гинекологом?» большинство респонденток дали положительный ответ (70%). Ответ «редко» был получен у 18% опрошенных и 12% анкетированных женщин никогда не чувствуют облегчения и спокойствия. Полученные данные свидетельствуют о том, что в работе гинекологов не хватает того, что позволит женщине успокоиться, настроиться на полноценное лечение или обследование. Кроме того, это может быть связано с тяжестью заболевания и с личными характеристиками женщины. При беседе с пациенткой не следует злоупотреблять специальными терминами. Доступность и полноту информации при беседе с врачом отметили 60% респонденток, понимают в основном, но некоторые детали остаются неясными для 40% женщин. Следовательно, в большинстве случаев врач акушер-гинеколог старается донести информацию до женщины доступным языком, помогая понять необходимость и важность своевременного обследования и лечения.

В доступной литературе встречаются работы, посвященные правилам и требованиям, предъявляемым медицинскому работнику. Жесты, поза врача и студента должны быть выразительными, этичны, уместны и естественны; необходим чистый белый халат или опрятный костюм, чувство меры в косметике, отсутствие исходящих резких запахов; приятный успокаивающий голос. В анкете женщинам было предложено ответить на вопрос о том, как чаще выглядел гинеколог во время их посещений. 88,5% женщин отметили, что врач всегда выглядит опрятно, 10% – что врач иногда был недостаточно опрятен и 3 человека имели отрицательное впечатление.

Серия вопросов была посвящена теме выбора и приверженности наблюдения у одного специалиста. Выяснено, что 63% женщин стараются посещать одного и того же врача, но иногда вынуждены обращаться к другим специалистам, 14% посещают всегда одного врача акушера-гинеколога и для каждой четвертой пациентки (23%) выбор врача не имеет значения. Полученные результаты свидетельствуют, что большая часть женщин понимает эффективность и полезность наблюдения именно одним врачом и старается этому следовать. Интересно, что 23% женщин посещают всегда разных гинекологов, что может быть связано с негативным впечатлением либо с отсутствием эффекта от лечения. Чтобы уточнить эти предположения женщинам был предложен вопрос о причине обращения к другим специалистам. Так, 65,5% женщин не имели возможности посещать

одного врача (смена места проживания и др.), неудовлетворенность результатами лечения отметили 17%, 15,5% респонденток хотели сравнить результаты осмотров и назначенного лечения и 2% объяснили посещение другого специалиста неэффективностью назначенной терапии.

Как известно, пациенты имеют право выбирать врача, к которому они желали бы обратиться за помощью. Чем руководствуются женщины при выборе врача? Самостоятельно выбирали специалиста 31,5% женщин, 37,5% – руководствовались рекомендацией знакомых, по направлению регистратора – 31% респонденток. Подобные сведения подтверждают, что специалист, благодаря собственной квалификации и умению общаться с больными, обеспечивает себе некую рекламу, помогающую пациентке выбрать именно его. Соблюдение правил деонтологии и биоэтики играет в этом непосредственную роль.

На вопрос: «Какое же качество врача акушера-гинеколога пациентки считают главным?» ответы распределились следующим образом. На первом месте для анкетированных женщин стоит профессионализм – 86,5%, на втором – внимательность – 43%, умение сохранить врачебную тайну – 37,5%, далее – доброжелательность – 30,5%, умение выслушать больную – 27% и честность – 22% опрошенных.

Заключение

Таким образом, обобщая полученные результаты анкетирования, можно представить портрет современного гинеколога. Это специалист-профессионал, внимательный, умеющий хранить врачебную тайну, всегда опрятный, доступно объясняющий причину необходимости обследования и лечения, которому пациентки доверяют всю необходимую информацию, после разговора с которым почти всегда становится легче и спокойнее, посещением которого женщины почти всегда остаются довольны, потому что он бывает краток и задает вопросы по существу, а действия его профессиональные и умелые, причем женщины выбирают такого гинеколога, ориентируясь на рекомендации знакомых, стараясь посещать всегда одного специалиста.

Биоэтика как учебная дисциплина интегрирована в учебный процесс (образовательные программы) вузов медицинского профиля и изучается на младших курсах, что полезно для формирования ценностных установок будущего специалиста, но далека от практики, которая инициирует коммуникативные проблемы с пациентами, решению которым невозможно заранее обучить на младших курсах. Вышеизложенное диктует необходимость формирования этико-деонтологических принципов и мировоззрения будущего врача, основ его профессиональных знаний не только с момента поступления, но и на протяжении всего обучения в медицинском вузе, рассматривая модель взаимоотношения «врач – пациент» с учетом конкретной клинической дисциплины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гамова И.В. Проблема формирования партнерства врача и пациента: биоэтический подход. Биоэтика. 2016. № 2 (18). С. 28-32.

Gamova I.V. Problema formirovaniya partnerstva vracha i pacienta: bioeticheskii podhod. Bioetika. 2016. № 2 (18). P. 28-32.

2. Доника А.Д. Проблема формирования этических регуляторов профессиональной деятельности врача. Биоэтика. 2015. № 1 (15). С. 58-60.

Donika A.D. Problema formirovaniya eticheskikh regulyatorov professional'noj deyatel'nosti vracha. 2015. № 1 (15). S. 58-60.

3. Седова Н.Н. Образование в области биоэтики как интернациональная проблема. Биоэтика. 2012. № 2 (10). С. 22-26.

Sedova N.N. Obrazovanie v oblasti bioetiki kak internacional'naya problema. Bioetika. 2012. № 2 (10). S. 22-26.

4. Доника А.Д. Биоэтика в дискурсе социологии медицины. Международный журнал экспериментального образования. 2016. № 3 (1). С. 112.

Donika A.D. Bioetika v diskurse sociologii mediciny. Mezhdunarodnyy zhurnal ehksperimental'nogo obrazovaniya. 2016. № 3(1). S. 112.

5. Теунова Д.Н., Доника А.Д., Титовская В.А. Информированное согласие в проблемном поле юриспруденции и биоэтики. Биоэтика. 2014. № 2 (14). С. 44-46.

Teunova D.N., Donika A.D., Titovskaya V.A. Informirovannoe soglasie v problemnom pole yurisprudencii i bioetiki. Bioetika. 2014. № 2 (14). S. 44-46.

6. Приказ Минобрнауки России от 17.08.2015 г. № 853 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования по специальности 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета)». М. 2015. 10 с.

Prikaz Minobrnauki Rossii ot 17.08.2015 g. № 853 «Ob utverzhdenii federal'nogo gosudarstvennogo obrazovatel'nogo standarta vysshego obrazovaniya po special'nosti 31.05.02 Pediatriya (uroven' specialiteta)». M. 2015. 10 s.

7. Петров В.И. Биоэтика и персонализированная медицина. Биоэтика. 2014. № 2. С. 5-6.

Petrov V.I. Bioetika i personalizirovannaya medicina. Bioetika. 2014. № 2. S. 5-6.

8. Зайцева В.М., Козырев О.А. Организационно-методическое и психолого-педагогическое сопровождение академической мобильности в современном медицинском вузе. Сибирское медицинское обозрение. 2015. № 2. С. 103-107.

Zaiceva V.M., Kozirev O.A. Organizacionno-metodicheskoe i psihologopedagogicheskoe soprovozhdenie akademicheskoi mobil'nosti v sovremennom medicinskom vyze. Sibirskoe medicinskoe obozrenie. 2015. № 2. S. 103-107.

9. Доника А.Д. Современные аспекты международного сотрудничества в области преподавания биоэтики в высшей школе. Международный журнал экспериментального образования. 2016. № 5 (2). С. 158.

Donika A.D. Sovremennye aspekty mezhdunarodnogo sotrudnichestva v oblasti prepodavaniya bioetiki v vysshej shkole. Mezhdunarodnyy zhurnal ehksperimental'nogo obrazovaniya. 2016. № 5 (2). S. 158.

10. Изуткин Д.А. Образы больных в рефлексиях врача. Медицинский альманах. 2016. № 5. С. 35-37.

Izytkin D.A. Obrazy bol'nih v refleksiah vracha. Medicinskii al'manah. 2016. № 5. S. 35-37.



АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

I. ПАТОЛОГИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

УДК: 618.36-002.3-007.4-037:618.2+616.155.194

Код специальности ВАК: 14.01.01

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ РАСЧЕТА РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ С ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ

И.Д. Воронина, Л.В. Боровкова,

ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Воронина Ирина Дмитриевна – e-mail: voroniny-kst@yandex.ru

Дата поступления
28.07.2017

В статье представлены результаты исследования по поиску ранних прогностических критериев развития хронической плацентарной недостаточности у беременных с железодефицитной анемией I и II триместра гестации. Нами изучены концентрации продуктов окислительной модификации белков (альдегиддинитрофенилгидразонов и кетондинитрофенилгидразонов при спонтанном окислении) в крови беременных женщин с железодефицитной анемией. Установлено, что повышение концентрации данных метаболитов коррелирует с развитием плацентарных нарушений. На основании изучения содержания продуктов окислительной модификации белков в сыворотке крови предложена прогностическая модель развития хронической плацентарной недостаточности у беременных с железодефицитной анемией, выраженная в виде математической формулы. Она позволяет сформировать группы риска по развитию хронической плацентарной недостаточности при железодефицитной анемии I и II триместра беременности.

Ключевые слова: прогностическая модель, плацентарная недостаточность, беременность, железодефицитная анемия.

The article represents results of the study of early prognostic criteria selection in the development of chronic placental deficiency in the case of the pregnant having iron deficiency anemia in I and II gestation trimesters. The authors studied protein oxidative modification product concentrations (of aldehydedinitrophenylhydrazones and ketondinitrophenylhydrazones in the course of spontaneous oxidation) in blood of the pregnant having iron deficiency anemia. It was noted that increase of concentration of these metabolites correlates to the development of placental disorders. Based on the study of the content of protein oxidative modification products in the blood serum, a prognostic model of chronic placental deficiency development expressed in the form of a mathematical formula was defined for the pregnant having iron deficiency anemia. It allows to form the risk groups from the point of view of the development of chronic placental deficiency in the case of iron deficiency anemia in I and II pregnancy trimesters.

Key words: prognostic model, placental deficiency, pregnancy, iron deficiency anemia.

Введение

Одной из актуальных проблем при профилактике хронической плацентарной недостаточности является выделение групп риска по развитию данной патологии. К формированию плацентарных нарушений приводит значительное число факторов и заболеваний [1, 2, 3, 4]. Для практикующего врача анализ всего спектра возможных рисков достаточно сложен. Была разработана универсальная математическая модель расчета вероятности развития хронической плацентарной недостаточности у беременных с железодефицитной анемией (ЖДА).

Цель исследования: выявить ранние прогностические критерии развития хронической плацентарной недостаточности и разработать прогностическую математическую модель развития плацентарных нарушений у беременных с ЖДА I и II триместра.

Материал и методы

Данная работа выполнена совместно с кафедрой биологии ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (зав. кафедрой, д. б. н.,

профессор Т.Г. Щербатюк). Под наблюдением была взята 141 беременная женщин. 77 беременных с ЖДА: 52 беременные с ЖДА, развившейся до 12 недель гестации; 56 беременных с ЖДА, развившейся в 20–24 недели гестации.

Контрольную группу составили 33 беременные женщины с нормальным уровнем гемоглобина в крови и физиологическим течением беременности.

Диагноз ЖДА выставлялся на основании гематологических показателей (снижение уровня гемоглобина в I, III триместрах – менее 110 г/л, в II триместре – менее 105 г/л; количества эритроцитов – менее $3,9 \times 10^{12}$ /л; гематокрита – менее 37%; среднего объема эритроцита – менее 80; средней концентрации гемоглобина в эритроците – менее 300). Для подтверждения железодефицитного характера анемии использовалось определение содержания ферритина в сыворотке крови. При снижении уровня сывороточного ферритина ниже 15 мг/л диагностировалось железодефицитное состояние.

Мы исследовали степень окислительной модификации белков (ОМБ) в плазме крови 141 беременной женщины по уровню карбонильных производных на основании реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков белков с 2,4-динитрофенилгидразином с образованием альдегиддинитрофенилгидразонов (АДНФГ) и кетондинитрофенилгидразонов (КДНФГ) (Levine R.L., 1990; Дубинина Е.Е. и др., 1995) [5, 6, 7, 8, 9]. Образовавшиеся при спонтанном окислении соединения регистрировались на спектрофотометре (Genesis-10UV, Thermo Scientific, USA) при длинах волн 270 нм и 363 нм, выражались в единицах оптической плотности, отнесенных к 1 г белка, используя коэффици-

циент молярной экстинкции $22 \times 10^3 \times \text{M}^{-1} \text{ см}^{-1}$. Общий белок определялся с помощью набора реагентов фирмы «Vital Diagnostic» (Санкт-Петербург) [5].

Диагноз хронической плацентарной недостаточности выставлялся на основании ультразвуковых критериев плацентарных нарушений (нарушение маточно-плацентарного и/или плодово-плацентарного кровотока по данным доплерометрии, преждевременное созревание плаценты по данным плацентографии, признаки задержки роста плода (ЗРП)) и оценки новорожденных (наличие гипотрофии I или II степени, умеренной или тяжелой асфиксии новорожденных при рождении).

Результаты и их обсуждение

В таблице 1 представлены средние значения АДНФГ_{сп} и КДНФГ_{сп} для каждой группы беременных с ЖДА I триместра гестации. В таблице 2 представлены средние значения АДНФГ_{сп} и КДНФГ_{сп} для каждой группы беременных с ЖДА II триместра гестации.

В таблице 2 представлены средние значения АДНФГ_{сп} и КДНФГ_{сп} для каждой группы беременных с ЖДА II триместра гестации.

Как видно из таблиц 1 и 2, имеются достоверные различия уровней АДНФГ_{сп} и КДНФГ_{сп} между группами беременных без признаков плацентарных нарушений и группами беременных, у которых сформировалась хроническая плацентарная недостаточность, независимо от срока верификации ЖДА ($p < 0,05$). Значимых различий концентраций АДНФГ_{сп} и КДНФГ_{сп} в крови беременных с легкой и средней степенью тяжести ЖДА не обнаружено.

ТАБЛИЦА 1.

Сравнительная характеристика групп беременных с железодефицитной анемией первого триместра беременности по уровню метаболитов окислительной модификации белков (M±m)

Метаболиты окислительной модификации белка	Контрольная группа (n=33)	Беременные с ЖДА без хронической плацентарной недостаточности (n=29)		Беременные с ЖДА с хронической плацентарной недостаточностью (n=23)	
		ЖДА легкой степени тяжести	ЖДА средней степени тяжести	ЖДА легкой степени тяжести	ЖДА средней степени тяжести
АДНФГ _{сп} , ед.опт.плот./г	15,2±3,2	16,5±4,0	18,3±3,7	35,7±5,3 ^C	39,9±7,3 ^D
КДНФГ _{сп} , ед.опт.плот./г	15,58±4,4	17,71±2,9	19,85±5,1	37,1±4,8 ^C	42,2±6,6 ^D

ТАБЛИЦА 2.

Сравнительная характеристика групп беременных с железодефицитной анемией второго триместра беременности по уровню метаболитов окислительной модификации белков (M±m)

Метаболиты окислительной модификации белка	Контрольная группа (n=33)	Беременные с ЖДА без хронической плацентарной недостаточности (n=30)		Беременные с ЖДА с хронической плацентарной недостаточностью (n=26)	
		ЖДА легкой степени тяжести	ЖДА средней степени тяжести	ЖДА легкой степени тяжести	ЖДА средней степени тяжести
АДНФГ _{сп} , ед.опт.плот./г	15,0±2,5	17,2±3,6	16,5±4,2	32,9±6,6 ^C	35,0±7,1 ^D
КДНФГ _{сп} , ед.опт.плот./г	17,55±3,7	21,8±4,9	22,6±2,6	36,4±5,7 ^C	38,8±7,4 ^D

Примечания к табл. 1 и 2: коэффициент различия с контрольной группой и группой беременных без плацентарной недостаточности с ЖДА легкой степени: C – $p < 0,05$; с ЖДА средней степени – D – $p < 0,05$.

ТАБЛИЦА 3.

Характеристика переменных в уравнении логистической регрессии

Переменные, n=179	bi	p-level
АДНФ _{сп}	0,432	0,0087
КДНФ _{сп}	-0,038	0,0069

ТАБЛИЦА 4.

Оценка шансов развития плацентарной недостаточности

Переменные	ОШ	95% ДИ	p-level
АДНФ _{сп}	0,84	0,72— 1,79	0,0087
КДНФ _{сп}	0,96	0,81— 1,42	0,0069

Нами впервые построена математическая модель расчета вероятности возникновения хронической плацентарной недостаточности у всех беременных основной группы. Для этого использовался логистический регрессионный анализ, позволяющий вычислить вероятность события в зависимости от значений независимых переменных [10]. В качестве независимых переменных нами были представлены: уровень альдегиддинитрофенилгидразонов при спонтанном окислении (АДНФГ_{СП}) и уровень кетондинитрофенилгидразонов при спонтанном окислении (КДНФГ_{СП}) [5].

$$P_{III} = \frac{\exp(-4,156 + 0,432 \times АДНФГ_{СП} - 0,038 \times КДНФГ_{СП})}{1 + \exp(-4,156 + 0,432 \times АДНФГ_{СП} - 0,038 \times КДНФГ_{СП})}$$

При $P_{III} \geq 0,54$ вероятно развитие хронической плацентарной недостаточности.

В таблице 3 представлена характеристика переменных, используемых в уравнении логистической регрессии [5].

Значения b_i выражают натуральные логарифмы отношения/оценки шансов (ОШ) развития плацентарной недостаточности для каждого из признаков. Значения p -level выражают уровень статистической значимости для каждого из b_i .

В таблице 4 показана оценка шансов осложнения гестационного процесса плацентарной недостаточностью у беременных с ЖДА. При возрастании на единицу значения i переменной шанс развития плацентарных нарушений увеличивается в число раз, равное ОШ [5].

При этом интервал значений для каждой из переменных включает истинное значение с вероятностью 95%, а статистическая значимость параметров выражена в величине p -level.

Полученная регрессионная модель была проверена построением ROC-кривой (рис.). Значение показателя AUC оказалось равным 0,96, что свидетельствует о высоком качестве полученного результата [5].

Нами установлено, что диагностическая чувствительность полученного теста – 93%; диагностическая специфичность – 80%; диагностическая эффективность – 87%.

Заключение

Таким образом, разработанная нами математическая модель, обладая высокой диагностической чувствитель-

ностью, специфичностью и эффективностью, позволяет успешно использовать ее на практике с целью ранней диагностики хронической плацентарной недостаточности и улучшения перинатальных исходов у беременных с ЖДА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство. Национальное руководство / под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2013. 1200 с.
2. Akusherstvo. Nacional'noe rukovodstvo / pod red. E.K. Ajlamaziana, V.I. Kulakova, V.E. Radzinskogo, G.M. Savel'evoi. M.: GEOTAR-Media, 2013. 1200 s.
3. Лазарева Г.А., Хурасева А.Б., Клычева О.И. Современный взгляд на проблему фетоплацентарной недостаточности. Научные ведомости. Серия «Медицина. Фармация». 2014. № 18 (189). Вып. 2. С. 5-10.
4. Lazareva G.A., Xuraseva A.B., Klycheva O.I. Sovremennij vzglyad na problemu fetoplacentalnoj nedostatochnosti. Nauchnye vedomosti. Seriya «Medicina. Farmaciya». 2014. № 18 (189). Vyp. 2. S. 5-10.
5. Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Плацентарная недостаточность: патогенез, прогнозирование, диагностика, профилактика, акушерская тактика. Самара: ООО «Офорт», 2014. 239 с.
6. Strizhakov A.N., Lipatov I.S., Tezikov Yu.V. Placentalnaya nedostatochnost: patogenez, prognozirovanie, diagnostika, profilaktika, akusherskaya taktika. Samara: OOO «Ofort», 2014. 239 s.
7. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Калинкина О.Б., Рябова С.А., Приходько А.В., Жернакова Е.В. Программа ведения беременных высокого риска развития плацентарной недостаточности. Тольяттинский медицинский консилиум. 2016. С. 34-39.
8. Tezikov Yu.V., Lipatov I.S., Kalinkina O.B., Ryabova S.A., Pridodko A.V., Zhernakova E.V. Programma vedeniya beremennykh vysokogo riska razvitiya placentalnoj nedostatochnosti. Tolyatinskij medicinskij konsilium. 2016. S. 34-39.
9. Макушева М.А. Свободнорадикальный статус материнского организма на фоне абдоминальной декомпрессии при физиологическом течении беременности: Автореф. дис. ... к. б. н.: 03.03.01 / Макушева Марина Александровна. Нижний Новгород, 2013. 136 с.
10. Makusheva M.A. Svobodnoradikalnyj status materinskogo organizma na fone abdominalnoj dekompressii pri fiziologicheskom techenii beremennosti: avtoref. dis. ... k. b. n.: 03.03.01 / Makusheva Marina Aleksandrovna. Nizhnij Novgorod, 2013. 136 s.
11. Дубинина Е.Е., Шугалей И.В. Окислительная модификация белков. Успехи современной биологии. 1993. Т. 113. № 1. С. 71-79.
12. Dubinina E.E., Shugalej I.V. Okislitel'naya modifikaciya belkov. Uspexi sovremennoj biologii. 1993. T. 113. № 1. S. 71-79.
13. Дубинина Е.Е., Пустыгина А.В. Окислительная модификация протеинов, ее роль при патологических состояниях. Укр. біохім. журн. 2008. Т. 80. № 6. С. 5-18.
14. Dubinina E.E., Pustygina A.V. Jkislitel'naya modifikaciya proteinov, ee rol pri patologicheskix sostoyaniyax. Ukr. bioxim. zhurn. 2008. T. 80. № 6. S. 5-18.
15. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические аспекты. СПб.: Медицинская пресса, 2006. 400 с.
16. Dubinina E.E. Produkty metabolizma kisloroda v funkcionalnoj aktivnosti kletok (zhizn i smert, sozidanie i razrushenie). fiziologicheskie i kliniko-bioximicheskie aspekty. SPb.: Medicinskaya pressa, 2006. 400 s.
17. Вьюшина А.В. Влияние пренатального стресса на процессы окислительной модификации белков и активность Zn-Cu-супероксиддисмутазы в головном мозге крыс: автореф. дис. ... к. б. н.: 03.00.13, 03.00.04 / Вьюшина Анна Вадимовна. Санкт-Петербург, 2006. 122 с.
18. Vyushina A.V. Vliyaniye prenatalnogo stressa na processy okislitel'noj modifikacii belkov i aktivnost' zn-cu-superoksidismutazy v golovnom mozge krys: avtoref. dis. ... k. b. n.: 03.00.13, 03.00.04 / Vyushina Anna Vadimovna. SPb., 2006. 122 s.
19. Дрейпер Н., Смитт Г. Прикладной регрессионный анализ / перевод М. Власенко, Р. Имамуддинова. 3-е изд. Киев: Диалектика, 2016. 912 с.
20. Drejper N., Smitt G. Prikladnoj regressiynnyj analiz / perevod M. Vlasenko, R. Imamudtinova. 3-e izd. Kiev: Dialektika, 2016. 912 s.

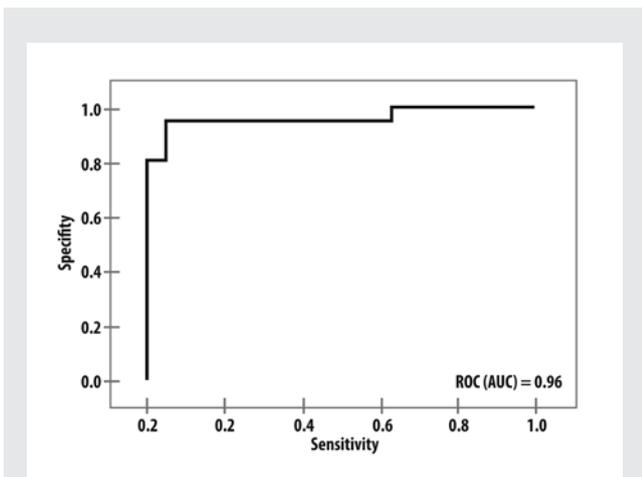


РИС.

ROC-кривая логистической регрессии.

**АКУШЕРСКИЙ СЕПСИС – МНОГООБРАЗИЕ СИМПТОМОВ,
ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)****А.С. Грунская¹, И.А. Кузнецова², Т.С. Качалина¹, Л.В. Боровкова¹,
Е.Ю. Конторшикова², М.С. Зиновьева¹, О.С. Зиновьева¹,**¹ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»,²ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»*Грунская Альбина Сергеевна – e-mail: grunskas@gmail.com*Дата поступления
01.09.2017

Представлен клинический случай атипичного течения акушерского сепсиса. У пациентки отсутствовали признаки полиорганной недостаточности, преобладали симптомы эндометрита и псоита. Авторы подробно изложили динамику развития симптомов заболевания, результатов обследования. Проанализированы причины трудностей диагностики, обсуждена лечебная тактика. Представленный клинический случай является важной информацией для врачей акушеров-гинекологов, занимающихся лечением тяжелых послеродовых осложнений.

Ключевые слова: роды, псоит, сепсис.

A clinical case of atypical course of obstetric sepsis is presented. The patient had no signs of multiple organ dysfunction, the symptoms of endometritis and psoriasis predominated. The authors detailed the dynamics of the development of the disease symptoms, the results of the survey. The causes of difficulties in diagnosis are analyzed, and the treatment tactic is discussed. The presented clinical case is an important information for obstetrician-gynecologists who deal with the treatment of severe postpartum complications.

Key words: parturition, psoriasis, sepsis.**Введение**

За прошедшие пять лет отмечается значительное снижение случаев материнской смертности на территории Российской Федерации (РФ). Так, по данным Минздрава РФ, в 2016 г. этот показатель составил 8,3 на 100 тысяч родившихся живыми, в то время как в 2011 г. произошло 16,2 случая на 100 тысяч родившихся живыми [1]. Септические осложнения во время беременности и в послеродовом периоде составляют 3,6% и занимают пятое место в структуре причин материнской смертности, при развитии полиорганной недостаточности летальность достигает 20–40% [2, 3].

Сепсис – это генерализация инфекционного процесса, характеризующегося системным ответом на воспаление, возникшим в условиях постоянного или периодического поступления из очага инфекции в циркулирующую кровь микроорганизмов и их токсинов и приводящим к развитию полиорганной недостаточности вследствие неспособности иммунной системы организма к локализации инфекции [4, 5, 6]. В 2016 году Третьим международным консенсусом пересмотрены критерии диагностики сепсиса: обязательным условием должно являться сочетание инфекционного очага и признаков полиорганной недостаточности, вне зависимости от наличия или отсутствия признаков системной воспалительной реакции [4, 7, 8].

Сепсис – многогранный патологический процесс. Клиническая картина сепсиса чрезвычайно разнообразна по характеру симптомов и их интенсивности, что определяется резистентностью организма, выраженностью ответной реакции на внедрение и распространение микроорганизмов, количеством и вирулентностью инфекционных агентов [9]. Зачастую септические осложнения после родов имеют стертое течение, проходя «под маской» заболеваний, являющихся прерогативой врачей смежных специальностей [10].

Ярким клиническим примером, иллюстрирующим трудности диагностики и лечения послеродовых септических осложнений, является клинический случай, представленный в данной публикации.

Клиническое наблюдение

Пациентка И., 31 год, поступила в родильное отделение Центральной районной больницы (ЦРБ) с жалобами на выраженные боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника: невозможность встать на ноги (доставлена на носилках), боли при сведении нижних конечностей при беременности 38 недель. Указанные жалобы появились три дня назад на фоне полного здоровья.

Из анамнеза известно, что данная беременность у женщины седьмая: четверо самостоятельных родов, два медицинских аборта и одна внематочная беременность.

На учете по беременности пациентка не состояла, во время беременности было несколько эпизодов обострения хронического бронхита. Пациентка имеет сопутствующие заболевания: варикозная болезнь вен нижних конечностей, хронический бронхит, хронический пиелонефрит, хронический гепатит С.

При осмотре в родильном доме диагностировано преждевременное излитие околоплодных вод с примесью мекония, явления острой гипоксии плода (брадикардия) при «незрелой шейке матки» и отсутствии родовой деятельности. Врачами родильного дома принято решение об экстренном родоразрешении, произведена операция кесарево сечение в нижнем сегменте. Согласно данным протокола операция прошла без осложнений, кровопотеря составила 700 мл.

Ребенок при рождении оценен на 7–8 баллов по шкале Апгар. Через несколько часов после рождения при нарастании явлений дыхательной недостаточности ребенок был переведен на лечение в Детскую областную больницу

с диагнозом: внутриутробная инфекция, врожденная пневмония. Сепсис. Тяжелая анемия.

В послеоперационном периоде у пациентки сохранялся выраженный болевой синдром в пояснице, крестце и нижних конечностях. С целью дообследования пациентки была выполнена компьютерная томография (КТ) грудного и поясничного отделов позвоночника: КТ-признаки дегенеративно-дистрофических изменений по типу остеохондроза, осложненного протрузиями межпозвоночных дисков с деформацией дурального мешка. Осмотрена неврологом, выставлен диагноз: грыжа диска L4-5. В связи с неясной клинической симптоматикой, выраженным болевым синдромом пациентка на третьи сутки после операции кесарево сечение переведена для дальнейшего лечения в лечебное учреждение 3-го уровня с диагнозом: своевременные оперативные роды в 38 недель беременности. Кесарево сечение в нижнем сегменте. Хирургическая стерилизация. Начавшаяся внутриутробная гипоксия плода. Преждевременное излитие околоплодных вод. Хориоамнионит? Анемия 2-й стадии. Варикозная болезнь вен нижних конечностей. Хронический бронхит. Хрониче-

ский пиелонефрит. Хронический гепатит С. Грыжа диска L4-L5.

При поступлении в лечебное учреждение 3-го уровня пациентка предъявляла жалобы на выраженные боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, невозможность встать на ноги, боли при сведении нижних конечностей. Общее состояние женщины оценено как тяжелое: сознание ясное, адекватна, кожные покровы бледные, чистые, геморрагических высыпаний нет. Гемодинамика стабильная, температура тела в норме. Живот мягкий, болезненный в области послеоперационной раны, повязка сухая, послеоперационная рана без отека и гиперемии. Перистальтика выслушивается, газы отходят. Нижние конечности без отека и гиперемии кожи, резкая болезненность при попытке отведения ног в тазобедренных суставах, при пальпации кожные покровы теплые. По данным бимануального исследования шейка матки размягчена, длиной около 2 см, цервикальный канал свободно пропускает 2-й поперечный палец, тело матки увеличено до 12 недель, размягчено, безболезненное, объемные образования в области малого таза не определялись.

ТАБЛИЦА.

Сравнительная характеристика групп беременных с железодефицитной анемией первого триместра беременности по уровню метаболитов окислительной модификации белков (M±m)

Данные лабораторных исследований пациентки И.					
	Наименование	При поступлении	Перед операцией	На 5-е сутки после операции	Норма
Общий анализ крови	Le	11,71x10 ⁹ /л	Le 10,98x10 ⁹ /л	5,71/л	4-10x10 ⁹ /л
	Ne	88,1%	88%	56,2%	50-70%
	Lym	7,7%	7,4%	36,1%	20-40%
	Mon	3,4%	2,4%	5,4%	3-12%
	Eos	0,6%	1,8%	1,57%	0,5-5%
	Vaz	0,2%	0,4%	0,7%	0-1%
	Er	3,12 x10 ¹² /л	3,25 x10 ¹² /л	3,4 x10 ¹² /л	3,5-5,5x10 ¹² /л
	Hb	70 г/л	80 г/л	83 г/л	110-160 г/л
Биохимический анализ крови	Tr	187x10 ⁹ /л	430x10 ⁹ /л	356x10 ⁹ /л	100-300x10 ⁹ /л
	АлАТ	30 Е/л	10 Е/л	10 Е/л	0-31Е/л
	АсАТ	30 Е/л	17 Е/л	19 Е/л	0-31 Е/л
	Билирубин общ.	13,6 мкмоль/л	17 мкмоль/л	5,64 мкмоль/л	5-21 мкмоль/л
	Альбумин	26 г/л	25 г/л	30 г/л	33-55 г/л
	Общий белок	49,3 г/л	61,7 г/л	65,8 г/л	65-85 г/л
	Мочевина	3,0 ммоль/л	2,0 ммоль/л	1,7 ммоль/л	1,7-8,3 ммоль/л
	Креатинин крови	77,5 мкмоль/л	61,0 мкмоль/л	73,6 мкмоль/л	45-110 мкмоль/л
	СРБ	—	88,6 мг/л	39,4 мг/л	0-10 мг/л
	Прокальцитонин	—	119 нг/мл (0-500)	—	—
Коагулология	Лактат	—	—	2,20 ммоль/л	0-20 ммоль/л
	Протромбиновое время	17,5 сек.	11,9 сек.	—	9,4-12,5 сек.
	Протромбиновый показатель	51,0 сек.	97 сек.	—	70-130 сек.
	Протромбиновый индекс	—	—	112 %	—
	МНО	1,51%	1,09%	1,01%	0,85-1,15%
	АЧТВ	28,4 сек.	—	—	25,4-36,9 сек.
Гистологическое исследование после экстирпации матки	Фибриноген	—	4,64 г/л	3,21 г/л	2-4 г/л
В гистологических препаратах матка, на значительном протяжении структура эндометрия отсутствует, на месте эндометрия бесструктурные массы, густо пропитанные клеточным инфильтратом с клетками воспалительной природы с содержанием сегментоядерных нейтрофильных лейкоцитов. Имеются участки сохранившегося эндометрия с картиной обратного развития после беременности, имеются выраженные воспалительные клеточные инфильтраты. В толще миометрия воспалительные клеточные инфильтраты, в составе инфильтратов нейтрофильные лейкоциты, полнокровие, отек, кровоизлияния, местами кровеносные сосуды со свежими смешанными и красными тромбами, в стенках кровеносных сосудов фибриноидный некроз, воспалительные клеточные инфильтраты. Шейка матки - воспалительные клеточные инфильтраты с большим количеством сегментоядерных нейтрофильных лейкоцитов в слизистой оболочке эндо- и экзоцервикса. Мат. трубы - очаговые круглоклеточные воспалительные инфильтраты во всех слоях. Заключение: послеродовый гнойно-некротический эндометрит, гнойный миометрит. Гнойный цервицит. Двухсторонний сальпингит.					

При поступлении пациентка была осмотрена хирургом: данных по хирургической патологии не выявлено, осмотрена неврологом, выставлен диагноз: дискогенная радикулопатия S1 корешков.

Сделано заключение, что жалобы женщины на боли в ногах, невозможность подняться обусловлены неврологической патологией.

Произведено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек: выявлена спленомегалия органов малого таза – эхо-признаки остатков плацентарной ткани. По данным лабораторных анализов при поступлении (таблица) выявлено снижение уровня гемоглобина до 70 г/л, уровень лейкоцитов 11×10^9 /л, биохимические анализы крови в норме, по данным коагулограммы признаки гиперкоагуляции.

Учитывая данные УЗИ, больной была произведена гистероскопия и выскабливание полости матки. По результату гистероскопии сделано заключение о признаках послеродового эндометрита на фоне остатков, подозрительных на плацентарную ткань, несостоятельности послеоперационного рубца не выявлено. Пациентке выставлен диагноз: послеродовый эндометрит после операции кесарево сечение при беременности 38 недель. Результаты гистологического исследования соскоба из полости матки подтвердили данные гистероскопии и выставленный диагноз: множественные фрагменты децидуальной ткани с очагами острого гнойного и гнойно-некротического децидуита. Фрагменты эндометрия с признаками обратного развития, явлениями острого эндометрита.

С момента поступления пациентке проводилось массивное посиндромное лечение: противовоспалительная терапия (цефтриаксон, метрогил), антианемическая терапия (переливание эритроцитарной массы, прием препаратов железа), дезинтоксикационная терапия, мексидол, нестероидные противовоспалительные средства.

Однако после эвакуации остатков плацентарной ткани из полости матки на фоне проводимого лечения состояние больной не улучшалось, сохранялись жалобы на слабость, боли в тазобедренных суставах, невозможность самостоятельно передвигаться, сохранялась субфебрильная температура тела.

На 8-е сутки с момента поступления в учреждение 3-го уровня (11-е сутки после операции кесарево сечение) состояние пациентки ухудшилось: повысилась температура тела до 39 градусов, нарастала слабость. В контрольных анализах крови: уровень гемоглобина 80 г/л, уровень лейкоцитов $10,9 \times 10^9$ /л, биохимические показатели крови в пределах нормы, в посеве крови был высеян золотистый стафилококк (таблица).

Пациентке был выставлен диагноз: послеродовый некротический эндомиометрит, сепсис (септикоемия).

Принято решение о проведении хирургического лечения в объеме экстирпации матки с маточными трубами. При макроскопической оценке в ходе операции тело матки не имело значимых изменений: увеличено до 11 недель, равномерной розовой окраски, послеоперационные швы состоятельны. Однако данные гистологии удаленной матки (таблица) полностью подтвердили клинический диагноз: послеродовый гнойно-некротический эндометрит, гнойный миометрит, гнойный цервицит.

В послеоперационном периоде после удаления очага инфекции (матки) на фоне массивной противовоспалительной терапии общее самочувствие больной улучшилось, однако сохранялись жалобы на боли в тазобедренных суставах, не имела возможности ходить, разогнуть ноги, кроме того, сохранялся стойкий субфебрилитет. По данным лабораторных анализов (таблица): лейкоциты в общем анализе крови $5,7 \times 10^9$ /л, гемоглобин 83 г/л, биохимические показатели крови в пределах нормы.

Решено было выполнить магнито-резонансную томографию (МРТ) малого таза: МРТ-картина соответствует воспалительному процессу в мышцах задней стенки живота и глубоких мышцах спины справа с формированием двухкамерного и однокамерного абсцессов, также с воспалительной инфильтрацией правых отделов эпидуральной жировой клетчатки на уровне сегментов L4-L5.

Осмотрена хирургом, выставлен диагноз: правосторонний псоит.

Под контролем УЗИ пациентке сначала была проведена пункция гнойной полости в правой подвздошной ямке, в результате которой было эвакуировано 30 мл серого гноя, а затем оперативное вмешательство в объеме вскрытия псоита справа. В послеоперационном периоде пациентка сразу стала отмечать улучшение своего состояния, стихание болей, увеличение объема движений в правом тазобедренном суставе, возможность разгибания правой ноги полностью. Однако через двое суток вновь повышение температуры тела до 39 градусов. Выполнено повторное МРТ малого таза, заключение: МРТ-картина воспалительной инфильтрации правых отделов эпидуральной жировой клетчатки на уровне сегмента L5-S1. Двухсторонний саркоилеит с наличием двухкамерного абсцесса левой подвздошной мышцы, не исключено наличие жидкостного затека вдоль левой грушевидной мышцы. Произведено повторное хирургическое вмешательство: вскрытие псоита слева.

В посеве содержимого абсцессов в результате микробиологического исследования выявлено наличие золотистого стафилококка. Выставлен окончательный клинический хирургический диагноз: двухсторонний гнойный псоит.

После вскрытия двухсторонних псоитов состояние больной постепенно улучшалось: уменьшилась интенсивность болей в суставах, прошли боли над лоном, появилась возможность совершать разгибание в тазобедренных суставах, пациентка начала вставать, самостоятельно передвигаться по палате в ходунках, перестала лихорадить.

Пациентка выписана из стационара на 31-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение и заключение

Согласно рекомендациям международного консенсуса (2016 г.) обязательными критериями диагностики сепсиса должно являться наличие сочетания инфекционного очага и признаков полиорганной недостаточности, вне зависимости от наличия или отсутствия признаков системной воспалительной реакции [4, 7].

Однако в реальной клинической практике мы столкнулись со случаем не послеродового сепсиса без полиорганной недостаточности, а с наличием нескольких гнойных очагов на фоне септикоемии.

Анализируя анамнез заболевания, очевидно, что развитие генерализованного воспалительного процесса

началось до родоразрешения, на 37-й неделе беременности, на фоне имеющегося хориоамнионита, о чем свидетельствует появление основной симптоматики до родов и наличие сепсиса у ребенка. Следует отметить, что у ребенка также был высеян в крови золотистый стафилококк, после массивного лечения ребенок выздоровел и был выписан из стационара.

К основным ошибкам при ведении данной пациентки относится поздняя диагностика псоита. Между тем, имеющаяся клиническая симптоматика, а именно жалобы на боли в тазобедренных суставах, резкие боли при вставании и отведении ног, является абсолютно типичной для данного заболевания. Выставленный неврологами диагноз – грыжа диска L4-L5, не объяснял имеющуюся симптоматику со стороны нижних конечностей.

Врачи-гинекологи доверились мнению врачей-хирургов и неврологов, не настаивали на повторных консультациях и дополнительном обследовании, в результате диагноз псоита был выставлен через 20 дней с момента госпитализации женщины.

В данном клиническом случае диагностика септического состояния была лабораторной: выявление микроорганизма в посевах крови.

По нашему мнению, представленный клинический случай является чрезвычайно поучительным для клинического опыта врачей, занимающихся лечением тяжелых послеродовых осложнений. Послеродовый сепсис многолик и коварен, может протекать с самой разнообразной клинической симптоматикой и требует командного ведения пациентки высокопрофессиональными врачами различных специальностей.

Мы надеемся, что наш опыт будет полезен и поможет врачам акушерам-гинекологам более эффективно лечить послеродовые осложнения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Interfax.ru [Электронный ресурс] URL: <http://www.interfax.ru/russia/552918> (дата обращения к источнику 14.08.2017)
Interfax.ru [Electronniy resurs] URL: <http://www.interfax.ru/russia/552918> (data obrasheniya k istochniku 14.08.2017).

2. Смертность населения по причинам смерти 2016г [Электронный ресурс] URL: www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/demo24-2.xls(дата обращения к источнику 16.07.2017).

Smertnost' naseleniya po prichinam smerti 2016 g [Electronniy resurs] (data obrasheniya k istochniku 16.07.2017).

3. Материнская смертность в Российской Федерации (методическое письмо) / под ред. Е.Н. Байбариной. М. 2015. 73 с.

Materinskaya smertnost' v Rossiyskoy Federacii (metodicheskoe pis'mo) / pod red. E.N. Baybarinoy. M. 2015. 73 s.

4. Септические осложнения в акушерстве. Клинические рекомендации (протокол лечения). 2017. 12 с.

Septicheskie oslozhneniya v akusherstve. Klinicheskie rekomendacii (protokol Itcheniya). 2017. 12 s.

5. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H. et al. Surviving Sepsis Campaigning Guidelines Committee including. The Pediatric Subgroup Surviving Sepsis Campaigning: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. 2012. Intensive Care Med. 2013. Feb. № 39 (2). P. 165-228.

6. Макаров И.О., Боровкова Е.И. Бактериальные и вирусные инфекции в акушерстве и гинекологии: учебн. пособие. 3-е изд. М.: МЕД-пресс-информ, 2014. 213-222 с.

Makarov I.O., Borovkova E.I. Bakterial'nye i virusnye infekcii v akusherstve i ginekologii: uchebn. posobie. 3 izd.: MED-press-inform, 2014. 213-222 s.

7. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016. Feb. 23. № 315 (8). P. 801-810.

8. Айламазян Э.К. и др. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике: руководство. 4-е изд., перераб. и доп. СПб.: СпейЛит, 2007. С. 198-226.

Aylamazyan E.K. i dr. Neotlozhnaya pomosh' pri ekstremal'nyh sostoyaniyah v akusherstvoy praktike: rukovodstvo. 4 izd., pererab. i dop. Spb.: SpeyLit, 2007. S. 198-226.

9. Гнойно-воспалительные заболевания и сепсис в акушерстве. Клинические рекомендации (протокол лечения). 2015. 14 с.

Gnoyno-vozpалitel'nye zabolevaniya i sepsis v akusherstve/Klinicheskie rekomendacii (protokol Itcheniya). 2015. 14 s.

10. Федеральная служба государственной статистики. Российский статистический ежегодник 2015 [Электронный ресурс] URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/b15_13/Main.htm (дата обращения к источнику 15.07.2017).

Federal'naya sluzhba gosudarstvennoy statistiki. Rossiyskiy statisticheskij ezhegodnic 2015 [Electronniy resurs] URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/b15_13/Main.htm (data obrasheniya k istochniku 16.07.2017).

НИЗКОЧАСТОТНАЯ ЭЛЕКТРОМАГНИТНАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С БАКТЕРИАЛЬНО-ВИРУСНОЙ ФЛОРОЙ У ПАЦИЕНТОК С НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

В.П. Замыслова^{1,2}, Л.В. Боровкова^{1,2}, Т.М. Мотовилова¹,

¹ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»,

²ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»

Замыслова Валентина Петровна – e-mail: zamyslowa.valentina@yandex.ru

Дата поступления
03.07.2017

В исследовании дана характеристика бактериально-вирусной флоры эндометрия и цервикального канала 110 женщин с хроническим эндометритом. Все пациентки впоследствии были разделены на две группы: основную (n=60) и группу сравнения (n=50). Пациенткам группы сравнения было проведено антибактериальное лечение хронического эндометрита. Женщины основной группы, совместно с антибактериальным, получали курс низкочастотной электромагнитной терапии, состоящий из 12 процедур. В дальнейшем, после проведения контрольного обследования, была дана сравнительная оценка степени обсемененности эндометрия и цервикального канала как после традиционных методов лечения, так и после применения метода низкочастотной электромагнитной терапии.

Ключевые слова: хронический эндометрит, бактериально-вирусная флора, низкочастотная электромагнитная терапия.

In a study of the characteristic of bacterial and viral flora of the endometrium and cervical canal 110 women with chronic endometritis. All the patients were, subsequently, were divided into 2 groups: primary (n=60) and control group (n=50). Patients in the comparison group was conducted antibacterial treatment of chronic endometritis. Women of the main group, together with antibacterial, has received a course of low-frequency electromagnetic therapy, consisting of 12 treatments. Further, after carrying out of control survey was the comparative evaluation of the degree of contamination of the endometrium and cervical canal, after traditional methods of treatment, and after application of low frequency electromagnetic therapy.

Key words: chronic endometritis, bacterial and viral flora, low frequency electromagnetic therapy.

Введение

Хронический эндометрит (ХЭ) наиболее часто (97,6%) встречается у женщин в возрасте 24–35 лет и является одной из основных причин снижения фертильности и роста репродуктивных потерь. На современном этапе выделен ряд факторов риска, способствующих развитию ХЭ. Раннее и беспорядочное ведение половой жизни, высокая частота половых контактов приводят к широкому распространению инфекций, передающихся половым путем (ИППП) и, как следствие, к возникновению воспалительных заболеваний органов малого таза. Клинически доказано, что 49% женщин с ХЭ имели в анамнезе ИППП: уреаплазмы – 36%, трихомонады – 35%, вирус простого герпеса – 36%, хламидии – 25%, цитомегаловирус – 12%. Большое значение в развитии ХЭ отводится различным лечебно-диагностическим внутриматочным вмешательствам (ГС, ВПМ, ЭКО, аспирационная биопсия, ГСГ, инсеминация) [1, 2]. Особую роль приобретают внутриматочные вмешательства, выполненные на фоне недиагностированной инфекции, что может привести к нарушению целостности защитных барьеров генитального тракта, способствуя и осложняя течение хронического воспалительного процесса в эндометрии [3]. Длительная и нередко бессимптомная персистенция инфекционных факторов в эндометрии приводит к существенным изменениям в структуре ткани, препятствуя нормальным процессам имплантации и плацентации, вызывая нарушение пролиферации и циклической трансформации ткани эндометрия вне беременности, а также формируя неадекватный патологический ответ на наступившую беременность [4, 5]. Частота ХЭ у пациенток с привычным невынашиванием

беременности составляет от 33 до 86,7%, с бесплодием – до 68%, достигая своего максимума при наличии трубно-перитонеального фактора [6, 7]. В последние годы наблюдается тенденция к увеличению случаев заболевания хроническим эндометритом. Отсутствие адекватной этиотропной терапии после репродуктивных потерь усугубляет тяжесть нарушения фертильного здоровья женщины, что определяет устойчивую тенденцию повышения невынашивания беременности в Российской Федерации [8].

Цель исследования: повысить эффективность прегравидарной подготовки у женщин с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом, ассоциированным с инфекционными агентами, путем включения в комплексное лечение низкочастотной электромагнитной терапии.

Материал и методы

На базе женской консультации ГБУЗ НО «Городская больница № 33» Ленинского района г. Н. Новгорода и кабинета «Стандарт здоровья» на базе ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко» г. Н. Новгорода проведено обследование 110 женщин репродуктивного возраста с ХЭ, имевших в анамнезе в течение трех месяцев лечебно-диагностические выскабливания полости матки после неудачных попыток беременности. Средний возраст обследуемых женщин составил 30,9±4,4 года. Все женщины были сопоставимы по социальному статусу и клинико-анамнестическим данным.

Для выявления этиологического фактора ХЭ проводился забор содержимого цервикального канала и биоптата эндометрия. Бактериологическое обследование проводилось с использованием набора стандартных питательных сред. Бактериологическое обследование для выявления

Ureaplasma urealyticum и Mycoplasma hominis проводили с помощью тест-системы «Mycoplasma DUO» («BIO RAD», США). ПЦР-диагностика в режиме Real-Time осуществлялась с помощью стандартных тест-систем «Фемофлор-скрин» и «Фемофлор-16» («ДНК-технология», Россия) на ДНК-амплификаторе «I-Cycler IQ5» («BIO-RAD Laboratory», США).

Все женщины, в зависимости от метода лечения хронического эндометрита были разделены на две группы (основную, n=60, и группу сравнения, n=50).

При сравнении микробной флоры цервикального канала до лечения у женщин основной группы и группы сравнения (таблица 1) достоверных различий не наблюдалось (p>0,05). У пациенток основной группы Staphylococcus spp. (титр ≤10*3) встречался в 28,3%, Enterococcus (титр ≤10*3) – в 23,3%, E. coli (титр ≤10*3) – в 21,7%, Streptococcus spp. (титр ≤10*3) – в 13,3%, Candida spp. (титр ≤10*3) – в 6,7%, Herpes simplex I и II типа – в 43,3%, CMV – в 46,7%, Chlamydia trachomatis – в 20%, Mycoplasma genitalium – в 41,7%, Ureaplasma urealyticum (титр >10*4) – в 70%, Mycoplasma hominis (титр >10*4) – в 60% случаев. У пациенток группы сравнения Staphylococcus spp. встречался в 20%, Enterococcus – в 16%, E. coli – в 18%, Streptococcus spp. – в 10%, Candida spp. – в 6%, Herpes simplex I и II типа – в 32%, CMV – в 42%, Chlamydia trachomatis – в 18%, Mycoplasma genitalium – в 40%, Ureaplasma urealyticum (титр >10*4) – в 70%, Mycoplasma hominis (титр >10*4) – в 54% случаев.

При сравнении микробной флоры эндометрия у женщин основной группы и группы сравнения (таблица 2) достоверных различий не наблюдалось (p>0,05).

У пациенток основной группы Staphylococcus spp. (титр ≤10*3) встречался в 40%, Enterococcus (титр ≤10*3) – в 29,2%, E. coli (титр ≤10*3) – в 16,7%, Streptococcus spp. (титр ≤10*3) – в 18,3%, Candida spp. (титр ≤10*3) – в 3,3%, Herpes simplex I и II типа – в 38,3%, CMV – в 53,3%, Mycoplasma genitalium – в 50%, Ureaplasma urealyticum (титр >10*4) – в 75%, Mycoplasma hominis (титр >10*4) – в 40% случаев. У пациенток группы сравнения Staphylococcus

spp. встречался в 32% случаев, Enterococcus – в 10%, E. coli – в 20%, Streptococcus spp. – в 14%, Candida spp. – в 2%, Herpes simplex I и II типа – в 34%, CMV – в 50%, Chlamydia trachomatis – в 18%, Mycoplasma genitalium – в 48%, Ureaplasma urealyticum (титр >10*4) – в 64%, Mycoplasma hominis (титр >10*4) – в 38% случаев.

На основании ранее проведенных исследований на первом этапе лечения ХЭ пациенткам основной группы и группы сравнения проводилась антибактериальная терапия с использованием комбинации препаратов группы тетрациклинов и пенициллинов. Лечение начиналось в первый день менструального цикла. Применяли доксицилин моногидрат 100 мг 2 раза в день и амоксициллина клавулат 875/125 мг 2 раза в день в течение 14 дней. При наличии в цервикальном канале Chlamydia trachomatis назначали азитромицин 1,0 г однократно. Местно использовали свечи клиндамицин 100 мг 7 дней по 1 свече во влагалище на ночь, затем – пробиотики: ацидофильные лактобактерии по 1 капс. 2 раза 14 дней. Назначались системные противогрибковые препараты: флуконазол 150 мг на 6-й и 13-й дни лечения.

Пациенткам основной группы, совместно с антибактериальной терапией, с 7-го дня менструального цикла дополнительно проводили курс лечения аппаратом «Биомедис М» (Регистрационное удостоверение № ФСР 2008/03495 от 17.09.2013 ООО НПК «Биомедис» г. Москва) в количестве шести процедур с использованием стандартных программ для Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis и детоксикационной программы. На аппарате устанавливалась программа с учетом возбудителя. Пациентка располагалась сидя, аппарат устанавливался на уровне малого таза женщины на расстоянии не более 50 см (максимальная длина распространения волны).

На втором этапе лечения пациенткам основной группы и группы сравнения при наличии генитального герпеса

ТАБЛИЦА 1.

Бактериально-вирусная флора цервикального канала обследуемых пациенток до лечения

Вид возбудителя	Основная группа, n=60	ЖДА легкой степени тяжести
Staphylococcus spp. (титр ≤10*3) абс, %	17 (28,3%)	10 (20%)
Enterococcus (титр ≤10*3) абс, %	14 (23,3%)	8 (16%)
E. coli (титр ≤10*3) абс, %	13 (21,7%)	9 (18%)
Streptococcus spp. (титр ≤10*3) абс, %	8 (13,3%)	5 (10%)
Candida spp. (титр ≤10*3) абс, %	4 (6,7%)	3 (6%)
Herpes simplex I и II типа абс, %	26 (43,3%)	16 (32%)
CMV абс, %	28 (46,7%)	21 (42%)
Clamidia trachomatis абс, %	12 (20%)	9 (18%)
Mycoplasma genitalium абс, %	25 (41,7%)	20 (40%)
Ureaplasma urealyticum (титр >10*4) абс, %	42 (70%)	35 (70%)
Mycoplasma hominis (титр >10*4) абс, %	36 (60%)	27 (54%)

ТАБЛИЦА 2.

Бактериально-вирусная флора эндометрия обследуемых пациенток до лечения

Вид возбудителя	Основная группа, n=60	ЖДА легкой степени тяжести
Staphylococcus spp. (титр ≤10*3) абс, %	24 (40%)	16 (32%)
Enterococcus (титр ≤10*3) абс, %	20 (33,3%)	15 (30%)
E. coli (титр ≤10*3) абс, %	10 (16,7%)	12 (24%)
Streptococcus spp. (титр ≤10*3) абс, %	11 (18,3%)	7 (14%)
Candida spp. (титр ≤10*3) абс, %	2 (3,3%)	1 (2%)
Herpes simplex I и II типа абс, %	23 (38,3%)	17 (34%)
CMV абс, %	32 (53,3%)	25 (50%)
Clamidia trachomatis абс, %	30 (50%)	24 (48%)
Mycoplasma genitalium абс, %	45 (75%)	32 (64%)
Ureaplasma urealyticum (титр >10*4) абс, %	24 (40%)	19 (38%)
Mycoplasma hominis (титр >10*4) абс, %	36 (60%)	27 (54%)

назначался валацикловир гидрохлорид 500 мг 2 раза в день 10 дней, при цитомегаловирусной инфекции – дезоксирибонуклеат натрия с железом 1,5% раствор 5 мл в/м 10 дней через день. Женщинам основной группы параллельно с противовирусной терапией, проводили курс лечения аппаратом «Биомедис М» в количестве шести процедур с использованием стандартных программ для CMV и Herpes simplex I–II типов, а также дезинтоксикационной программы. Контрольное обследование проводилось через месяц после окончания лечения.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием статистического пакета прикладных программ StatSoft Statistica 6.1 (США). Были использованы методы описательной статистики с определением среднего арифметического, вычисления 95% доверительного интервала. Учитывая то, что распределение признаков отличалось от нормального, использовались непараметрические методы статистики. При сравнении двух независимых групп по качественному бинарному признаку использован критерий χ^2 Пирсона, при сравнении

ТАБЛИЦА 3.
Бактериально-вирусная флора цервикального канала обследуемых пациенток после лечения

Вид возбудителя	Основная группа, n=60 (медикам. леч. + ЭМТ)			Группа сравнения, n=50 (медикам. леч.)			p, различия между группами, χ^2
	До лечения	После лечения	p*	До лечения	После лечения	p*	
Staphylococcus spp. (титр $\leq 10^3$) абс, %	17 (28,3%)	4 (6,7%)	0,002	10 (20%)	6 (12%)	0,275	0,551
Enterococcus (титр $\leq 10^3$) абс, %	14 (23,3%)	2 (3,3%)	0,001	8 (16%)	5 (10%)	0,372	0,504
E.coli. (титр $\leq 10^3$) абс, %	13 (21,7%)	1 (1,7%)	0,0006	9 (18%)	5 (10%)	0,372	0,112
Streptococcus spp. (титр $\leq 10^3$) абс, %	8 (13,3%)	2 (3,3%)	0,04	5 (10%)	2 (4%)	0,24	0,852
Candida spp. (титр $\leq 10^3$) абс, %	4 (6,7%)	0 (0%)	0,04	3 (6%)	1 (2%)	0,307	0,271
Chlamidia trachomatis абс, %	12 (20%)	0 (0%)	0,00001	9 (18%)	5 (10%)	0,338	0,041
Mycoplasma genitalium абс, %	25 (41,7%)	1 (1,7%)	0,00001	20 (40%)	9 (18%)	0,002	0,013
Ureaplasma urealiticum (титр $>10^4$) абс, %	42 (70%)	3 (5%)	0,00001	35 (75%)	14 (28%)	0,0001	0,0006
Mycoplasma hominis (титр $>10^4$) абс, %	36 (60%)	1 (1,7%)	0,00001	27 (54%)	11 (25%)	0,001	0,0007
Herpes simplex I и II типа абс, %	26 (43,3%)	2 (3,3%)	0,00001	16 (32%)	8 (16%)	0,035	0,01
CMV абс, %	28 (46,7%)	2 (3,3%)	0,00001	21 (42%)	9 (18%)	0,001	0,017

Примечание: p* – критерии достоверности различий между пациентками основной группы и группы сравнения (p<0,05).

ТАБЛИЦА 4.
Бактериально-вирусная флора эндометрия обследуемых пациенток после лечения

Вид возбудителя	Основная группа, n=60 (медикам. леч. + ЭМТ)			Группа сравнения, n=50 (медикам. леч.)			p, различия между группами, χ^2
	До лечения	После лечения	p*	До лечения	После лечения	p*	
Staphylococcus spp. (титр $\leq 10^3$) абс, %	24 (40%)	0 (0%)	0,00001	16 (32%)	8 (16%)	0,061	0,006
Enterococcus (титр $\leq 10^3$) абс, %	20 (33,3%)	0 (0%)	0,0001	15 (30%)	7 (14%)	0,05	0,003
E.coli. (титр $\leq 10^3$) абс, %	10 (16,7%)	0 (0%)	0,001	12 (24%)	5 (10%)	0,062	0,041
Streptococcus spp. (титр $\leq 10^3$) абс, %	11 (18,3%)	0 (0%)	0,002	7 (14%)	5 (10%)	0,338	0,041
Candida spp. (титр $\leq 10^3$) абс, %	2 (3,3%)	0 (0%)	0,314	1 (2%)	0 (0%)	0,313	-
Mycoplasma genitalium абс, %	30 (50%)	1 (1,7%)	0,00001	24 (48%)	12 (24%)	0,012	0,0003
Ureaplasma urealiticum (титр $>10^4$) абс, %	45 (75%)	4 (6,7%)	0,00001	32 (64%)	15 (30%)	0,0007	0,002
Mycoplasma hominis (титр $>10^4$) абс, %	24 (40%)	1 (1,7%)	0,00001	19 (38%)	9 (18%)	0,026	0,024
Herpes simplex I и II типа абс, %	23 (38,3%)	2 (3,3%)	0,00001	17 (34%)	9 (18%)	0,067	0,03
CMV абс, %	32 (53,3%)	3 (5%)	0,00001	25 (50%)	13 (26%)	0,001	0,0001

Примечание: p* – критерии достоверности различий между пациентками основной группы и группы сравнения (p<0,05).

двух зависимых групп по качественному бинарному признаку использован критерий Макнемара. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Анализируя данные таблицы 3, нами установлено, что максимальный эффект от проведенного противовоспалительного лечения в комплексе с ЭМТ на этапе предгравидарной подготовки наблюдался преимущественно у пациенток основной группы ($p < 0,05$). Условно-патогенная флора цервикального канала в виде *Staphylococcus* spp., *Enterococcus*, *E. coli*, *Streptococcus* spp., *Candida* spp. (титр $\leq 10^3$) достоверно снизилась только у пациенток основной группы ($p < 0,05$). В группе сравнения снижение данных инфекционных агентов произошло без достоверных различий ($p > 0,05$).

Наибольший эффект в обеих группах как после комплексного, так и после традиционного лечения был выявлен в отношении таких инфекционных агентов, как: *Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, а также *Herpes simplex I* и *II* типа и *CMV* ($p < 0,05$). В основной группе после применения метода ЭМТ *Chlamidia trachomatis* не встречалась, *Mycoplasma genitalium* встречалась в 1,7% ($p = 0,00001$), *Ureaplasma urealyticum* (титр $> 10^4$) – в 5% ($p = 0,00001$), *Mycoplasma hominis* (титр $> 10^4$) – в 1,7% ($p = 0,00001$), *Herpes simplex I* и *II* типа и *CMV* – в 3,3% ($p = 0,00001$) случаев. В группе сравнения частота данных инфекционных агентов была достоверно выше по сравнению с основной группой и составила: *Chlamidia trachomatis* – 10% ($p = 0,041$), *Mycoplasma genitalium* – 18% ($p = 0,013$), *Ureaplasma urealyticum* (титр $> 10^4$) – 28% ($p = 0,0006$), *Mycoplasma hominis* (титр $> 10^4$) – 25% ($p = 0,0007$), *Herpes simplex I* и *II* типа – 16% ($p = 0,01$), *CMV* – 18% случаев ($p = 0,017$).

Как видно из таблицы 4, наибольший терапевтический эффект от проведенного комплексного лечения на этапе предгравидарной подготовки наблюдался преимущественно у пациенток основной группы, где применялся метод ЭМТ ($p < 0,05$). Условно-патогенная флора, а именно: *Staphylococcus* spp., *Enterococcus*, *E. coli*, *Streptococcus* spp. (титр $\leq 10^3$), эндометрии пациенток основной группы после лечения не наблюдалась ($p < 0,05$). Достоверных различий в изменении условно-патогенной флоры эндометрия после лечения у пациенток группы сравнения не было выявлено ($p > 0,05$). *Staphylococcus* spp. (титр $\leq 10^3$) встречался в 16%, *Enterococcus* (титр $\leq 10^3$) – в 14%, *E. coli* и *Streptococcus* spp. (титр $\leq 10^3$) – в 10% случаев ($p > 0,05$). *Candida* spp. (титр $\leq 10^3$) в основной группе и группе сравнения после проведенной терапии не наблюдалась ($p > 0,05$). Наибольший эффект в обеих группах мы наблюдали в отношении *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Herpes simplex I* и *II* типа и *CMV* ($p < 0,05$). У пациенток основной группы *Mycoplasma genitalium* встречалась в 1,7% ($p = 0,00001$), *Ureaplasma urealyticum* (титр $> 10^4$) – в 6,7% ($p = 0,00001$), *Mycoplasma hominis* (титр $> 10^4$) – в 1,7% ($p = 0,00001$), *Herpes simplex I* и *II* типа – в 3,3% ($p = 0,00001$), *CMV* – в 6,7% случаев ($p = 0,00001$), что достоверно ниже, чем при сопоставлении с группой сравнения ($p < 0,05$). В группе сравнения частота *Mycoplasma genitalium* составила 24% ($p = 0,012$),

Ureaplasma urealyticum (титр $> 10^4$) – 30% ($p = 0,0007$), *Mycoplasma hominis* (титр $> 10^4$) – 18% ($p = 0,026$), *CMV* – 26% случаев ($p = 0,001$). Динамика *Herpes simplex I* и *II* типа у пациенток группы сравнения произошла без достоверных различий ($p > 0,05$).

Выводы

Электромагнитная терапия у пациенток основной группы снижает степень обсемененности эндометрия бактериально-вирусной флорой, преимущественно за счет уменьшения частоты *Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum* (титр $> 10^4$), *Mycoplasma hominis* (титр $> 10^4$), *Herpes simplex I* и *II* типа и *CMV*.

ЛИТЕРАТУРА

- Боголепова Н.Ю. Триггерные факторы развития воспалительных заболеваний матки. Мать и дитя в Кузбассе. 2014. № 2. С. 79-81.
Bogolepova N.U. Triggernye factory razvitya vospalitelnyh zabolovanij matki. Mat' i ditya v Kuzbasse. 2014. № 2. S. 79-81.
- Инфекции, передающиеся половым путем. Клинические лекции /Под ред. В.Н. Прилепской / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 160 с.
Infekcii, peredaushchiesya polovym putem. Klinicheskie lekcii /Pod red. V.N. Prilepskoj / M.: GEOTAR-Media, 2014. 160s.
- Данусевич И.Н. Нарушение микробиоценоза влагалища у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивной патологией. Сибирский медицинский журнал. 2012. Т. 114. № 7. С. 96-98.
Danusevich I.N. Narushenie mikrobiocenoza vlagalishcha u shenshchin s hronicheskim endometritom i reproductivnoj patologiej. Sibirskij medicinskij zhurnal. 2012. T. 114. № 7. S. 96-98.
- Петров Ю.А. Хронический эндометрит в репродуктивном возрасте: этиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика: автореф. дисс. ... д. м. н. Москва, 2012. 289 с.
Petrov U.A. Hronicheskiy endometrit v reproductivnom vozraste: etiologiya, patogenez, diagnostika, lechenie i profilaktika: avtoref. diss. ... d. m. n. Moskva, 2012. 289 s.
- Плясунова М.П. Хронический эндометрит как одна из актуальных проблем в современной гинекологии. Вятский медицинский вестник. 2013. № 1. С. 1-18.
Plyasunova M.P. Hronicheskiy endometrit kak odna iz aktualnyh problem v sovremennoj ginekologii. Vyatskiy medicinskij vestnik. 2013. № 1. S.1-18.
- Данусевич И.Н. Частота встречаемости хронического эндометрита у женщин с различными вариантами репродуктивных нарушений. Биолетень ВСНЦ СО РАМН. 2013. № 4 (92). С. 18-20.
Danusevich I.N. Chastota vstrechaemosti hronicheskogo endometrita u shenshchin s razlichnymi variantami reproductivnyh narushenij. Bulleten' VSNC SO RAMN. 2013. № 4 (92). S. 18-20.
- Данусевич И.Н., Факторы риска развития хронического эндометрита у женщин с репродуктивными нарушениями. Биолетень ВСНЦ СО РАМН. 2013. № 4 (92). С. 11-114.
Danusevich I.N., Faktory riska razvitya hronicheskogo endometrita u shenshchin s reproductivnymi narusheniyami. Bulleten' VSNC SO RAMN. 2013. № 4 (92). S. 11-114.
- Предупреждение репродуктивных потерь: стратегия и тактика // Мат-лы образовательного семинара «Инновации в акушерстве и гинекологии с позиции доказательной медицины»: информационный бюллетень / под ред. В.Е. Радзинского. 2014. 24 с.
Predupregdenie reproductivnyh poter': strategiya i taktika // Mat-ly obrazovatel'nogo seminar'a «Innivacii v acusherstve i ginekologii s pozicij docazatel'noj mediciny»: informacionnyj bulleten' / pod red. V.E. Radzinskogo. 2014. 24 s.

АНАЛИЗ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННОЙ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

Т.С. Качалина, О.В. Качалина, Г.А. Вахабова, М.С. Зиновьева,
ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Качалина Татьяна Симоновна – e-mail: yander24@bk.ru

Дата поступления
07.08.2017

Проведен анализ течения беременности и родов у 128 пациенток, имевших в анамнезе ВПЧ-ассоциированную цервикальную патологию с использованием различных лечебных методик. Результаты. У женщин после физиохирургического лечения по поводу интраэпителиальных поражений высокой степени риск преждевременных родов ($p < 0,05$) выше, чем у пациенток с ЦИН I, и в 1,5 раза чаще, чем в общей популяции беременных. Истмико-цервикальная недостаточность, установленная по эхографическим параметрам шейки матки, в 3,9 раза чаще ($p < 0,05$) имеет место после оперативного вмешательства на шейке матки. Наиболее выраженное укорочение шейки матки при ВПЧ-ассоциированной эпителиальной патологии наблюдается в сроки 16–18 недель беременности.

Ключевые слова: ВПЧ-ассоциированная цервикальная патология, беременность, цервикальный статус.

Objective: to analyze the course of pregnancy with the assessment of cervical status and delivery in patients treated previously on the various forms of HPV-associated disease. Materials and Methods: The analysis of the course of pregnancy and delivery in 128 patients who had a history of HPV-associated cervical lesions with different treatment methods. Results: In women after fiziohirurgicheskogo treatment for intraepithelial lesions of high degree of risk of preterm birth ($p < 0,05$) is higher than in patients with CIN I, and 1.5 times more likely than the general populyatsii pregnant. Cervical incompetence established by echographic parameters of the cervix poppies, 3.9 times more frequently ($p < 0,05$) takes place after the surgery on the cervix. The most pronounced cervical shortening with HP-associated epithelial pathology seen in terms of 16–18 weeks of pregnancy. Conclusion: When patients have symptoms of threatened abortion is necessary complex treatment aimed at the preservation of pregnancy: vagina microbiocenosis correction, the use of cerclage for MsDonald and introducing pessary arabino doctor, the use of micronized progesterone. Applied therapy allows for the progression of the pregnancy to term.

Key words: HPV-associated cervical pathology beremennosti, cervical status.

Введение. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки являются важной медико-социальной проблемой, что связано, с одной стороны, с доказанной ролью данного возбудителя в генезе рака шейки матки (РШМ), его значительной распространенностью, а с другой стороны, возможностью профилактики, ранней диагностики и лечения вызванных им заболеваний [1].

Так, согласно исследованиям рабочей группы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), папилломавирусная инфекция (ПВИ) признана одной из самых распространенных в мире [2, 3], в том числе и в Российской Федерации [4, 5].

Особого внимания заслуживает группа женщин репродуктивного возраста, в которой отмечены рост заболеваемости и «омоложение» злокачественной ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки [6–9]. В частности, за последние 10 лет частота РШМ у женщин до 40 лет возросла на 64,2%, в группе до 29 лет – на 150% [10].

Известно, что рак шейки матки у беременных встречается значительно чаще других злокачественных опухолей [11].

Как правило, наличие ПВИ у беременных сочетается с различными видами урогенитальных инфекций и сопровождается изменением местного иммунитета. Частота развития гестационных осложнений и неблагоприятных исходов беременности при ПВИ достоверно выше при наличии клинических проявлений заболевания. Следовательно, необходимость дифференцированного подхода к проведению прегравидарной подготовки и ведению беременности у женщин с ПВИ очевидна [12].

Обнаружено, что ВПЧ оказывает негативное влияние на процессы имплантации и плацентации, приводя к спонтанным абортam [13].

В литературе имеются разноречивые мнения о течении беременности и родов после хирургического лечения шейки матки [14, 15], однако, большинство исследователей отмечает, что более чем у 50% женщин с любыми инвазивными вмешательствами в анамнезе имеют место быть различные осложнения гестационного периода и родов [16–18]. В доступных источниках нет акцентов на необходимости мониторинга цервикального статуса у данной группы пациенток, что является основой профилактики невынашивания беременности при анатомически неполноценной шейке матки.

Цель исследования: провести анализ течения беременности с оценкой цервикального статуса и родов у пациенток, пролеченных ранее по поводу различных форм ВПЧ-ассоциированной патологии.

Материал и методы

Проведен анализ течения беременности и родов у 128 пациенток, имевших в анамнезе ВПЧ-ассоциированную цервикальную патологию с использованием различных лечебных методик.

Обследуемые были разделены на две группы:

- первую группу (N1=56) составили женщины с наступившей беременностью, пролеченные ранее по поводу ВПЧ-ассоциированных состояний цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) I стадии, ретроспективно мы разделили данную группу пациенток на две подгруппы:

подгруппа N1A – 30 пациенток, в отношении которых при предшествующем лечении была выбрана консервативная тактика (53,6%), и подгруппа N1B – 26 женщин, подвергшихся ранее радиоволновому деструктивному лечению (46,4%);

- вторую группу (N2=72) составили беременные, которым по поводу плоскоклеточных изменений высокой степени была проведена конизация шейки матки.

Всем пациенткам выполнялось обязательное обследование в соответствии с порядком оказания помощи, определённым приказом 572н, включающее:

- 1) общеклиническое исследование (изучение жалоб, анамнеза, менструальной и детородной функции, симптомов заболевания, характера сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологии, наличия факторов риска прерывания беременности);

- 2) общий осмотр и гинекологическое исследование;

- 3) лабораторную диагностику:

- микроскопия отделяемого нижнего отдела генитального тракта,

- жидкостная цитология;

- 4) инструментальные методы исследования:

- ультразвуковое исследование.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы Microsoft Excel 2010, STATISTICA 6,0. Для оценки показателей применялись критерий χ^2 и критерий Стьюдента для долей. Различия между сравниваемыми величинами признавали статистически значимыми при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При анализе возрастного состава в группах обследованных установлено, что возраст беременных женщин, вошедших в исследование, колеблется от 17 до 45 лет. Средний возраст обследованных в группе N1 оказался равным $27,9 \pm 0,7$ года, причем пик наступления беременности (50%) приходился на возрастной интервал 26–30 лет. В группе N2 беременность наступила в возрасте 31–35 лет – 51,4% женщин, а средний возраст составил $32,4 \pm 1,2$ года, что достоверно больше ($p = 0,01$), чем в группе N1. Достоверно значимое преобладание беременностей у пациенток с ВПЧ-ассоциированными эпителиальными состояниями ЦИН I, по-видимому, обусловлено их более молодым возрастом и, соответственно, желанием реализовать репродуктивную функцию ($p = 0,0002$).

Сравнение фертильного анамнеза показало, что больше половины женщин были первобеременными (51,6%), но в группе N1 они составили 62,5%, а в группе N2 – 40,3%, что достоверно меньше ($p < 0,05$) и, по-видимому, также ассоциировано с возрастом пациенток.

Анализ исхода предыдущих беременностей не выявил принципиальных различий в частоте медицинских абортов, неразвивающейся и внематочной беременности по группам. В то же время обращал на себя внимание тот факт, что самопроизвольный выкидыш достоверно чаще ($p = 0,01$) встречался в группе N2 (12,5% в группе N1 и 23,6% в группе N2). Следует отметить, что различалась также частота поздних выкидышей, причем в группе N1 их число было достоверно ($p = 0,0004$) меньше – 3,6% (в группе N2 13,9%).

В собственном исследовании распределение пациенток второй группы в зависимости от метода хирургического лечения цервикальной патологии представлено следующим образом: 43 женщины (59,7%) перенесли электро-радиоволновую конизацию, а у 29 (40,3%) обследованных применялась радиоволновая конизация. Следует отметить, что каждая из методик сочеталась или не сочеталась с фотодинамической терапией.

В нашем исследовании проанализирован временной интервал между лечением и наступлением беременности у пациенток второй группы. Выяснилось, что пик наступления беременности (66,7%) достоверно ($p < 0,05$) приходился на период от 1,5 до 2 лет от проведенного хирургического вмешательства.

При анализе течения настоящей беременности особое внимание в нашем исследовании уделялось мониторингу цервикального статуса.

У всех 128 пациенток с наступившей беременностью обследование и лечение ИППП с контролем эффективности было проведено в прегравидарном периоде.

При анализе данных микроскопии отделяемого нижнего отдела генитального тракта установлено, что беременные с различными формами ВПЧ-ассоциированной цервикальной патологии подгруппы N1B, подвергшиеся ранее радиоволновой деструкции, так же, как и пациентки второй группы, перенесшие конизацию шейки матки, имели более благополучную бактериоскопическую картину влагалищного биотопа в сравнении с пациентками подгруппы N1A без физиохирургического воздействия в анамнезе. Так, сравнительный анализ состояния биоценоза нижнего отдела гениталий выявил достоверное преобладание ($p < 0,05$) состояния нормоценоза у пациенток подгруппы N1B и группы N2 в сравнении с беременными подгруппы N1A, не имевшими физиохирургического воздействия на патологически трансформированный цервикальный эпителий. В собственных исследованиях различных результатов цитологического исследования в группах беременных не было ($p > 0,05$).

У всех беременных нами были оценены в динамике (с 10-й по 22-ю неделю гестации с интервалом 12–14 дней) эхографические параметры состояния шейки матки, включающие в себя измерение длины, ширины цервикального канала, отношение длины шейки матки к её диаметру на уровне внутреннего зева и определение особенностей её эхоструктуры.

У беременных с доброкачественными ВПЧ-ассоциированными цервикальными состояниями длина шейки матки во II триместре составила 36 ± 4 мм, а ширина цервикального канала $2,4 \pm 0,8$ мм. Прогностическим признаком угрозы прерывания беременности считали снижение отношения длины шейки матки к её диаметру на уровне внутреннего зева до $1,16 \pm 0,04$ при норме, равной $1,53 \pm 0,03$. В собственном наблюдении в первой группе беременных данный показатель составил 1,64.

Изменения эхоструктуры ткани шейки матки, предшествующие её укорочению, эхографически проявляющиеся в виде мелких жидкостных включений и ярких штриховых сигналов, в наших исследованиях диагностированы у одной беременной (1,8%) первой группы.

Таким образом, пациентки с доброкачественными ВПЧ-ассоциированными состояниями в подавляющем

большинстве не имели признаков несостоятельности шейки матки, но у 3 женщин (5,3%) все же была диагностирована истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН). Этим пациенткам был произведен серкляж по McDonald. Максимальное укорочение шейки матки у пациенток данной группы происходило в срок от 16 до 18 недель.

Средняя длина шейки матки во второй группе беременных, перенесших ранее хирургическое лечение тяжелых ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки, была достоверно ($p < 0,01$) меньше, чем в группе N1, и составила $26,2 \pm 3,4$ мм. Ширина цервикального канала также значительно превысила ($p < 0,01$) этот показатель в первой группе. Отношение длины шейки матки к диаметру на уровне внутреннего зева в группе N2 было ниже ($p < 0,05$), чем в группе N1, и составило 1,23. Что касается структурных изменений шейки матки, то эти эхопризнаки, предшествующие ИЦН, наблюдались у 21 беременной (29,2%). Таким образом, ИЦН диагностирована у 15 беременных второй группы (20,8%), что достоверно ($p < 0,05$) в 3,9 раз чаще, чем у пациенток группы N1. Наиболее выраженное укорочение шейки матки так же, как и в группе N1, имело место в сроки от 16 до 18 недель.

Тринадцати пациенткам группы N2 при выявлении ИЦН была произведена хирургическая коррекция в виде серкляжа по McDonald, введение силиконовых пессариев доктора Арабин. Двум пациенткам в связи с отсутствием технических возможностей наложения швов вследствие резкого укорочения влагалищной порции шейки матки лечение ИЦН ограничилось введением серкляжного пессария. Исходы беременности в нашем исследовании были следующими: беременность у 41 женщины (73,2%) первой группы завершилась своевременными родами, из них у 8 (19,5%) путем кесарева сечения. Показаниями к оперативному родоразрешению в данной группе беременных были декомпенсированная фетоплацентарная недостаточность (25%), упорная первичная слабость родовой деятельности (25%), сопутствующая соматическая патология (25%), несостоятельность рубца на матке после кесарева сечения (12,5%) и клинически узкий таз (12,5%).

В группе N2 своевременными родами завершились 28 беременностей (38,9%), что значительно меньше ($p < 0,05$), чем в первой группе. Из них у 21 (71,4%) беременной они произошли через естественные родовые пути, а у 7 (28,6%) – путем кесарева сечения, что несколько выше в сравнении с группой N1. В 42,8% случаев (3 женщины) операция кесарева сечения была выполнена по поводу дистонии шейки матки, в 1 случае (14,3%) из-за отсутствия биологической готовности шейки матки к родам при преждевременном разрыве плодных оболочек, у 1 беременной (14,3%) в связи с декомпенсированной фетоплацентарной недостаточностью. У 2 (28,6%) пациенток показанием к оперативному родоразрешению явилась рубцовая деформация шейки матки после конизации. Следует отметить, что у шести пациенток второй группы, которым было выполнено кесарево сечение, в анамнезе наблюдалась клиника угрожающего выкидыша, а 4 пациенткам проводилась коррекция ИЦН. Таким образом, нами отмечено сочетание угрозы прерывания и хирургическое завершение беременности у 6 женщин (8,3%) второй группы.

Также заслуживает внимания достоверное ($p < 0,05$) превышение во второй группе как поздних, так и ранних выкидышей: в первой группе они имели место у 5 (8,9%) и у 4 (7,2%) женщин, в группе N1 в 15 (20,9%) и 13 случаях (18,0%) соответственно.

Преждевременные роды также достоверно чаще ($p < 0,05$) наблюдались у пациенток группы N2 – 16 (22,2%) по сравнению с женщинами из группы N1 – 5 (8,9%) случаев.

Анализ течения беременности и родов у пациенток, пролеченных ранее по поводу различных форм ВПЧ-ассоциированной патологии, позволил на основе разработанных алгоритмов определить тактику ведения беременности, повысить эффективность выявления ИЦН и провести адекватную профилактику невынашивания беременности у женщин, перенесших инвазивное лечение цервикальных интраэпителиальных неоплазий.

При появлении у пациенток симптомов угрозы прерывания беременности необходимо комплексное лечение, направленное на сохранение беременности: коррекция микробиоценоза влагалища, применение серкляжа по McDonald и введение пессария доктора Арабин, использование микронизированного прогестерона. Применяемая терапия позволяет добиться прогрессирования беременности до срока родов.

Выводы

Анализ течения беременности и родов у пациенток, пролеченных ранее по поводу различных форм ВПЧ-ассоциированной патологии, позволил на основе разработанных алгоритмов определить тактику ведения беременности, повысить эффективность выявления ИЦН и провести адекватную профилактику невынашивания беременности у женщин, перенесших инвазивное лечение цервикальных интраэпителиальных неоплазий.

У женщин после физиохирургического лечения по поводу интраэпителиальных поражений высокой степени риск преждевременных родов ($p < 0,05$) выше, чем у пациенток с ЦИН I и в 1,5 раза чаще, чем в общей популяции беременных. Истмико-цервикальная недостаточность, установленная по эхографическим параметрам шейки матки, в 3,9 раза чаще ($p < 0,05$) проявляется после оперативного вмешательства на шейке матки. Наиболее выраженное укорочение шейки матки при ВПЧ-ассоциированной эпителиальной патологии наблюдается в сроки 16–18 недель беременности, в связи с чем необходим динамический контроль ультразвуковых признаков ИЦН каждые 10–14 дней с 10-й по 22-ю неделю гестации в целях своевременного решения вопроса о ее коррекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки [Текст]: руководство для практикующего врача. М.: Гэотар-Медиа, 2011. С. 192.
2. Rоговская С.И. *Papillomavirusnaya infektsiya u zhenshin i patologiya sheyki matki* [Текст]: *rukovodstvo dlya praktikuyuschego vracha*. М.: Geotar-Media, 2011. S. 192.
3. Bosch F.X., Broker T.R., Forman D. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. ICO Monograph Comprehensive

control of human papillomavirus infections and related diseases in the central and Eastren Europe and Central Asia region Vaccine. 2013. Vol. 31. Supp. 7.

4. Rogovskaya S.I., Shabalova I.P., Mikheeva I.V. et al. Human papillomavirus prevalence and type-distribution, cervical cancer screening practices and current status of vaccination implementation in Russian Federation, the Western Countries of the former Soviet Union, Caucasus Region and Central Asia. ICO Monograph Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases in the central and Eastren Europe and Central Asia region Vaccine. 2013. Vol. 31. Supp. 7.

5. Инфекции, передаваемые половым путем: протокол ведения больных // Урогенитальная хламидийная инфекция / под ред. В.И. Кисиной. М.: Ньюдиамед, 2011. С. 164-191.

Infektsii, peredavaemye polovym putem: protokol vedeniya bolnykh // Urogenitalnaya hlamidiynaya infektsiya / pod red. V.I. Kisinoy. M.: Nyudiamed, 2011. S. 164-191.

6. Мынбаева О.А., Елисеева М.Ю., Доорбар Д. Эпидемиология, молекулярная биология, патофизиология и принципы иммунотерапии папилломавирусной инфекции. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009. Т. 8. № 3. С. 69-79.

Myinbaeva O.A., Eliseeva M.Yu., Doorbar D. Epidemiologiya, molekulyarnaya biologiya, patofiziologiya i printsipy immunoterapii papillomavirusnoy infektsii. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2009. T. 8. № 3. S. 69-79.

7. ASCUS–LSIL Triage Study (ALTS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. Am. J. Obstet. Gynecol. 2009. Vol. 188. № 6. P. 1383-1392.

8. Краснопольский В.И., Зароченцева Н.В., Серова О.Ф. и др. Вакцинопрофилактика онкологических заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека, в Московской области. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2010. № 1. С. 71-75.

Krasnopol'skiy V.I., Zarochentseva N.V., Serova O.F. i dr. Vaksinoprofilaktika onkologicheskikh zabolevaniy, vyzyvayemykh virusom papillomy cheloveka, v Moskovskoy oblasti. Ros. vestn. akushera-ginekologa. 2010. № 1. S. 71-75.

9. Короленкова Л.И., Брюзгин В.В. Тяжёлые цервикальные неоплазии (CIN II-III/преинвазивный рак) и микрокарцинома шейки матки у беременных. Акушерство и гинекология. 2011. № 5. С. 68-73.

Korolenkova L.I., Bryuzgin V.V. Tyazholye tsevikalnyie neoplazii (CIN II-III/preinvazivnyiy rak) i mikrokartsinoma sheyki matki u beremennykh. Akusherstvo i ginekologiya. 2011. № 5. S. 68-73.

10. Данилова Е.В., Царегородцева М.В., Седая Л.В., Ефимушкина О.А., Шутикова Н.В. Влияние папилломавирусной инфекции на течение беременности. Эффективная Фармакотерапия. 2014. № 38. С. 10-14.

Danilova E.V., Tsaregorodtseva M.V., Sedaya L.V., Efimushkina O.A., Shutikova N.V. Vliyaniye papillomavirusnoy infektsii na techeniye beremennosti. Effektivnaya Farmakoterapiya. 2014. № 38. S. 10-14.

11. Короленкова Л.И. Снижение вирусной нагрузки, определённой методом гибридного захвата, у больных тяжёлыми интраэпителиальными

неоплазиями шейки матки, как результат эффективной предэкзизионной терапии аллокином-альфа. Акушерство и гинекология. 2012. № 4/2. С. 78-82.

Korolenkova L.I. Snizheniye virusnoy nagruzki, opredel'yonnoy metodom gibridnogo zahvata, u bolnykh tyazhelyimi intraepitelialnyimi neoplaziyami sheyki matki, kak rezultat effektivnoy predeksizionnoy terapii allokinom-alfa. Akusherstvo i ginekologiya. 2012. № 4/2. S. 78-82.

12. Graff J.R. et al. E-cadherin expression is silenced by DNA hypermethylation in human breast and prostate carcinomas. Cancer Res. 1995. Vol. 55. P. 5195-5199.

13. Булгакова С.В. Оценка репродуктивного статуса женщин, перенесших органосберегающие онкогинекологические операции: автореф. дис. ... к. м. н.: 14.00.2001 / С.В. Булгакова. Москва, 2007. 27 с.

Bulgakova S.V. Otsenka reproduktivnogo statusa zhenshin, perenesshih organosberegayushchie onkoginekologicheskie operatsii: avtoref. dis. ... k. m. n.: 14.00.2001 / S.V. Bulgakova. Moskva, 2007. 27 s.

14. Шипуржичская З.И., Смородинова Л.А., Газдиева Б.М. и др. Беременность и роды у женщин после диатермохирургического лечения влагалищной части шейки матки. Акушерство и гинекология. 1985. № 3. С. 66-69.

Shipurzhitskaya Z.I., Smorodinova L.A., Gazdieva B.M. i dr. Beremennost' i rody u zhenshin posle diatermohirurgicheskogo lecheniya vlagalishchnoy chasti sheyki matki. Akusherstvo i ginekologiya. 1985. № 3. S. 66-69.

15. Магафуров Р.Ф., Каншина Г.М. Диагностика и реконструктивно-хирургические методы лечения заболеваний репродуктивной системы женщин / Респ. сб. науч. тр. М.: Б.и., 1988. С. 41-44.

Magafurov R.F., Kanchina G.M. Diagnostika i rekonstruktivno-hirurgicheskie metody lecheniya zabolevaniy reproduktivnoy sistemy zhenshin / Resp. sb. nauch. tr. M.: B.i., 1988. S. 41-44.

16. Подистов Ю.И. Эпителиальные дисплазии шейки матки (диагностика, лечение): автореф. дис. ... д. м. н.: 14.00.2014 / Ю.И. Подистов. Москва, 2005. 227 с.

Podistov Yu.I. Epitelialnyie displazii sheyki matki (diagnostika, lecheniye): avtoref. dis. ... d. m. n.: 14.00.2014 / Yu.I. Podistov. Moskva, 2005. 227 s.

17. Иванова М.Н., Минаев Н.Н. Особенности течения беременности у женщин, перенесших хирургическую коррекцию посттравматического эктропиона шейки матки. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2011. Т. 4. № 2. С. 378-384.

Ivanova M.N., Minaev N.N. Osobennosti techeniya beremennosti u zhenshin, perenesshih hirurgicheskuyu korrektsiyu posttravmaticheskogo ektrapiiona sheyki matki. Vestnik eksperimentalnoy i klinicheskoy hirurgii. 2011. T. 4. № 2. S. 378-384.

18. Урманчеева А.Ф. Рак шейки матки и беременность. Практическая онкология. 2002. № 3. С. 183-193.

Urmancheeva A.F. Rak sheyki matki i beremennost. Prakticheskaya onkologiya. 2002. № 3. S. 183-193.

ОЦЕНКА СЕРОТОНИНОРЕАКТИВНОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН И РОЖЕНИЦ ПО ИЗМЕНЕНИЮ ВРЕМЕНИ НАЧАЛА АГГЛЮТИНАЦИИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ АНТИТЕЛАМИ ИЛИ ФИТОГЕМАГГЛЮТИНИНОМ ФАСОЛИ, И ВЛИЯНИЕ НА НЕЕ ДИДРОГЕСТЕРОНА

О.М. Безмельцева^{1,2}, В.И. Циркин^{2,3}, С.А. Дмитриева⁴, О.А. Братухина⁴, Т.В. Черепанова⁵,

¹ФГБОУН «Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН», г. Сыктывкар,

²ФГБОУ ВО «Вятский государственный университет», г. Киров,

³ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»,

⁴КОГБУЗ «Кировский областной клинический перинатальный центр»,

⁵КОГБУЗ КГБ № 9 «Женская консультация», г. Киров

Безмельцева Оксана Михайловна – e-mail: oksana_bezmeltseva@mail.ru

Дата поступления
18.08.2017

Провели сравнительную оценку серотонинореактивности эритроцитов беременных и рожаящих женщин, а также женщин с угрозой преждевременных родов (УПР) по характеру изменения скорости их агглютинации, индуцируемой либо моноклональными антителами (изосероклон™ анти-D IgM), либо фитогемагглютинином из семян фасоли обыкновенной (*Phaseolus vulgaris* L.) (ФГАф) под влиянием серотонина (10^{-8} – 10^{-4} г/мл), а также изучили влияние дидрогестерона (10^{-5} г/мл) на серотонинореактивность эритроцитов указанных групп женщин при агглютинации, индуцированной ФГАф. Установлено, что эритроциты беременных женщин обладают способностью реагировать на серотонин снижением времени начала агглютинации, но выраженность этой способности, т. е. серотонинореактивность, зависит от этапа репродуктивного процесса и вида индуктора агглютинации. Дидрогестерон негеномно повышает эффективность активации серотониновых рецепторов у беременных во II и III триместрах и у рожениц и снижает ее у женщин с УПР.

Ключевые слова: эритроциты, серотонин, серотониновые рецепторы, дидрогестерон, фитогемагглютинин, агглютинация, беременность, роды.

We conducted a comparative evaluation serotoninoreactivity erythrocytes pregnant women giving birth, as well as women with risk of preterm birth by nature of their agglutination speed change induced or monoclonal antibodies (izoseroklon™ anti-D IgM), or phytohemagglutinin common bean seeds (*Phaseolus vulgaris* L.) (PHAb) under the influence of serotonin (10^{-8} – 10^{-4} g/ml), and examined the effects of dydrogesterone (10^{-5} g/ml) on erythrocytes serotoninoreactivity said groups of women with agglutination induced PHAb. It was found that red blood cells of pregnant women have the ability to respond to serotonin decrease start time of agglutination, but the accuracy of this ability, i.e. serotoninoreactivity depends on the stage of the reproductive process and the type of agglutination inducer. Dydrogesterone nongenomally increases the efficiency of serotonin receptor activation in pregnant women in the II and III trimester and in parturient women and reduces it in women with the threat of premature birth.

Key words: erythrocyte, serotonin, serotonin receptors, dydrogesterone, phytohemagglutinin, agglutination, pregnancy, labour.

Введение

В организме человека и животных серотонин синтезируется во многих клетках, в том числе в клетках эндометрия [1], в кучевых клетках фолликула [1], в плаценте [2, 3], а также в клетках эмбриона и плода [1]. Вопрос о содержании серотонина в крови при беременности и в родах остается открытым. Показано, что к концу беременности миометрий женщин приобретает высокую чувствительность к серотонину [4, 5]. Косвенно это говорит о том, что у женщин перед родами происходит экспрессия серотониновых рецепторов. Однако вопрос о видах серотониновых рецепторов, среди которых различают семь основных типов (5-HT-1... 5-HT-7 рецепторы) с подтипами, а всего – 14 разновидностей рецепторов [6, 7], в отношении миометрия человека и животных остается открытым. В целом полагают, что серотонин наряду с окситоцином участвует в индукции и поддержании родовой деятельности у женщин [4, 5, 8], а его введение оказалось эффективным при слабости родовой деятельности [4, 8]. Все это указывает на необходимость дальнейшего изучения вопроса о роли серотонина в индукции

родов и в поддержании родовой деятельности у женщин в норме и при угрозе преждевременных родов (УПР). В этом аспекте интерес представляет вопрос об изменении серотонинореактивности эритроцитов у женщин при беременности и в родах, а также у женщин с УПР, так как предполагается, что хемореактивность эритроцитов может отражать состояние системы регуляции сократительной деятельности матки (СДМ) [9–13]. В настоящее время предложен метод оценки хемореактивности эритроцитов, основанный на изменении скорости агглютинации эритроцитов, показателем чего является время начала агглютинации (ВНА) при условии ее индукции сывороточными поликлональными антителами, либо моноклональными антителами (МА) или фитогемагглютинином (ФГА), например, ФГА из семян фасоли обыкновенной или из семян гороха посевного [9–13].

Цель работы: провести сравнительную оценку серотонинореактивности эритроцитов беременных и рожаящих женщин, а также женщин с УПР по характеру изменения скорости их агглютинации, индуцируемой либо МА

(изосероклон™ анти-D IgM), либо фитогемагглютинином из семян фасоли обыкновенной (*Phaseolus vulgaris* L.) (ФГАф) под влиянием серотонина (10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} г/мл), а также изучить влияние дидрогестерона (10^{-6} г/мл) на серотонинореактивность эритроцитов указанных групп женщин при агглютинации, индуцированной ФГАф.

Материал и методы

Проведено три серии опытов. В сериях 1 и 2 исследовали влияние серотонина (10^{-8} – 10^{-4} г/мл) на ВНА эритроцитов при индукции агглютинации МА (серия 1) или ФГАф (серия 2). В серии 3, которая являлась продолжением серии 2, оценивали влияние дидрогестерона (10^{-6} г/мл) и смеси дидрогестерона (10^{-6} г/мл) с серотонином (10^{-8} – 10^{-4} г/мл) на ВНА в условиях индукции агглютинации с помощью ФГАф.

Во всех трех сериях исследовали гепаринизированную венозную кровь женщин в I, II и III триместрах неосложненной беременности, кровь рожениц (I период родов) и женщин с УПР, находящихся в отделении патологии беременности. В каждой группе было по 10 женщин. Всего исследовано 100 женщин. Кровь получали с личного согласия исследуемых в женской консультации № 9 г. Кирова и в Кировском областном клиническом перинатальном центре. Для этого использовали вакуумные пробирки для забора венозной крови с Na-гепарином объемом 6 мл. У всех пациенток по аналогии с методикой определения

адренореактивности эритроцитов [14, 15, 16] или окситоцинореактивности [17] определяли серотонинореактивность по изменению ВНА под влиянием серотонина (10^{-8} – 10^{-4} г/мл) в сравнении с действием раствора Кребса, на котором готовился серотонин (контроль).

В серии 1 агглютинацию эритроцитов у резус-положительных женщин проводили с использованием изосероклона™ анти-D IgM, или анти-D IgM-реагента (производство «МеДиКлон», С.-Петербург), а у резус-отрицательных женщин со II, III, IV группами крови агглютинацию индуцировали цоликлоном анти-AB (производство ООО «Гематолог», Москва). В сериях 2 и 3 агглютинацию эритроцитов индуцировали солевым экстрактом, содержащим фитогемагглютинин фасоли обыкновенной. Экстракт готовили на основе раствора Кребса из семян фасоли [18, 19]. Семена фасоли подвергали измельчению, затем, согласно методике [18, 19], 1 г навески семян разводили в 50 мл раствора Кребса и помещали в бытовую холодильник (при 4°C) как минимум на 1 сутки. Экстракт после фильтрации использовали в течение 1–3 дней. Указанное выше соотношение (1:50) было определено нами в предварительных экспериментах, в которых мы пытались достичь времени начала агглютинации в пределах не менее 20 с и не более 100 с, т. е. оптимальной для восприятия исследователем. Раствор Кребса имел состав (мМ): NaCl – 136; KCl – 4,7; CaCl₂ – 2,52; MgCl₂ – 1,2; KH₂PO₄ – 0,6; NaHCO₃ – 4,7; глюкоза – 11; pH – 7,4.

ТАБЛИЦА 1.

Время начала агглютинации эритроцитов, индуцированной МА или ФГАф, у женщин I, II и III триместра беременности, женщин с УПР и рожениц (медиана, 25-й и 75-й процентиля) в присутствии раствора Кребса (контроль), серотонина (10^{-8} – 10^{-4} г/мл) (в % от контроля), а также серотонина совместно дидрогестероном (10^{-6} г/мл) (в % от контроля)

Концентрация веществ	Группы исследуемых				
	Беременные I триместр	Беременные II триместр	Беременные III триместр	УПР	Роды
Серия 1 (индукция МА)					
Кребс, с	16,0 (14,0; 19,0)	11,5 (9,5; 17,5)	11,0 (10,5; 15,5)	10,0 ¹ (7,5; 12,5)	11,01 (9,0; 13,0)
СТ 10^{-8} г/мл	86,5* (80,0; 90,5)	97,0 (80,0; 115,0)	81,0 (74,0; 118,0)	84,0 (64,5; 115,0)	78,5* (75,0; 105,0)
СТ 10^{-7} г/мл	80,5* (77,5; 89,0)	90,5 (87,0; 109,5)	80,5* (73,0; 104,5)	93,0 (65,0; 118,5)	86,5* (78,5; 96,5)
СТ 10^{-6} г/мл	82,5* (79,0; 96,5)	97,0 (92,0; 117,0)	96,5 (74,0; 119,0)	89,0 (76,0; 116,5)	100,0 (85,0; 110,5)
СТ 10^{-5} г/мл	85,5 (80,0; 100,0)	98,5 (89,5; 121,0)	92,0 (74,0; 105,0)	91,5 (76,0; 116,5)	100,0 (96,5; 114,0)
СТ 10^{-4} г/мл	85,5 (75,0; 119,5)	111,0 (98,0; 122,0)	87,0* (80,0; 90,5)	87,0 (79,0; 126,5)	108,0 (100,0; 121,0)
Серия 2 (индукция ФГАф)					
Кребс, с	78,5 (75,25; 99)	98 (91,25; 101,5)	83 (70,5; 91,25)	89,5 (82; 98)	91 (81,25; 104,5)
СТ 10^{-8} г/мл	100 (89,75; 113)	100,5 (84,5; 108,25)	85 (72,75; 98)	76,5 (69,5; 100,75)	97 (80,25; 100,25)
СТ 10^{-7} г/мл	104 (102,25; 112)	99,5 (93,5; 119)	95 (89,75; 102,5)	89,5 (76,25; 103)	100 (92,75; 107)
СТ 10^{-6} г/мл	96 (90; 107,75)	83 (76,5; 99,25)	82,5 (73,5; 93,25)	76* (73,75; 95,25)	99,5 (95,25; 116,75)
СТ 10^{-5} г/мл	101 (96,25; 111,25)	97 (88,75; 102,75)	91 (87,5; 100,75)	100,5 (95,25; 104,75)	100 (90,25; 118,25)
СТ 10^{-4} г/мл	117 (89,75; 123,5)	91 (86; 96,5)	91,5 (68,25; 114)	93,5 (84,75; 98)	91 (80,75; 110)
Серия 3 (индукция ФГАф, смесь с дидрогестероном 10^{-6} г/мл)					
Дг 10^{-6} г/мл	111 (94,5; 138,5)	102,5 (96,25; 115,5)	99 (81,25; 110,5)	96,5 (92,75; 121,5)	90,5 (81; 101,5)
СТ 10^{-8} г/мл	100,5 (91,25; 110,5)	80 (75,5; 106,75)	80* (72,25; 91)	89,5 (78,25; 100,75)	80,5* (70,5; 90)
СТ 10^{-7} г/мл	101 (94; 107,5)	97 (92,5; 112,5)	91* (76,75; 92,75)	99,5 (81,25; 115,5)	101,5 (89,5; 106)
СТ 10^{-6} г/мл	97,5 (85,25; 103,5)	86,5* (72,5; 93,75)	86,5* (77,25; 99,25)	88,5 (69,5; 104,5)	82,5 (63; 101,75)
СТ 10^{-5} г/мл	99,5 (93; 109)	96 (91,5; 100,75)	91,5* (81; 96,75)	96,5 (83; 113,5)	89,5* (75,75; 101,25)
СТ 10^{-4} г/мл	97,5 (89,25; 109,5)	84,5 (80,5; 103,75)	87 (76,25; 106,25)	96,5 (87,25; 113,5)	99,5 (81; 105)

Примечание: * – различия с контролем статистически значимы ($p < 0,05$) по критерию Уилкоксона. ¹ – различия с беременными I триместра статистически значимы ($p < 0,05$) по критерию Манна-Уитни. МА – моноклональные антитела. ФГАф – фитогемагглютинин фасоли. УПР – угроза преждевременных родов.

Конкретная реализация исследования заключалась в том, что на плоскость с помощью стеклянных глазных пипеток наносили три капли: 1) каплю гепаринизированной крови, 2) каплю раствора Кребса (контроль) или каплю исследуемого вещества (опыт), в том числе серотонина в одной из исследуемых концентраций, либо дидрогестерона (10^{-6} г/мл), либо их смеси, 3) каплю индуктора агглютинации. Затем смешивали стеклянной палочкой первую и вторую капли, а через 10 секунд к ним примешивали третью каплю, т. е. индуктор агглютинации, и с этого момента определяли ВНА эритроцитов по появлению ее первых визуальных признаков.

В работе использовали серотонина гидрохлорид (SIGMA) и водорастворимый аналог дидрогестерона (препарат Дюфастон фирмы Abbott, Нидерланды; 10^{-6} г/мл), которые разводили на растворе Кребса указанного выше состава.

Хотя во многих группах распределение вариантов, судя по критерию Шапиро-Уилка, было близко к нормальному, но из-за небольшого числа наблюдений результаты исследования выражали в виде медианы, а также 25-го и 75-го процентилей, а различия с контролем оценивали по непараметрическому критерию Уилкоксона, используемому, как известно [20], для зависимых выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В серии 1 установлено (таблицы 1 и 2), что фоновое время начала агглютинации (ФВНА_{МА}) эритроцитов, т. е. в условиях раствора Кребса, в группах 1–5 варьировало от 7 до 23 с (различия групп 4 и 5 с группой 1 статистически значимы). Серотонин статистически значимо снижал ВНА у беременных в I триместре (10^{-8} , 10^{-7} и 10^{-6} г/мл), у беременных в III триместре (10^{-7} и 10^{-4} г/мл) и у рожениц (10^{-8} , 10^{-7} г/мл).

В серии 2 установлено (таблицы 1 и 2), что фоновое время начала агглютинации эритроцитов (ФВНА_{ФГАф}), т. е. в условиях раствора Кребса, в группах 1–5 варьировало от 78 до 98 с, но межгрупповые различия были статистически незначимы. Такое существенное различие между ФВНА_{МА} и ФВНА_{ФГАф}, вероятно, обусловлено различием в природе индуктора и его концентрации. Серотонин (10^{-8} – 10^{-4} г/мл) статистически значимо снижал ВНА только у женщин с УПР (10^{-6} г/мл). Т. е. результаты оценки серотонинореактивности эритроцитов, проведенной при

индукции агглютинации с помощью ФГАф, существенно отличаются от подобной оценки, проводимой при индукции агглютинации с помощью МА, хотя характер изменений ВНА был в обоих случаях одинаковым – в том и другом случае серотонин вызвал снижение ВНА. Выявленные различия, с нашей точки зрения, могут быть связаны с тем, что при индукции агглютинации МА или ФГАф оценивается результат активации разных видов серотониновых рецепторов [6, 7]. Поэтому нужны дополнительные исследования с использованием антагонистов соответствующих изоформ серотониновых рецепторов.

В серии 3 показано, что во всех пяти группах дидрогестерон (10^{-6} г/мл) не оказывает существенного влияния на ФВНА_{ФГАф}. Смесь серотонина и дидрогестерона не вызвала статистически значимого снижения ВНА у женщин в I триместре, но вызвала статистически значимое снижение ВНА у беременных во II триместре (10^{-6} г/мл), у беременных в III триместре (10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} г/мл) и у рожениц (10^{-8} , 10^{-5} г/мл), хотя сам по себе серотонин, как мы уже указывали выше, вызывал статистически значимое снижение лишь у женщин с УПР. Следовательно, дидрогестерон не влияет на эффективность активации серотониновых рецепторов у женщин в I триместре, но повышает ее у женщин во II и III триместрах и у рожениц. Так как эффект прогестерона проявлялся сравнительно быстро, то мы расцениваем его как негеномный эффект, реализуемый за счет активации мембранных рецепторов прогестерона. При беременности такой негеномный эффект прогестерона может приводить к индукции преждевременных родов, поэтому его наличие имеет отрицательное значение для вынашивания плода. Наличие же негеномного эффекта прогестерона в конце беременности и в родах, наоборот, имеет положительное значение, так как способствует участию серотонина в индукции родов и в поддержании родовой деятельности. Вероятно, высокий уровень прогестерона в родах у женщин и является одним из механизмов формирования адекватной родовой деятельности.

Выводы

1. Эритроциты беременных женщин обладают способностью реагировать на серотонин снижением времени начала агглютинации, или ВНА (повышением скорости начала агглютинации), т. е. они обладают серотонинореактивностью.

ТАБЛИЦА 2.

Изменение времени начала агглютинации эритроцитов при действии серотонина, вызванной разными индукторами

		Серия			
		1	2	3	4
Индуктор		МА	ФГАф	ФГАф	ФГАф
Исследуемые вещества		Серотонин (10^{-8} – 10^{-4} г/мл)	Серотонин (10^{-8} – 10^{-4} г/мл)	Серотонин (10^{-8} – 10^{-4} г/мл) + Дидрогестерон (10^{-6} г/мл)	Дидрогестерон (10^{-6} г/мл)
Группы исследуемых	Беременные I триместр	▼ 10^{-8} ; 10^{-7} ; 10^{-6}	—	—	—
	Беременные II триместр	—	—	▼ 10^{-6}	—
	Беременные III триместр	▼ 10^{-7} ; 10^{-4}	—	▼ 10^{-8} ; 10^{-7} ; 10^{-6} ; 10^{-5}	—
	УПР	—	▼ 10^{-6}	—	—
	Роды	▼ 10^{-8} ; 10^{-7}	—	▼ 10^{-8} ; 10^{-5}	—

Примечание: МА – моноклональные антитела; ФГАф – фитогемагглютинин фасоли; ▼ – снижение ВНА; — изменений нет.

2. Серотонинореактивность эритроцитов, т. е. эффективность активации серотониновых рецепторов, зависит от этапа репродуктивного процесса и вида индуктора агглютинации. Если индуктором агглютинации являются МА (анти-D, либо анти-A или анти-B), то серотонин статистически снижает ВНА у беременных I и III триместра и у рожениц, не влияя при этом на беременных II триместра и у женщин с УПР. Если индукция агглютинации вызывалась фитогемагглютинином из семян фасоли (ФГАФ), то серотонин статистически значимо снижал ВНА лишь у женщин с УПР. Это означает, что использование ФГАФ оптимально для диагностики УПР и оценки вероятности ее перехода в ПР (при наличии положительного теста на серотонин вероятность такого события минимальна).

3. Водорастворимый аналог прогестерона — дидрогестерон (Дюфастон, 10^{-6} г/мл) сам по себе не вызывает изменения ВНА_{ФГАФ} у эритроцитов беременных, рожениц и женщин с УПР, но существенно повышает (негеномно) эффективность активации серотониновых рецепторов у беременных во II и III триместрах и у рожениц и блокирует (негеномно) эффективность активации серотониновых рецепторов у женщин с УПР. Эти данные подтверждают целесообразность применения Дюфастона у женщин с УПР и указывают на физиологическую роль высокого уровня прогестерона при срочных родах как фактора, поддерживающего СДМ на оптимальном уровне за счет негеномного повышения эффективности активации рецепторов утеростимуляторов, в том числе серотонина.

Авторы выражают благодарность Е.Н. Бушковой — физиологу кафедры биологии и методики обучения биологии ВятГУ, и И.В. Обориной — медицинскому работнику женской консультации КОГБУЗ КГБ № 9, за помощь в работе.

ЛИТЕРАТУРА

- Dubé F., Amireault P. Local serotonergic signaling in mammalian follicles, oocytes and early embryos. *Life Sci.* 2007. Vol. 81. № 25-26. P. 1627-1637.
- Iwasaki S., Nakazawa K., Sakai J., Kometani K., Iwashita M. et al. Melatonin as a local regulator of human placental function. *J Pineal Res.* 2005. Vol. 39. № 3. P. 261-265.
- Velasquez J., Goeden N., Bonnin A. Placental serotonin: implications for the developmental effects of SSRIs and maternal depression. *Front Cell Neurosci.* 2013. Vol. 7. P. 47.
- Циркин В.И., Дворянский С.А. Сократительная деятельность матки (механизмы регуляции). Киров, 1997. 270 с.
Tsirkin V.I., Dvoyanskiy S.A. Sokratitel'naya deyatelnost matki (mekhanizmy regul'yatsii). Kirov. 1997. 270 s.
- Cordeaux Y., Pasupathy D., Bacon J., Charnock-Jones D.S., Smith G.C. Characterization of serotonin receptors in pregnant human myometrium. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009. Vol. 328. № 3. P. 682-691.
- Celada P., Bortolozzi A., Artigas F. Serotonin 5-HT_{1A} receptors as targets for agents to treat psychiatric disorders: rationale and current status of research. *CNS Drugs.* 2013. Vol. 27. № 9. P. 703-716.
- Gellynck E., Heynink K., Andressen K., Haegeman G., Levy F., Vanhoenacker P., Van Craenenbroeck K. The serotonin 5-HT₇ receptors: two decades of research. *Exp Brain Res.* 2013. Vol. 230. № 4. P. 555-568.
- Курский М.Д., Бакшеев Н.С. Биохимические основы механизма действия серотонина. Киев: Наукова думка, 1974. 296 с.
Kurskiy M.D., Bakshiev N.S. Biohimicheskie osnovy mehanizma deystviya serotoninina. Kiev: Naukova dumka, 1974. 296 s.
- Циркин В.И., Марьяна А.В., Костяев А.А., Братухина О.А., Дмитриева С.Л. Фоновое время начала агглютинации эритроцитов человека в зависимости от индуктора агглютинации и этапа репродуктивного процесса у женщин. *Российский физиологический журнал.* 2017. № 4. С. 469-481.
Tsirkin V.I., Mar'ina A.V., Kostyaev A.A., Bratuhina O.A., Dmitrieva S.L. Fonovoe vremya nachala agglutinatsii eritrocitov cheloveka v zavisimosti ot induktora agglutinatsii i etapa reproduktivnogo processa u zhenshin. Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal. 2017. № 4. S. 469-481.
- Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Анисимов К.Ю., Дмитриева С.Л., Братухина О.А., Хлыбова С.В. Фоновые и БАВ-вызванные изменения функционального состояния эритроцитов у женщин как индикаторы угрозы преждевременных родов (часть 1). *Журнал медико-биологических исслед.* 2017. Т. 5. № 1. С. 48-62.
Tsirkin V.I., Nozdrachev A.D., Anisimov K.Yu., Dmitrieva S.L., Bratuhina O.A., Khlybova S.V. Fonovye i bav-vizvannye izmeneniya funktsional'nogo sostoyaniya eritrocitov u zhenshin kak indikatora ugrozi prezhdevremennih rodov (chast' 1). Zhurnal mediko-biologicheskikh issled. 2017. T. 5. № 1. S. 48-62.
- Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Анисимов К.Ю., Дмитриева С.Л., Братухина О.А., Хлыбова С.В. Фоновые и БАВ-вызванные изменения функционального состояния эритроцитов у женщин как индикаторы угрозы преждевременных родов (часть 2). *Журнал медико-биологических исслед.* 2017. Т. 5. № 2. С. 21-36.
Tsirkin V.I., Nozdrachev A.D., Anisimov K.Yu., Dmitrieva S.L., Bratuhina O.A., Khlybova S.V. Fonovye i bav-vizvannye izmeneniya funktsional'nogo sostoyaniya eritrocitov u zhenshin kak indikatora ugrozi prezhdevremennih rodov (chast' 2). Zhurnal mediko-biologicheskikh issled. 2017. T. 5. № 2. S. 21-36.
- Циркин В.И., Анисимов А.Ю., Дмитриева С.Л., Братухина О.А., Хлыбова С.В., Шушканова Е.Г., Марьяна А.В., Безмельцева О.М. Перспективы изучения агглютинации эритроцитов, индуцированной лектинами, для диагностики преждевременных родов. *Научное обозрение. Медицинские науки.* 2017. № 1. С. 83-104.
Tsirkin V.I., Anisimov A.Yu., Dmitrieva S.L., Bratuhina O.A., Khlybova S.V., Shushkanova E.G., Mar'ina A.V., Bezmel'tseva O.M. Perspektivi izucheniya agglutinatsii eritrocitov, inducirovannoy lektinami, dlya diagnostiki prezhdevremennih rodov. Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki. 2017. № 1. S. 83-104.
- Циркин В.И., Марьяна А.В., Костяев А.А., Братухина О.А., Дмитриева С.Л. и др. Адреналин-модулированное время начала агглютинации эритроцитов человека в зависимости от индуктора агглютинации, пола и этапа репродуктивного процесса у женщин. *Медицинский альманах.* 2016. № 5 (45). С. 67-71.
Tsirkin V.I., Mar'ina A.V., Kostyaev A.A., Bratuhina O.A., Dmitrieva S.L. i dr. Adrenalin-modulirovannoe vremya nachala agglutinatsii eritrocitov cheloveka v zavisimosti ot induktora agglutinatsii, pola i etapa reproduktivnogo processa u zhenshin. Medicinskiy almanakh. 2016. № 5 (45). S. 67-71.
- Володченко А.И., Циркин В.И., Костяев А.А. Механизм изменения скорости агглютинации эритроцитов человека под влиянием адреналина. *Физиология человека.* 2014. Т. 40. № 2. С. 67-74.
Volodchenko A.I., Tsirkin V.I., Kostyaev A.A. Mehanizm ismeneniya skorosti agglutinatsii eritrotsitov cheloveka pod vliyaniem adrenalina. Phiziologiya cheloveka. 2014. T. 40. № 2. S. 67-74.
- Володченко А.И., Циркин В.И., Хлыбова С.В., Дмитриева С.Л. Изменение скорости адренозависимой агглютинации эритроцитов у женщин на различных этапах репродуктивного процесса. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2013. Т. 13. № 6. С. 10-15.
Volodchenko A.I., Tsirkin V.I., Khlybova S.V., Dmitrieva S.L. Ismenenie skorosti adrenozavisimoy agglutinatsii eritrotsitov u zhenshin na razlichnykh etapah reproduktivnogo protsesssa. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2013. T. 13. № 6. S. 10-15.
- Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Володченко А.И. Механизм повышения скорости агглютинации эритроцитов человека под влиянием адрена-

лина и его связь с эритроцитозом // Доклады Академии наук. 2013. Т. 451. № 4. С. 464-467.

Tsirkin V.I., Nozdrachev A.D., Volodchenko A.I. Mehanizm povysheniya skorosti agglutinatsii eritrotsitov cheloveka pod vliyaniem adrenalina i ego svyaz s eritropoezom // Doklady akademii nauk. 2013. T. 451. № 4. S. 464-467.

17. Безмельцева О.М., Махнева А.И., Шушканова Е.Г., Циркин В.И., Черепанова Т.В. и др. Влияние окситоцина на скорость агглютинации эритроцитов человека, индуцированной изогемагглютинирующей сывороткой. Медицинский альманах. 2014. № 5. С. 71-74.

Bezmetel'tseva O.M., Makhnyova A.I., Shushkanova E.G., Tsirkin V.I., Cherepanova T.V. i dr. Vliyaniye oxytotsina na skorost agglutinatii eritrotsitov. Meditsinskiy almanah. 2014. № 5. S. 71-74.

18. Марьяна А.В. Время начала агглютинации эритроцитов человека, индуцированной изосероклоном анти-D IgM и фитогемагглютинидами фасоли и гороха. Вопросы фундаментальной и прикладной физиологии в исследованиях студентов вузов. 2015. С. 95-99.

Mar'ina A.V. Vremya nachala agglutinatsii eritrotsitov cheloveka, inducirovannoy izoseroklonom anti-D IgM i fitogemagglutininami fasoli i goroha. Voprosi fundamentalnoy i prikladnoy fiziologii v issledovaniyah studentov vuzov. 2015. S. 95-99.

19. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. М.: Практика, 1999. 459 с.

Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika / Per. s angl. M.: Praktika, 1999. 459 s.



УДК: 618.2:612.111.19:612.821

Код специальности ВАК: 03.03.01; 14.01.01

ГИСТАМИНОРЕАКТИВНОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН И РОЖЕНИЦ, ОПРЕДЕЛЯЕМАЯ ПО СКОРОСТИ ОСЕДАНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ, И ВЛИЯНИЕ НА НЕЕ ДИДРОГЕСТЕРОНА

Е.Э. Душина¹, Е.Н. Бушкова¹, С.Л. Дмитриева², О.А. Братухина², Т.В. Черепанова³, В.И. Циркин^{1,4},

¹ФГБОУ ВО «Вятский государственный университет», г. Киров,

²КОГБУЗ КГБ № 9 «Женская консультация», г. Киров,

³КОГБУЗ «Кировский областной клинический перинатальный центр»,

⁴ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»

Душина Елена Эдуардовна – e-mail: Dushina_Yelena@mail.ru

Дата поступления
18.08.2017

Провели сравнительную оценку гистаминореактивности эритроцитов гепаринизированной венозной крови беременных и рожавших женщин, а также женщин с УПР по характеру изменения скорости оседания эритроцитов, а также изучили влияние дидрогестерона (10^{-6} г/мл) на гистаминореактивность эритроцитов указанных групп женщин. Показано, что дидрогестерон способен модулировать эффективность активации гистаминовых рецепторов, в том числе повышать реакцию эритроцитов на низкие концентрации гистамина у беременных в III триместре и снижать ее у женщин с УПР и у рожениц. Гистаминореактивность эритроцитов меняется на протяжении репродуктивного цикла (возрастает при УПР и в родах). Также обнаружена взаимосвязь между уровнем СОЭ и чувствительностью эритроцитов к дидрогестерону (чем выше СОЭ, тем выше прогестеронореактивность) и связь между реакцией эритроцитов на гистамин и прогестерон (эритроциты, снижающие СОЭ под влиянием дидрогестерона, способны снижать СОЭ и под влиянием гистамина). Получены первые доказательства способности гистамина повышать негеномные эффекты прогестерона, в частности усиливать СОЭ-снижающий эффект прогестерона.

Ключевые слова: эритроциты, скорость оседания, гистамин, дидрогестерон, беременность, угроза преждевременных родов.

We performed a comparative evaluation of the histamine reactivity of erythrocytes of heparinized venous blood of pregnant and delivering women, as well as of women with threat of premature labor in the nature of the change in erythrocyte sedimentation rate, and also studied the effect of dydrogesterone (10^{-6} g/ml) on the histamine reactivity of the erythrocytes of these groups of women. It is shown that dydrogesterone is capable of modulating the efficiency of activation of histamine receptors, such as more reaction erythrocytes at low histamine concentrations in pregnant women in the III trimester and lower it in women with RVP and childbirth, gistamin reaktivty erythrocytes change throughout the reproductive cycle (increases in RVP and Childbirth). Also found a relationship between levels of erythrocyte sedimentation rate and sensitivity to dydrogesterone (higher ESR, the higher progesterone reaktivty) and the relationship between erythrocytes response to histamine and progesterone (erythrocytes, reducing ESR under the influence of progesterone, capable of reducing the ESR and under the influence of histamine). We obtained the first evidence of histamine nongenomic ability to increase the effects of progesterone, in particular strengthen the ESR-reducing effect of progesterone.

Key words: erythrocytes, sedimentation rate, histamine, dydrogesterone, pregnancy, the threat of premature labor.

Сокращения:

ГТ – гистамин,

СОЭ – скорость оседания эритроцитов,

УПР – угроза преждевременных родов.

Введение

Действие гистамина опосредовано разными рецепторами, их четыре типа – H_1 , H_2 , H_3 и H_4 [1]. Почти во всех тканях основным депо гистамина служат тучные клетки, поэтому концентрация гистамина особенно велика в тканях, богатых этими клетками (кожа, слизистая бронхов и кишечника). Показано, что гистамин усиливает сократительную активность изолированного миометрия беременных и рожаящих женщин (подобно окситоцину и серотонину, он повышает частоту генерации фазных сокращений, их амплитуду и базальный тонус), причем чувствительность к этому веществу возрастает накануне и во время родового акта. Все это позволяет рассматривать гистамин в качестве участника системы активации сократительной деятельности матки беременных и рожаящих женщин, а также как участника системы индукции родовой деятельности [2]. С учетом представления об эритроцитах как клеток, отражающих состояние системы регуляции сократительной деятельности матки [3, 4, 5], актуальным является вопрос о гистаминореактивности эритроцитов у женщин при беременности и в родах, а также у женщин с угрозой преждевременных родов (УПР), и влияние на нее дидрогестерона как водорастворимого аналога прогестерона. Сведения по этому вопросу в литературе отсутствуют.

Цель работы: провести сравнительную оценку гистаминореактивности эритроцитов беременных и рожаящих женщин, а также женщин с УПР по характеру изменения скорости оседания эритроцитов под влиянием гистамина (10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} г/мл), а также изучить влияние дидрогестерона (10^{-6} г/мл) на фоновую скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и на гистаминореактивность эритроцитов указанных групп женщин.

Материал и методы

Исследовали гепаринизированную венозную кровь 10 женщин (I триместр, 6–12 недель), 10 женщин (II триместр, 13–24 недели), 10 женщин (III триместр, 28–37 недель) с неосложненным течением беременности, 7 рож-

ниц (36–40 недель) и 5 женщин с угрозой преждевременных родов (22–34 недели), не перешедшей в преждевременные роды.

Кровь в объеме до 6 мл получали с личного согласия исследуемых в женской консультации и Кировском областном перинатальном центре, используя для этого вакуумные пробирки для забора венозной крови с Li-гепарином объемом 6 мл (фирма Ningbo Greetmed Medical Instruments Co., LTD). СОЭ определяли по методу Панченкова [6] без использования цитрата натрия [7]. Гистамино- и дидрогестеронозависимую СОЭ оценивали по принципу, предложенному Е.В. Гусевой и соавторами [8], но в нашей модификации [9]. Для этого предварительно кровь разбавляли в соотношении 10:1 раствором Кребса (контроль) или раствором Кребса, содержащим исследуемое вещество в соответствующей концентрации – гистамин (10^{-8} – 10^{-5} г/мл), или смесь гистамина (10^{-8} – 10^{-5} г/мл) и дидрогестерона (10^{-6} г/мл), или дидрогестерон (10^{-6} г/мл). Для этого на предметное стекло с помощью микродозатора «Ленпипет» 100–1000 мкл наносили гепаринизированную кровь в объеме 200 мкл из пробирки, затем с помощью микродозатора «Ленпипет» 5–40 мкл добавляли раствор Кребса или раствор Кребса с исследуемым веществом (веществами) в объеме 20 мкл. После перемешивания смесь набирали в капилляр Панченкова до метки «0», устанавливали в штатив в вертикальном положении и через 60 минут измеряли высоту столбика плазмы, образующейся в результате оседания эритроцитов. Для каждой испытуемой использовали 11 капилляров, 2 капилляра с раствором Кребса (РК, контроль 1) или РК с дидрогестероном (10^{-6} г/мл; контроль 2), 4 капилляра, содержащих гистамин в концентрациях 10^{-8} – 10^{-5} г/мл и 4 капилляра, содержащих гистамин (10^{-8} – 10^{-5} г/мл) + дидрогестерон (10^{-6} г/мл). В работе использовали водорастворимый аналог прогестерона дидрогестерон «Дюфастон» (Abbott, Нидерланды) и «Гистамин» (Acros organics, USA). Раствор Кребса содержал (мМ) NaCl – 136; KCl – 4,7; CaCl₂ – 2,52; MgCl₂ – 1,2; KH₂PO₄ – 0,6; NaHCO₃ – 4,7; C₆H₁₂O₆ – 11 (pH=7,4).

ТАБЛИЦА 1.

Статистически значимые (по критерию Уилкоксона, $p < 0,05$) изменения скорости оседания эритроцитов беременных женщин с физиологически нормальным течением беременности, женщин с УПР и рожениц при воздействии гистамина (10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} г/мл), дидрогестерона (10^{-6} г/мл), смеси гистамина (10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} г/мл) и дидрогестерона (10^{-6} г/мл)

Группы исследуемых				
1	2	3	4	5
Беременные, I триместр, 6-12 недель, n=10	Беременные, II триместр, 13-24 недели, n=10	Беременные, III триместр, 28-37 недель, n=10	Беременные с УПР, II-III триместры, 22-34 недель, n=5	Роженицы, I период родов, 36-40 недель, n=7
Скорость оседания эритроцитов (контроль), мм/час				
18 (12; 40)	45 (34; 58)	48 (31; 62)	44 (43; 59) ¹⁻²	35 (34; 57)
Изменение СОЭ под влиянием гистамина (10^{-8} – 10^{-5} г/мл)				
Нет	Нет	Нет	▼ ГТ – 8,74 (65; 95)	▼ ГТ – 8,48 (29; 82) ▼ ГТ – 7,36 (26; 74)
Изменение СОЭ под влиянием дидрогестерона (10^{-6} г/мл), % к контролю				
31 (14; 100)	26 (8; 52)	Нет	68 (57; 97)	Нет
Изменение СОЭ под влиянием гистамина (10^{-8} – 10^{-5} г/мл) и дидрогестерона (10^{-6} г/мл)				
Нет	Нет	▼ ГТ – 8,42 (25; 133)	Нет	▼ ГТ – 8,43 (26; 81)

Примечание: ▼ – снижение СОЭ; ГТ-8, ГТ-7 ... ГТ-5 – гистамин в концентрациях соответственно 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} г/мл. ¹⁻² – различие статистически значимо с группами 1 и 2 по критерию Манна–Уитни ($p < 0,05$). Значение показателей даются в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей (в % к фоновым значениям СОЭ).

Результаты исследования, в том числе их различия, оценивали методами непараметрической статистики [10], используя для зависимых выборок критерий Уилкоксона, а для независимых – критерий Манна-Уитни, считая различия статистически значимыми при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей.

Результаты и их обсуждение

Установлено (таблица 1), что фоновые значения СОЭ в группах 1–5 варьировали от 18 до 48 мм/час. Они возрастали по мере увеличения срока беременности (в I триместре ФСОЭ составила 18 мм/час, во II – 45 мм/час, в III – 48 мм/час). Подобная закономерность для динамики СОЭ гепаринизированной крови была установлена и ранее [7, 11].

Выявлено (таблица 1), что гистамин (10^{-8} – 10^{-5} г/мл) не влиял на СОЭ у беременных женщин (I, II и III триместры) – все изменения были статистически незначимы. В то же время гистамин снижал статистически значимо ($p < 0,05$ по критерию Уилкоксона) СОЭ у женщин с УПР (в концентрации 10^{-8} г/мл) – до 74% от фонового значения СОЭ (далее ФСОЭ), а также у рожениц (10^{-8} и 10^{-7} г/мл) – соответственно до 48% и 36%. Вероятнее всего, этот эффект обусловлен активацией гистаминовых рецепторов, тип которых (H_1 , H_2 или H_3) в данном исследовании мы не оценивали. Не исключено, что при активации одного из типов Н-рецепторов СОЭ снижается (как мы наблюдаем это при низких концентрациях гистамина), а при активации другого типа Н-рецепторов СОЭ возрастает (вероятно, при использовании высоких концентраций гистамина).

Анализ эффектов дидрогестерона (10^{-6} г/мл) во всех пяти группах женщин показал, что у 74% женщин он снижал СОЭ (на 80% от исходного уровня или ниже), а у 26% женщин он не изменял или даже повышал СОЭ. Анализ по отдельным группам показал, что дидрогестерон статистически значимо ($p < 0,05$, по критерию Уилкоксона) снижал СОЭ у женщин в I триместре (до 31% от ФСОЭ), во II триместре (до 26%) и у женщин с УПР (до 68%). Изменения СОЭ у женщин в III триместре и у рожениц были статистически незначимы. Полагаем, что снижение СОЭ под влиянием дидрогестерона является проявлением негеномного действия дидрогестерона, которое обусловлено, вероятнее всего, активацией прогестероновых рецепторов

(mPR), среди которых, согласно данным литературы [12, 13, 14], имеется как минимум пять видов mPR (альфа-, бета-, гамма-, сигма и эпсилон-mPR).

Показано, что смесь дидрогестерона (10^{-6} г/мл) и гистамина (10^{-8} – 10^{-5} г/мл) вызывала статистически значимое снижение СОЭ лишь при концентрации гистамина в смеси, равной 10^{-8} г/мл, что отмечено для беременных III триместра (снижение до 42% от фона) и для рожениц (снижение до 43% от фона).

Сопоставление эффекта гистамина и эффекта смеси (гистамин+ дидрогестерон) показало (таблица 2), что дидрогестерон (10^{-6} г/мл) не изменял реакцию на гистамин (10^{-8} – 10^{-5} г/мл) у беременных женщин в I и во II триместрах беременности, т. е. дидрогестерон сохранял у них гистаминореактивность на низком уровне. У беременных в III триместре дидрогестерон не изменял реакцию на гистамин в концентрациях 10^{-7} , 10^{-6} и 10^{-5} г/мл, но инициировал способность гистамина в концентрации 10^{-8} г/мл статистически значимо снижать СОЭ, что указывает на повышение эффективности активации гистаминовых рецепторов под влиянием дидрогестерона. У женщин с УПР дидрогестерон блокировал способность гистамина в концентрации 10^{-8} г/мл снижать СОЭ и сохранял рефрактерность эритроцитов к гистамину при его использовании в концентрациях 10^{-7} , 10^{-6} и 10^{-5} г/мл. У рожениц дидрогестерон блокировал способность гистамина в концентрации 10^{-7} г/мл снижать СОЭ, но сохранял эту способность у гистамина в концентрации 10^{-8} г/мл, а также сохранял рефрактерность эритроцитов к гистамину в концентрациях 10^{-6} и 10^{-5} г/мл. Таким образом, наши данные указывают на способность дидрогестерона негеномно изменять гистаминореактивность эритроцитов, в том числе повышать реакцию эритроцитов на низкие концентрации гистамина (10^{-8} г/мл) у беременных в III триместре и снижать ее у женщин с УПР и у рожениц. Не исключено, что при УПР и в родах меняется набор мембранных рецепторов прогестерона (mPR).

Как уже отмечалось выше, дидрогестерон (10^{-6} г/мл) у 74% женщин всех пяти групп снижал СОЭ (на 80% от ФСОЭ или ниже), а у 26% женщин он не снижал СОЭ или даже повышал ее. Мы провели дополнительный анализ этих результатов исследований, для чего всех исследуемых

ТАБЛИЦА 2.

Характер влияния дидрогестерона (10^{-6} г/мл) на эффективность активации гистаминовых рецепторов в СОЭ-тесте

Характер влияния	Группы женщин				
	Беременные, I триместр, 6-12 недель, n=10	Беременные, II триместр, 13-24 недели, n=10	Беременные, III триместр, 28-37 недель, n=10	Беременные с УПР, II-III триместры, 22-34 недель, n=5	Роженицы, I период родов, 36-40 недель, n=7
Гистамин (10^{-8} – 10^{-5} г/мл) в СОЭ-тесте					
▼ снижает	-	-	-	▼ ГТ-7	▼ ГТ-8
▲ повышает	-	-	▲ ГТ-8	-	-
Не влияет, т. е. сохраняет высокой (^B) или низкой (^H)	ГТ-8 ^H ГТ-7 ^H ГТ-6 ^H ГТ-5 ^H	ГТ-8 ^H ГТ-7 ^H ГТ-6 ^H ГТ-5 ^H	ГТ-7 ^H ГТ-6 ^H ГТ-5 ^H	ГТ-8 ^B ГТ-6 ^H ГТ-5 ^H	ГТ-7 ^B ГТ-6 ^H ГТ-5 ^H

Примечание: ▼ – снижение СОЭ; ГТ-8, ГТ-7 ... ГТ-5 – гистамин в концентрациях соответственно 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} г/мл.

женщин разделили на две группы. В группу 1 вошла 31 женщина, те самые 74% женщин, у которых дидрогестерон исходно снижал СОЭ ниже 80%. В эту группу вошли 6, 9 и 7 беременных женщин (соответственно I, II, III триместра), 3 женщины с УПР и 6 рожениц. В группу 2 вошли 11 женщин, т. е. 26% из всех пяти групп (соответственно 4, 1, 4, 2 и 1 женщина). У них дидрогестерон не снижал или даже повышал СОЭ.

Установлено (рис.), что у женщин группы 1 фоновое значение СОЭ было статистически значимо ($p < 0,05$, по критерию Манна–Уитни) выше, чем у женщин группы 2 т. е. 44 (31; 58) против 34 (19; 51) мм/час. Это означает, что имеется связь между реакцией эритроцитов на дидрогестерон и уровнем фоновой СОЭ – с ростом СОЭ возрастает вероятность того, что дидрогестерон будет снижать СОЭ. Данная вероятность статистически значима ($r = 0,53$ по корреляции Пирсона и $r^2 = 0,72$ по корреляции Спирмена). Показано, что у женщин группы 1 дидрогестерон (10^{-6} г/мл) статистически значимо ($p < 0,05$, по критерию Уилкоксона) снижает СОЭ до 29% (12; 47) от ФСОЭ, а у женщин группы 2 это снижение было статистически незначимо и составило 97% (89; 100) от ФСОЭ. Различие по этому показателю между группами 1 и 2 было статистически значимо. Это означает, что деление женщин на две группы было сделано корректно. Показано, что у женщин группы 1

гистамин в концентрациях 10^{-8} , 10^{-7} г/мл вызывал статистически значимое ($p < 0,05$, по критерию Уилкоксона) снижение СОЭ – соответственно до 57% (29; 82) и 68% (39; 95) от фонового СОЭ. Изменения СОЭ под влиянием гистамина в концентрациях 10^{-6} и 10^{-5} г/мл (соответственно до 93% и 98%) были статистически незначимы. У женщин группы 2 гистамин во всех четырех концентрациях не вызывал снижения СОЭ, а даже проявлял тенденцию к ее росту – медианы СОЭ при действии гистамина в концентрациях 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} и 10^{-5} составили соответственно 97%, 99%, 103% и 103% от ФСОЭ. Таким образом, реакция эритроцитов на гистамин зависит от эффекта дидрогестерона – если дидрогестерон способен снижать СОЭ, то и гистамин в низких (10^{-8} и 10^{-7} г/мл) концентрациях также способен снижать СОЭ, в противном случае эритроциты не отвечают на гистамин, независимо от его концентрации.

У женщин группы 1 гистамин в концентрациях 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} и 10^{-5} мл совместно с дидрогестероном (10^{-6} г/мл) вызвал статистически значимое снижение СОЭ – соответственно до 30% (6; 47), 20% (6; 59), 32% (6; 55) и 30% (6; 66) от фоновой СОЭ. Эти значения были близки к значениям, которые наблюдались при действии дидрогестерона (29%), но статистически значимо ($p < 0,05$, по критерию Уилкоксона) отличались от значений, наблюдаемых при действии гистамина без дидрогестерона (30% против 57%; 20% против 68%, 32% против 93% и 30% против 98%). С одной стороны, это означает, что в условиях, когда исходно дидрогестерон снижает СОЭ, то одновременно он повышает эффективность активации гистаминовых рецепторов. Однако, эти данные можно интерпретировать и иначе, а именно, можно сделать вывод о том, что гистамин способствует сохранению исходно высокой эффективности прогестерона.

У женщин группы 2 гистамин в концентрациях 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} и 10^{-5} мл совместно с дидрогестероном (10^{-6} г/мл) вызвал статистически значимое снижение СОЭ – соответственно до 57% (22; 98) 14% (5; 80), 12% (3; 111) и 13% (6; 131) от ФСОЭ. Эти значения статистически значимо отличались от значений, которые наблюдались при действии дидрогестерона (97%), а также статистически значимо отличались от значений, наблюдаемых при действии гистамина без дидрогестерона (57% против 97%, 14% против 99%, 12% против 103% и 13% против 103%). Это означает, что дидрогестерон, даже если исходно он не снижает СОЭ, может значительно повышать ответ эритроцитов на воздействие гистамина, т. е. увеличивать эффективность активации гистаминовых рецепторов. Однако, эти данные можно интерпретировать и иначе, а именно, сделать вывод о том, что гистамин не только способствует сохранению исходно высокой эффективности прогестерона (как это отмечено для группы 1), но и существенно повысить эффективность прогестерона влиять на седиментационные свойства эритроцитов. Для ответа на вопрос о том, повышает ли дидрогестерон эффективность активации гистаминовых рецепторов или гистамин повышает эффективность активации мембранных рецепторов прогестерона, требуются дополнительные исследования с использованием блокаторов гистаминовых рецепторов.

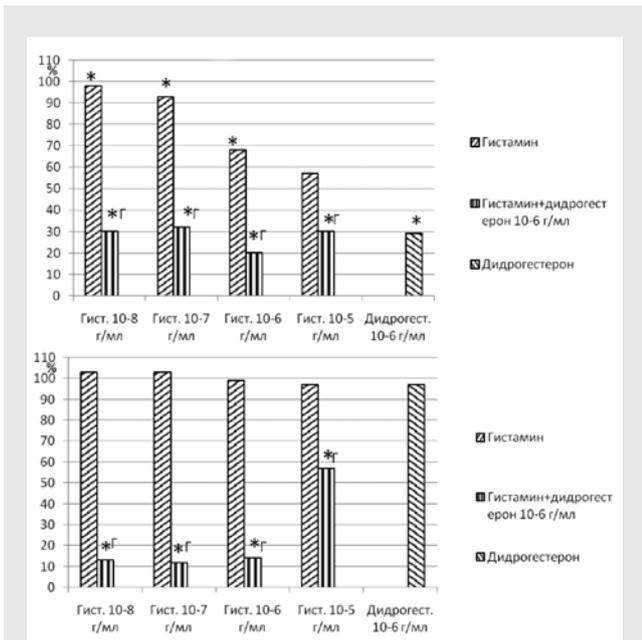


РИС.
СОЭ гепаринизированной венозной крови (в % к фоновой СОЭ) у женщин группы 1 (панель 1) и группы 2 (панель 2) при действии гистамина (10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} г/мл, соответственно Гист-8 ... Гист-5), дидрогестерона (10^{-6} г/мл) и их смеси.

Примечания: группа 1 – беременные женщины и роженицы, у которых дидрогестерон (10^{-6} г/мл) снижал СОЭ до 80% от фонового СОЭ и ниже; группа 2 – беременные женщины и роженицы, у которых дидрогестерон (10^{-6} г/мл) не снижал СОЭ (ниже 80% от фонового СОЭ) или даже повышал СОЭ. * – различия с фоновой СОЭ статистически значимы ($p < 0,05$) по критерию Уилкоксона.

Д, Г – соответственно различия с эффектом дидрогестерона или гистамина статистически значимы ($p < 0,05$) по критерию Манна–Уитни.

Заключение

В целом результаты работы позволяют сделать следующие выводы:

1. эритроциты беременных женщин, женщин с УПР и рожениц способны изменять СОЭ под влиянием гистамина и прогестерона, что косвенно указывает на наличие в эритроцитах соответственно гистаминовых рецепторов и мембранных рецепторов прогестерона;
2. дидрогестерон способен модулировать эффективность активации гистаминовых рецепторов, в том числе повышать реакцию эритроцитов на низкие концентрации гистамина (10^{-8} г/мл) у беременных в III триместре и снижать ее у женщин с УПР и у рожениц;
3. гистаминореактивность эритроцитов меняется на протяжении репродуктивного цикла (возрастает при УПР и в родах), что может быть связано с изменением содержания прогестерона и, вероятно, эстрогенов, которые негеномо могут изменять реакцию на гистамин;
4. обнаружена взаимосвязь между уровнем СОЭ и чувствительностью эритроцитов к прогестерону (чем выше СОЭ, тем выше прогестеронореактивность) и связь между реакцией эритроцитов на гистамин и дидрогестерон (эритроциты, снижающие СОЭ под влиянием дидрогестерона, способны снижать СОЭ и под влиянием гистамина);
5. получены первые доказательства способности гистамина повышать негеномные эффекты прогестерона, в частности усиливать СОЭ-снижающий эффект прогестерона, т. е. способности гистамина оказывать положительное модулирующее действие на мембранные рецепторы прогестерона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гилман А.Г. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Т. 2. М.: Практика, 2006. 813 с.
Gilman A.G. Klinicheskaya farmakologiya po Gudmanu i Gilmanu. T. 2. M.: Praktika, 2006. 813 s.
2. Циркин В.И., Дворянский С.А. Сократительная деятельность матки (механизмы регуляции). Киров. 1997. 270 с.
Tsirkin V.I., Dvoyanskiy S.A. Sokratitel'naya deyatel'nost' matki (mekhanizmy regulyatsii). Kirov. 270 s.
3. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Анисимов К.Ю., Дмитриева С.Л., Братухина О.А., Хлыбова С.В. Фоновые и БАВ-вызванные изменения функционального состояния эритроцитов у женщин как индикаторы угрозы преждевременных родов. Ч. 1. Журн. мед.-биол. исследований. 2017. Т. 5. № 1. С. 48-62. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2017.5.1.48.
Tsirkin V.I., Nozdrachev A.D., Anisimov K.YU., Dmitrieva S.L., Bratuhina O.A., Hlybova S.V. Fonovye i BAV-vyzvannyye izmeneniya funktsional'nogo sostoyaniya ehritroцитов u zhenshchin kak indikatory ugrozy prezhdevremennykh rodov. Ch. 1. Zhurn. med.-biol. issledovaniy. 2017. T. 5. № 1. S. 48-62. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2017.5.1.48.
4. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Анисимов К.Ю., Дмитриева С.Л., Братухина О.А., Хлыбова С.В. Фоновые и БАВ-вызванные изменения функционального состояния эритроцитов у женщин как индикаторы угрозы преждевременных родов. Ч. 2. Журн. мед.-биол. исследований. 2017. Т. 5. № 2. С. 21-36. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2017.5.2.21.
Tsirkin V.I., Nozdrachev A.D., Anisimov K.YU., Dmitrieva S.L., Bratuhina O.A., Hlybova S.V. Fonovye i BAV-vyzvannyye izmeneniya funktsional'nogo sostoyaniya ehritroцитов u zhenshchin kak indikatory ugrozy prezhdevremennykh rodov. Ch. 2. Zhurn. med.-biol. issledovaniy. 2017. T. 5. № 2. S. 21-36.
5. Циркин В.И., Анисимов К.Ю., Дмитриева С.Л., Братухина О.А., Хлыбова С.В. и др. Перспективы изучения агглютинации эритроцитов, индуцированной лектинами, для диагностики преждевременных родов. Научное обозрение (медицинские науки). 2017. № 1. С. 83-104.
Tsirkin V.I., Anisimov K.YU., Dmitrieva S.L., Bratuhina O.A., Hlybova S.V. i dr. Perspektivy izucheniya agglutinatsii ehritroцитов, inducirovannoy lektinami, dlya diagnostiki prezhdevremennykh rodov. Nauchnoe obozrenie (meditsinskie nauki). 2017. № 1. S. 83-104.
6. Кишкун А.А. Клиническая лабораторная диагностика: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 976 с.
Kishkun A.A. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika: uchebnoe posobie. M.: GEOTAR-Media, 2010. 976 s.
7. Бушкова Е.Н., Душина Е.Э., Марьяна А.В., Циркин В.И., Анисимов К.Ю., Шушканова Е.Г., Братухина О.А. Изменение скорости оседания эритроцитов гепаринизированной венозной крови беременных женщин под влиянием окситоцина, атозибана и дидрогестерона. Медицинский альманах. 2016. № 5 (45). С. 59-62.
Bushkova E.N., Dushina E.E., Mar'ina A.V., Tsirkin V.I., Anisimov K.YU., Shushkanova E.G., Bratuhina O.A. Izmenenie skorosti osedaniya ehritroцитов geparinizirovannoy venoznoy krovi beremennykh zhenshchin pod vliyaniem oksitotsina, atozibana i didrogesterona. Medicinskij al'manah. 2016. № 5 (45). S. 59-62.
8. Гусева Е.В., Дворянский С.А., Циркин В.И. β -адренореактивность эритроцитов женщин при нормальных и осложненных родах. Акушерство и гинекология. 1998. № 4. С. 17-22.
Guseva E.V., Dvoyanskiy S. A., Tsirkin V.I. β -adrenoreaktivnost' ehritroцитов zhenshchin pri normal'nykh o oslozhnennykh rodah. Akusherstvo i ginekologiya. 1998. № 4. S. 17-22.
9. Бушкова Е.Н., Безмельцева О.М., Марьяна А.В. Влияние окситоцина, ацетилхолина и адреналина на скорость оседания эритроцитов гепаринизированной венозной крови беременных женщин и рожениц // Вопросы фундаментальной и прикладной физиологии в исследованиях студентов вузов: мат-лы VII всерос. молодеж. науч. конф. Киров, 15 мая 2015 г. Киров: Изд-во «Веси», 2015. С. 23-28.
Bushkova E.N., Bezmel'tseva O.M., Mar'ina A.V. Vliyanie oksitotsina, acetilholina i adrenalina na skorost' osedaniya ehritroцитов geparinizirovannoy venoznoy krovi beremennykh zhenshchin i rozhenic // Voprosy fundamental'noj i prikladnoj fiziologii v issledovaniyah studentov vuzov: mat-ly VII vseros. molodez. nauch. konf. Kirov, 15 maya 2015 g. Kirov: Izd-vo «Vesi», 2015. S. 23-28.
10. Иванько О.Г. Иллюстрированные клинические лекции по пропедевтике детских болезней. Запорожье: Запорожский государственный медицинский университет, 2007. 282 с.
Ivan'ko O.G. Illustrirovannyye klinicheskiye lektsiyi po propedevtike detskikh bolezney. Zaporozhye: Zaporozhskiy gosudarstvennyy meditsinskij universitet, 2007. 282 s.
11. Филимонова М.С., Безмельцева О.М. Способность прогестерона и эстрогенов изменять скорость оседания эритроцитов гепаринизированной венозной крови беременных женщин и рожениц // Вопросы фундаментальной и прикладной физиологии в исследованиях студентов вузов: мат-лы VII всерос. молодеж. науч. конф. Киров, 15 мая 2015 г. Киров: Изд-во «Веси», 2015. С. 155-159.
Filimonova M.S., Bezmel'tseva O. M. Sposobnost' progesterona i ehstrogenov izmenyat' skorost' osedaniya ehritroцитов geparinizirovannoy venoznoy krovi beremennykh zhenshchin i rozhenic // Voprosy fundamental'noj i prikladnoj fiziologii v issledovaniyah studentov vuzov: mat-ly VII vseros. molodezh. nauch. konf. Kirov: izdatel'stvo «Vesi», 2015. S. 155-159.
12. Micevych P.E., Wong A.M., Mittelman-Smith M.A. Estradiol Membrane-Initiated Signaling and Female Reproduction. Compr Physiol. 2015. V. 5. № 3. P. 1211-1222. PMID: 26140715 DOI: 10.1002/cphy.c140056.
13. Taraborrelli S. Physiology, production and action of progesterone. Acta Obstet Gynecol Scand. 2015. Vol. 94. Suppl. 161. P. 8-16. PMID: 26358238 DOI: 10.1111/aogs.12771
14. Valadez-Cosmes P., Vázquez-Martínez E.R., Cerbón M., Camacho-Arroyo I. Membrane progesterone receptors in reproduction and cancer. Mol Cell Endocrinol. 2016. № 434. P. 166-175. [PMID: 27368976 doi: 10.1016/j.mce.2016.06.027].

ВЛИЯНИЕ ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ АНТЕНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА РАЗВИТИЯ НА УСПЕВАЕМОСТЬ ДЕТЕЙ В ОБЩЕОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ШКОЛЕ

С.И. Трухина¹, А.Н. Трухин¹, В.И. Циркин^{1,2}, С.В. Хлыбова³,

¹ФГБОУ ВО «Вятский государственный университет», г. Киров,

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»,

³ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет»

Трухина Светлана Ивановна – e-mail: trukhinasvetlana@yandex.ru

Дата поступления
22.08.2017

Осложненное течение антенатального периода оказывает негативное влияние на умственное развитие детей, о котором авторы судили по успешности их обучения в школе. Показано, что дети (чаще – мальчики), рожденные при преждевременных или срочных родах от матерей с осложненной беременностью (артериальная гипертензия, плацентарная недостаточность, умеренная преэклампсия, генитальные инфекции), на протяжении всех восьми лет обучения в общеобразовательной школе имели более низкую успеваемость, чем сверстники, рожденные от матерей с физиологически протекающей беременностью.

Ключевые слова: осложнения антенатального периода развития, успешность обучения, мальчики, девочки.

Complicated during the antenatal period has a negative impact on the mental development of children, which the authors judged on the success of their training. It was shown that children (more often boys) born with premature or term labour from mothers with complicated pregnancies (preeclampsia, arterial hypertension, placental insufficiency, genital infections), had a lower academic achievement in grades 1-8 of general education school than their peers, which born from mothers with uncomplicated pregnancy

Key words: complications of antenatal development period, learning success, boys, girls.

Введение

Полагают, что уровень интеллектуального развития и состояние здоровья в постнатальном онтогенезе у человека определяется не только наследственными и средовыми факторами, но и характером его внутриутробного периода развития [1, 2, 3, 4]. Однако до настоящего времени мало внимания уделяется вопросу об отдаленных последствиях осложненного течения внутриутробного периода на умственное развитие ребенка, о котором в определенной степени можно судить по успешности его обучения в школе [1, 2, 5, 6, 7]. Так, отмечено [5], что среди рожденных с низкой массой тела (МТ) значительно выше процент детей, отстающих в интеллектуальном развитии от сверстников, рожденных с нормальной МТ. Считается, что успешность обучения в школе зависит от многих факторов, в том числе от степени развития интеллекта, который, в свою очередь, определяется уровнем развития мозга к моменту рождения [8, 9, 10]. Действительно, по данным Б.Я. Рыжавского [10], дети, рожденные с очень низкой МТ (1,0–1,5 кг), при которой масса мозга не превышает 100–150 г, в последующем часто отстают в интеллектуальном развитии от сверстников, рожденных с нормальной МТ. По данным В.А. Агейкина [11], среди детей, рожденных с очень низкой или низкой МТ, значительно выше процент лиц, отстающих в умственном развитии. Дети, рожденные у матерей с артериальной гипертензией, склонны к развитию ожирения [12], сахарного диабета 2-го типа [12], сердечно-сосудистых заболеваний [12] и к снижению иммунитета [13]. В то же время сведения о состоянии высших психических функций и успешности обучения детей, родившихся у матерей с артериальной гипертензией, единичны и неоднозначны [13, 14, 15], хотя имеются указания на то, что такие дети отстают в физическом развитии от сверстников, рожденных у здоровых матерей [13]. Почти у каждого ребенка, родившегося у мате-

рей с преэклампсией, нарушены темпы физического и психоэмоционального развития и повышена заболеваемость в младенческом и раннем детском возрасте [16, 17, 18, 19, 20, 21].

Цель исследования: оценить влияние осложненного течения внутриутробного периода развития (преждевременные роды, артериальная гипертензия, плацентарная недостаточность, умеренная преэклампсия, генитальные инфекции у матери) на успешность обучения мальчиков и девочек в школе.

Материал и методы

Обследовано 649 учащихся 15 общеобразовательных школ г. Кирова, обучавшихся в 2010–2011 учебном году в восьмых классах. Сведения об их антенатальном периоде развития и школьной успеваемости (годовые отметки по учебным дисциплинам каждого за восемь классов) содержались в базе данных, которая формировалась нами с 2001 по 2012 год на основе медицинских документов (формы № 112-У и 026-У) и школьных документов, включая школьные журналы. Сведения были получены с согласия родителей, разрешения администраций детских поликлиник, школ, управления образования и здравоохранения г. Кирова. На основе этой базы данных выделено пять групп: рожденные с низкой (1,5–2,5 кг) МТ (группа 1, n=37), рожденные у матерей с хронической артериальной гипертензией (группа 2, n=34), с плацентарной недостаточностью (группа 3, n=85), с умеренной преэклампсией (группа 4, n=85), с генитальными инфекциями (группа 5, n=57). Для каждой группы методом случайной выборки формировали контрольные группы, в которые включали такое же количество девочек и мальчиков, как в соответствующей основной группе, при условии, что они были рождены с нормальной МТ (2,6–3,9 кг) у матерей с

неосложненным течением беременности и родов. Результаты исследования подвергнуты статистической обработке [22]. Различия показателей оценивали по t-критерию Стьюдента (основанием к его использованию был объем выборки и нормальный, судя по значениям критерия Шапиро-Уилка, характер распределения значений показателей) и считали их статистически значимыми при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде средней арифметической и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$).

Результаты и их обсуждение

Установлено, что и мальчики, и девочки группы 1, т. е. родившиеся с низкой МТ (в том числе при преждевременных родах), судя по среднегодовому баллу успеваемости и годовым отметкам по отдельным учебным дисциплинам, имели более низкую успешность обучения с 1-го по 8-й класс (рис. 1).

Наличие хронической артериальной гипертензии у матери во время беременности (группа 2) статистически значимо не влияет на успешность обучения у девочек, но снижает ее у мальчиков, что оказалось статистически значимо ($p < 0,05$) для мальчиков 2-го класса (рис. 2)

Наличие у матери плацентарной недостаточности (группа 3) снижает успешность обучения и у мальчиков (с 1-го по 8-й класс), и у девочек (с 1-го по 6-й класс) (рис. 3).

Наличие у матери умеренной преэклампсии (группа 4) или генитальных инфекций (группа 5), судя по среднему баллу успеваемости, снижает успешность обучения у мальчиков в период обучения с 1-го по 8-й класс, но, как правило, не снижает ее у девочек, за исключением 1-го класса, где это снижение в группе 5 было статистически значимо (рис. 4, 5).

Успеваемость девочек и мальчиков, рожденных у матерей с наличием осложнений в течение антенатального периода, судя по оценкам по отдельным дисциплинам, также была ниже, чем у детей, рожденных у матерей с физиологически протекающей беременностью и родами (рис. 6, 7, 8, 9). Нами показано, что снижение успешности усвоения отдельных школьных предметов, как правило, не зависит от вида акушерского осложнения, но существенно зависит от пола. В качестве примера приводим данные успеваемости во 2-ом классе по письму (рис. 6), из которых следует, что у мальчиков это снижение статистически значимо для четырех приведенных видов акушерских осложнений, а у девочек – только при наличии плацентарной недостаточности.

В целом показано, что низкий уровень усвоения характерен для таких дисциплин, как русский язык (1–8-й классы), математика (1–8-й классы), чтение-литература (1–6-й, 8-й классы), история (5–8-й классы), физика и химия

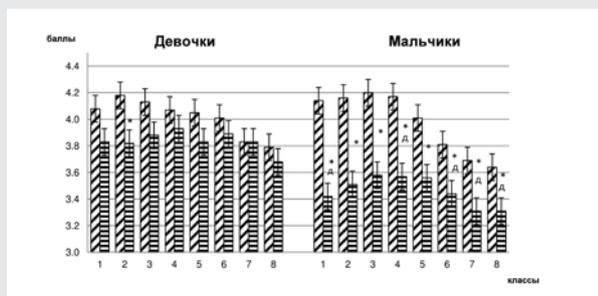


РИС. 1. Средний балл успеваемости детей, рожденных с нормальной (2,6–3,9 кг) МТ (контрольная группа, первые столбцы), и детей, рожденных с низкой (1,6–2,5 кг) МТ (группа 1^{НМ}, вторые столбцы). * – различие с контрольной группой и ^д – с девочками статистически значимо ($p < 0,05$) по t-критерию Стьюдента.

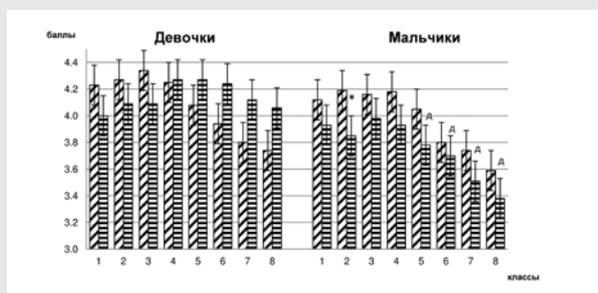


РИС. 2. Средний балл успеваемости детей, родившихся у матерей с физиологически протекающей беременностью (контрольная группа, первые столбцы) и у матерей с артериальной гипертензией (группа 2^а, вторые столбцы). Остальные обозначения как на рис. 1.

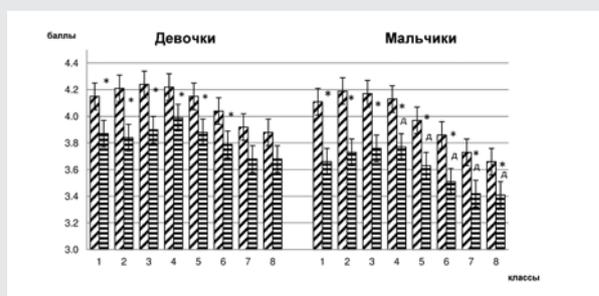


РИС. 3. Средний балл успеваемости детей, родившихся у матерей с физиологически протекающей беременностью (контрольная группа, первые столбцы) и у матерей с плацентарной недостаточностью (группа 3^Н, вторые столбцы). Остальные обозначения как на рис. 1.

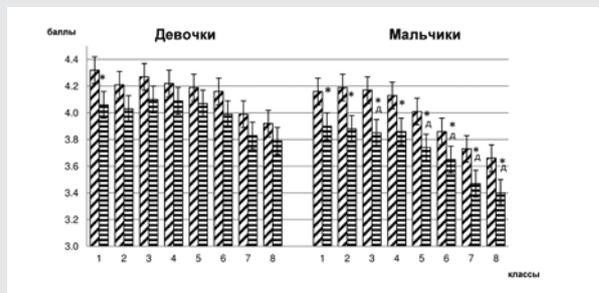


РИС. 4. Средний балл успеваемости детей, родившихся у матерей с физиологически протекающей беременностью (контрольная группа, первые столбцы) и у матерей с умеренной преэклампсией (группа 4^Н, вторые столбцы). Остальные обозначения как на рис. 1.

(7-й, 8-й классы). Т. е. независимо от вида акушерского осложнения у мальчиков отстают в своем развитии на постнатальном этапе структуры мозга, обеспечивающие деятельность центров речи и центров письма. Это коррелирует с данными литературы [23, 24, 25], согласно которым нарушения чтения и письма выявляются у 5–10% детей дошкольного возраста, причем у мальчиков они наблюдаются в 4,5 раза чаще, чем у девочек. Причиной таких нарушений, по мнению этих авторов [24, 25], является осложненное течение беременности и родов.

Таким образом, можно говорить об общей закономерности, выявленной нами – наличие осложненного течения антенатального периода развития (невынашивание, рождение с низкой МТ, наличие у матери плацентарной недостаточности, артериальной гипертензии, умеренной преэклампсии, генитальных инфекций) негативно отражается на интеллектуальном развитии ребенка, особенно мальчиков, на постнатальном этапе онтогенеза, что проявляется в более низкой его способности к обучению. Поэтому возникает вопрос о механизмах, приводящих к нарушению процесса созревания мозговых структур у детей, имеющих осложненное течение внутриутробного периода развития. В этом отношении заслуживают интерес данные L. Booij et al. [26], согласно которым осложнения при беременности, в частности, плацентарная недостаточность,

острая гипоксия в родах, отражаются даже спустя 27 лет после рождения, например, в снижении синтеза серотонина нейронами гиппокампа и медиальной орбитофронтальной коры.

Отметим также, что и в основных, и в контрольных группах успешность обучения у мальчиков во всех классах была ниже, чем у девочек. (рис. 1–6). Это согласуется и с данными других авторов [27, 28]. Полагаем, что причиной этих особенностей является более высокая уязвимость (или низкая толерантность) мальчиков к неблагоприятным факторам, возникающим при осложненном течении внутриутробного этапа развития, в том числе вследствие повышенной антенатальной продукции тестостерона и низкого уровня продукции эстрогенов (в сравнении с девочками) на постнатальном этапе развития. Как известно [31, 32, 33, 34], эстрогены повышают жизнеспособность нейронов, улучшают их трофику и способствуют процессу миелинизации. Так, в опытах на крысах показано [31], что высокий уровень эстрогенов в крови матери во время беременности способствует более быстрому развитию мозга. Очевидно, что наше предположение о важной роли половых гормонов в развитии мозга детей, имеющих осложненное течение внутриутробного периода развития, требует подтверждения. Но уже сегодня можно утверждать, что мальчики, рожденные у матерей с осложненным течением беременности и родов, являются группой риска по интеллектуальному развитию. По крайней мере, можно полагать, что они в большей степени предрасположены к формированию школьных трудностей, чем мальчики, рожденные у матерей с неосложненным течением беременности и родов. Выявленные нами закономерности, в частности, зависимость успешности обучения детей от наличия осложненного течения беременности и существенные половые различия эффективности учебной деятельности, указывают на необходимость более глубокой разработки вопроса о развитии мозга на антенатальном и постнатальном этапе онтогенеза у детей, а также ставят вопрос о возможной антенатальной профилактике нарушений в развитии мозга ребенка, т. е. о медикаментозной или немедикаментозной коррекции возможных нарушений созревания мозга плода при осложненном течении беременности (с учетом пола плода) и о целесообразности поиска окна абилитации и ее эффективных методов для детей (особенно мальчиков), имеющих осложненное течение внутриутробного этапа развития.

Выводы

У девочек и, особенно у мальчиков, имеющих осложнения антенатального периода развития (невынашивание, рождение с низкой МТ, наличие у матери плацентарной недостаточности, артериальной гипертензии, умеренной преэклампсии, генитальных инфекций), успешность обучения в 1–8-х классах общеобразовательной школы ниже, чем у сверстников, рожденных от матерей с неосложненным течением беременности. Это объясняется нарушением созревания мозговых структур при внутриутробном развитии, что ставит вопрос о разработке методов медикаментозной и немедикаментозной профилактики таких нарушений при осложненном течении беременности, учитывающих повышенную уязвимость мозговых структур у плодов мужского пола.

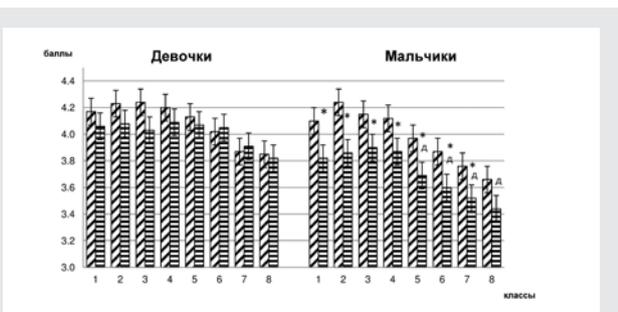


РИС. 5. Средний балл успеваемости детей, родившихся у матерей с физиологически протекающей беременностью (контрольная группа, первые столбцы) и у матерей с генитальными инфекциями (группа 5^{та}, вторые столбцы). Остальные обозначения как на рис. 1.

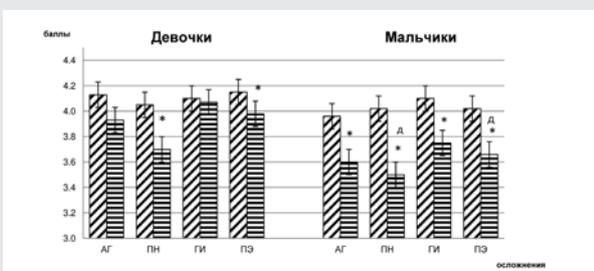


РИС. 6. Успеваемость по письму (в баллах) учеников второго класса, родившихся у матерей с физиологически протекающей беременностью (первые столбцы) и у матерей с осложнениями антенатального периода (вторые столбцы: АГ – артериальная гипертензия, ПН – плацентарная недостаточность, ГИ – генитальные инфекции, ПЭ – умеренная преэклампсия). Остальные обозначения как на рис. 1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Saigal S., Stoskopf B., Streiner D., Paneth N., Pinelli J., Boyle M. Growth trajectories of extremely low birth weight infants from birth to young adulthood: a longitudinal, population – based study. *Pediatr Res.* 2006. V. 60. P. 751-758.
2. Saigal S., Stoskopf B., Boyle M., Paneth N., Pinelli J., Streiner D., Goddeeris J. Comparison of current health, functional limitations, and health care use of young adults who were born with extreme low birth weight and normal birth weight. *Pediatrics.* 2007. V. 119. P. 562-573.
3. Дьяконова Е.Н., Батуева Ю. В., Лобанова Л. В., Терехина Е. В., Язева А. А. Нейропсихологическое развитие детей 3-4 лет с последствиями перинатального поражения ЦНС в сравнении со здоровыми сверстниками. *Вестн. новых медицинских технологий.* 2008. № 4. С. 62-64.
Dyakonova Ye.N., Batueva Yu. V., Lobanova L. V., Terekhina Ye. V., Yazeva A. A. Neyropsikhologicheskoe razvitiye detey 3-4 let s posledstviyami perinatalnogo porazheniya TsNS v sravnenii so zdorovymi sverstnikami. Vestn. novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2008. № 4. S. 62-64.
4. Пыхтина Л.А., Филькина О.М., Шанина Т.Г., Кочерова О.Ю., Широкова О.С. Особенности состояния здоровья детей раннего возраста с перинатальными поражениями ЦНС в зависимости от уровня нервно-психического развития и условий воспитания. *Биомедицинский журнал.* 2009. Т. 10. № 5. С. 81-90.
Pykhtina L.A., Filkina O.M., Shanina T.G., Kocherova O.Yu., Shirokova O.S. Osobennosti sostoyaniya zdorovya detey rannego vozrasta s perinatalnymi porazheniyami TsNS v zavisimosti ot urovnya nervno-psikhicheskogo razvitiya i usloviy vospitaniya. Biomeditsinskiy zhurnal. 2009. T. 10. № 5. S. 81-90.
5. Botting N., Powis A., Cooke R., Marlow N. Attention deficit hyperactivity disorders and other psychiatric outcomes in very low birth weight children at 12 years. *J. Child Psychol. Psychiatry.* 1997. V. 38. P. 931-941.
6. Huddy C., Johnson A., Hope P. Educational and behavioral problems in babies of 32-35 weeks gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2001. V. 85. P. 23-28.
7. Жуйкова Г.В., Торопова М.М. Состояние здоровья детей с гипотрофией // *Мат-лы IV Ежегодного конгресса «Современная перинатология: организация, технологии, качество».* М. 2009. С.20.
Zhuykova G.V., Toropova M.M. Sostoyanie zdorovya detey s gipotrofiyey // Mat-ly IV Yezhegodnogo kongressa «Sovremennaya perinatologiya: organizatsiya, tekhnologii, kachestvo». M. 2009. S.20.
8. Дубынина М.Г. Взаимосвязь общего интеллекта и отдельных его компонентов с академической успеваемостью студентов. Социально-культурные проблемы развития промышленного производства, транспорта и услуг: история и современность / Под ред. С.А. Ветрова, А.Е. Рослякова. Омск: Изд-во ГУПС, 2006. С. 71-74.
Dubynina M.G. Vzaimosvyaz obshchego intellekta i otdelnykh ego komponentov s akademicheskoy uspevaemostyu studentov. Sotsialno-kulturnyye problemy razvitiya promyshlennogo proizvodstva, transporta i uslug: istoriya i sovremennost / pod red. S.A. Vetrova, A.Ye. Roslyakova. Omsk: Izd-vo GUPS, 2006. S. 71-74.
9. Дмитренко В.М. Физическое, половое и нервно-психическое развитие детей. Часть 1 [Электронный ресурс] URL: http://dmytrenko.in.ua/Spravochnik_pediatra/1-g1.html (дата обращения: 12.10.2013).
Dmitrenko V.M. Fizicheskoe, polovoe i nervno-psikhicheskoe razvitiye detey. Chast 1 [Elektronnyy resurs] URL: http://dmytrenko.in.ua/Spravochnik_pediatra/1-g1.html (data obrašeniya: 12.10.2013).
10. Рыжавский Б.Я. Развитие головного мозга: отдаленные последствия влияния некомфортных условий. 3-е изд. Хабаровск: Издательство ДВГМУ, 2009. 278 с.
Ryzhavskiy B.Ya. Razvitiye golovnogo mozga: otdalennyye posledstviya vliyaniya nekomfortnykh usloviy. 3-e izd. Khabarovsk: Izdatelstvo DVG MU, 2009. 278 s.
11. Агейкин В.А. Недоношенные дети. Медицинский научный и учебно-методический журнал. 2003. № 16. С. 3-15.
Ageykin V.A. Nedonoshennyye deti. Meditsinskiy nauchnyy i uchebno-metodicheskiy zhurnal. 2003. № 16. S. 3-15.
12. Olsen M., Wachtell K., Hermann K., Bella J., Dige-Petersen H., Rokkedal J., Ibsen H. Left ventricular hypertrophy is associated with reduced vasodilatory capacity in the brachial artery in patients with longstanding hypertension. A LIFE substudy. *Blood Press.* 2002. V.11. № 5. P.285-292.
13. Грищенко В.И., Липко О.П. Современный взгляд на патогенез и лечение преэклампсии. *Медицинские аспекты здоровья женщины.* 2008. № 2 (11). С. 4-7.
Grishchenko V.I., Lipko O.P. Sovremennyy vzglyad na patogenez i lechenie preeklampsii. Meditsinskie aspekty zdorovya zhenshchiny. 2008. № 2 (11). S. 4-7.
14. Кобринский Б.А. Континуум переходных состояний и мониторинг динамики здоровья детей. М. 2000. 152 с.
Kobrinский B.A. Kontinuum perekhodnykh sostoyaniy i monitoring dinamiki zdorovya detey. M. 2000. 152 s.
15. Шабалов Н.П., Любименко В.А., Пальчик А.Б., Ярославский В.К. Асфиксия новорожденных. М. 2003. 368 с.
Shabalov N.P., Lyubimenko V.A., Palchik A.B., Yaroslavskiy V.K. Asfiksiya novorozhdennykh. M. 2003. 368 s.
16. Carr D., Newton K., Utzschneider K., Tong J., Gerchman F. et al. Preeclampsia and risk of developing subsequent diabetes. *Hypertens Pregnancy.* 2009. V. 28. № 4. P. 435-447.
17. Mulla Z., Nuwayhid B., Garcia K., Flood-Shaffer K., Van Hook J., Hampton R. Risk factors for a prolonged length of stay in women hospitalized for preeclampsia in Texas. *Hypertens Pregnancy.* 2010. V. 29. № 1. P. 54-68.
18. Серов В.Н., Сухих Г.Т., Баранов И.И., Пырегов А.В., Тютюнник В.Л., Шмаков П.Г. Неотложные состояния в акушерстве: руководство для врачей. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2011. 784 с.
Serov V.N., Sukhikh G.T., Baranov I.I., Pyregov A.V., Tyutyunnik V.L., Shmakov P.G. Neotlozhnyye sostoyaniya v akusherstve: rukovodstvo dlya vrachey. M.: GEOTAR-Media, 2011. 784 s.
19. Агапов И.А., Садчиков Д.В., Пригородов М.В. Патогенез гестоза. Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7. № 4. С. 813-816.
Agapov I.A., Sadchikov D.V., Prigorodov M.V. Patogenez gestoza. Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal. 2011. T. 7. № 4. S. 813-816.
20. Bânhidu F., Szilasi M., Czeizel A. Association of pre-eclampsia with or without superimposed chronic hypertension in pregnant women with the risk of congenital abnormalities in their offspring: a population-based case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012. V.163. № 1. P. 17-21.
21. Ходжаева З.С., Холин А.М., Вихляева Е.М. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патобиологии и клиническая практика. *Акушерство и гинекология.* 2013. № 10. С. 4-11.
Khodzhaeva Z.S., Kholin A.M., Vikhlyayeva Ye.M. Rannyya i pozdnyaya preeklampsiya: paradigmy patobiologii i klinicheskaya praktika. Akusherstvo i ginekologiya. 2013. № 10. S. 4-11.
22. Глацц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999. 459 с.
Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika. M.: Praktika, 1999. 459 s.
23. Заваденко Н.Н. Диагностика и лечение когнитивных и поведенческих нарушений у детей. Применение церебролизина в их комплексной коррекции. *Методическое пособие для врачей.* М.: РГМУ, 2005. 89 с.
Zavadenko N.N. Diagnostika i lechenie kognitivnykh i povedencheskikh narusheniy u detey. Primeneniye tserebrolizina v ikh kompleksnoy korrektsii. Metodicheskoe posobie dlya vrachey. M.: RGMU, 2005. 89 s.
24. Белоусова М.В., Уткузова Р.Г., Прусаков В.Ф. Перинатальные факторы в генезе речевых нарушений у детей. *Практическая медицина.* 2013. № 1 (66). С. 117-120.
Belousova M.V., Utkuzova R.G., Prusakov V.F. Perinatalnye faktory v geneze rechevykh narusheniy u detey. Prakticheskaya meditsina. 2013. № 1 (66). S. 117-120.
25. Синельщикова А.В., Маслова Н.Н. Ведущие перинатальные факторы, оказывающие влияние на речевое развитие детей дошкольного возраста. *Медицинский альманах.* 2014. № 3 (33). С. 95-97.
Sinelschikova A.V., Maslova N.N. Vedushchie perinatalnye faktory, okazyvayushchie vliyaniye na rechevoe razvitiye detey doshkolnogo vozrasta. Meditsinskiy almanakh. 2014. № 3 (33). S. 95-97.
26. Booij L., Benkelfat C., Leyton M., Vitaro F., Gravel P. et al. Perinatal effects on in vivo measures of human brain serotonin synthesis in adulthood: a 27-year longitudinal study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012. V. 22. № 6. P. 419-423.
27. Ясюкова Л.А. Гендерные особенности интеллектуального развития учащихся начальных классов. Ученые записки Санкт-Петербургского государственного института психологии и социальной работы. 2011. № 16 (2). С. 53-58.
Yasyukova L.A. Gendernyye osobennosti intellektualnogo razvitiya uchashchikhsya nachalnykh klassov. Uchenyye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo instituta psikhologii i sotsialnoy raboty. 2011. № 16 (2). S. 53-58.
28. Wei W., Lu H., Zhao H., Chen C., Dong Q., Zhou X. Gender differences in children's arithmetic performance are accounted for by gender differences in language abilities. *Psychol Sci.* 2012. V. 23 (3). P. 320-330.
29. Трухина С.И., Циркин В.И. Комплексный портрет первоклассника как один из подходов в изучении физиологии образовательной деятельности. *Кирилово-Вопросы.* 2008. 308 с.

Trukhina S.I., Tsirkin V.I. *Kompleksnyy portret pervoklassnika kak odin iz podkhodov v izuchenii fiziologii obrazovatelnoy deyatel'nosti*. Kirov: VGPU, 2008. 308 s.

30. Бадмаева Н.Ц. Влияние мотивации на развитие интеллектуальных способностей. Модернизация отечественного образования: сущность, проблемы, перспективы. Серия трудов «Философия образования». Т. XII. Новосибирск: Изд. ГЦРО, 2005. С. 355-361.

Badmaeva N.Ts. *Vliyaniye motivatsii na razvitiye intellektualnykh sposobnostey. Modernizatsiya otechestvennogo obrazovaniya: sushchnost, problemy, perspektivy. Seriya trudov «Filosofiya obrazovaniya»*. Novosibirsk: Izd. GTSRO, 2005. T. XII. S. 355-361.

31. Рыжавский Б.Я., Рудман Ю.Б., Учакина Р.В. Особенности гистофизиологии яичников и надпочечников у самок крыс, рождающих потомство с ускоренным развитием мозга у потомства. Морфология. 2005. Т. 128. № 4. С. 101-104.

Ryzhavskiy B.Ya., Rudman Yu.B., Uchakina R.V. *Osobennosti gistofiziologii yaichnikov i nadpocheknikov u samok krys, rozhdayushchikh potomstvo s uskorennyim razvitiem mozga u potomstva. Morfologiya*, 2005. T. 128. № 4. S. 101-104.

32. Bora S., Liu Z., Kecojevic A., Merenthaler I., Koliatsos V. Direct, complex effects of estrogens on basal forebrain cholinergic neurons. *Exp Neurol*. 2005. V. 194. № 2. P. 506-522.

33. Krause D., Duckles S., Pelligrino D. Influence of sex steroid hormones on cerebrovascular function. *J. Applied Physiology*. 2006. V. 101. № 4. P. 1252-1261.

34. Carroll J., Rosario E. The potential use of hormone-based therapeutics for the treatment of Alzheimer's disease. *Curr. Alzheimer Res*. 2012. V. 9. № 1. P. 18-34



УДК: 618.5-089.888.61+089.5-032-085:577.121

Код специальности ВАК: 14.01.20

ИНФУЗИОННАЯ ПОДДЕРЖКА С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ КОМПОНЕНТОМ ПРИ АБДОМИНАЛЬНОМ РОДОРАЗРЕШЕНИИ ПОД СПИНАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИЕЙ

Н.А. Барковская, В.В. Пичугин,

ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Барковская Наталья Александровна – e-mail: bar-natalya@mail.ru

Дата поступления
30.10.2017

Целью исследования явились оценка эффективности, безопасности и определение преимуществ комбинированного режима волюмической поддержки раствором с метаболическим компонентом для матери и плода при кесаревом сечении под спинномозговой анестезией. Материал и методы. В исследование включены 80 пациенток, разделенные на две группы: в основной группе (n=40) для волюмической поддержки применяли Полиоксифумарин, в контрольной группе (n=40) – Гелофузин. Проводилась струйная преинфузия в течение 5 мин (40 мл/мин), далее постинфузия 12–18 мл/мин до окончания операции. Результаты. Эпизоды гипотонии (АДсис<100мм Hg) в основной группе отмечены в 30%, в контрольной группе – в 62,5%, болюсы фенилэфрина были необходимы в 20% и 52,5% случаев соответственно. Волюмический эффект после преинфузии был достоверно выше у больных основной группы. Ударный и минутный объем сердца возрастали более значимо также у пациентов основной группы. При анализе pH, pO₂, pCO₂, лактата из артерии пуповины не было различий между группами, как и в оценке новорожденных по шкале Апгар. Выводы. Волюмическая поддержка Полиоксифумарином является эффективной и безопасной процедурой как для матери, так для плода при операции кесарево сечение под спинальной анестезией, плавно стабилизирует гемодинамику, сокращает число эпизодов гипотонии (до 30%) и снижает применение вазопрессоров (до 20%). Выявлены однонаправленные изменения показателей центральной гемодинамики и биоэлектрической активности сердца при использовании обоих кровезаменителей с большей потребностью в вазопрессорах при поддержке Гелофузином. Не отмечено достоверных различий в основных показателях новорожденных в исследуемых группах.

Ключевые слова: волюмическая поддержка, спинальная анестезия, кесарево сечение, антигипоксанты.

The aim of the study was to evaluate the efficacy, safety, and the benefits of a combined mode of volumetric support with a metabolic component solution for the mother and fetus in cesarean section under spinal anesthesia. Material and methods. The study included 80 patients divided into 2 groups: in the main group (n=40), polyoxyfumarin was used for volumetric support, in the control group (n=40) – Gelofusin. Injection for 5 minutes (40 ml/min) followed by postinfusion 12–18 ml/min until the end of the operation. Results. Episodes of hypotension (BPsys <100mm Hg) in the main group were noted in 30,0%, in the control group – in 62,5%, phenylephrine boluses were needed in 20,0% and 52,5% of cases, respectively. Volumetric effect after preinfusion was significantly higher in patients of the main group. The impact and MOC increased more significantly also in the patients of the main group. When analyzing pH, pO₂, pCO₂, lactate from the umbilical artery, there was no difference between the groups, as in the Apgar score for newborns. Conclusions. Volumetric support with polyoxyfumarin is an effective and safe procedure for both the mother and the fetus for caesarean section under spinal anesthesia, smoothly stabilizes hemodynamics, reduces the number of episodes of hypotension (up to 30%) and reduces the use of vasopressors (up to 20%). Unidirectional changes in the indices of central hemodynamics and bioelectrical activity of the heart were revealed with the use of both blood substitutes with a greater need for vasopressors with the support of Gelofusin. There were no significant differences in the main indicators of newborns in the study groups.

Key words: volemic support, spinal anesthesia, cesarean section, antihypoxants.

Введение

«Золотым стандартом» обезболивания при операции кесарева сечения (КС) признаны регионарные методики [1, 2]. В то же время, одним из значимых осложнений спинальной анестезии является артериальная гипотония, частота которой достигает 83% [3, 4]. При несвоевременной коррекции тяжелая гипотония у матери может привести к «синдрому малого выброса», а со стороны плода – к брадикардии и ацидозу. До сих пор нет универсального способа ее профилактики и лечения: применяются волюмическая поддержка, вазопрессоры, «low dose»-анестезия. Волюмическая поддержка проводится в двух режимах: предварительной нагрузки (преинфузия) либо сразу после инъекции анестетика (постинфузия). Преинфузия кристаллоидами малоэффективна, в связи с чем изучаются режимы постинфузии [5, 6]. Независимо от типа кровезаменителя и режима поддержки, ни один из них не обладает 100% эффективностью, в связи с чем, возникает необходимость рассмотрения вопроса о возможном применении вазопрессоров. С другой стороны, выраженные колебания гемодинамики и агрессивная терапия вазопрессорами небезопасны для матери и плода. Высокие дозы эфедрина могут вызвать тахикардию и аритмию у матери, препарат снижает рН артерии пуповины. Фенилэфрин эффективно устраняет гипотонию, но часто вызывает брадикардию у матери с возможным развитием реактивной гипертензии [7, 8]. В связи с этим минимизация применения вазопрессоров, рациональный выбор как инфузионного раствора, так и режима инфузионной терапии, плавная стабилизация гемодинамики являются актуальными научно-практическими задачами.

Для реализации поставленных задач наше внимание привлек отечественный кровезаменитель из группы инфузионных антигипоксантов Полиоксифумарин (ПОФ) [9]. Его коллоидная основа – полиэтиленгликоль, в качестве антигипоксанта добавлен фумарат натрия. ПОФ сочетает свойства плазмозксандера, антигипоксанта и комбинированного солевого препарата. Мы предположили, что применение ПОФ и одновременно оптимизация режима волюмической поддержки, а именно струйная преинфузия с последующей постинфузией в капельном режиме, позволят снизить частоту гипотонии, сократить частоту применения вазопрессоров, повысить безопасность анестезии для матери и плода. Все вышеизложенное и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Целью исследования явились оценка эффективности, безопасности и определение преимуществ комбинированного режима волюмической поддержки раствором с метаболическим компонентом для матери и плода при кесаревом сечении под спинномозговой анестезией.

Материал и методы

После одобрения этическим комитетом ФГБОУ ВО «НижГМА» и информированного согласия пациенток в клиническое проспективное исследование были включены 80 беременных, родоразрешенных путем операции КС под спинномозговой анестезией (СМА) с операционным риском I-II класса по классификации ASA. Исключались роженицы с массой тела менее 50 и свыше 100 кг, ростом менее 150 и более 180 см, сроком гестации менее 36 недель, с многоплодной беременностью, артериальной гипертензией, массивной кровопотерей, тяжелой соматической патологией.

Для оценки эффективности волюмической поддержки пациентки были разделены на две группы путем простой рандомизации (методом конвертов). В основной группе (n=40) в качестве волюмокорректора использовался Полиоксифумарин («Самсон-Мед», Россия), в контрольной группе (n=40) волюмическая поддержка проводилась Гелофузином («В. Braun», Германия). Исходные показатели гемодинамики определялись в операционной, в положении на спине с наклоном стола на 20° влево. После биологической пробы, первоначальный объем кровезаменителя 200 мл вводился в течение пяти минут внутривенно со скоростью 40 мл/мин (струйная преинфузия) непосредственно перед выполнением СМА. Сразу после инъекции анестетика продолжалось капельное введение кровезаменителя (12–18 мл/мин) до окончания операции. Показатели периферической гемодинамики определялись монитором UM-300-C «UTAS», центральной гемодинамики (ЦГД) – расчетным методом по модифицированной формуле [10]. Пункцию субарахноидального пространства на уровне L2-L3 осуществляли в положении на боку иглой Spinocan, V. Braun, size 25G. Использовался 0,5% раствор бупивакаина (Marcain spinal heavy, «AstraZeneca») без адьювантов. Сразу после инъекции анестетика пациентку укладывали в положение на спине с наклоном на 20° влево для профилактики аортокавальной компрессии. После выполнения анестезии систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление (АД сист, АД диаст, АД ср) и ЧСС измерялись каждую минуту до извлечения плода, далее каждые 5 мин до окончания операции. Этапы исследования: 1-й – исходный, 2-й – сразу после струйной преинфузии, 3-й – начало операции, 4-й – ушивание матки, 5-й – окончание операции. Рассчитывались УОС – ударный объем сердца (мл), УИ – ударный индекс (мл/м²), МОС – минутный объем сердца (л/мин), СИ – сердечный индекс (л/мин/м²), ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление (дин*с*см⁻⁵), ВРЛЖ уд (Гм) – ударная внешняя работа левого желудочка, ВРЛЖ мин, (кГм) – внешняя работа левого желудочка за 1 минуту по формулам [11]. Регистрировали ЭКГ во II стандартном отведении (монитор UM-300-C, «UTAS»). У женщин определялись HGB, HCT, RBC, PLT на пяти этапах анализатором «Mindray» BC-2300, исследование венозной крови на КОС, электролиты и уровень лактата на 1-, 3-, 5-м этапах («I-Stat-300», Abbott, 2012). У новорожденных выполнялся анализ крови из артерии пуповины строго в течение 1-й минуты жизни в операционной с помощью «I-Stat-300». Пункцию артерии осуществляли между двумя зажимами, наложенными на фрагмент пуповины длиной не менее 7 см. Волюмический эффект (ВЭ) кровезаменителя на 2-м и 5-м этапах исследования рассчитывался по формулам [12]. За эпизод гипотонии принималось снижение АД сист < 100 мм рт. ст. (либо более чем на 20% от исходного). При снижении АД сист < 85 мм рт. ст. (более чем на 30% от исходного) применялся фенилэфрин 50–100 мкг внутривенно болюсно. При брадикардии (ЧСС < 55 уд/мин) применяли атропин (0,5–0,8 мг). Регистрировались эпизоды гипотонии, минимальное АД сист до начала операции, общая доза вазопрессора, случаи интраоперационной тошноты и рвоты (ИОТР). Учитывался объем кровопотери, диуреза, проводилась оценка новорожденных по шкале Апгар. Фиксировались побочные эффекты кровезаменителей.

Первичный исход: частота гипотонии (АДсис<100 мм рт. ст.) и частота тяжелой гипотонии (АДсис<85 мм рт. ст.). Вторичный исход: показатели ЦГД, частота ИОТР, оценка по шкале Апгар, КОС и электролиты у новорожденных.

Обработка данных. После проведения пилотного исследования и на основании исследований других авторов [13, 14] определен объем выборок ($n=40$, по АДсис), учитывая стандартное отклонение (SD), коэффициенты уровня значимости и мощности исследования ($Z\alpha$, $Z\beta$), величину различий (d) по соответствующей формуле. Обработка данных проводилась с помощью программы AtteStat (23.11.2014). При анализе количественных данных рассчитывали средние арифметические значения и стандартные отклонения ($M\pm SD$), при отличии распределения от нормального рассчитывали медиану и квартили ($Me[Q1;Q3]$). Нормальность распределения оценивали по критерию Шапиро–Уилка. Гипотезу о равенстве средних значений в двух группах проверяли с помощью двустороннего критерия Стьюдента для независимых выборок. В случае отличия распределений от нормального применяли критерий Манна–Уитни. Для вну-

тригруппового сравнения при параметрическом распределении применяли двусторонний критерий Стьюдента для связанных выборок, при непараметрическом парный критерий Вилкоксона. Сравнение качественных данных проводили с помощью критерия хи-квадрат. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты исследования

Группы были сопоставимы по антропометрическим данным, возрасту и сроку гестации. Характеристика пациентов исследуемых групп представлена в таблице 1. Плановые операции составили 90% и 85% соответственно. Показаниями к оперативному родоразрешению являлись: отсутствие эффекта от преиндукции родов, наличие рубца на матке, крупный плод, гипоксия плода. Средний объем инфузии, доза анестетика на см роста, объем кровопотери не имели значимых межгрупповых различий. Объем диуреза значимо выше в основной группе.

Изменения параметров гемодинамики на этапах исследования представлены в таблице 2. Исходные показатели АДсис, АДдиаст, АДср, ЧСС не различались между группами,

ТАБЛИЦА 1.

Характеристика пациенток исследуемых групп, ($M\pm SD$, $Me[Q1;Q3]$, p)

Показатель	Основная группа ($n=40$)	Контрольная группа ($n=40$)	P-value
Возраст, год	29,6±5,3	29,3±4,3	0,84
Масса тела, кг	76,4±10,2	72,9±11,2	0,15
Рост, см	164,5±0,9	162,5±0,8	0,12
Срок гестации, нед.	39[38; 39]	39 [39; 40]	0,14
Объем преинфузии, мл/кг	2,6±0,3	2,8±0,42	0,11
Общий объем инфузии, мл/кг	10,6±1,3	11,2±1,7	0,09
Доза местного анестетика, мг	12,5 [12,5; 13]	12,5 [11,7; 12,7]*	0,04
Доза местного анестетика, мкг/см роста	76,6 [75,6; 78,5]	76,2 [74,6; 77,4]	0,052
Объем кровопотери, мл	600 [525; 600]	600 [600; 600]	0,44
Объем диуреза, мл	100 [80; 150]	50 [50; 100]**	0,0001
Длительность операции, мин	30,6±6,6 [17-45]	31,4±5,4 [20-45]	0,54

Примечание: * $p<0,05$; ** $p<0,01$.

ТАБЛИЦА 2.

Изменения параметров гемодинамики на этапах исследования ($M\pm SD$, p)

Показатель	Группа	Этапы исследования				
		1	2	3	4	5
АД сист, (мм рт ст)	основная	124,1±12,2	123,5±12,1	109,1±13,2**	115,5±12,2**	111,7±12,6**
	контроль	122,8±12,5	123,8±11,9	110,0±14,4**	113,7±11,6**	107,3±11,0**
АДср, (мм рт ст)	основная	97,2±11	97,7±10,6	82,9±12,3**	86,5±10,8**	84,4±11,4**
	контроль	97,9±10,9	99,1±10,5	82,9±12,5**	86,1±11,6**	80,8±10,8**
ЧСС, (уд/мин)	основная	86,1±14,3	84,6±13	80,7±16,4	78,6±12,4**	79,4±11,3*
	контроль	91,4±13,8	88,7±11,4	86,1±15,3	83,1±14,0**	80,2±14,4**
МОС, (л/мин)	основная	6,14±1,37	6,12±1,18	6,96±1,66**	7,64±1,84**	7,58±1,56**
	контроль	6,17±1,61	6,26±1,74	7,21±1,61**	7,07±1,62	7,29±1,58**
СИ, (л/мин*м ²)	основная	3,31±0,78	3,29±0,70	3,74±0,93**	4,11±1,10**	4,06±0,79**
	контроль	3,41±0,88	3,45±0,96	3,98±0,91**	3,89±0,89*	4,01±0,82**

Примечание: АД сист – артериальное давление систолическое, АД ср – артериальное давление среднее, ЧСС – частота сердечных сокращений. * $p<0,05$; ** $p<0,01$ при внутригрупповом сравнении относительно исходного значения (1-й этап).

что позволило провести их корректное сравнение на этапах исследования. Несмотря на то, что на основных этапах АД-сист, АДдиаст, АДср изменялись однонаправленно и не получено различий между группами, уровень минимального АДсист до начала операции оказался значимо ниже в контрольной группе ($p=0,004$). Частота эпизодов гипотонии ($\text{АДсист} < 100 \text{ мм ртст}$) составила в контрольной группе 62,5%, в то время как в основной группе только 30% ($p=0,014$). Для стабилизации гемодинамики более чем у половины пациенток контрольной группы потребовались болюсы фенилэфрина, в основной группе – только у 20% (таблица 3). Критического снижения АД не было ни в одном случае.

Установлены однонаправленные изменения основных параметров ЦГД. После преинфузии УОС в основной группе оставался стабильным, в контрольной группе – увеличился на 6% от исходного, а начиная с 3-го этапа и до окончания операции наблюдалось значимое увеличение УОС от исходного в обеих группах (рис. 1). При этом после извлечения плода УОС в основной группе увеличился на 33%, в контрольной группе – на 28% от исходного ($p=0,04$). МОС также значимо увеличился от исходного на этапе начала операции: в основной группе – на 13%, ($p1-3=0,005$), в контрольной группе – на 17% ($p1-3=0,003$).

После извлечения плода наблюдался более значимый прирост МОС в основной группе (на 24,4%), в контрольной группе – на 15% ($p=0,14$), аналогичным изменениям подвергался СИ (таблица 2). Начиная с 3-го этапа и до окончания операции ОПСС снижалось от исходного в обеих группах пациентов (рис. 2). Аналогичная тенденция прослеживалась относительно УПСС. После преинфузии показатель ВРЛЖуд в основной группе оставался стабильным, в контрольной группе – увеличился на 8%. После извлечения плода ударная работа ЛЖ значимо увеличилась от исходной в обеих группах: в основной группе – на 17% ($p1-4=0,0003$), в контрольной группе – на 14,5% ($p1-4=0,02$). В основной группе величина ВРЛЖуд на данном этапе (рис. 3) оказалась достоверно выше ($p=0,019$).

При анализе биоэлектрической активности сердца выявлены однонаправленные изменения основных показателей в обеих группах. Продолжительность интервала PQ увеличивалась, начиная со 2-го этапа, в основной группе пациентов. Амплитуда зубца Р снижалась по сравнению с исходной в основной группе, начиная с 3-го этапа ($p1-3=0,037$); в контрольной группе – после извлечения плода ($p1-4=0,005$). Амплитуда зубца Т, наоборот, имела тенденцию к увеличению, в основной группе – с 3-го этапа ($p1-3=0,001$), в контрольной группе – сразу после преинфузии

ТАБЛИЦА 3.

Частота случаев гипотонии, брадикардии, применения вазопрессоров в двух группах (n, %, $M \pm SD, Me [Q1; Q3]$, (min-max), p)

Показатель	Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n= 40)	P-value
Частота гипотонии ($\text{АДсист} < 100 \text{ мм рт ст}$)	12 (30%)*	25 (62,5%)	0,014
Максимальное снижение АДсист, (мм рт ст)	106 [89; 112] ** (76-130)	84 [80; 104] (76-128)	0,004
Частота применения вазопрессоров (число пациентов)	8 (20%)*	21 (52,5%)	0,010
Средняя доза вазопрессора (фенилэфрин, мкг)	$87,5 \pm 23,1$ (50-100)	$133,3 \pm 67,7$ (50-250)	0,07
Частота развития брадикардии (число пациентов)	1 (2,5%)	5 (12,5%)	0,40
Частота интраоперационной тошноты (число пациентов)	8 (20%)	14 (35%)	0,42
Частота интраоперационной рвоты (число пациентов)	0	3 (7,5%)	0,47

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ при межгрупповом сравнении.

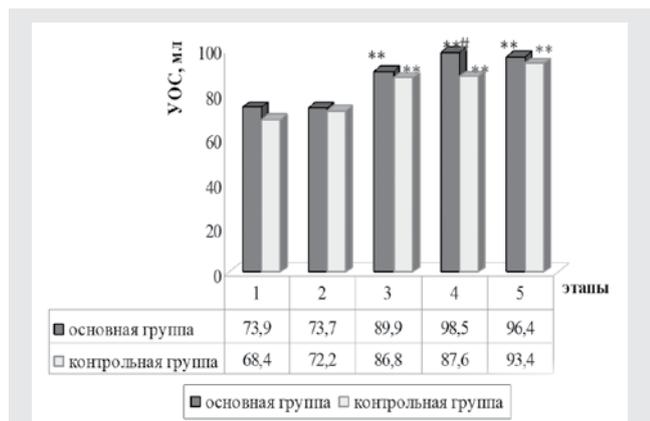


РИС. 1.

Изменения ударного объема сердца при проведении волюмической поддержки в двух группах больных ($M \pm SD, p$).

Примечания: УОС – ударный объем сердца, в мл; ** $p < 0,01$ при внутригрупповом сравнении относительно исходного этапа; # $p < 0,05$ при межгрупповом сравнении.



РИС. 2.

Изменения ОПСС в двух группах на этапах исследования, $Me [Q1; Q3]$, p.

Примечания: ** $p < 0,01$ – внутригрупповое сравнение относительно исходного значения.

($p1-2=0,0008$). Интервал QT увеличивался в обеих группах, начиная с этапа преинфузии и до окончания операции, при этом QT значимо выше в основной группе на всех этапах исследования. Интервал RR увеличивался по сравнению с исходным с 3-го и 2-го этапов в основной и контрольной группах соответственно. Систолический показатель на этапе окончания операции выше в основной группе ($p=0,004$). После преинфузии наблюдалось снижение HGB в обеих группах на 5% и 3% от исходного ($p=0,09$). Волюмический эффект сразу после преинфузии выше в основной группе: $1,5\pm 0,7$ мл на каждый мл кровезаменителя vs $0,94\pm 0,4$ мл/мл в контрольной группе ($p=0,0001$). На этапе окончания операции он составил $1,14\pm 0,4$ vs $1,19\pm 0,4$ мл/мл ($p=0,6$). При анализе КОС у женщин установлено, что рН венозной крови в основной группе возрастал по сравнению с исходным на этапах исследования, в то время как в контрольной группе оставался стабильным, pCO_2 снижалось в обеих группах с начала операции. Не получено значимых различий в уровне лактата в венозной крови между группами. В основной группе наблюдалось увеличение Na^+ в плазме, начиная с 3-го этапа, уровень ионов K^+ оставался стабильным в основной группе и повышался в контрольной группе ($p1-3=0,032$; $p1-5=0,032$).

При анализе рН, pO_2 и pCO_2 в артерии пуповины не получено значимых различий, как и в оценке новорожденных по шкале Апгар (таблица 4). Уровень лактата составил $1,41$ [$1,24$; $1,44$] ммоль/л vs $1,22$ [$1,04$; $1,41$] ммоль/л в основной и контрольной группах соответственно ($p=0,1$). При анализе электролитного состава уровень Na^+ был выше в основной группе ($p=0,005$). Из побочных реакций в основной группе в двух случаях была отмечена легкая гиперемия лица после преинфузии, что не требовало дополнительной коррекции, в контрольной группе в одном случае было отмечено развитие крапивницы.

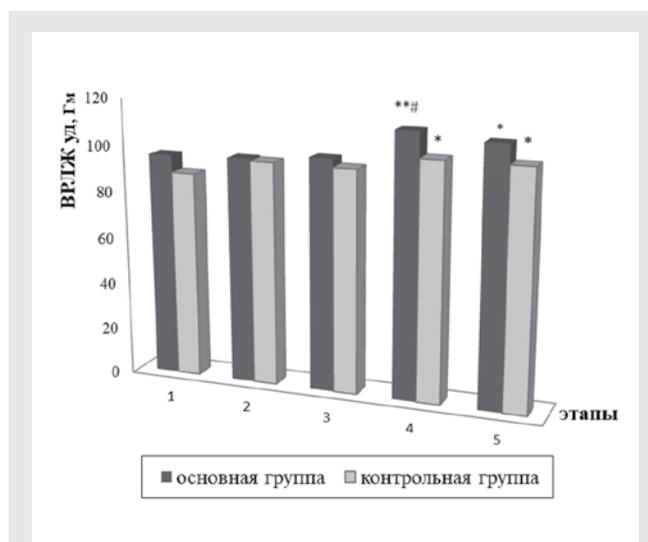


РИС. 3.

Динамика изменения ударной внешней работы левого желудочка у больных двух групп ($M\pm SD, p$).

Примечания: ВРЛЖуд – ударная внешняя работа левого желудочка (Гм), * $p<0,05$, ** $p<0,01$ при внутригрупповом сравнении относительно исходного этапа, # $p<0,05$ при межгрупповом сравнении.

Обсуждение. Проведенное исследование показало, что гемодинамической стабильности при КС в условиях СМА можно добиться путем применения коллоидного комплексного кровезаменителя – Полиоксифумарина – в режиме струйной преинфузии с последующим вливанием его в капельном режиме до окончания операции. Меньшую частоту артериальной гипотонии в основной группе можно объяснить следующим образом. Стабилизация параметров гемодинамики осуществляется за счет как гемодинамического, так и волюмического эффектов ПОФ. Волюмический эффект ПОФ превышает объем введенного раствора, в то время как ВЭ у ГЕЛ составляет 100% (согласно инструкции по применению). Нами получен ВЭ Гелофузина $94,0\pm 0,4\%$ (после преинфузии). При вливании ПОФ за счет коллоидной основы и гиперосмолярности раствора (480 мОсмоль/л) наблюдается повышение ОЦК в результате мобилизации внесосудистой жидкости.

Выбор коллоидов для волюмической поддержки в нашей работе обусловлен тем, что, согласно данным мета-анализа (2015 г.), получено значимое снижение частоты гипотонии при использовании коллоидов при КС под СМА по сравнению с кристаллоидами (RR [95% CI] $0,70$ [$0,53-0,92$], $p=0,01$) [15]. Известно, что одновременная инфузия предпочтительнее преинфузии, так как она имеет больший успех (либо аналогичные результаты) с тем преимуществом, что занимает меньше времени [16]. Нами применялся способ волюмической поддержки, отличающийся тем, что непосредственно перед выполнением СМА проводилась струйная инфузия коллоидным препаратом (ПОФ) и после интратекальной инъекции анестетика продолжалось внутривенное капельное вливание кровезаменителя до окончания операции [17].

ТАБЛИЦА 4.

Основные показатели новорожденных в исследуемых группах ($M\pm SD, Me$ [Q1;Q3], p)

Показатель	Основная группа (n=25)	Контрольная группа (n=24)	p-value
рН (артерия пуповины)	$7,30\pm 0,04$	$7,31\pm 0,03$	0,52
PCO_2 , ммHg	$49,5\pm 7,54$	$49,1\pm 6,73$	0,81
PO_2 , ммHg	14 [12,5;15]	14 [12;16,5]	0,76
BE	$-1,84\pm 1,84$	$-1,83\pm 1,68$	0,98
HCO_3^- , ммol/l	$24,5\pm 2,18$	$24,7\pm 2,17$	0,73
Показатель	Основная группа (n=16)	Контрольная группа (n=12)	p
Na^+ , ммol/l	$140,9\pm 1,71$	$139,1\pm 1,11^{**}$	0,005
K^+ , ммol/l	$4,28\pm 0,47$	$4,37\pm 0,59$	0,66
Glu, ммol/l	3,1 [3;3,2]	2,8 [2,6;3,1]	0,12
Показатель	Основная группа 1 ПОФ (n=40)	Контрольная группа (n=40)	p
Апгар (1-я мин), баллы	8 [8;9]	8 [8;8]	0,28
Апгар (5-я мин), баллы	9 [9;9]	9 [9;9]	0,87

Примечание: рН в усл. ед., pCO_2 – парциальное давление углекислого газа, pO_2 – парциальное давление кислорода, HCO_3^- – концентрация бикарбоната, BE – дефицит оснований, Na^+ , K^+ – концентрация натрия и калия, Glu – уровень глюкозы, Апгар – оценка состояния новорожденного по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни. ** $p<0,01$.

Наиболее важным этапом является стабилизация гемодинамики до извлечения плода. При этом режим волюмической поддержки и тип кровезаменителей до этапа ушивания матки в указанных исследованиях не различались. Получены сопоставимые данные на пренатальном этапе. Мы считаем, что возможна инфузионная поддержка как коллоидами, так и кристаллоидами. Это согласуется с данными других исследователей. Так, в работе McDonald S. et al. [5] проведено сравнение эффективности коллоидной (ГЭК 6%) и кристаллоидной (раствор Гартмана) постинфузий на фоне микроструйного введения фенилэфрина и выявлено, что МОС, средняя доза вазопрессора, гемодинамическая стабильность и неонатальный исход не различались между группами. Применяемые в нашем исследовании дозы коллоидов (800 мл) безопасны для пациентки. Кроме того, можно предположить, что в случае повышения объема кровопотери ПОФ будет оказывать протекторное действие благодаря волюмическому и антигипоксическому эффектам, повышая безопасность пациента. В предыдущих работах показана его эффективность при гиповолемических состояниях, связанных с кровопотерей при кесаревом сечении. Это является преимуществом применения ПОФ в режиме струйной преинфузии с последующим капельным введением до окончания операции. Недостатком можно назвать более высокую стоимость препарата по сравнению с кристаллоидами. В то же время, ПОФ – препарат отечественного производства и используется в программе импортозамещения. Таким образом, в основной группе получены результаты, свидетельствующие о целесообразности применения данного режима и качественного состава кровезаменителя. Результаты в контрольной группе согласуются с исследованиями Siddik-Sayyid S.M. et al. [18]. Авторами применялась преинфузия ГЭК (6% HES 130/0,4) в объеме 500 мл в течение 15 мин, при этом частота гипотонии составила 68%, тошноты/рвоты – 36%. По данным Paraskevi Matsota et al., 2015 [19], артериальная гипотония (АДсис<100 мм рт. ст.) при использовании 6% HES (130/0,42) 500 мл в режиме преинфузии наблюдалась в 46,7%. Однако в другом исследовании [20] частота гипотонии в группе HES (6%, 130/0,4) 500 мл в режиме преинфузии составила только 28%. В нашей работе для преинфузии использовался более чем в 2 раза меньший объем коллоида и применялся струйный режим его вливания перед выполнением СМА. Если ранее применялась рутинная преинфузия значительными объемами кристаллоидов, то, согласно последнему обзору 2017 г., подчеркивается ограниченная эффективность инфузионной поддержки, а как основа профилактики и коррекции гипотонии при СМА рассматриваются вазопрессоры [21]. Однако теми же авторами отмечено, что данные по применению вазопрессоров (фенилэфрина) ограничены при беременности высокого риска и при патологии со стороны плода. Кроме того, необходимо тщательное его титрование во избежание реактивной гипертензии. Bajwa S.S. et al. [22] считают, что вазопрессоры должны применяться для лечения, а не профилактики гипотонии, поскольку существует угроза для плода вследствие маточно-плацентарной вазоконстрикции. Хотя фенилэфрин при плановом КС не оказывает негативного влияния на КОС новорожденных и снижает риск тошноты/

рвоты у матери, влияние его на МОС и ЧСС матери требует дальнейших исследований [8]. В нашей работе УОС, УИ, МОС, СИ, начиная с этапа кожного разреза, повышались от исходных в обеих группах, наиболее значимо после извлечения плода в основной группе, с 3-го этапа односторонне снижалось ОПСС. При этом в основной группе максимальное его снижение выявлено в конце операции, тогда как в контрольной группе – на этапе до извлечения плода, что коррелирует с частотой гипотонии и применением вазопрессоров. В исследовании С.В. Кинжаловой и соавт. [23] при КС в условиях СМА на пренатальном этапе отмечался рост УОС, в то время как МОС, СИ, ОПСС оставались стабильными. Максимальное увеличение УОС, МОС, СИ наблюдалось после извлечения плода, что согласуется с полученными нами данными. Однако ОПСС значимо не изменялось на всех этапах. Необходимо отметить, что авторами применялись преинфузия ГЭК 6% 500 мл и профилактическое введение фенилэфрина 1,1–1,2 мкг/кг/мин. В другом исследовании тех же авторов [24] также показана стабильность ОПСС на этапах операции и рост МОС, СИ сразу после извлечения плода. Использовались постинфузия коллоидами (Voluven 6% 500 мл) и профилактическая микроинфузия фенилэфрина в тех же дозах. ЧСС матери достоверно снижалась, начиная с пренатального этапа. В нашей работе в обеих группах значимое снижение ЧСС относительно исходного наблюдалось на этапе ушивания матки, что можно объяснить меньшим использованием фенилэфрина, перераспределением кровотока и устранением аортокавальной компрессии после извлечения плода. В исследовании Г.Г. Номоконова и соавт. [25] получены сходная динамика показателей ЦГД в группе с преинфузией коллоидами (ГЭК 6% 500 мл), достоверное снижение ОПСС после выполнения анестезии и увеличение УОС, МОС и СИ после извлечения плода.

В нашем исследовании при использовании обоих кровезаменителей достигается оптимальная гемодилюция, без повышения риска кровотечения и внесосудистой гипергидратации у родильницы. Показатели газового гомеостаза и КОС в артерии пуповины оставались в пределах нормы в обеих группах, что согласуется с данными других авторов [26, 27]. Несмотря на более высокий уровень Na^+ в артерии пуповины у новорожденных в основной группе ($p=0,005$), данный показатель в обеих группах находился в пределах физиологической нормы. При этом средний показатель уровня Na^+ в плазме матерей в основной группе также оказался значимо выше в начале операции и на завершающем этапе исследования. Это можно объяснить более высоким содержанием Na^+ в составе ПОФ (280 ммоль/л) по сравнению с гелофузином (154 ммоль/л). Оценка по шкале Апгар (8/9 баллов в обеих группах) показала удовлетворительное состояние новорожденных и соответствует данным других авторов [7]. Таким образом, несмотря на более высокую частоту эпизодов гипотонии в контрольной группе и более частое применение вазопрессоров, получен одинаковый неонатальный исход в обеих группах. Разработанная методика волюмической поддержки является простой и экономически доступной в перинатальных центрах и родильных домах, может использоваться при плановых и экстренных операциях под СМА.

Выводы

Волюмическая поддержка Полиоксифумарином является эффективной и безопасной процедурой как для матери, так и для плода при кесаревом сечении под спинальной анестезией, плавно стабилизирует гемодинамику, сокращает число эпизодов гипотонии (до 30%) и снижает применение вазопрессоров (до 20%).

Выявлены однонаправленные изменения показателей центральной гемодинамики и биоэлектрической активности сердца при использовании обоих кровезаменителей с большей потребностью в вазопрессорах при поддержке Гелофузином.

Не отмечено достоверных различий в основных показателях новорожденных в исследуемых группах.

ЛИТЕРАТУРА

- Шифман Е.М., Филиппович Г.В. Спинальная анестезия в акушерстве. Петрозаводск: ИнтелТек, 2005. Сс. 16-22, 201-204.
Shifman E.M., Filippovich G.V. Spinnomozgovaya anesthesiya v akusherstve. Petrozavodsk: IntelTek, 2005. Ss. 16-22, 201-204.
- Mercier F.J., Auge M., Hoffmann C. et al. Maternal hypotension during spinal anesthesia for caesarean delivery. *Minerva Anesthesiol.* 2013. № 79. P. 62-73.
- Корячкин В.А. Эпидемиология неудач, осложнений и побочных эффектов нейроаксиальных блокад // Тез. XIII съезда ФАР. СПб. 2012. С. 192-193.
Koryachkin V.A. E'pidemiologiya neudach, oslozhnenii i pobochnih effektov neuroaksial'nih blokad. Tez. XIII s'yezda FAR. SPb. 2012. S. 192-193.
- Mamdouh E. Lotfy; Ashraf M. Moustafa; Elham M.E. ElFeky and Ibrahim A. Mowafy. Colloid versus Crystalloid Co-load with Spinal Anesthesia during Emergent Cesarean Section and Their Effect on Hemodynamic Changes. *J Am Sci.* 2014. № 10 (11). P. 158-163.
- McDonald S., Fernando R., Ashpole K., Columb M. Maternal cardiac output changes after crystalloid or colloid coload following spinal anesthesia for elective caesarean delivery: a randomized controlled trial. *Anesth Analg.* 2011. № 113. P. 803-810.
- Sushma K.S. et al. A randomized controlled trial to compare crystalloid and colloid co-loading in preventing spinal hypotension in parturients undergoing caesarean section. *Indian Journal of Clinical Anaest.* 2016. № 3 (4). P. 621-625.
- Mercier F.J., Bonnet M.P., De la Dorie A., Moufouki M., Banu F., Hanaf A. et al. Spinal anaesthesia for caesarean section: fluid loading, vasopressors and hypotension. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2007. № 26. P. 688-689.
- Habib A.S. A review of the impact of phenylephrine administration on maternal hemodynamics and maternal and neonatal outcomes in women undergoing cesarean delivery under spinal anaesthesia. *Anesth Analg.* 2012. № 114. P. 377-390.
- Пат. № 213629, РФ МПК: А61К35/14. Полифункциональный кровезаменитель для лечения кровопотери и шока. Слепнева Л.В., Седова Л.А., Селиванов Е.А., Алексеева Н.Н., Михайлова Л.Г. Заявл. 02.02.1998, опубл. 10.09.1999.
Pat. № 213629, RF MPK. A61K35/14. Polifunkcional'nyj krovезamenitel' dlya lecheniya krovopoteri i shoka / Slepnyova L.V., Sedova L.A., Selivanov E.A., Alekseeva N.N., Mixailova L.G. zajavl. 02.02.1998, opubl. 10.09.1999.
- Пат. 2384291 РФ МПК А61В5/02 Способ определения ударного объема сердца у больных без пороков сердца / Заболотских И.Б., Григорьев С.В., Данилюк П.И., Трембач Н.В. заявл. 09.08.2008, опубл. 20.03.2010.
Pat. 2384291 RF MPK A61B5/02. Sposobopredeleniya udarnogo ob'yema sr'dca u bol'nyh bezporokov sr'dca / Zabolotskih I.B., Grigoriev S.V., Daniluk P.I., Trembach N.V., zajavl.09.08.2008, opubl.20.03.2010.
- Брин В.Б., Зонис Б.Я. Физиология системного кровообращения. Формулы и расчеты. Ростов: Изд-во Ростовского ун-та, 1984. 88 с.
Brin V.B., Zonis B.Ya. Fiziologiya sistemnogo krovoobrashheniya. Formuly' i raschyot y'. Rostov: Izd-vo Rostovskogo un-ta, 1984. 88 s.
- Букарев А.Е., Субботин В.В., Демидова В.С. и др. Волемический эффект и влияние на электролитный состав крови препаратов группы гидроксэтилкрахмала третьего поколения // Тез. XIII съезда ФАР. СПб. 2012. С. 53-54.
Bukarev A.E., Subbotin V.V., Demidova V.S. i dr. Volemicheskii effect i vliyaniye na elektrolitnij sostav krovi preparatov gruppy' gidroksietilkrakhmala tret'yego pokoleniya // Tez. XIII s'yezda FAR. SPb. 2012. S. 53-54.
- Peng Xuemei, Liu Huihui, Xi Lu et al. Effects of colloid preload on placenta stereology and cord blood S100 β protein during cesarean section under spinal anesthesia. *J South Med Univ.* 2013. № 33 (2). P. 161-165.
- Ah-Young Oh, Jung-Won Hwang, In-Ae Song et al. Influence of the timing of administration of crystalloid on maternal hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery: preload versus coload. *BMC Anest.* 2014. № 14. P. 36.
- Ripolles Melchor J., Espinosa A., Martinez Hurtado E. et al. Colloids versus crystalloids in the prevention of hypotension induced by spinal anesthesia in elective cesarean section. A systematic review and metaanalysis. *Minerva Anesthesiol.* 2015. № 81 (9). P. 1019-1030.
- Ahmed Hasanin, Ali M. Mokhtar, Ahmed A. Badawy, Reham Fouad. Post-spinal anesthesia hypotension during cesarean delivery, a review article. *Egyptian Journal of Anaesthesia.* 2017. № 33. P. 189-193.
- Пат. № 2600668. РФ. Акулов М.С., Барковская Н.А. Способ инфузионной поддержки при кесаревом сечении под спинальной анестезией / Акулов М.С., Барковская Н.А. Заявл. 17.07.2015, опубл. 27.10.2016. Бюл. № 30.
Pat. № 2600668 RF. Sposob infuzionnoi podderzhki pri kesarevom sechenii pod spinal'noi anesteziie / Akulov M.S., Barkovskaya N.A. zajavl. 17.07.2015, opubl. 27.10.2016. Byul. № 30.
- Siddik-Sayyid S.M., Nasr V.G., Taha S.K. et al. A randomized trial comparing colloid preload to coload during spinal anesthesia for elective cesarean delivery. *Anesth Analg.* 2009. Oct. Vol. 109 (4). P. 1219-1224, doi: 10.1213/ane.0b013e3181b2b6b.
- Paraskevi Matsota, Agathi Karakosta, Ageliki Pandazi, et al. The effect of 0.5 L 6% hydroxyethyl starch 130/0.42 versus 1 L Ringer's lactate preload on the hemodynamic status of parturients undergoing spinal anesthesia for elective cesarean delivery using arterial pulse contour analysis / *J of Anest.* 2015. Vol. 29. Iss. 3. P. 352-359.
- Upadya M., Bhat S., Paul S. Six percent hetastarch versus lactated Ringer's solution – for preloading before spinal anesthesia for cesarean section. *Anesthesia, Essays and Researches.* 2016. № 10 (1). P. 33-37. doi:10.4103/0259-1162.164729.
- Lee J., George R.B., Habib A.S. Spinal induced hypotension: incidence, mechanisms, prophylaxis and management: summarizing 20 years of research, *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology.* 2017. doi: 10.1016/j.bpa.2017.01.001
- Bajwa S.S., Kulshrestha A., Jindal R. Co-loading or pre-loading for prevention of hypotension after spinal anaesthesia! a therapeutic dilemma. *Anesth Essays Res.* 2013. № 7. P. 155-159.
- Кинжалова С.В., Макаров Р.А., Давыдова Н.С. Ауторегуляция параметров кровообращения при кесаревом сечении в условиях спинальной анестезии. *Уральский мед. журн.* 2011. № 12 (90). С. 39-44.
Kinzhalova S.V., Makarov R.A., Davy'dova N.S. Autoreguliaciya parametrov krovoobrashheniya pri kesarevom sechenii v usloviyax spinal'noj anestezii. Ural'skij med. zhurn. 2011. № 12 (90). S. 39-44.
- Кинжалова С.В., Макаров Р.А., Давыдова Н.С. Гемодинамические эффекты спинальной анестезии у беременных с гипертензивными нарушениями при кесаревом сечении. *Анест. и реан.* 2014. № 3. С. 25-29.
Kinzhalova S.V., Makarov R.A., Davy'dova N.S. Gemodinamicheskie e'ffekty' spinal'noj anestezii u beremenny'x s gipertenzivny'imi narusheniyami pri kesarevom sechenii. Anest i Rean. 2014. № 3. S. 25-29.
- Номоконов Г.Г., Астахов А.А. (мл.), Куликов А.В. Влияние низких доз бупивакаина для спинальной анестезии на материнскую гемодинамику при операции кесарева сечения. *Регион. Анест. и лечение острой боли.* 2009. Т. III. № 3. С. 25-31.
Nomokonov G.G., Astaxov A.A. (ml.), Kulikov A.V. Vliyaniye nizkix doz bupivakaina dlya spinal'noj anestezii na materinskuyu gemodinamiku pri operacii kesareva secheniya. Rregion anest i lechenie ostroj boli. 2009. T. III. № 3. S. 25-31.
- Иванов Д.О., Сурков Д.Н., Мавропуло Т.К. Водно-электролитные и эндокринные нарушения у детей раннего возраста. СПб.: Информ-Навигатор, 2013. Сс. 126-146, 407.
Ivanov D.O., Surkov D.N., Mavropulo T.K. Vodno-e'lektrolitny'e i e'ndokrinn'yenarusheniya u detej rannego vosrasta. SPb.: Inform.-Navigator, 2013. Ss. 126-146, 407.
- Sen I., Hiranathan R., Bhardwaj N., Jain K., Suri V., Kumar P. Colloid cohydration and variable rate phenylephrine infusion effectively prevents postspinal hypotension in elective Cesarean deliveries. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2013. № 29. P. 348-355.

II. ГИНЕКОЛОГИЯ

УДК: 618.2-055.2:004

Код специальности ВАК: 14.01.01; 19.00.04; 14.02.03

МОДЕЛИ РИСКОВ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ

Е.А. Евстифеева, С.И. Филиппченкова, С.В. Рассадин,
ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет»

Филиппченкова Светлана Игоревна – e-mail: sfilippchenkova@mail.ru

Дата поступления
08.08.2017

В статье дается описание фармакоэкономической модели выбора способов контрацепции, разрабатываемой с учетом социально-психологических рисков, сопровождающих женщину репродуктивного возраста. Под репродуктивным здоровьем понимается интеграл сексуального здоровья, безопасных методов планирования семьи, а также безопасного материнства. Репродуктивному здоровью имманентна безопасная половая жизнь, способность воспроизводить потомство и свободный выбор в принятии решения о воспроизводстве. Социально-психологическая диагностика как способ исследования феномена репродуктивного здоровья, в отличие от традиционных медицинских методов, позволяет эксплицировать и идентифицировать социально-психологические риски, что позволит сформировать систему здоровьесберегающих технологий, опирающуюся на приоритетную ценность сохранения репродуктивного потенциала. Конструирование фармакоэкономической модели выбора способов контрацепции инициирует эффективность затрат населения по планированию беременности и направлена на повышение уровня качества жизни. Рефлексивно-образовательная модель направлена на формирование культуры планирования беременности у российской молодежи.

Ключевые слова: риски репродуктивного здоровья, социально-психологическая диагностика, фармакоэкономическая модель выбора способов контрацепции.

The article describes the pharmacoeconomic model of choosing methods of contraception, developed taking into account the socio-psychological risks accompanying a woman of reproductive age. Reproductive health refers to the integral of sexual health, safe methods of family planning, and safe motherhood. Reproductive health is inherently safe sex life, the ability to reproduce offspring and free choice in making a decision about reproduction. Socio-psychological diagnosis as a way to study the phenomenon of reproductive health, unlike traditional medical methods, allows exploring and identifying socio-psychological risks, which will allow to form a system of health-saving technologies, based on the priority value of preserving reproductive potential. The construction of the pharmacoeconomic model of choice of contraceptive methods initiates the cost-effectiveness of population planning for pregnancy and aims to improve the quality of life. The reflexive educational model is aimed at forming a culture of pregnancy planning among Russian youth.

Key words: reproductive health risks, socio-psychological diagnosis, pharmacoeconomic model selection methods of contraception.

Разработан и выполняется исследовательский проект «Культура материнства: управление медико-психологическими и экономическими рисками репродуктивного здоровья женщины» (2014–2016 гг.)¹. Конкретная задача проекта состоит в апробации междисциплинарной методологии знаний, в конгруэнтном включении методов социально-психологического и фармакоэкономического исследований в предметную область медицинского знания с целью теоретическо-эмпирического изучения рисков, сопровождающих сохранение или потерю репродуктивной функции женщин, а также в разработке релевантной им комплексной модели управления. Под репродуктивным здоровьем нами понимается интеграл сексуального здоровья, безопасных методов планирования семьи, а также безопасного материнства. Репродуктивное здоровье – это сексуальное репродуктивное здоровье, которое соответствует физическому и психическому здоровью, которое отражается на всех функциях – репродуктивных и прочих. Репродуктивному здоровью имманентна безопасная половая жизнь, способность воспроизводить потомство и свободный выбор в принятии решения о воспроизводстве.

В этом отражается право женщины и мужчины на планирование семьи тем методом, который они сами могут выбрать, а также методы регулирования рождаемости.

Социально-психологическая диагностика как способ исследования феномена репродуктивного здоровья, в отличие от традиционных медицинских методов, позволяет эксплицировать и идентифицировать социально-психологические риски, что позволит сформировать систему здоровьесберегающих технологий, опирающуюся на приоритетную ценность сохранения репродуктивного потенциала. Конструирование фармакоэкономической модели выбора способов контрацепции инициирует эффективность затрат населения по планированию беременности и направлена на повышение уровня качества жизни. Рефлексивно-образовательная модель направлена на формирование культуры планирования беременности у российской молодежи [1, 2, 3, 4, 5].

Решение конкретной научной задачи предполагает последовательное выполнение следующих частных задач: идентификация и оценка социально-психологических рисков, сопровождающих женщину репродуктивного

¹ Исследование выполняется в рамках гранта РФФИ №14-06-00151 а/Ц «Культура материнства: управление медико-психологическими и экономическими рисками репродуктивного здоровья женщины» (2014–2016 гг.)

возраста; составление анкеты социально-психологического опроса, целью которой является рефлексия комплексного социально-психологического портрета испытуемых; проведение социально-психологической диагностики качества жизни испытуемых, их качества жизни и психоэмоционального статуса (тревожности, локуса контроля, депрессии, рефлексивности, ценностно-смысловых предпочтений); экспликация психосоциальных факторов, обеспечивающих безопасность репродуктивного здоровья и поведения; разработка психокоррекционной методики по стимулированию к выбору рефлексивного, наиболее безопасного пути сохранения репродуктивного здоровья женщины [6]. Междисциплинарные исследования проблемы оценки рисков, сохранения и укрепления репродуктивного здоровья женщины, интеграция гуманитарного, психологического и медицинского знаний позволяют построить эффективную модель принятия решений, минимизирующую медико-психологические риски на пути сохранения репродуктивного потенциала женщины, позволяющую понять ее желания, мотивы, ожидания в отношении нежелательной беременности, подвести ее к принятию оптимального решения в случаях предупреждения беременности и распознавания опасностей потери детородной функции, пропагандировать культуру репродуктивного здоровья и полноценного материнства, дать адекватные практические рекомендации медикам и разработать эффективные социально-психологические техники работы с женщинами репродуктивного возраста.

Выборку исследования составили женщины репродуктивного возраста, находящиеся на лечении в гинекологическом отделении Областной клинической больницы г. Твери. Исследование проводилось на группе женщин репродуктивного возраста (до 600 человек) на базе Областной клинической больниц и клиник Тверского региона (роддома и перинатальные центры). Сформировано три группы испытуемых: 1-я группа применяла оральные контрацептивы, 2-я – ВМС (внутриматочную спираль), 3-я – аборт как средство контрацепции.

Исследование отношения к потенциальному/наличному материнству и определяющему его репродуктивному здоровью с помощью интервьюирования, на материале которого методом контент-анализа созданы анкеты акушерско-гинекологического анамнеза и социально-психологического опроса, целью которых является исследование различных аспектов образа жизни и предпочитаемых поведенческих практик испытуемых. Социально-психологический опрос и анкета по изучению экономической эффективности контрацепции ориентированы на такие предикторы, как возраст, социальная группа, образование, профессиональные вредности, наследственность, перенесенные заболевания, вредные привычки, особенности менструального цикла, начало половой жизни, возраст вступления в брак, количество браков, беременность (количество, исход, осложнения), аборты (количество, осложнения), гинекологические заболевания и их лечение, используемый вид контрацепции (контрацепция не используется, прерванный половой акт, календарный метод, презервативы, комбинированные оральные препараты, внутриматочная спираль, внутриматочная система МИРЕНА, другие методы), длительность применения определенного вида контрацепции, наличие беременностей

за период времени применения контрацепции, бесплодие, инфекционные заболевания, побочные эффекты применения гормональной контрацепции.

Изучение психологических реалий, влияющих на принятие решений при помощи комплекса психодиагностических методик [7, 8, 9, 10]: методика диагностики рефлексивности А.В. Карпова, методика диагностики уровня субъективного контроля Дж. Роттера, методика диагностики уровня тревожности Ч.Д. Спилбергера и Ю.А. Ханина, методика диагностики личностных факторов принятия решений ЛФР-25 Т.В. Корниловой, опросник показателей и форм агрессии А. Басса и А. Дарки (шкала «Чувство вины»), опросник депрессии А. Бека. Использование математико-статистических методов обработки полученных данных с помощью компьютерных программ SPSS 16.0 и Statistica v.5.5A.

Разработка модели эффективности мер предупреждения нежелательной беременности. Модель описывает каждый вид мер предупреждения, ее составляющие (определяющие) факторы и экспертным путем определяет их весовые значения. По весовым коэффициентам оцениваются приоритеты факторов по уровню их влияния на итоговый результат. Согласно структуре модели получается оценка эффективности по каждому варианту. Рассматриваются следующие параметры: затраты на контрацептивы и аборт; после прекращения контрацепции рассчитываются время, потребовавшееся для наступления желаемой беременности, стоимость обследования по поводу беременности, стоимость терапии, которая потребовалась для лечения бесплодия, ЭКО (какое количество попыток потребовалось, стоимость, особенности протекания беременности, ее осложнения и стоимость лечения).

Полученные результаты исследования за 2015–2016 гг.: осуществлена концептуальная идентификация и экспликация социокультурных, психологических, медицинских и экономических рисков репродуктивного здоровья женщин. Проведено психодиагностическое исследование женщин репродуктивного возраста Тверского региона, в результате которого выявлены показатели тревожности, депрессии, невротизации, стрессоустойчивости: респонденты оценили собственное общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование и психологическое здоровье на среднем уровне; средний уровень оценок имеют также такие показатели качества жизни, как физическое, ролевое и эмоциональное функционирование; испытуемые достаточно высоко оценивают собственное переживание боли. Около трети респондентов имеют высокий уровень личностной и ситуативной тревожности, что служит причиной состояний, характеризующихся напряжением, беспокойством, озабоченностью, нервозностью. Эти же испытуемые имеют и повышенный уровень чувства вины и низкий уровень рефлексивности. Большинство испытуемых оценивает свое состояние здоровья на достаточно низком уровне. Проведен социологический опрос женщин репродуктивного возраста, эксплицированы медицинские и экономические риски в сфере контрацепции. Выявлены предпочитаемые способы контрацепции (по степени распространенности): презервативы, спермициды, календарный метод; комбинированные оральные контрацептивы; внутриматочные спирали.

Обработка анкет позволяет констатировать общий факт, что большинство женщин репродуктивного возраста задаётся вопросом о необходимости контрацепции уже после факта прерывания нежелательной беременности. У респондентов отмечается наличие соматических заболеваний – мигрень, эндокринных – сахарный диабет, онкологических – рак молочной железы или эндометрия. Негативные факторы присущи всем видам контрацепции, но значимость их или их последствий различна.

В итоге разработана и апробирована программа социально-психологического тренинга формирования рефлексивности и ответственности в области здоровья для женщин репродуктивного возраста, состоящая из шести тематических занятий (искусство общения; жизненные ценности; мужчина и женщина (основы гендерной психологии); образ жизни и репродуктивное здоровье; развитие характера и асертивности (уверенности в себе); мое будущее: стратегии успеха). Разработана комплексная медицинская и психокоррекционная методика по стимулированию к выбору наиболее безопасного пути сохранения репродуктивного здоровья женщины. Собраны данные для разработки модели эффективности мер предупреждения нежелательной беременности. На основании результатов проведенного комплексного социально-психологического исследования создана база данных в психодиагностической лаборатории качества жизни и личностного потенциала Тверского государственного медицинского университета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисова Е.В., Богомолова Ю.А. Социально-экономический подход к моделированию эффективности мер предупреждения беременности // Сб. мат-лов междунар. междисциплин. науч. конф. «Синергетика в естественных науках. 9. Курдюмовские чтения». Тверь, 2013. С. 247-251.
Borisova E.V., Bogomolova Yu.A. Sotsialno-ekonomicheskij podkhod k modelirovaniyu effektivnosti mer preduprezhdeniya beremennosti // Sb. mat-lov mezhdunar. mezhdistsiplin. nauch. konf. «Sinergitika v estestvennykh naukakh. 9. Kurdyumovskiyechteniya». Tver. 2013. S. 247-251.
2. Борисова Е.В., Калабин А.Л. Учет влияния разнородных факторов в индексном анализе. Вопросы статистики. 2003. № 11. С. 75-78.
Borisova E.V., Kalabin A.L. Uchet vliyaniya raznorodnykh faktorov v indeksnom analize. Voprosy statistiki. 2003. № 11. S. 75-78.
3. Евстифеева Е.А., Рассадин С.В., Филиппченкова С.И., Стольникова И.И., Борисова Е.В. Культура материнства: управление медико-психологическими и экономическими рисками: Монография. Тверь: «СФК-офис», 2016. 160 с.
Evstifeyeva E.A., Rassadin S.V., Filipchenkova S.I., Stolnikova I.I., Borisova E.V. Kultura materinstva: upravleniye mediko-psikhologicheskimi i ekonomicheskimi riskami: Monografiya. Tver: «SFK-ofis». 2016. 160 s.
4. Евстифеева Е.А., Стольникова И.И., Борисова Е.В., Ботвинаева Ю.А., Филиппченкова С.И. Риски репродуктивного здоровья женщины: проектный подход и здоровьесберегающие технологии. Медицинский альманах. Н. Новгород: «Ремедиум», 2013. № 6 (30). С. 30-32.
Evstifeyeva E.A., Stolnikova I.I., Borisova E.V., Botvineva Yu.A., Filipchenkova S.I. Riski reproduktivnogo zdorovia zhenshchiny: proyektnyy podkhod i zdorovyeberegayushchiye tekhnologii. Meditsinskiy almanakh. N. Novgorod: «Remedium», 2013. № 6 (30). S. 30-32.
5. Евстифеева Е.А., Тягунов А.А., Филиппченкова С.И. Психологические экспликации рефлексивности в практике профессионального образования. Новое в психолого-педагогических исследованиях. М.: МПСИ, 2012. № 2 (26). С. 32-38.
Evstifeyeva E.A., Tyagunov A.A., Filipchenkova S.I. Psikhologicheskiye eksplikatsii refleksivnosti v praktike professionalnogo obrazovaniya. Novoye v psikhologo-pedagogicheskikh issledovaniyakh. M.: MPSI, 2012. № 2 (26). S. 32-38.
6. Силуянова И.В., Яковлев В.В. Этико-правовая экспертиза искусственного прерывания беременности в России // Философские проблемы биологии и медицины: традиции и новации. Вып. 3. М.: Принтбери, 2009. С. 103-106.
Silyunova I.V., Yakovlev V.V. Etiko-pravovaya ekspertiza iskusstvennogo preryvaniya beremennosti v Rossii // Filosofskiyeproblemy biologii i meditsiny: traditsii i novatsii. Vyp. 3. M.: Printberi», 2009. S. 103-106.
7. Корнилова Т.П. Психология риска и принятия решений. М.: Аспект Пресс, 2003.
Kornilova T.P. Psikhologiya riska i prinyatiya resheniy. M.: Aspekt: Press, 2003.
8. Леонтьев Д.А., Аверина А.Ж. Рефлексивность как составляющая личностного потенциала // Личностный потенциал: структура и диагностика / Под ред. Д.А. Леонтьева. М.: Смысл, 2011. С. 360-381.
Leontyev D.A., Averina A.Zh. Refleksivnost kak sostavlyayushchaya lichnostnogo potentsiala // Lichnostnyy potentsial: struktura i diagnostika / Pod red. D.A. Leontyeva. M.: Smysl. 2011. S. 360-381.
9. Малкина-Пых И.Г. Психосоматика. Справочник практического психолога. М. 2005. С. 34-36.
Malkina-Pykh I.G. Psikhosomatika. Spravochnik prakticheskogo psikhologa. M. 2005. S. 34-36.
10. Практическая психодиагностика: методика и тесты / под ред. Д.Я. Райгородского. Самара. 2009. С. 59-63.
Prakticheskaya psikhodiagnostika: metodiki i testy / pod red. D.Ya. Raygorodskogo. Samara. 2009. S. 59-63.

ВЗАИМОЗАВИСИМЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ РИСКИ ВЛИЯНИЯ ЭКОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА СОМАТИЧЕСКОЕ И РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА

Н.В. Лазарева^{1,2}, О.И. Линева²,

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный экономический университет»,

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»

Лазарева Наталья Владимировна – e-mail: natalya-lazareva@mail.ru

Дата поступления
10.08.2017

В статье подробно освещены патогенетически обусловленные механизмы неблагоприятного влияния экологических факторов на соматическое и репродуктивное здоровья населения. Подробно отражено влияние неблагоприятных факторов городской среды на здоровье населения и качество жизни. Приведены статистические данные по составу вредных токсических веществ в атмосферном воздухе и в воде в различных населенных пунктах. Выделен основной перечень факторов окружающей среды, влияющих на развитие болезней, как патогенетический пусковой механизм. Определена прямая корреляционная зависимость динамики популяционного здоровья населения от действия экотехногенных факторов окружающей среды.

Ключевые слова: экотехногенные факторы окружающей среды, репродуктивная функция, заболеваемость, предупреждение и профилактика.

The article discussed in detail due to the pathogenetic mechanisms of the adverse effects of environmental factors on somatic and reproductive health of the population. Highlighting the influence of adverse factors of the urban environment on the population's health and quality of life. The statistical data on the composition of harmful toxic substances in the atmospheric air and water in different localities. Selected core list of environmental factors influencing the development of diseases as a pathogenetic trigger. Determined a direct correlation of dynamics and population health Ecotechnology from the action of environmental factors.

Key words: ecotechnogenic factors of the environment, reproductive function, morbidity, prevention and prevention.

Проблема мониторинга вредного воздействия факторов окружающей среды на человеческий организм стоит в ряду наиболее актуальных социально-медицинских задач современности. Одним из путей ее решения является новое направление в медицине – экологическая репродуктология, изучающая влияние этих факторов на фертильный потенциал человека.

Здоровье человека, качество его жизни и социальное самочувствие являются в нашей стране национальными приоритетами. В последнее время реализуются государственные и общественные инициативы, направленные на укрепление и сохранение репродуктивного здоровья населения, которые позволили достичь таких важных результатов в области демографии, как снижение материнской и младенческой смертности, снижение показателя убыли населения [1].

Система оказания медицинской помощи направлена на профилактику нарушений репродуктивного здоровья, снижения инвалидизации и смертности детей, улучшение качества оказания помощи детям, беременным, людям среднего и старшего возраста.

Возрастающие темпы изменения среды обитания приводят к нарушению взаимосвязи между ею и человеком, снижению адаптационных возможностей организма. Среда обитания может содержать такие вещества, с которыми организм в ходе эволюции не сталкивался, и потому не имеет соответствующих анализаторных систем, сигнализирующих об их наличии.

Глубокие изменения биосферы происходят стремительнее, чем темпы эволюции живых организмов. Поэтому в отлаженном тысячелетиями механизме взаимодействия среды и организма, связанном с характером и уровнем защитных функций последнего, может возникнуть дисбаланс [2].

В интересах обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения в нашей стране принимаются широкие законодательные и практические меры по дальнейшему развитию санитарно-эпидемиологического мониторинга и управления качеством окружающей среды [3].

Использование эпидемиологических методов позволяет выявить последствия загрязнения окружающей среды на население, определить количественную величину изучаемых влияний, установить причинно-следственные связи между загрязнителями биосферы и состоянием здоровья человека.

Цель работы: оценить состояние здоровья населения на примере Самарской области.

При анализе причинно-следственных связей между показателями здоровья и состоянием окружающей среды исследователи, прежде всего, уделяют внимание зависимостям показателей состояния здоровья от состояния отдельных компонентов окружающей среды: воздуха, воды, почвы, продуктов питания и др.

Материал и методы

Для оценки влияния антропогенной нагрузки на состояние здоровья населения используют демографические показатели, показатели заболеваемости и показатели физического развития, социально-экономические показатели, показатели качества атмосферного воздуха и питьевой воды. Таким образом, эта система социально-гигиенического мониторинга более полно отвечает поставленным задачам и позволяет оценивать как состояние здоровья населения, так и качество атмосферного воздуха и питьевой воды.

Результаты и их обсуждение

Попробуем проанализировать влияние загрязнения окружающей среды на здоровье населения Самарской области.

ТАБЛИЦА 1.

Перечень факторов окружающей среды, влияющих на развитие болезней

п/п	Патология	Факторы
1	Болезни системы кровообращения	1. Загрязнение атмосферного воздуха окислами серы, окисью углерода, окислами азота, фенолом, бензолом, аммиаком, сернистыми соединениями, сероводородом, этиленом, пропиленом, бутиленом, жирными кислотами, ртутью и др. 2. Шум 3. Жилищные условия 4. Электромагнитные поля 5. Состав питьевой воды: нитраты, хлориды, нитриты, жесткость воды 6. Биогеохимические особенности местности: недостаток или избыток кальция, магния, ванадия, кадмия, цинка, лития, хрома, марганца, кобальта, бария, меди, стронция, железа во внешней среде 7. Загрязнение окружающей среды пестицидами и ядохимикатами 8. Природно-климатические условия: быстрота смены погоды, влажность, барометрическое давление, уровень инсоляции, сила и направление ветра
2	Болезни кожи и подкожной клетчатки	1. Уровень инсоляции 2. Недостаток или избыток микроэлементов во внешней среде
3	Болезни нервной системы и органов чувств. Психические расстройства	1. Природно-климатические условия: быстрота смены погоды, влажность, барометрическое давление, температурный фактор 2. Биогеохимические особенности: высокая минерализация почвы и воды 3. Жилищные условия 4. Загрязнение атмосферного воздуха окислами серы, окисью углерода, окислами азота, хромом, сероводородом, двуокисью кремния, формальдегидом, ртутью и др. 5. Шум 6. Электромагнитные поля 7. Хлорорганические, фосфорорганические и др. пестициды
4	Болезни органов дыхания	1. Природно-климатические условия: быстрота смены погоды, влажность 2. Жилищные условия 3. Загрязнение атмосферного воздуха: пылью, окислами серы, окислами азота, окисью углерода, сернистым ангидридом, фенолом, аммиаком, углеродородом, двуокисью кремния, хлором, акролеином, фотооксидантами, ртутью и др. 4. Хлорорганические, фосфорорганические и др. пестициды
5	Болезни органов пищеварения	1. Загрязнение окружающей среды пестицидами и ядохимикатами 2. Недостаток или избыток микроэлементов во внешней среде 3. Жилищные условия 4. Загрязнение атмосферного воздуха сероуглеродом, сероводородом, пылью, окислами азота, хлором, фенолом, двуокисью кремния, фтором и др. 5. Шум 6. Состав питьевой воды, жесткость воды
6	Болезни крови и кроветворных органов	1. Биогеохимические особенности: недостаток или избыток хрома, кобальта, редкоземельных металлов во внешней среде 2. Загрязнение атмосферного воздуха окислами серы, окисью углерода, окислами азота, углеводородом, азотистоводородной кислотой, этиленом, пропиленом, амиленом, сероводородом и др. 3. Электромагнитные поля 4. Нитриты и нитраты в питьевой воде 5. Загрязнение окружающей среды пестицидами и ядохимикатами
7	Врожденные аномалии	1. Загрязнение атмосферного воздуха 2. Загрязнение окружающей среды пестицидами 3. Шум 4. Электромагнитные поля
8	Болезни эндокринной системы, расстройства питания, нарушения обмена веществ	1. Уровень инсоляции 2. Избыток или недостаток свинца, йода, бора, кальция, ванадия, брома, хрома, марганца, кобальта, цинка, лития, меди, бария, стронция, железа, урочрома, молибдена во внешней среде 3. Загрязнение атмосферного воздуха 4. Шум 5. Электромагнитные поля 6. Жесткость питьевой воды
9	Болезни мочеполовых органов	1. Недостаток или избыток цинка, свинца, йода, кальция, марганца, кобальта, меди, железа во внешней среде 2. Загрязнение атмосферного воздуха сероуглеродом, двуокисью углерода, углеводородом, сероводородом, этиленом, окисью серы, бутиленом, амиленом, окисью углерода 3. Жесткость питьевой воды
	Патология беременности	1. Загрязнение атмосферного воздуха 2. Электромагнитные поля 3. Загрязнение окружающей среды пестицидами и ядохимикатами 4. Недостаток или избыток микроэлементов во внешней среде
10	Новообразования рта, носоглотки, верхних дыхательных путей, трахеи, бронхов, лёгких и др. органов дыхания	1. Загрязнение атмосферного воздуха 2. Влажность, уровень инсоляции, температурный фактор, количество дней с суховеями и пыльными бурями, барометрическое давление
11	Новообразования пищевода, желудка и других органов пищеварения	1. Загрязнение окружающей среды пестицидами и ядохимикатами 2. Загрязнение атмосферного воздуха канцерогенными веществами, акролеином и другими фотооксидантами (окислами азота, озоном, ПАВ, формальдегидом, свободными радикалами, органическими перекисями, мелкодисперсными аэрозолями) 3. Биогеохимические особенности местности: недостаток или избыток магния, марганца, кобальта, цинка, редкоземельных металлов, меди, высокая минерализация почвы 4. Состав питьевой воды: хлориды, сульфаты; жесткость воды
12	Новообразования мочеполовых органов	1. Загрязнение атмосферного воздуха сероуглеродом, двуокисью углерода, углеводородом, сероводородом, этиленом, бутиленом, амиленом, окислами серы, окисью углерода 2. Загрязнение окружающей среды пестицидами 3. Недостаток или избыток магния, марганца, цинка, кобальта, молибдена, меди во внешней среде 4. Хлориды в питьевой воде

Загрязнение атмосферного воздуха считают одной из основных причин заболеваний системы кровообращения, врождённых аномалий и патологий беременности, новообразований рта, носоглотки, верхних дыхательных путей, трахеи, бронхов, лёгких и других органов дыхания, новообразований мочеполовой системы.

В числе основных причин заболеваний на первом месте стоит именно загрязнение воздуха. В числе причин других заболеваний загрязнение воздуха стоит на 2-ом, 3-ем и 4-ом местах.

Атмосферный воздух. В 2013 г. Управлением Роспотребнадзора по Самарской области исследовано 28 668 проб (2012 г. – 21 976 проб), из них 96,44% – в городах [4].

По данным статистических форм в отчетном году доля проб, не отвечающих гигиеническим нормативам, составила 0,46, что ниже показателей 2012 года в Самарской области (0,69%) и в целом по России (1,33%). В динамике за пять лет наблюдается снижение загрязнения атмосферного воздуха по всем исследуемым веществам с 1,4% отобранных проб в 2009 году до 0,46% в 2013 году [5].

Основными источниками загрязнения атмосферы городского округа Самара являются предприятия строительной, топливно-энергетической, нефтеперерабатывающей, металлургической, авиационно-космической отраслей промышленности, а также автомобильный и железнодорожный транспорт. Предприятия расположены на всей территории города, однако наибольшая их часть сосредоточена в районе так называемой Безымянской промзоны.

В отчетном году первое ранговое место среди загрязнителей занял гидроксibenзол (6,79%). Из 33 зарегистрированных в Самарской области случаев превышений предельно допустимой концентрации 27 наблюдалось в г. Новокуйбышевске из-за аварийной ситуации, связанной с нерегламентированным выбросом вредных примесей в атмосферный воздух предприятий г. Новокуйбышевска [6].

Выбросы загрязняющих веществ в воздушный бассейн от стационарных источников на территории области в 2013 году составили 261 тыс. тонн (94,7% к 2012 году). Одним из мероприятий, направленных на обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия населения путем ограничения вредного воздействия промышленных предприятий на качество атмосферного воздуха, является установление зон ограничения застройки в градостроительной документации городов.

Выбросы в атмосферу загрязняющих веществ от стационарных источников в 2013 году увеличились на территории городских округов Похвистнево (145,1%), Тольятти (112,1%), Отрадный (109,0%), Новокуйбышевск (107,7%), Кинель (102,6%), Чапаевск (101,4%), Сызрань (100,5%); муниципальных районов – Похвистневский (124,9%), Челно-Вершинский (123,1%), Большечерниговский (112,5%), Волжский (110,7%), Сергиевский (110,5%) и Хворостянский (107,2%) [7].

По данным Приволжского управления по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды, за 2013 год наблюдалось повышенное загрязнение атмосферы в ряде населенных пунктов со стационарными постами наблюдения, в том числе превышение среднегодовых предельно допустимых концентраций:

- в г.о. Самара – по формальдегиду, аммиаку, бенз(а)пирену;

- в г.о. Тольятти – по бенз(а)пирену, формальдегиду; по диоксиду азота – на уровне предельно допустимой концентрации (ПДК);

- в г.о. Сызрань – по формальдегиду, диоксиду азота, бенз(а)пирену.

Городские округа Самара, Тольятти, Сызрань, Новокуйбышевск относятся к населенным пунктам России с высоким уровнем загрязнения воздушной среды. Наибольший уровень загрязнения атмосферы в 2013 году наблюдался в г.о. Самара. Приоритетными примесями, определяющими высокую степень загрязнения воздушной среды городских округов, остаются формальдегид, бенз(а)пирен, оксиды азота – основным источником выбросов этих веществ является автотранспорт. Выбросы от автотранспорта выросли как физически (на 103,9%), так и по доле в структуре выбросов (с 55,9 до 58,1%) от стационарных и передвижных источников загрязнения атмосферы [8].

В категории стационарных источников выбросов основными объектами загрязнения атмосферного воздуха в области являются около 1200 предприятий – в первую очередь энергетики, трубопроводного транспорта, химии и нефтехимии, нефтедобычи и нефтепереработки, производства минеральных удобрений, строительных материалов, машиностроения. Оказывающие основное негативное воздействие на состояние воздушного бассейна предприятия (за исключением рассредоточенной по территории области нефтедобыче и магистральных нефте- и газопроводов) расположены главным образом в промышленных центрах – г.о. Самара, Тольятти, Сызрань, Новокуйбышевск, Отрадный, Чапаевск. В этих же округах сосредоточена основная доля автотранспорта, что наряду с наиболее экологически «грязными» отраслями хозяйственного комплекса обуславливает повышенные уровни загрязнения воздушного бассейна на их территории.

С водным фактором связаны заболевания инфекционной и неинфекционной этиологии: экологически обусловленные природного происхождения и антропогенно обусловленные; экологически зависимая патология [9].

Поверхностные источники питьевого водоснабжения, обеспечивающие большинство городского населения в Самарской области, являются источниками третьего класса, их вода требует дополнительных эффективных методов очистки и обеззараживания. Воды поверхностных водоемов Самарской области, являющихся источниками хозяйственно-питьевого водоснабжения, не отвечают санитарным требованиям по содержанию взвешенных веществ, жесткости, железа, химическому потреблению кислорода, перманганатной окисляемости, цветности [10].

Подземные воды некоторых территорий Самарской области имеют природное повышенное содержание железа, жесткости, общей минерализации.

Наиболее неудовлетворительные результаты санитарно-химических исследований воды питьевых источников зарегистрированы в местах подземных водозаборов в городах Самара, Чапаевск, Новокуйбышевск, Сызрань и в ряде других районов [11].

По статистическим данным в целом несоответствие качества воды источников централизованного водоснабже-

ния гигиеническим нормативам по санитарно-химическим показателям уменьшилось, так, в 2011 г. не соответствовало нормам 38,6% отобранных проб, в 2012 г. – 38,4% отобранных проб, в 2013 г. – 33,8%.

Причинами неудовлетворительного качества питьевой воды были: загрязнение воды в местах водозабора в связи с ненадлежащим состоянием зон санитарной охраны источников, отсутствие на некоторых водопроводах должного набора очистных сооружений и обеззараживающих установок, высокая изношенность водопроводов и разводящих сетей, приводящая к вторичному загрязнению воды, недостаток специализированных технических служб для обслуживания систем водоснабжения, отсутствие плановых капитальных ремонтов, нестабильная подача воды [12].

В целом по Самарской области качество питьевой воды по микробиологическим показателям в 2013 г. в сравнении с предыдущими годами улучшилось, доля несоответствующих гигиеническим нормативам проб, отобранных из разводящей сети, снизилась: 10,1% в 2011 г., 8,1% в 2012 г., 6,7% в 2013 г. Этот показатель эпидемиологической безопасности воды лучший за последние 10 лет, но он остается выше, чем в среднем по России (среднероссийский показатель в 2012 г. – 4,5%).

Указанным тенденциям показателей качества водопроводной воды в последние годы способствовали проводимые в области мероприятия по строительству и реконструкции объектов водоснабжения в рамках целевых программ по улучшению водоснабжения.

Состояние водных объектов как среды обитания водных биологических ресурсов (ВБР) является важнейшим показателем, определяющим экологическую ситуацию в регионе. Несмотря на высокую обеспеченность области водными ре-

сурсами, почти все они испытывают высокую техногенную нагрузку (сбросы сточных вод всеми видами промышленного производства, сельского хозяйства, коммунального хозяйства городов и посёлков), вследствие чего оказывается негативное влияние на водные биологические ресурсы [13].

На уровень заболеваемости влияет множество социально-экономических, гигиенических и экологических факторов. Они, в свою очередь, зависят от совокупности природных условий и социально-экономического статуса той или иной территории.

Из множества действующих факторов очень нелегко количественно выделить влияние техногенного загрязнения. По данным экспертов ВОЗ, здоровье населения, или популяционное здоровье, в среднем на 50–52% зависит от экономической обеспеченности и образа жизни людей; на 20–22% – от наследственных факторов; на 7–12% – от уровня медицинского обслуживания и на 18–20% – от состояния окружающей среды. Существуют и другие оценки, в которых влиянию качества среды отводится уже 40–50% причин заболеваний [14].

С водным фактором связаны заболевания инфекционной и неинфекционной этиологии: экологически обусловленные природного происхождения и антропогенно обусловленные; экологически зависимая патология [15]. А в Самарской области доброкачественной питьевой водой в 2013 г. было обеспечено всего лишь 65,8% населения.

Как видим из таблицы 2, химические вещества оказывают влияние на репродуктивные функции и являются причиной раковых заболеваний, приводят к нарушениям нервной и иммунной систем и другим не менее опасным эффектам.

ТАБЛИЦА 2.

Загрязняющие вещества и нарушения репродуктивного здоровья (Priority Health Conditions, 1993; T. Aldrich, J. Griffith, 1993)

Вещество	Нарушения
Ионизирующая радиация	Бесплодие, микроцефалия, хромосомные нарушения, рак у детей
Ртуть	Нарушения менструального цикла, спонтанные аборт, слепота, глухота, задержка умственного развития
Свинец	Бесплодие, спонтанные аборт, врожденные пороки развития, малый вес при рождении, нарушения спермы
Кадмий	Малый вес новорождённых
Марганец	Бесплодие
Мышьяк	Спонтанные аборт, уменьшение веса тела новорождённых, врождённые пороки развития
Полиароматические углеводороды (ПАУ)	Уменьшение фертильности
Дибромхлорпропан	Бесплодие, изменения спермы
ИХБ	Спонтанные аборт, малый вес новорождённого, врожденные пороки развития, бесплодие
1,2-дибром-3-хлор-пропан	Нарушения спермы, стерильность
Хлорсодержащие вещества (хлороформ и др.)	Врождённые пороки развития (глаза, уши, рот), нарушения деятельности центральной нервной системы, перинатальная смертность
Альдрин	Спонтанные аборт, преждевременные роды
Дихлорэтилен	Врождённые пороки развития (сердце)
Дильдрин	Спонтанные аборт, преждевременные роды
Гексахлорциклогексан	Гормональные нарушения, спонтанные аборт, преждевременные роды
Бензол	Спонтанные аборт, малый вес новорождённых, нарушения менструального цикла, атрофия яичников
Сероуглерод	Нарушения менструального цикла, нарушения сперматогенеза
Органические растворители	Врождённые пороки развития, рак у детей
Анестетики	Бесплодие, спонтанные аборт, низкий вес при рождении, опухоли у эмбриона

В 2012 г., по сравнению с 2010–2011 гг., отмечалось увеличение средних концентраций: в хлебе и хлебных продуктах – свинца, ртути, ДДТ; в овощах и бахчевых – ртути и мышьяка; в мясе и мясных изделиях – свинца, ртути, ДДТ; в молоке и молочных продуктах – мышьяка; в рыбе и рыбных продуктах – ртути; в сахаре и кондитерских изделиях – ртути; в масле растительном и других жирах – свинца, ДДТ [16].

Мышьяк, свинец и кадмий обладают кумулятивными свойствами, приоритетными загрязнителями пищевых продуктов. Пропорционально увеличению суммарного вклада указанных контаминантов в экспозицию возрастают их коэффициент опасности и риск воздействия на органы и системы организма человека.

Хроническое действие малых доз соединений мышьяка способствует возникновению рака легких и кожи, так как мышьяк сильно повышает чувствительность слизистых к другим канцерогенам, а кожных покровов – к ультрафиолетовым лучам.

Оценка канцерогенных рисков при оральной экспозиции мышьяка указывает на средний уровень риска, вероятность развития злокачественных новообразований за всю предстоящую жизнь популяции всего населения [17].

Химические вещества, пыль и минеральные волокна, вызывающие заболевания раком, действуют, как правило, избирательно, поражая те или иные органы. Большинство раковых заболеваний при действии химических веществ, пыли и минеральных волокон связано, очевидно, с профессиональной деятельностью. Однако, как показали исследования риска, население, проживающее в зонах влияния опасных химических производств (например, в г. Чапаевске), также подвержено воздействию. В этих зонах выявлены повышенные уровни раковых заболеваний. Мышьяк и его соединения, а также диоксины оказывают воздействие на всё население в силу большой распространённости. Бытовые привычки и пищевые продукты естественно оказывают воздействие на всё население.

Одной из наиболее характерных особенностей социально-гигиенического мониторинга, осуществляемого органами Госсанэпиднадзора, является органическая связь между анализом зависимости населения от действия факторов среды обитания и разработкой эффективной стратегии управления здоровьем. На основе такого анализа выявляются приоритетные задачи управления, обосновываются подходы к нему и прогнозируется их эффективность, которая в дальнейшем оценивается теми же аналитическими методами.

В целях реализации Федерального закона «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» и принятия мер по устранению вредного воздействия на население факторов среды обитания человека необходимо обеспечить реализацию мероприятий, направленных на улучшение состояния здоровья населения, среды обитания человека, при котором отсутствует вредное воздействие факторов среды обитания на человека и обеспечиваются благоприятные условия его жизнедеятельности.

Самарская область относится к регионам с высоким уровнем антропогенной нагрузки на природную среду. Современная экологическая ситуация сложилась исторически и обусловлена большой плотностью населения

(примерно в 2 раза выше, чем в среднем по ПФО), высоким уровнем урбанизации, отраслевой специализацией и географической концентрацией хозяйства, значительной нарушенностью основных природных ландшафтов и практически полным отсутствием территорий, не затронутых хозяйственной деятельностью. Большое воздействие на степень загрязненности поверхностных вод в пределах области оказывает так называемое «транзитное» загрязнение – сформировавшийся уровень загрязнения водных ресурсов на территории регионов, расположенных выше по течению рек бассейна реки Волги.

Для территории области характерно длительное многофакторное, многокомпонентное антропогенное воздействие на окружающую среду; основными её загрязнителями являются транспорт (в первую очередь автомобильный), предприятия энергетики, нефтеперерабатывающей, нефтехимической, нефтедобывающей, химической, машиностроительной промышленности, жилищно-коммунальной и сельское хозяйство. В 2013 году (как и за ряд предыдущих лет) на территории области в целом наблюдались незначительные изменения основных показателей, характеризующих состояние окружающей природной среды, что в целом подтверждает наличие тенденции некоторой стабилизации в системе «природа – человек».

Самарская область расположена в зоне повышенного потенциала загрязнения атмосферы. Это обуславливает более высокий средний уровень загрязнения воздушного бассейна, чем в других регионах России.

Постоянное трех-, четырехкратное превышение предела опасности, обусловленное ПДК важнейших поллютантов, приводит к переходу от эпизодической экотологии к хронизации многих экогенных заболеваний и к проявлениям так называемых «эндоэкологических эпидемий», когда длительной экотологией охватывается значительное количество людей.

Увеличение распространения функциональных отклонений и хронических заболеваний характеризует общее состояние здоровья в современных социально-экономических условиях. Проблемы предупреждения преждевременной смертности, сохранения здоровья подрастающего поколения – трудового потенциала, и в настоящем времени трудоспособного населения особенно актуальны в период современных социально-экономических условий.

Неблагоприятные экологические факторы в сочетании с социальными факторами определяют негативные тенденции в состоянии здоровья населения. Особенно настораживает ухудшение репродуктивного здоровья женщин, что проявляется ростом заболеваемости среди беременных женщин, снижением числа нормальных родов и увеличением количества младенцев с гипоксией, задержкой роста и недостаточностью питания. Опасность влияния экологического неблагополучия особенно высока для здоровья и развития детей. Среди детей продолжает увеличиваться распространённость анемии, болезней мочеполовой системы, органов дыхания, пищеварения и кровообращения, врожденных пороков развития.

Самарская область является эндемической неблагополучной территорией. В воде, почве, продуктах питания местного производства отмечается недостаток (отсутствие) таких незаменимых биоэлементов, как йод, фтор и селен.

Природнообусловленные эндемические заболевания включают развитие кариеса, эндемического зоба, новообразований и других патологических синдромов и симптомов; также известно, что недостаточное потребление микронутриентов приводит в целом к нарушению обмена веществ и неблагоприятным изменениям функционального состояния организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Самарской области / Доклад о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Самарской области в 2013 году. Самара. 2014.
Ypravlenie Federalnoi sluzhbi po nadzoru v sfere zashiti prav potrebiteliei i blagopolychia cheloveka po Samarskoi oblasti / Doklad o sostoanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopolychia naselenia v Samarskoi oblasti v 2013. Samara. 2014.
2. Заболеваемость населения. Самарский статистический ежегодник. Здравоохранение. Самара. 2013.
Zabolevaemost' naselenia. Samarskii statisticheskii eqegodnic. Zdravoochraneni. Samara. 2013.
3. Областная целевая программа «Профилактика неинфекционных заболеваний и формирование здорового образа жизни у населения Самарской области на 2013-2015 годы». Самара. 2013.
Oblastnaya celevaya programma «Programma neinfecchiionnizabolevaniy i formirovaniye zdorovogo obraza zhizni u naselenia Samarskoi oblasti na 2013-2015 gg». Samara. 2013.
4. Пленум научного совета по экологии человека и гигиене окружающей среды РФ. Научно-методологические и законодательные основы совершенствования нормативно-правовой базы профилактического здравоохранения: проблемы и пути решения. Москва. 2012.
Plenym naychnovo soveta po ekologii cheloveka i gigiyene okrugaychei sredi RF. Naychno-metodicheskie i zakonodatelnie osnovi sovershenstvovaniya normativno-pravovoi bazi profilakticheskogo zdravoochraneniya problemi i pyti resheniya. Moskva. 2012.
5. Рахманин Ю.А., Новиков С.М., Авалиани С.Л. и др. Основы анализа риска здоровью человека от воздействия факторов окружающей среды. Ереван. 2012.
Raxmaninov Y.A., Novicov S.M., Avaliani C.L. Osnovi analiza riska zdorovoy cheloveka ot vozdeystviya factorov okrugaychei sredi. Erevan. 2012.
6. Министерство здравоохранения Самарской области. [Электронный ресурс] //URL// <http://minzdravsoc.samregion.ru/>
Ministerstvo zdravooxrabeniya Samarskoi oblasti //URL// http://minzdravsoc.samregion.ru/
7. Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения. [Электронный ресурс] //URL// <http://www.mednet.ru/ru/informatizacziya-zdravooxraneniya/>
Centralnyi NII organizacii i informatizacii zdravooxrabeniya //URL// http://www.mednet.ru/ru/informatizacziya-zdravooxraneniya/
8. Роспотребнадзор Самарской области. [Электронный ресурс] //URL//63.rosпотребнадзор.ru
Rospotrebnadzor Samarskoi oblasti //URL//63.rosпотребнадзор.ru
9. Самарстат. [Электронный ресурс] //URL// samarastat.gks.ru/Samarastat/
Samarastat //URL// samarastat.gks.ru/
10. Здоровая Россия. [Электронный ресурс] //URL// <http://www.takzdorovo.ru/>
Zdorovay Rossia //URL// http://www.takzdorovo.ru/
11. Здоровый образ жизни. Самарская область. [Электронный ресурс] //URL// <http://sam-zdorov.ru/>
Zdorovyi obraz zhizni. Samarskaya oblast'. //URL// http://sam-zdorov.ru/
12. Научно-исследовательский институт экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина. [Электронный ресурс] //URL// <http://sysin.ru/about/progress>
Nauchno-issledovatel'skii institute ekologii cheloveka i gigiyeni okrugayshei sredi im. A.N. Susina. //URL//http://sysin.ru/about/progress
13. Зеленый шлюз. Факторы окружающей среды и здоровье. [Электронный ресурс] //URL// <http://zshluz.com>
Zelenui shlyz. Faktori okrugayshei sredi i zdorov'e. //URL//http://zshluz.com
14. Касьяненко А.А. Современные методы оценки экологических рисков. М.: РУДН, 2008.
Kas'ainenko A.A. Sovremennie metody ocenki ekologicheskix riskov. M.: RYDN, 2008.
15. Государственные доклады о состоянии окружающей природной среды Самарской области в 2012-2013 годах. Вып. 23, 24. Самара. 2013, 2014.
Gosydarstvennie docladi o sostouini okrugayshei prirodnoi sredi Samarskoi oblasti v 2012- 2013g. Vip. 23. 24. Samara. 2013, 2014.
16. Лазарева Н.В., Линева О.И. Механизмы неблагоприятного влияния экологических факторов на репродуктивную функцию, пути коррекции. Здоровье и образование в XXI веке. 2017. Т. 19. № 9. С. 100-105.
Lazareva N.V., Lineva O.I. Mehanizmi neblagopriyatnogo vliyanya ekologicheskii factorov na reproductivnyy functiy, puti korekcii. Zdorov'e i obrazovaniye v XXI veke. 2017. T 19. № 9. P. 100-105.
17. Лазарева Н.В., Кузьмина Е. Э. Влияние качества питьевой воды и атмосферного воздуха на состояние здоровья. Региональное развитие: электронный научно-практический журнал. 2016. № 2 (14). URL: <https://regrazvitie.ru/>
Lazareva N.V., Kuz'mina E. A. Vliaynii kachestva pit'evoi void i atmosferno vozduha na sostoaynie zdorov'ay. Pegional'noe razvitie: Ektktronnui nauchno-prakticheskii gurnal. 2016. № 2 (14). URL:https://regrazvitie.ru/

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ У ЖЕНЩИН С ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИМИ И ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНЫМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В АНАМНЕЗЕ

Е.А. Сандакова¹, О.А. Осипович², А.П. Годовалов¹, Т.И. Карпунина¹,

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера»,

²Клиника «Мать и дитя», г. Пермь

Сандакова Елена Анатольевна – e-mail: selen11perm@yandex.ru

Дата поступления
21.08.2017

Проведена сравнительная оценка структуры и частоты встречаемости гинекологических и экстрагенитальных воспалительных заболеваний в анамнезе женщин с различной эффективностью применения вспомогательных репродуктивных технологий. Показано, что при этом ведущее место по частоте встречаемости занимают воспалительные заболевания генитального тракта, которые зачастую регистрируются в совокупности с другими факторами бесплодия. Для женщин с неудачными попытками ЭКО характерна более выраженная ассоциированность последних с комбинацией воспалительных процессов в репродуктивных и других органах.

Ключевые слова: ЭКО, бесплодие, воспалительный процесс.

A comparative evaluation of the structure and frequency of occurrence of gynecological and extragenital inflammatory diseases in the history of women with different efficacy of assisted reproductive technologies was carried out. It was shown that in this case the leading place in the frequency of occurrence is occupied by inflammatory diseases of the genital tract, which are often recorded together with other factors of infertility. For women with unsuccessful IVF attempts, a more pronounced association of the latter with a combination of inflammatory processes in the reproductive and other organs is characteristic.

Key words: IVF, infertility, inflammatory process.

Введение

В Российской Федерации на фоне неблагоприятных демографических сдвигов проблема бесплодия приобрела весьма острый характер и требует для своего решения привлечения масштабных медико-социальных ресурсов. При стабильной частоте традиционных вариантов бесплодия – эндокринного, трубно-перитонеального, маточного – в последнее десятилетие существенно возросла роль его сочетанных форм, мужского фактора, так называемого идиопатического бесплодия, при этом причинно-следственные связи в их развитии раскрыты не до конца и многие вопросы остаются дискуссионными [1, 2]. Поиск истинных причин бесплодного брака требует изучения причастности к снижению фертильности соматических заболеваний, хронических инфекций и дисбиозов генитального тракта [3–5]. Научно-практический интерес представляет вовлеченность в патогенез различных форм бесплодия иммунных нарушений. Как бы то ни было, современная клиническая репродуктология испытывает острую потребность в более эффективных маркерах, характеризующих состояние пациентов и обеспечивающих качественный прогноз результативности лечения женщин со сниженной фертильностью при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Достигнутые показатели эффективности программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) из года в год остаются стабильными, при этом частота наступления беременности варьирует от 30 до 35%, а имплантации – лишь 15–20% [6]. Примерно у 30% супружеских пар наблюдаются повторные неудачные попытки ЭКО [7, 8]. Общеизвестно, что ведущая роль среди причин, способствующих формированию бесплодия, принадлежит воспалительным заболеваниям органов малого таза [9], встречаемость которых увеличивается, достигая 60–65% среди амбулаторных и до 30% среди стационарных больных [2]. Показан рост

числа пациенток с хроническими вялотекущими формами воспалительных процессов придатков матки [2, 5]. Сосредоточенность специалистов на патологических процессах в генитальном тракте нередко приводит к недооценке общего состояния здоровья пациенток, хотя предрасположенность к экстрагенитальным инфекционно-воспалительным заболеваниям при использовании ВРТ требует особого внимания как дополнительный фактор, не способствующий их эффективности.

Цель исследования: сравнительная оценка структуры и частоты встречаемости гинекологических и экстрагенитальных воспалительных заболеваний в анамнезе женщин с различной эффективностью применения программ ВРТ.

Материал и методы

В ходе выполнения работы был проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт 55 женщин, которые по результативности лечения были разделены на две группы: 1-ю группу составили 22 пациентки с наступившей беременностью, а 2-ю – 33 пациентки с неудачной попыткой ЭКО. Анализируя истории болезни и анамнез жизни, обращали внимание на следующие показатели: возраст, продолжительность бесплодия, перенесенные гинекологические заболевания, в том числе инфекционно-воспалительные и требующие хирургического вмешательства, беременности и репродуктивные потери, а также перенесенные воспалительные заболевания дыхательной, пищеварительной и мочевыделительной систем. При проведении статистического анализа данных использовали χ^2 критерий. Для оценки влияния качественных признаков на вероятность наступления родов после ЭКО рассчитывали показатель OR (odds ratio – отношение шансов). Значимость показателя уточняли на основании оценки границ 95% доверительных интервалов (CI – confidence interval).

ТАБЛИЦА 1.

Структура воспалительных заболеваний репродуктивных органов инфертильных женщин (%)

Воспалительные заболевания	Факторы бесплодия				
	трубно-перитонеальный (n=31)	трубный (n=13)	маточный (n=44)	снижение овариального резерва (n=16)	ановуляции (n=8)
хронический аднексит	93,5	15,4	61,4	43,7	25,0
хронический офорит	29,0	76,9	31,8	68,7	25,0
хронический эндометрит	74,2	76,9	86,4	87,5	62,5
хронический цервицит	12,9	30,8	9,1	12,5	0,0
спаечный процесс малого таза	16,0	30,8	15,9	37,5	12,5

ТАБЛИЦА 2.

Структура сопутствующих экстрагенитальных воспалительных заболеваний инфертильных женщин (%)

Воспалительные заболевания	Факторы бесплодия					
	аднексит (n=40)	эндометрит (n=29)	функциональные кисты яичников (n=8)	эрозия шейки матки (n=27)	синдром поликистозных яичников (n=6)	аденомиоз (n=4)
цистит	32,5	34,5	62,5	25,9	33,3	0
пиелонефрит	17,5	20,7	25	25,9	0	25
ангина	5	3,5	12,5	3,7	0	0
бронхит	10	3,5	12,5	7,4	0	0
пневмония	10	6,9	0	3,7	0	50
гастрит	15	13,8	12,5	18,5	0	25
холецистит	5	0	25	3,7	0	0
моче-/желче-каменная болезнь	5	3,5	0	3,7	0	0
нейродермит, псориаз	5	6,9	0	7,4	0	0

Результаты и их обсуждение

Согласно данным гинекологического анамнеза, более чем у половины обследованных женщин (59,1% в 1-й и 69,7% во 2-й группе; $p > 0,05$) в прошлом беременности наступали, однако родами закончились только 23,1% и 34,8% соответственно ($p > 0,05$). Среди репродуктивных потерь выкидыши в 1-й группе женщин регистрировались в 20%, а во 2-й – в 13% случаев ($p > 0,05$), внематочная беременность отмечалась в 60% и 67% ($p > 0,05$), замершая беременность – в 10% и 13% случаев соответственно ($p > 0,05$). Аборты встретились в анамнезе у 40% женщин 1-й группы и у 47% женщин 2-й ($p > 0,05$). При расчете отношения шансов не выявлено значимых зависимостей с имеющимися в анамнезе репродуктивными потерями и неудачными результатами ЭКО в настоящее время.

Установлена следующая структура факторов бесплодия: маточный – 68,2% в 1-й и 87,9% во 2-й группе ($p > 0,05$), трубно-перитонеальный – 54,5% и 63,6% соответственно ($p > 0,05$), абсолютный трубный – 18,2% и 27,3% ($p > 0,05$), мужской – по 27,3% в каждой группе, ановуляции – 4,5% и 15,1% соответственно ($p > 0,05$), эндометриоз – 13,6% и 15,1% ($p > 0,05$). Статистический анализ свидетельствует, что во 2-й группе женщины с маточным фактором бесплодия встречаются в 3,38 раза чаще (95% CI 1,01–13,42). В подавляющем большинстве случаев наблюдали комбинацию нескольких причин бесплодия. Так, только один фактор выявлен в 17,5%, два – в 47,4%, три – в 26,3% и четыре – в 5,3% случаев. При неудачных ЭКО в 2,6 раз чаще наблюдается сочетание маточного и трубно-перитонеального факторов (95% CI 1,01–8,28). Кроме этого, в этой же группе пациенток в 2,5 раза чаще выявляется снижение овариального резерва (95% CI 1,01–8,40).

Ранее было показано, что такие заболевания репродуктивной сферы, как эндометриоз, хронический эндометрит, а также сниженный овариальный резерв, сами по себе не относятся к противопоказаниям для проведения процедур ВРТ, однако являются факторами, снижающими прогноз на успех в лечении [6]. По нашим наблюдениям в подавляющем большинстве случаев бесплодие сопровождалось воспалительными заболеваниями генитального тракта, а также развитием воспаления в смежных органах (таблица 1).

У пациенток 2-й группы встречаемость хронического эндометрита в 2,94 раза выше, чем в 1-й группе (95% CI 1,2–13,86). Значение отношения шансов для хронического аднексита было 1,69, однако оно не имело статистической значимости (95% CI 0,46–6,13). Более выраженную связь с неудачными результатами ЭКО имеет хронический офорит (OR=4,12 при 95% CI 1,03–16,75). Известно, что хронические воспалительные заболевания придатков матки с течением времени приводят к развитию трубных и перитонеальных форм бесплодия, возникновению эктопической беременности [2, 5]. Одной из возможных причин этого может быть тот факт, что перенесенные воспалительные заболевания и, как следствие, спаечный процесс в малом тазу вызывают изменения в микроциркуляторном русле, что приводит к снижению рецептивности эндометрия. Спаечный процесс у женщин 2-й группы отмечался в 5 раз чаще, чем у таковых в 1-й группе (95% CI 1,24–25,36). Соответственно, воспаление с последующим развитием спаечного процесса могут являться одной из причин неэффективности программы ВРТ.

Воспалительные заболевания репродуктивной сферы в моноварианте наблюдались у трети пациенток 1-й группы, а во 2-й – только у 9% ($p < 0,05$). Так, в 1-й группе у пациенток зачастую встречался только хронический эндометрит или менее часто – хронический аднексит. Во 2-й группе у 52% женщин отмечены и хронический аднексит, и хронический эндометрит одновременно, еще у половины пациенток отмечено присоединение хронического оофорита.

Установлено, что в 1-й группе хронические аднексит и эндометрит чаще сочетались с функциональными кистами яичников, а во 2-й – с развитием спаечного процесса в малом тазу. Зачастую воспалительные заболевания репродуктивной сферы установлены у женщин, имеющих трубный и/или трубно-перитонеальный и маточный факторы бесплодия. Комбинация хронического аднексита и эндометрита отмечена у таких женщин в 34,7% случаев в 1-й группе и в 68% – во 2-й ($p < 0,05$). В этих же случаях присоединение спаечного процесса характерно для 4,3% женщин 1-й группы и 20% женщин 2-й группы ($p < 0,05$). У пациенток 2-й группы при комбинации этих факторов бесплодия со снижением овариального резерва, как правило, регистрировали формирование хронического оофорита.

При изучении анамнестических данных установлено, что 45,6% женщин перенесли воспалительные заболевания мочевыводящей системы (цистит, пиелонефрит), 31,6% – воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта (гастрит, холецистит), 21% – болезни органов дыхания (ангины, бронхит, пневмония) (таблица 2). 17,5% пациенток отмечали проявления лабиальной формы герпесвирусной инфекции.

Как видно из таблицы 2, наиболее часто наблюдается сочетание воспалительных заболеваний генитального тракта и мочевыводящих путей, что может быть обусловлено анатомо-физиологическими особенностями. С другой стороны, следует обратить внимание на ассоциированность воспалительного процесса в дыхательных путях и генитальном тракте. Известно, что воспаление в одном органе опосредованно может влиять на формирование симптомов воспаления в другом [10]. А в экспериментах *in vivo* на модели фарингита у мышей показано, что при повторных инфицированиях *Streptococcus pyogenes* наблюдается миграция специфических ИЛ-17А-продуцирующих Th17-клеток в ткань мозга, что повышает риск развития аутоиммунных неврологических нарушений, ассоциированных со стрептококками [11]. Подобных исследований относительно роли таких Th17-лимфоцитов в урогенитальном тракте в настоящее время недостаточно [12]. С другой стороны, экстрагенитальные заболевания женщин остаются одной из важнейших причин перинатальной патологии.

Экстрагенитальные воспалительные заболевания у женщин 2-й группы встречались чаще (69,7% против 35,4% в 1-й группе; $p < 0,05$). Установленный диагноз пиелонефрита имели 20% пациенток 2-й группы (в 1-й – 4%), гастрита – 16% (в 1-й – 5%), холецистита – 16% (в 1-й – 8,7%) и панкреатита – 8% (в 1-й – 4%). При изучении отношения шансов пиелонефрит встречался в 2,69 раза (95% CI 1,05-14,39), холецистит – в 4,67 раза (95% CI 1,01-41,80), а пневмония – в 3,75 раза чаще (95% CI 1,03-34,50), чем в 1-й группе.

Известно, что длительная и бессимптомная персистенция микроорганизмов в репродуктивном тракте может

способствовать изменениям в структуре ткани, препятствуя плацентации, а также нарушая пролиферацию и циклическую трансформацию клеток эндометрия [13]. Кроме этого, микроорганизмы играют роль в активации иммунных процессов, которые являются препятствием для возникновения в предимплантационный период локальной иммуносупрессии, необходимой для предотвращения самопроизвольного аборта [5]. С другой стороны, как для острых, так и для хронических воспалительных процессов характерно развитие эндогенной интоксикации. При хронических воспалительных заболеваниях гениталий наличие эндогенной интоксикации обуславливает угнетение функции системы тканевых макрофагов, снижает активность фагоцитов и системы комплемента, а также других факторов врожденного иммунитета, нарушает микроциркуляцию в органах и тканях [14].

В ряде исследований описан «cross-organ»-эффект для органов малого таза, когда воспалительные изменения в них могут быть индуцированы острым или хроническим воспалением в близлежащих или отдаленных органах, и такая клиническая ситуация выявляется довольно часто [10, 15]. «Cross-organ»-эффект реализуется как за счет активности вегетативной нервной системы [10], так и при участии различных медиаторов, в т. ч. цитокинов [15].

В настоящем исследовании показано, что среди разнообразных факторов женского бесплодия одно из ведущих мест занимают воспалительные заболевания генитального тракта, которые зачастую регистрируются в совокупности с другими причинами снижения фертильности. Для женщин с неудачными попытками ЭКО характерна более выраженная ассоциированность факторов бесплодия с комбинацией, как воспалительных заболеваний репродуктивной сферы, так и экстрагенитальными воспалительными процессами, что при развитии воспаления может быть связано как с эндогенной интоксикацией системного характера, так и изменением цитокинового профиля.

Заключение

В целом, при планировании проведения для лечения бесплодия ЭКО целесообразен мониторинг воспалительных заболеваний не только генитального тракта, но и других систем организма. Успешная санация очагов воспаления любой локализации, в свою очередь, должна обеспечить повышение эффективности использования вспомогательных репродуктивных технологий.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и администрации Пермского края в рамках научного проекта «р_а 16-44-590429».

ЛИТЕРАТУРА

1. Богданов Ю.А., Карпунина Т.И., Зуева Т.В. К вопросу о распространенности мужского бесплодия. Медицина и образование Сибири. 2013. № 5. http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1135.
2. Богданов Ю.А., Карпунина Т.И., Зуева Т.В. К вопросу о распространенности мужского бесплодия. Медицина и образование Сибири. 2013. № 5. http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1135.
3. Осипович О.А., Годвалов А.П. К вопросу о роли воспалительных заболеваний в развитии бесплодия у женщин. Медицинский альманах. 2016. № 5 (45). С. 85-87.
4. Осипович О.А., Годвалов А.П. К вопросу о роли воспалительных заболеваний в развитии бесплодия у женщин. Медицинский альманах. 2016. № 5 (45). С. 85-87.

3. Van Oostrum N., De Sutter P., Meys J., Verstraelen H. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod.* 2013. Vol. 28 (7). P. 1809-1815.

4. Годовалов А.П. Комплексная оценка микрофлоры кишечника, влагалища и гормонального фона у женщин с вторичным бесплодием. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2016. № 3 (127). С. 58-59.

Godovalov A.P. Kompleksnaja ocenka mikroflory kishhechnika, vlagalishha i gormonal'nogo fona u zhenshhin s vtorichnym besplodiem. Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija. 2016. № 3 (127). S. 58-59.

5. Годовалов А.П., Карпунина Н.С., Карпунина Т.И. Микробиота кишечника и влагалища женщин со вторичным бесплодием и заболеваниями желудочно-кишечного тракта. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2016. № 6 (130). С. 109-113.

Godovalov A.P., Karpunina N.S., Karpunina T.I. Mikrobiota kishhechnika i vlagalishha zhenshhin so vtorichnym besplodiem i zabolevanijami zheludochno-kishhechnogo trakta. Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija. 2016. № 6 (130). S. 109-113.

6. Корсак В.С. Регистр центров ВРТ в России. Отчет за 2009 г. *Пробл. репрод.* 2012. № 1. С. 7-9.

Korsak V.S. Registr centrov VRT v Rossii. Otchet za 2009 g. Probl. reprod. 2012. № 1. S. 7-9.

7. Подзолкова Н.М., Колода Ю.А. Повторные неудачные программы ЭКО: роль тромбофилий с позиций доказательной медицины. *Пробл. репрод.* 2012. № 4. С. 45-50.

Podzolkova N.M., Koloda Ju.A. Povtornye neudachnye programmy JeKO: rol' trombofilij s pozicij dokazatel'noj mediciny. Probl. reprod. 2012. № 4. S. 45-50.

8. Годовалов А.П., Карпунина Т.И. Микробиота эякулята мужчин с бесплодием в условиях крупного промышленного города. *Известия Самарского*

научного центра Российской академии наук. Социальные, гуманитарные, медико-биологические науки. 2015. Т. 17. № 5 (2). С. 338-343.

Godovalov A.P., Karpunina T.I. Mikrobiota ejakuljata muzhchin s besplodiem v uslovijah krupnogo promyshlennogo goroda. Izvestija Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk. Social'nye, gumanitarnye, mediko-biologicheskie nauki. 2015. T. 17. № 5 (2). S. 338-343.

9. Маргиани Ф.А. Женское бесплодие: медицинские и социальные аспекты. *Проблемы репродукции.* 2002. № 5. С. 28-33.

Margiani F.A. Zhenskoe besplodie: medicinskie i social'nye aspekty. Problemy reprodukcii. 2002. № 5. S. 28-33.

10. Winnard K.P., Dmitrieva N., Berkley K.J. Cross-organ interactions between reproductive, gastrointestinal, and urinary tracts: modulation by estrous stage and involvement of the hypogastric nerve. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2006. Vol. 291 (6). P. 1592-1601.

11. Dileepan T., Smith E.D., Knowland D., Hsu M., Platt M. et al. Group A Streptococcus intranasal infection promotes CNS infiltration by streptococcal-specific Th17 cells. *J. Clin. Invest.* 2016. Vol. 126 (1). P. 303-317.

12. Carey A.J., Weinberg J.B., Dawid S.R., Venturini C., Lam A.K. et al. Interleukin-17A contributes to the control of Streptococcus pyogenes colonization and inflammation of the female genital tract. *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. 26836 p.

13. Sheldon I.M., Owens S.E., Turner M.L. Innate immunity and the sensing of infection, damage and danger in the female genital tract. *J. Reprod. Immunol.* 2016. pii: S0165-0378(16)30027-4.

14. Гомберг М.А. Ведение пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза. *Гинекология.* 2013. Т. 15. № 6. С. 46-49.

Gomberg M.A. Vedenie pacientok s vospalitel'nymi zabolevanijami organov malogo taza. Ginekologija. 2013. T. 15. № 6. S. 46-49.

15. Marshall J.C. Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit. Care. Med.* 2001. Vol. 29. P. 99-106.



КОМПЛЕКСНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ ПАТОЛОГИИ ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК С ПОВТОРНЫМИ НЕУДАЧАМИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Н.А. Илизарова, Р.А. Дзамуков, В.Л. Сабирова, Д.И. Файзулина, С.И. Сафиуллина,

Казанский государственный медицинский университет

В структуре нарушений репродуктивной функции воспалительные заболевания внутренних половых органов занимают ведущее место, вызывая значительные медицинские, социальные и экономические проблемы. Частота бесплодия у супружеских пар детородного возраста колеблется от 10 до 20%.

Успешная имплантация, при условии отсутствия грубой патологии, зависит от качества эмбриона, состояния эндометрия и системы гемостаза. Активно влиять на качество эмбрионов мы не можем, только селекционировать в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с помощью предимплантационной генетической диагностики, а улучшить состояние «спровоцированного» эндометрия и перфузию матки, при наличии тромбофилии, за счет изменения реологических свойств крови считается возможным для медицинского сообщества. Это три серьезные задачи, которые необходимо решать сообща. Единого мнения на этот счет нет, именно поэтому исследованию, изучающему вопросы нарушения имплантации, все чаще и активнее попадают в фокус научного интереса разных специалистов.

Сосредоточимся на эндометрии и матке как плодотворности. В структуре женского бесплодия маточная форма составляет 62%. Причина неполноценной имплантации эмбриона ассоциирована с 70% репродуктивных неудач в программах ВРТ. Основная причина маточной формы бесплодия – хронический эндометрит, финальными проявлениями которого считают «тонкий эндометрий», гипотрофию и атрофию эндометрия, синдром регенераторно-пластической дисфункции на фоне ослабления процессов ангиогенеза.

До настоящего времени не вполне ясной остается клинкоморфологическая дефиниция диагноза «хронический эндометрит».

Частота хронического эндометрита в исследованиях с ранними репродуктивными потерями в анамнезе составляет: при самопроизвольном выкидыше – 90%, с неразвивающейся беременностью – 92%, с неудачными попытками ЭКО – 83%. Некоторые авторы определяют наличие хронического эндометрита у женщин с бесплодием в пределах 6–10%, другие же выявляют эту патологию не менее чем у 95% больных, часть морфологов считают термин

«хронический эндометрит» неуместным, так как «воспалительного процесса» в чистом виде давно уже нет, а имеет место угнетение пластических процессов на уровне клетки, как защитный механизм выживания в изменившихся условиях.

Единогласного подхода в диагностике и лечении пациенток с диагнозом «хронический эндометрит» не существует, старые схемы не работают. Таким образом, усовершенствование и систематизация методов диагностики и комбинация нескольких методов воздействия на эндометрий могут позволить получить более высокие результаты в лечении этой патологии и достичь больших успехов в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

Цель настоящего исследования: предложить схему комплексного подхода к обследованию и лечению хронического эндометрита у пациенток с неудачами программ экстракорпорального оплодотворения.

Материал и методы

Проведено обследование 50 пациенток репродуктивного возраста (от 27 до 42 лет) с наличием двух и более неудачных программ ЭКО, с хроническим эндометритом, подтвержденным морфологически. Первичное бесплодие отмечалось у 16 пациенток, вторичное – у 34.

Пациенток слепым методом разделили на две группы: 1-я (контрольная группа, n=25) получала только традиционное (системное) лечение, а 2-я (основная группа, n=25) – комбинированное: системную терапию с внутривенным введением препарата гидролизата плаценты человека «Лаеннек», противовирусную (этиотропную) терапию, аспирацию полости матки на 24–25-й день менструального цикла (ДМЦ), а также бифазную гормональную терапию на следующий день после аспирации.

Все пациентки обследованы в рамках протокола ВРТ. Проводилось исследование крови на гормоны (ФСГ, ЛГ, пролактин, эстрадиол, АМГ, ТТГ, АТкТПО, Т4свободный). Гистероскопия на 7–9-й день менструального цикла для исключения грубой маточной патологии. Для изучения состояния мочеполовых органов: мазок на флору, выявление возможных возбудителей с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) (хламидии, микоплазмы, уреаплазмы, гарднереллы, ВПЧ, ВПГ, ЦМВ), мазок на онкоцитологию, ультразвуковое исследование с доплерографией сосудов матки на 5–9-й и 19–21-й дни менструального цикла, пайпель биопсия на 6–7-й день после овуляции для расширенного морфологического исследования эндометрия в период активного окна имплантации. Все пациентки исследовались на базе многопрофильной клиники «АВА-Казань» (г. Казань), лаборатории «АРЧАК» (г. Казань).

Ультразвуковое исследование органов малого таза пациенткам всех групп осуществлялось на аппарате с использованием датчика с частотой 6,0 МГц на 5–9-й и 19–21-й дни менструального цикла с выделением эхо-признаков ХЭ и оценкой спектрального доплера сосудов матки. Учитывались следующие эхографические признаки эндометрита: утолщение эндометрия, неровный контур эндометрия, неоднородная эхоструктура эндометрия, неровность линии смыкания эндометрия передней и задней стенок матки, неравномерное расширение полости матки в пролиферативную фазу за счет нарушения проницаемости сосудов, газообразные пузырьки в полости матки, гиперэхогенные

включения в проекции базального слоя, которые могут быть единичными или множественными вплоть до эффекта «ободка», синехии в полости матки, диффузно-очаговые и кистозные изменения в субэндометриальной зоне миометрия, расширение вен миометрия. Гистероскопическое исследование проводилось с целью уточнения состояния полости матки и диагностики характера ХЭ на 7–9-й день менструального цикла по стандартной методике с использованием гистероскопа фирмы «Storz» (Германия). На 6–7-й день после овуляции проводилось комплексное морфологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия: гистологическое датирование (стадийность развития), рецептивность эндометрия к эстрогеновым и прогестероновым рецепторам, морфометрия пиноподий, клеточный состав воспалительного инфильтрата, контаминация эндометрия вирусами – ВПГ, ЦМВ, Эпштейн-Барра, энтеровирусом, аденовирусом. Производился посев содержимого полости матки и эндометрия на УПМ (условно-патогенную микрофлору) и грибы в угольную среду. Забор осуществлялся урогенитальным зондом «Пайпель». Образцы ткани фиксировали в нейтральном забуференном формалине, обезжизивали и заливали в парафин по стандартной гистологической методике. Из парафиновых блоков готовили микротомные срезы толщиной 5–7 мкм. Срезы окрашивали гистохимически (гематоксилином и эозином, по ванГизону для выявления соединительной ткани) и иммуногистохимически, с применением моноклональных антител (таблица) к CD45 (общий лейкоцитарный антиген), CD56 (NK-клетки), рецептору эстрогенов, рецептору прогестерона, энтеровирусу, аденовирусу, цитомегаловирусу, вирусу герпеса 2-го типа, вирусу папилломы человека.

Количество NK-клеток определяли как среднее арифметическое после подсчета положительно окрашенных клеток в трех полях зрения при увеличении х400.

Результаты исследования

Из 50 обследованных пациенток у 12 (24%) был выявлен эндометрит легкой степени, у 24 (48%) – эндометрит средней степени и у 15 (30%) – тяжелая степень эндометрита.

Из 50 человек вирусная этиология хронического эндометрита подтверждена только у четырех пациенток (это составило 8%), вирусы обнаружены не были, что говорит о важности диагностики вирусной этиологии эндометрита. Аденовирусы были обнаружены в 22% случаев, энтеровирусы – в 58%, ВПГ – 2%, ЦМВ – 6%, ассоциация вирусов – 4%.

ТАБЛИЦА.

ИГХ-маркеры, использованные в исследовании

Антиген	Клон	Производитель
CD45	SPM496	Spring bioscience
CD56	123C3.D5	Cell Marque
CMV	8B1.2.1G5.2&D4.2	Cell Marque
Adenovirus	20/11&2/6	Cell Marque
Enterovirus	5-D8/1	DAKO
HPV	Ab-3(K1H8)	Termo scientific
HSV II	RP 019-05	Diagnostic BioSystems
ER	SP1	Termo scientific
PGR	SP2	Spring bioscience

Патогномичным маркером аутоиммунного процесса является наличие клеток CD56. У 16 (32%) пациенток выявлен аутоиммунный компонент воспаления.

Все пациенты были разделены на две группы – одна группа получала традиционное (системное) лечение хронического эндометрита, другая – комбинированное, с применением препарата – гидролизата плаценты человека «Лаеннек» в виде медленных внутривенных инфузий по 10 мл в 200 мл физиологического раствора 2 раза в неделю три недели (6 инфузий на курс), этиотропную противовирусную терапию изопринозином по общепринятой схеме. При обнаружении фиброза в железах и строме эндометрия, а также склероза спиральных артерий, оставшихся с предыдущих циклов и являющихся, по нашему мнению, причиной очагового микрополипоза и простой гиперплазии при «тонком эндометрии», проводилась аспирация эндометрия на 26–27-й (ДМЦ) с последующей бифазной гормонотерапией.

После проведения терапии хронического эндометрита в первой и во второй группах беременности достигались путем применения программ экстракорпорального оплодотворения (стимуляция суперовуляции препаратами рекомбинантных гонадотропинов, пункция фолликулов, перенос эмбриона в полость матки, поддержка второй фазы с помощью препаратов прогестерона). Эффективность лечения оценивалась по наступлению клинической беременности (наличие по данным УЗИ плодного яйца в полости матки). В первой группе пациенток из 25 у 6 наступила беременность, что составило 24%; во второй группе пациенток, получавших комбинированное лечение, беременность наступила у 11 (44%) пациенток из 25.

Результаты исследования кровотока маточных артерий в обеих группах исследуемых показали позитивную дина-

мику в группе женщин получавших комбинированное лечение – из 25 пациенток у 19 показатели кровотока улучшились.

Заключение

Хронический эндометрит, несомненно, является одной из серьезных причин неудач программ вспомогательных репродуктивных технологий. У пациенток с хроническим эндометритом наблюдаются выраженные структурные изменения и расстройство рецептивности эндометрия, включающие повреждения поверхностного эпителия, нарушение созревания пиноподий к моменту «окна имплантации», гиперэкспрессию ER, снижение уровня PR в строме, а также морфологические изменения эндометрия в виде периваскулярного фиброза, деформации желез. Также при хроническом воспалении полости матки может присоединяться аутоиммунный компонент, которыйотягощает течение процесса. Эти изменения выражены тем значительнее, чем более нарушены секреторные преобразования эндометрия.

Анализ полученных результатов показал, что применение комбинированного лечения – системное воздействие препаратом гидролизата плаценты человека «Лаеннек», аспирация полости матки на 24–25-й ДМЦ, этиотропная и бифазная гормональная терапия – повысило эффективность лечения хронического эндометрита. Гидролизат плаценты человека «Лаеннек» нас заинтересовал как препарат, который содержит комбинацию факторов роста и регуляторных цитокинов, которые системно воздействовали на спровоцированный измененный эндометрий, особенно после обнажения базальной пластины после аспирации, и назначался с целью стимуляции регенерации и роста стромы, эпителиоцитов, а также стимуляции ангиогенеза, что привело к наступлению беременности в 44% случаев. 

УДК: 618.145-007.415

Код специальности ВАК: 14.01.01

ЭНДОМЕТРИОЗ ШЕЙКИ МАТКИ – СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

О.В. Качалина, Т.С. Качалина, М.С. Зиновьева, А.А. Коренькова, М.Е. Богатова,
ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Качалина Ольга Владимировна – e-mail: yander24@bk.ru

Дата поступления
15.07.2017

Эндометриоз шейки матки — нередко встречающееся заболевание у молодых женщин, которое характеризуется появлением на влажной части шейки матки ткани, сходной по строению со слизистой оболочкой матки и подвергающейся циклическим изменениям соответственно менструальному циклу, и является одной из форм наружного генитального эндометриоза. В статье рассмотрены патогенетические механизмы и выявлены ключевые факторы риска развития данного заболевания, такие как хроническое воспаление, неоангиогенез, иммунологические нарушения в виде дисбаланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, нарушение процессов апоптоза. Разобраны особенности клинической картины и диагностики, предложены варианты лечения.

Ключевые слова: наружный генитальный эндометриоз, эндометриоз шейки матки, хроническое воспаление, кольпоскопия, физиохирургическое лечение, агонисты ГнРГ.

Endometriosis of the cervix - a common disease in young women characterized by the appearance on the vaginal part of the cervix of a tissue similar in structure to the mucous membrane of the uterus and undergoing cyclic changes according to the menstrual cycle and is a form of external genital endometriosis. The article considers pathogenetic mechanisms and identifies key risk factors for the development of the disease, such as chronic inflammation, neoangiogenesis, immunological disorders, and apoptosis disorders. The features of the clinical picture and diagnosis are considered, treatment options are offered

Key words: external genital endometriosis, cervical endometriosis, chronic inflammation, colposcopy, physiosurgical treatment, gonadotropin-releasing hormone agonists.

Генитальный эндометриоз (ГЭ) является одним из наиболее распространенных женских пролиферативных заболеваний: согласно последним данным, эндометриозом во всем мире страдают примерно 176 млн женщин преимущественно репродуктивного возраста – каждая десятая [1, 2].

В России в структуре гинекологической патологии ГЭ занимает третье место (после воспалительных заболеваний и лейомиомы матки) [1].

Среди трех его основных форм (аденомиоз, глубокий инфильтративный эндометриоз и кистозные формы) чаще встречается аденомиоз.

Комплексные исследования показали, что клиническая активность аденомиоза обусловлена особенностями и интенсивностью процессов пролиферации и апоптоза, инвазии, неоангиогенеза и экспрессии факторов роста.

Форма клинической активности является реализацией генетически детерминированной программы роста и развития эктопического эндометрия, определяемой степенью нарушения экспрессии генов, вовлеченных в генез заболевания [3, 4].

Согласно МКБ 10-го пересмотра эндометриоз шейки матки относится к рубрике «N80.8 Другой эндометриоз» и в соответствии с классификацией эндометриоза является одной из форм наружного генитального эндометриоза (НГЭ).

Существует множество теорий патогенеза эндометриоза. Среди них можно выделить шесть основных групп: транспортную (имплантационную, трансплантационную, иммиграционную, лимфогенную, гематогенную и ятрогенную диссеминацию); метапластическую; эмбриональную; гормональную; иммунологическую; генетическую [5–8]. Однако ни одна из концепций происхождения эндометриоза не в состоянии объяснить ключевой момент развития заболевания – имплантацию и превращение клетки эндометрия в эндометриоидный очаг. Очевидно, этот процесс невозможен без определенных условий: регургитированные клетки эндометрия обладают повышенной способностью к выживанию, адгезии, имплантации и пролиферации, а все эти процессы происходят на фоне активного неоангиогенеза [9]. При этом защитные факторы организма не в состоянии обеспечить уничтожение (апоптоз) эктопических эндометриальных клеток. Реализация данных условий возможна под воздействием одного или нескольких факторов, комбинация которых может бесконечно варьировать: генетическая предрасположенность, нарушение местного и общего иммунитета, гормональный дисбаланс, нарушение метаболизма клеток эндометрия, нарушение в системах ангиогенеза, влияние неблагоприятной экологии, воспаление, механическая травма [8, 10]. Наибольшее же значение имеют воспалительные процессы, нарушения иммунологического статуса и гормональной регуляции, а также генетические факторы [Баскаков В.П., 1990; Thomas E.T., 1991; Shaw R.W., 1995].

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что развитие и прогрессирование НГЭ происходят на фоне нарушенного иммунного равновесия, а именно активации В-лимфоцитарной системы при одновременном развитии Т-клеточного иммунодефицита [11–15]. Иммунологическая теория возникновения НГЭ рассматрива-

ет образование очагов гетеротопий как результат воспалительного процесса, раздражения брюшины продуктами ретроградных менструаций, воздействия инфекций (особенно вирусных), применения кортикостероидов, иммунодепрессантов, ионизирующей радиации, влияния других факторов внешней среды, а также генетической обусловленности.

Большое значение в пато- и гистогенезе НГЭ имеют цитокины и факторы роста [11–13, 16]. Цитокины, представляющие собой пептиды-медиаторы, способствуют межклеточному взаимодействию и являются универсальными регуляторами процессов воспаления. Их биологический потенциал состоит в регуляции взаимодействия макрофагов с элементами тканей, в формировании очагов воспаления и иммуномодуляции. Выявлено, что на системном уровне при НГЭ наблюдается значительная продукция провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухолей α (ФНО- α) и интерлейкина-1 ρ (ИЛ-1 ρ) (они увеличиваются в 2–3 раза). Это свидетельствует о хроническом воспалительном процессе, при котором происходит сниженная выработка лептина, чем нейтрализуется действие ингибиторов ароматазы P450, обуславливая ее активацию, приводящую к патологическому увеличению синтеза эстрогенов [17, 18].

В результате изучения иммунных аспектов НГЭ Л.В. Адамьян и В.И. Кулаков пришли к выводу, что в крови повышается абсолютное количество активированных Т-лимфоцитов, активированных Т-хелперов (CD4+DR+), NK-клеток CD-16, В-лимфоцитов, иммуноглобулинов классов G и M. При этом количество зрелых Т-лимфоцитов, неактивированных Т-хелперов и больших гранулярных клеток (CD56+) снижено [6].

Важная роль в развитии НГЭ отводится процессам апоптоза. Подавление апоптоза приводит к выживанию активных, биологически нецелесообразных клеток эндометрия, которые в норме должны были бы самоликвидироваться в процессе менструального цикла. Регуляторами апоптоза, действующими на уровне целостного организма, являются гормоны. В позднюю фазу стадии пролиферации экспрессия ингибитора апоптоза протеина BCL-2 (протоонкоген, кодирует цитоплазматический и мембранный белок клеток, ингибирующий апоптоз) максимально снижается, что усиливает апоптотическую самоликвидацию эндометриальных клеток, зараженных вирусом и биологически нецелесообразных, в том числе с высоким пролиферативным потенциалом. В данном случае апоптоз имеет защитный характер. Повышение экспрессии BCL-2 и прекращение апоптоза являются важным механизмом, лежащим в основе патогенеза эндометриоидных гетеротопий [19, 20].

Неоангиогенез – ключевое звено в формировании и развитии различных форм эндометриоза, поскольку васкуляризация эндометриоидных имплантов является одним из наиболее важных факторов их инвазии в окружающую ткань [2].

Неоангиогенез является фундаментальным процессом, обеспечивающим репарацию поврежденных тканей – заключительную стадию воспалительного процесса (пролиферация и репарация).

Ангиогенез осуществляется посредством разветвления и разрастания имеющихся сосудов или образования новых сосудов из стволовых клеток костного мозга. Последние



РИС. 1.
(Роговская С.И. Шейка матки, влагалище, вульва, 2016).
У наружного зева видны две мелкоточечные эндометриoidные гетеротопии.



РИС. 2.
(Роговская С.И. Шейка матки, влагалище, вульва, 2016).
Очаг эндометриоза по задней губе в виде синюшной линейной зоны.



РИС. 3.
(Роговская С.И. Шейка матки, влагалище, вульва, 2016).
Очаги эндометриоза линейные.

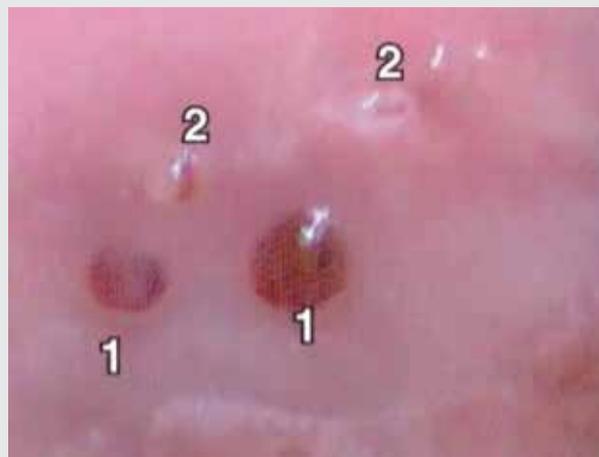


РИС. 4.
(Роговская С.И. Шейка матки, влагалище, вульва, 2016).
Очаги эндометриоза точечные (1). Открытые железы (2).



РИС. 5.
(Роговская С.И. Шейка матки, влагалище, вульва, 2016).
Множественные очаги эндометриоза на ШМ в виде тёмных кровотокающих пятен.



РИС. 6.
(Роговская С.И. Шейка матки, влагалище, вульва, 2016).
Очаг эндометриоза на ШМ после пробы с уксусной кислотой. Из выходного отверстия гетеротопии выделяется кровь.

получили название «эндотелиальные клетки-предшественники» (ЭКП). Прлиферация и миграция эндотелиоцитов и ЭКП и дифференциация ЭКП в эндотелиоциты стимулируются СЭФР (ангиогенином). В свою очередь транскрипция СЭФР и экспрессия его рецепторов стимулируется некоторыми цитокинами и такими факторами роста, как ТФР- β , ТФР- α , ФРТ, а также транскрипционным фактором HIF, который активируется при развитии гипоксии.

Когда васкуляризация достигает максимального уровня, дальнейшее образование сосудов прекращается под контролем общих и местных факторов, которые могут как стимулировать, так и тормозить пролиферацию [21].

Таким образом, у больных с эндометриозом воспалительные и иммунные ответы, ангиогенез и апоптоз изменены в сторону воспроизводства эндометриоидной ткани [2].

Эндометриоз шейки матки — нередко встречающееся заболевание у молодых женщин, характеризующееся появлением на влагалищной части шейки матки ткани, сходной по строению со слизистой оболочкой матки и подвергающейся циклическим изменениям соответственно менструальному циклу

В зависимости от глубины поражения различают эктоцервикальный и эндоцервикальный эндометриоз влагалищной части шейки матки, реже эндометриоидные гетеротопии поражают цервикальный канал [22].

Наличие эндометриоидных гетеротопий в эпителии нижнего отдела половых путей нередко сочетается с другими формами эндометриоза.

Заболеванию подвержены в основном женщины репродуктивного периода, что связано с имплантацией эндометриоидной ткани в местах травмы после родов, абортов, наложения пулевых щипцов или деструктивной терапии [23].

Возможен эмбриональный путь возникновения эндометриоза шейки матки — из элементов мюллерова бугорка первичной вагинальной пластинки.

Кроме того, не исключается лимфогенное и гематогенное распространение эндометриоза на шейку матки из других очагов [22].

Механизм появления эндометриоидных гетеротопий в области шейки матки после применения локальных методов деструкции у больных с эктопией шейки матки (особенно после проведения диатермокоагуляции шейки во второй половине менструального цикла) и родов, сопровождающихся травмой шейки матки, связан с тем, что раневая послеоперационная поверхность не успевает эпителизоваться к моменту очередной менструации. Имеющийся у женщины хронический воспалительный процесс препятствует эпителизации, а также стимулирует неоангиогенез, создавая благоприятные условия для имплантации клеток эндометрия, которые, пролиферируя, способствуют образованию этой патологии [24].

Наиболее часто субэпителиальный эндометриоз возникает после диатермохирургических манипуляций и встречается, по данным различных авторов, в 0,8–17,8% случаев [25, 26, 27].

Установлено также, что после проведения электрохирургического вмешательства на шейке матки во вторую фазу цикла нередко происходит активация эндометриоза любой локализации [28, 29].

Наличие эндометриоидных гетеротопий в эпителии нижнего отдела половых путей нередко сочетается с другими формами эндометриоза.

Клиническая картина эндометриоза шейки матки характеризуется значительной вариабельностью проявлений: от малосимптомного течения до выраженной активности.

Для эндометриоза шейки матки наиболее характерны пред- и постменструальные кровянистые выделения из половых путей, которые нередко являются первой жалобой пациентки. Болевой синдром, бесплодие при поражении эндометриозом только влагалищной части шейки матки, как правило, отсутствуют [30]. Лишь при прорастании гетеротопий в канал шейки матки или при сочетании эндометриоза шейки матки с другими локализациями эндометриоза возникают тянущие боли внизу живота различной интенсивности в различные дни менструального цикла, боли при половых контактах, бесплодие. В некоторых случаях клинические проявления отсутствуют [31].

Необходимо тщательно исследовать вульву, влагалище и шейку матки для выявления любых признаков эндометриоза.

Для уточнения диагноза и лучшей визуализации очагов применяют кольпоскопию.

При осмотре влагалищной части шейки матки видны эндометриоидные очаги различной величины и формы (от мелкоочечных до кистозных полостей 0,7–0,8 см в диаметре) [31] в виде «глазков» или «тутовой ягоды» [24]. Окраска их различается в разные фазы цикла: в фолликулярной фазе они имеют красноватый цвет, выделяющийся на бледно-розовой слизистой оболочке шейки матки, а в лютеиновой очаги эндометриоза приобретают синеватую окраску, размер их увеличивается (рис. 1–4).

Таким образом, наиболее отчетливо гетеротопии определяются перед менструацией.

При локализации в области слизистой оболочки цервикального канала очаги эндометриоза иногда имеют вид полипа. Эндометриоз шейки матки может быть схож с железами, заполненными геморрагическим содержимым и сочетаться с хроническим цервицитом.

Диагноз эндометриоза шейки матки обычно устанавливают при визуальном осмотре шейки матки с помощью зеркал, кольпоскопии в предменструальном периоде. Некоторые авторы придерживаются мнения о необходимости прицельной биопсии с последующим гистологическим исследованием участка ткани шейки матки и предлагают при подозрении на эндометриоз цервикального канала проводить диагностическое выскабливание эндоцервикса [31]. Однако, учитывая известный факт усугубления клинических проявлений после любых инвазивных манипуляций, данная тактика представляется чрезмерной и оправданной только при подозрении на рак шейки матки.

Кольпоскопически при субэпителиальном эндометриозе определяются темно-красные, ограниченные, возвышающиеся образования различной формы и величины на фоне многослойного плоского эпителия (МПЭ), призматическое или метаплазированное эпителия. В лютеиновой фазе цикла могут быть менструальноподобные выделения из очагов эндометриоза [32, 33] (рис. 5, 6).

Эпителиальный покров в эндометриоидных очагах истончен, иногда невооруженным глазом можно видеть

ярко-красные участки разной формы с неровными краями, нередко буроватым оттенком, иногда — пятна красного оттенка различной величины, округлые или разветвлённые. При осмотре с увеличением очаги эндометриоза выглядят как кисты синеватого цвета или кровотокающие линейные и точечные зоны. Точечные очаги часто остаются незамеченными. Для диагностики очень значимо выделение крови из эндометриозных очагов во время и после менструации, что можно обнаружить не во все фазы менструального цикла. Очень важно при подозрении на эндометриоз повторить кольпоскопическое обследование непосредственно перед менструацией или сразу после неё, когда определяется кровянистое содержимое [23].

При цитологическом исследовании видно большое количество эритроцитов и сосочковидных групп, тканевых компактных фрагментов мелких железистых клеток эндометриального происхождения [34].

При гистологическом исследовании очаг эндометриоза состоит из железистых структур различной величины, выстланных эпителием эндометриального типа, лишённого функциональной активности или с признаками пролиферации; окружающая строма — цитогенного характера с многочисленными фибробластоподобными клетками, с рассеянной инфильтрацией лимфоцитами, тонкостенными сосудами, мелкоочаговыми кровоизлияниями [35].

Эндокринная зависимость эндометриозных гетеротопий не вызывает сомнений и гормональная терапия стала обязательной составляющей лечения эндометриозной болезни [36].

Принципиально важен дифференцированный, патогенетически обоснованный подход к терапии и профилактике эндометриоза шейки матки.

Ключевые аспекты такого подхода заключаются в поиске и применении препаратов, воздействующих на главные звенья патогенетической цепи эндометриоза — ингибирующий неоангиогенез, пролиферацию и инвазию, контролирующую экспрессию факторов роста и индуцирующие апоптоз [3, 4].

Всемирным обществом по эндометриозу (World Endometriosis Society — WES) был разработан первый международный консенсус по ведению пациенток с эндометриозом, согласно которому следует рассматривать вопрос об эмпирической медикаментозной терапии, когда хирургическое вмешательство бывает нежелательно или невозможно [2, 37].

Основным принципом медикаментозной терапии эндометриоза с применением гормонального агента является подавление секреции эстрадиола яичниками — таким образом, гормональная терапия подразумевает включение в комплекс лечебных мероприятий препаратов, действие которых направлено на подавление факторов, стимулирующих рост и развитие эндометриозных гетеротопий.

Наружный эндометриоз и аденомиоз имеют ряд существенных клинико-патогенетических различий, однако им присуща одна и та же «кань-мишень» для гормональной терапии — эктопированный эндометрий.

Известно, что при отсутствии гормонов или недостаточном их количестве наблюдается атрофия слизистой оболочки матки.

Это справедливо и для эктопического эндометрия, хотя в нём циклические изменения менее выражены [36, 38].

При воздействии на гипоталамо-гипофизарно-яичниковые связи преследуется главная цель — добиться регресса очагов эндометриоза.

Вектор действия системной медикаментозной терапии, направленной на подавление эстрогенной индукции заболевания, актуален и при эндометриозе шейки матки.

В консенсусном заявлении WES к терапии симптомов эндометриоза отнесены агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) [39].

В Российской Федерации представителем данной группы препаратов является Бусерелин (ЗАО «Фарм Синтез»). Препарат является синтетическим аналогом природного ГнРГ, сходен по структуре и фармакологическим характеристикам с природными гормонами, но обладает большей метаболической стабильностью и биологической активностью. Существует в двух лекарственных формах: бусерелин-спрей для интраназального введения и бусерелин-депо с пролонгированным высвобождением для внутримышечного введения.

Таким образом, эндометриоз шейки матки хоть и является нередко встречающимся заболеванием у молодых женщин, требует взвешенного персонализированного подхода и максимальных профилактических мер при необходимости физиохирургического лечения цервикальной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дамиров М.М. Современная тактика ведения больных с аденомиозом, практическое руководство. М.: БИНОМ, 2015. 112 с.
Damirov M.M. Sovremennaja taktika vedenija bol'nyh s adenomiozom, praktičeskoe rukovodstvo. M.: BINOM, 2015. 112 s.
2. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации. М. 2013.
Endometriosis: diagnostika, lečenie i rehabilitacija. Kliničeskie rekomendacii. M. 2013.
3. Унанян А. Л. Эндометриоз тела матки и яичников: новые аспекты патогенеза, клиники и лечения: Автореф. дис. ... д. м. н. Москва, 2007. 50 с.
Unanjan A. L. Endometrioz tela matki i jaichnikov: novye aspekty patogeneza, kliniki i lečenija: Avtoref. dis. ... d. m. n. Moskva, 2007. 50 s.
4. Унанян А. Л., Сидорова И. С., Коган Е. А., Демур Т. А. и др. Активный и неактивный аденомиоз: вопросы патогенеза и патогенетической терапии. Акушерство и гинекология. 2013. № 4. С. 10-13.
Unanjan A. L., Sidorova I. S., Kogan E. A., Demura T. A. i dr. Aktivnyj i neaktivnyj adenomioz: voprosy patogeneza i patogenetičeskoj terapii. Akušerstvo i ginekologija. 2013. № 4. S. 10-13.
5. Ищенко А.И. Патогенез, клиника, диагностика и оперативное лечение распространенных форм генитального эндометриоза: Автореф. дис. ... д. м. н. Москва, 1993.
Ishhenko A.I. Patogenez, klinika, diagnostika i operativnoe lečenie rasprostranennyh form genital'nogo jendometrijoza: Avtoref. dis. ... d. m. n. Moskva, 1993.
6. Адамьян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. М.: Медицина, 2006. 411 с.
Adamyan L.V., Kulakov V.I., Andreeva E.N. Endometriozy. M.: Medicina, 2006. 411 s.
7. Адамьян Л.В., Спицин В.А., Андреева Е.Н. Генетические аспекты гинекологических заболеваний. М.: Медицина, 1998. 120 с.
Adamyan L.V., Spicin V.A., Andreeva E.N. Geneticheskie aspekty ginekologičeskix zabolevanij. M.: Medicina, 1998. 120 s.

8. Пашков В.М., Лебедев В.А. Современные представления об этиологии и патогенезе генитального эндометриоза. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2007. № 3. С. 52-61.

Pashkov V.M., Lebedev V.A. Sovremennye predstavleniya ob etiologii i patogeneze genital'nogo endometrioz. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2007. № 3. S. 52-61.

9. Гаврилова Т.Ю., Адамьян Л.В. Состояние локального и системного ангиогенеза у больных с эндометриозом. В кн.: Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. М.: ПАНТОРИ, 2006. С. 102-103.

Gavrilova T.YU., Adamyan L.V. Sostoyanie lokal'nogo i sistemnogo angiogeneza u bol'nyh s endometriozom. V kn.: Sovremennye tekhnologii v diagnostike i lechenii ginekologicheskikh zabolevanij. M.: PANTORI, 2006. S. 102-103.

10. Ando T., Davies T.F. Postpartum autoimmune thyroid disease: the potential role of fetal microchimerism. J Clin. Endocrinol. Metab. 2003. № 88. P. 2965-2971.

11. Kayisli U.A., Mahutte N.G., Arici A. Uterine chemocines in reproductive physiology and pathology. Am J Reprod. Immunol. 2002. № 4. P. 213-221.

12. Dmowski W.P., Braun D.P., Immunology of endometriosis. Best Pract. Clin. Obstet. Gynaecol. 2004. № 2. P. 245-263.

13. Линде В.А., Татарова Н.А., Гришанин О.И. Иммунологические аспекты эндометриозов. Проблемы репродуктологии. 2008. № 4. С. 74-77.

Linde V.A., Tatarova N.A., Grishanin O.I. Immunologicheskie aspekty endometriozov. Problemy reproduktologii. 2008. № 4. S. 74-77.

14. Kammer-Bartosinska A, Szyllo K., Tchorzewski H. Innate immunity participation in the pathogenesis of endometriosis. Gynecol. Pol. 2003. № 9. P. 959-967.

15. Song M., Karabina S.A., Kartaradze N. Presence of endometrial epithelial cells in the peritoneal cavity and the mesothelial inflammatory response. Fertil. Steril. 2003. № 1. P. 789-794.

16. Kim K.H., Kwak J.Y., Shin B.S. Nitric oxide inhibition of the proliferation of ovarian endometriotic stromal cells in vitro. Reprod. Med. 2005. № 9. P. 707-714.

17. Ермолова Е.В. Значение нарушений процессов клеточной регуляции в развитии наружного генитального эндометриоза. Российский вестник акушера-гинеколога. 2008. № 3. С. 33-36.

Ermolova E.V. Znachenie narushenij processov kletочноj regulyacii v razvitiі naruzhnogo genital'nogo endometrioz. Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. 2008. № 3. S. 33-36.

18. Wu M.Y., Ho H.N. The role of cytokines in endometriosis. Am J Reprod. Immunol. 2003. № 5. P. 285-297.

19. Дубинская Е.Д. Оптимизация тактики ведения больных с перитонеальным эндометриозом и бесплодием с учетом ангиогенных факторов роста: Автореф. дис. ... к. м. н. Москва, 2006.

Dubinskaya E.D. Optimizaciya taktiki vedeniya bol'nyh s peritoneal'nym endometriozom i besplodiem s uchetom angiogennyh faktorov rosta: Avtoref. dis. ... k. m. n. Moskva, 2006.

20. Ищенко А.И., Кудрина Е.А., Станоевич И.В. Современные проблемы наружного генитального эндометриоза. Акушерство и гинекология. 2007. № 5. С. 67-73.

Ishchenko A.I., Kudrina E.A., Stanoevich I.V. Sovremennye problemy naruzhnogo genital'nogo endometrioz. Akusherstvo i ginekologiya. 2007. № 5. S. 67-73.

21. Патология физиология /под ред. проф. Н.Н. Зайко, проф. Ю.В. Быца, проф. Н.В. Крыштала. Киев: ВСИ «Медицина», 2015.

Patofiziologiya / pod red. prof. N.N. Zajko, prof. YU.V. Byca, prof. N.V. Kryshchala. Kiev: VSI «Medicina», 2015.

22. Гинекология /под ред. Г.М. Савельевой, В.Г.Бреусенко. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. 480 с.

Ginekologiya / pod red. G.M. Savel'evoy, V.G. Breusenko. M.: GEOTAR-MED, 2004. 480 s.

23. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей /под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. М.: изд-во журнала Status Praesens, 2016. 832 с.

Shejka matki, vlagalishche, vul'va. Fiziologiya, patologiya, kol'poskopiya, esteticheskaya korrekciya: rukovodstvo dlya praktikuyushchih vrachej / pod red. S.I. Rogovskoj, E.V. Lipovoj. M.: izd-vo zhurnalsha «Status Praesens», 2016. 832 s.

24. Дамиров М.М. Радиоволновые, криогенные и лазерные технологии в диагностике и лечении в гинекологии. М.: Издательство «БИНОМ», 2011.

Damirov M.M. Radiovolnovye, kriogennye i lazernye tekhnologii v diagnostike i lechenii v ginekologii. M.: Izdatel'stvo «BINOM», 2011.

25. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Возможности использования комбинированных оральных контрацептивов в пролонгированном режиме. Гинекология. 2007. № 3. С. 28-30.

Tihomirov A.L., Olejnik Ch.G. Vozmozhnosti ispol'zovaniya kombinirovannyh oral'nyh kontraceptivov v prolongirovannom rezhime. Ginekologiya. 2007. № 3. S. 28-30.

26. Laschke M.W., Giebels C., Menger M.D. Vasculogenesis: a new piece of the endometriosis puzzle. Hum. Reprod. Update. 2011. № 5. P. 628-636.

27. Rice V.M. Conventional medical therapies for endometriosis. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2002. V. 955. P. 343-352.

28. Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. Эндометриодная болезнь. СПб.: НЛ, 2002. 452 с.

Baskakov V.P., Cvelev YU.V., Kira E.F. Endometrioidnaya bolezni'. Spb.: NL, 2002. 452 s.

29. Дамиров М.М. Генитальный эндометриоз - болезнь активных и деловых женщин. М.: «БИНОМ-Пресс», 2010. 192 с.

Damirov M.M. Genital'nyj endometrioz - bolezni' aktivnyh i delovyh zhenshchin. M.: «BINOM-Press», 2010. 192 s.

30. Ищенко А.И., Кудрина Е.А. Эндометриоз: диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. 104 с.

Ishchenko A.I., Kudrina E.A. Endometrioz: diagnostika i lechenie. M.: GEOTAR-MED, 2002. 104 s.

31. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / под ред. В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 944 с.

Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoj pomoshchi v akusherstve i ginekologii / pod red. V.E. Radzinskogo. M.: GEOTAR-Media, 2014. 944 s.

32. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2001. С. 410-434.

Smetnik V.P., Tumilovich L.G. Neoperativnaya ginekologiya. Rukovodstvo dlya vrachej. M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2001. S. 410-434.

33. Moodley M., Moodley J., Chetty R., Herrington C.S. The role of steroid contraceptive hormones in the pathogenesis of invasive cervical cancer: a review. Int J Gynecol Cancer. 2003. № 2. P. 103-110.

34. Сметник В.П. Фармакотерапия генитального эндометриоза. Consilium medicum. 2002. № 8. С. 8-12.

Smetnik V.P. Farmakoterapiya genital'nogo endometrioz. Consilium medicum. 2002. № 8. S. 8-12.

35. Кондриков Н.И. Патология матки. М.: Практическая медицина, 2008. 334 с.

Kondrikov N.I. Patologiya matki. M.: Prakticheskaya medicina, 2008. 334 s.

36. Anne L. Mounsey, Alex Wilgus, David C. Slawson. Diagnosis and Management of Endometriosis. American Family Physician. 2006. № 4. P. 594-600.

37. Johnson N.P., Hummelshoj L. World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis. Hum. Reprod. 2013. № 6. P. 1552-1568.

38. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Возможности использования комбинированных оральных контрацептивов в пролонгированном режиме. Гинекология. 2007. № 3. С. 28-30.

Tihomirov A.L., Olejnik Ch.G. Vozmozhnosti ispol'zovaniya kombinirovannyh oral'nyh kontraceptivov v prolongirovannom rezhime. Ginekologiya. 2007. № 3. S. 28-30.

39. Kitawaki J., Kusuki I., Yamanaka K., Suganuma I. Maintenance therapy with dienogest following gonadotropin-releasing hormone agonist treatment forendometriosis-associated pelvic pain. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2011. № 2. P. 212-216.

МЕСТО ЭНДОМЕТРИОПАТИИ В ПРОБЛЕМЕ РЕПРОДУКТИВНЫХ НЕУДАЧ И ВАРИАНТЫ ЕЕ КОРРЕКЦИИ

Т.М. Мотовилова^{1,2}, Т.С. Качалина¹, О.С. Зиновьева¹, М.Е. Богатова^{1,2}, К.И. Чикалова¹, Н.А. Козлова¹,

¹ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»,

²ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 29», г. Н. Новгород

Мотовилова Татьяна Михайловна – e-mail: tatyana.m.motovilova@gmail.com

Дата поступления
20.07.2017

В статье рассматриваются подходы к лечению дисфункциональных расстройств эндометрия и акцентируется внимание на его трудностях. Обследовано и пролечено 70 пациенток с «тонким эндометрием» и репродуктивными нарушениями в анамнезе. 43 пациентки получали препарат Лаеннек внутривенно и внутриматочно в сочетании с сеансами ИК-лазеротерапии. Контрольной группе из 27 пациенток проводилась общепринятая метаболическая и циклическая гормональная терапия. Установлено, что под влиянием сочетанной плацентарной и лазерной терапии в отличие от общепринятого подхода отмечается выраженный прирост величины М-эхо, восстановление эхоструктуры эндометрия, снижение ИР спиральных и базальных артерий, нормализация ИЛ-6 в менструальной крови. Показано, что сочетанное использование плацентарной терапии и лазерного излучения более эффективно в лечении бесплодия и привычного невынашивания беременности, чем традиционная терапия.

Ключевые слова: эндометриопатия, тонкий эндометрий, расстройства фертильности, неудачи ЭКО, гидролизат плаценты, ИК-лазер.

The article considers approaches to the treatment of dysfunctional disorders of the endometrium and focuses attention on its difficulties. 70 patients with a «thin endometrium» and reproductive disorders in the anamnesis were examined and treated. 43 patients received the drug Laennec intravenously and intrauterine in combination with sessions of IR laser therapy. A control group of 27 patients underwent conventional metabolic and cyclic hormone therapy. It was found that under the influence of combined placental and laser therapy, in contrast to the conventional approach, there was a pronounced increase in M-echo, restoration of the endometrial echostructure, a decrease in the spiral and basal arteries, normalization of IL-6 in menstrual blood. It is shown that the combined use of placental therapy and laser radiation is more effective in treating infertility and habitual miscarriage than traditional therapy.

Key words: endometriopathy, thin endometrium, fertility disorders, IVF failure, placenta hydrolysate, IR-laser.

Введение

Нарушения женской фертильности в виде бесплодия, невынашивания беременности, неудачи методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) часто являются итогом реализации «маточного фактора». В числе прочих значимых причин в рассмотрении расстройств детородной функции в последние годы все больше внимания уделяется патологическим процессам в ткани эндометрия неопухолевой природы, в связи с чем термин «эндометриопатия» стал достаточно популярным. Эндометриопатия подразумевает формирование несостоятельного в морфо-функциональном отношении эндометрия, где могут присутствовать признаки остаточной воспалительной реакции, микроциркуляторных нарушений, эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса [1–6]. Гипо/дистрофический вариант подобных изменений трактуется как «тонкий эндометрий», когда в постовуляторном периоде (в «окно имплантации») его толщина не превышает 7 мм, что ассоциировано с повышенным риском неудач имплантации. Тканевые морфологические изменения вследствие повреждения клеток после экстремального эндо- или экзогенного воздействия либо нарушения процессов биосинтеза ввиду повреждений генома или истощения репаративных способностей ткани в итоге являются причиной ишемии, неадекватной регенерации, десинхронизации созревания и патологической рецепторной импульсации эндометрия. Наличие эндометриопатии означает реконструктивно-пластическую недоста-

точность ткани, ее дезадаптацию и стресс с последующими дистрофическими изменениями, менструальными нарушениями, репродуктивными потерями или гестационными осложнениями [2, 4, 7–10]. При этом нередко имеют место сочетанные этиопатогенетические механизмы формирования эндометриопатии [1, 10–13]. С учетом многофакторной природы патологических процессов в эндометрии восстановление способности к деторождению у пациенток с эндометриопатией до сих пор представляет собой нерешенную проблему [2, 9, 14–16]. Предложены различные варианты коррекции эндометриопатии на фоне истончения эндометрия на этапе подготовки к беременности у пациенток с отягощенным фертильным анамнезом [4, 9, 10, 14–23], однако при этом эффективность в плане надежного восстановления функции эндометрия и репродуктивные исходы у пациенток данной группы остаются весьма скромными. В связи с этим важна последовательная, поэтапная, патогенетически обоснованная реабилитация эндометрия.

В последние годы в поисках наиболее эффективных и безопасных методов медикаментозной коррекции регенераторно-пластической недостаточности тонкого эндометрия уделяется большое внимание возможности применения плацентарных препаратов для многоцелевого воздействия на ткань, что ранее было продемонстрировано в отношении гидролизата плаценты Лаеннек [1]. В его состав входят клеточные и сосудистые ростовые факторы,

аминокислоты, жирные кислоты, цитокины, гликопротеины, нуклеозиды, витамины — всего около 200 компонентов. Гидролизат плаценты, являясь комплексом активных пептидов и пластических субстанций, способен обеспечить иммуномодулирующий эффект, стимуляцию регенерации клеток, индукцию ангиогенеза и регуляцию апоптоза в тканях организма человека. Качество Лаеннека гарантируется Государственной программой отбора доноров и забора плаценты, многоэтапной схемой обработки и очистки сырья, а также стандартизацией по системе GMP и регистрацией препарата в качестве лекарственного средства.

С учетом имеющихся данных о лечебных эффектах гидролизата плаценты мы сочли целесообразным применять его в виде комбинации внутривенного и внутриматочного введений у пациенток с эндометриопатией, основываясь на подходе «откуда получено, там и работает».

Целью исследования стало повышение эффективности восстановления эндометрия у пациенток с репродуктивными неудачами в анамнезе.

Материал и методы

Обследовано и пролечено 70 пациенток с «тонким эндометрием», которые ранее получали различные курсы лечения в ходе подготовки к беременности в других лечебно-профилактических учреждениях без выраженного клинического эффекта. Средний возраст больных составил $36 \pm 2,6$ года. В анамнезе имелись указания на перенесенные самопроизвольные и хирургические аборт, неразвивающиеся беременности, неудачные попытки ЭКО и ПЭ, лечебно-диагностические выскабливания, воспалительные заболевания органов малого таза.

Основную группу составили 43 женщины, которые с целью реабилитации получали препарат Лаеннек в дозе 4–6 мл в разведении на 200 мл физраствора натрия хлорида внутривенно капельно медленно 2–3 раза в неделю, а также 2 мл препарата внутриматочно трижды через день. Дополнительно проводились сеансы ИК-лазеротерапии на низ живота по контактно-зеркальной методике с мощностью в импульсе до 5 Вт, частотой излучения 50–80 Гц и экспозицией на каждое поле по 3 мин.

Пациентки подписывали информированное добровольное согласие на проведение указанных процедур в рамках клинического протокола исследования, одобренного решением Локального этического комитета по проведению научных исследований с участием человека в качестве объекта исследования ФГБОУ ВО НижГМА.

Контрольная группа состояла из 27 больных, которым проводилась общепринятая метаболическая и циклическая гормональная терапия (эстрогены и прогестины, дезагреганты, витамины, физиотерапия). В целом группы пациентов были сравнимы по возрасту, принадлежности к социальным группам, гинекологическому и репродуктивному анамнезу и сопутствующей патологии.

До начала лечения и спустя 2,5–3 и 6 месяцев после него мы оценивали при помощи УЗИ динамику прироста эндометрия на 20–24-й день менструального цикла (ДМЦ), его эхоструктуру, особенности кровоснабжения по данным УЗ-доплерометрии с измерением индекса резистентности (ИР). Помимо стандартных методов оценки состояния эндометрия мы использовали параметры менструальной крови с измерением интерлейкина-6 методом ИФА типа

«сэндвич» с моноклональными антителами. В течение ближайших полутора лет по окончании лечения выясняли также репродуктивный статус больных. Для максимальной объективности мы сочли целесообразным на этапе анализа репродуктивных исходов разделить пациенток по характеру нарушения фертильности, при том, что общим для всех являлся отягощенный репродуктивный анамнез и неэффективность предшествующей терапии: подгруппы «а» — пациентки с бесплодием, «б» — пациентки с невынашиванием в анамнезе.

Результаты и их обсуждение

До начала лечения в обеих группах пациенток толщина эндометрия существенно не отличалась и составляла $6,2 \pm 0,7$ мм. Через 2,5–3 месяца после окончания терапии в группе пациенток с включением препарата Лаеннек и ИК-лазера отмечен заметный прирост величины М-эхо и восстановление его эхоструктуры в 81,4% случаев ($p < 0,05$). В группе с традиционным лечением эффект не был столь выраженным, а улучшение эхоструктуры ткани произошло у 62,9% пациенток (таблица 1).

Использование технологии цветового доплеровского картирования (ЦДК) и оценки индекса резистентности артерий сосудистого бассейна матки позволяет получить ценную информацию о некоторых патогенетических аспектах развития патологии эндометрия и определить тактику ведения пациентки в каждом конкретном случае [7]. В нашем исследовании доплерометрия субэндометриального кровотока продемонстрировала восстановление адекватной перфузии мелких артерий (спиральных, базальных) у пациенток из группы с плацентарной и лазерной терапией. Средние значения ИР базальных артерий в обеих группах до лечения составили $0,69 \pm 0,13$, спиральных артерий $0,57 \pm 0,16$, причем у одной трети па-

ТАБЛИЦА 1.
Динамика толщины эндометрия по результатам УЗИ, мм

Параметры состояния эндометрия		1-я группа	2-я группа
М-эхо на 20-24-й ДМЦ	До лечения	$6,2 \pm 0,7$	$6,2 \pm 0,7$
	Через 3 месяца	$8,63 \pm 0,3$	$7,6 \pm 1,1$
	Через 6 месяцев	$9,12 \pm 0,4$	$7,9 \pm 0,1$



РИС.
Динамика провоспалительного цитокина ИЛ-6 в процессе лечения пациенток с эндометриопатией, пг/мл. Референсные значения 500–3000 пг/мл.

циенток мельчайшие артерии исходно не визуализировались. После лечения заметное улучшение субэндометриального кровотока произошло в опытной группе и сопровождалось снижением ИР до оптимальных величин: ИР баз. арт. $0,52 \pm 0,12$, ИР спир. арт. $0,50 \pm 0,13$. Спиральные артерии представлены локусами кровотока у тех больных, у кого ранее они не определялись. В группе контроля после лечения ИР баз. арт. $0,59 \pm 0,23$, ИР спир. арт. $0,54 \pm 0,19$, отсутствие кровотока в мелких сосудах сохранилось у 22,2% пациенток.

Основываясь на данных отечественной и мировой литературы, а также собственный опыт полагаем, что весьма перспективным способом диагностики состояния эндометрия является оценка менструальных выделений, поскольку они являются непосредственным отделяемым-субстратом из патологического очага [24]. Одним из параметров, которые целесообразно измерять в образце менструальной крови, является интерлейкин-6, активный локальный цитокиновый медиатор, участвующий в реализации воспаления и иммунного ответа. Существенное снижение или нормализация уровня ИЛ-6 в менструальной крови отмечены у 97,7% больных основной группы, что свидетельствует о нивелировании остаточных проявлений воспаления в полости матки под влиянием сочетанной плацентарной и лазерной терапии. У пациенток с традиционным лечением столь же отчетливой положительной динамики данного параметра добиться не удалось (рис.). По-видимому, отчасти это можно связать с провоспалительным потенциалом эстрогеновой терапии и неадекватным иммунотропным влиянием традиционной схемы лечения.

Что касается анализа репродуктивных исходов пациенток, то выяснилось, что в подгруппе с использованием плацентарной терапии и лазерного излучения беременность наступила в течение 1 года после лечения в 17 случаях у 25 пациенток с бесплодием (подгруппа Ia), в четырех случаях из восьми преодолены неоднократные неудачные попытки ЭКО и ПЭ. Родами в срок закончились семь беременностей, остальные вынашивают беременность. Стоит отметить, что у трех больных отмечена резистентность ко всем использованным методам лечения, что объяснялось изначально выраженными дистрофическими изменениями в полости матки после неоднократных травматических вмешательств с постепенным формированием проявлений синдрома Ашермана и вторичной формы бесплодия. Среди 18 больных с невынашиванием беременности (подгруппа Ib) в настоящее время шесть находятся на разных сроках беременности, три пациентки родили здоровых детей в срок, у одной произошли преждевременные роды на 36–

37-й неделе беременности, ребенок жив; в одном случае была диагностирована неразвивающаяся беременность.

В группе контроля после традиционного лечения нам не удалось достигнуть столь обнадеживающих результатов (таблица 2). Среди 15 инфертильных пациенток (подгруппа IIa) самостоятельно и при помощи технологий ВРТ смогли забеременеть лишь пять, причем только одна женщина доносила беременность до оптимального срока и благополучно родоразрешена, у трех беременность прервалась на сроках 17–20 недель по типу самопроизвольного выкидыша, в одном случае произошли преждевременные роды в 36 недель, ребенок жив, другие – вынашивают беременность или планируют ее. Из 12 женщин с невынашиванием беременности (подгруппа IIб) в анамнезе девять забеременели, однако у трех диагностирована неразвивающаяся беременность, у двух – самопроизвольный выкидыш в сроках 6–9 недель; своевременные роды произошли у одной женщины и еще в одном случае они были преждевременными на 32-й неделе; у двух пациенток беременность в настоящее время прогрессирует на протяжении II триместра. Таким образом, полученные в контрольной группе результаты зачастую свидетельствуют об отсутствии полноценности имплантации и, как следствие, адекватного пролонгирования беременности на фоне несостоятельного эндометрия.

Обобщая полученные результаты, мы заметили, что эффект после комбинированного использования гидролизата плаценты и ИК-лазера реализуется уже на 2–3-й месяц после курса лечения и продолжает нарастать к 4–6-му месяцу, что в данной ситуации имеет определенные преимущества по сравнению только с внутривенным применением Лаеннека. По всей видимости, сочетание введения Лаеннека внутривенно и в полость матки способствует усилению и ускорению наступления клинического результата относительно ликвидации поствоспалительных изменений и активизации регенераторных процессов в эндометрии, что потенцируется влиянием излучения терапевтического лазера. Последствие данного курса лечения сохраняется на протяжении около полугода и дает возможность адекватной реабилитации и подготовки к планируемой беременности. В процессе лечения большинство пациенток отмечали улучшение самочувствия, качества кожи и волос, повышение общего жизненного тонуса. В одном случае была диагностирована транзиторная паховая лимфаденопатия после второго внутривенного введения препарата, что не потребовало его отмены, купировалось самостоятельно в течение двух суток и не послужило препятствием для внутриматочного использования Лаеннека.

ТАБЛИЦА 2.

Репродуктивные исходы у пациенток с бесплодием и невынашиванием беременности на фоне эндометриопатии, % (p<0,05)

Группы и подгруппы пациенток	Факт наступления беременности	Своевременные роды	Самопроизвольный выкидыш	Неразвивающаяся беременность	Преждевременные роды	Беременность в настоящее время на разных сроках	Этап прегравидарной подготовки
Ia (n=25) 100%	68%	41,2%	0	0	0	58,8%	0
Iб (n=18) 100%	83,29%	16,67%	0	5,56%	5,56%	33,3%	22,2%
IIa (n=15) 100%	33,3%	6,67%	20%	0	6,67%	26,6%	6,7%
IIб (n=12) 100%	75%	8,33%	16,67%	25%	8,33%	16,67%	25%

Заключение

Полученные клинико-лабораторные результаты в ходе лечения пациенток с репродуктивно значимой патологией эндометрия дают основания рекомендовать плацентарную терапию в сочетании с лазерным воздействием для более широкого применения в комплексном лечении и реабилитации данного контингента больных. Внутривенное и внутриматочное применение препарата Лаеннек хорошо переносится и не имеет значимых побочных реакций. Использование гидролизата плаценты человека в комплексной терапии эндометриопатии позволяет эффективно преодолеть ряд причин расстройств фертильности у женщин с репродуктивными нарушениями в анамнезе.

ЛИТЕРАТУРА

- Кузнецова И.В., Землина Н.С., Рашидов Т.Н., Коваленко М.А. Проблема тонкого эндометрия и возможные пути ее решения. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2015. № 1 (5). С. 42-49.
- Kuznetsova I.V., Zemlina N.S., Rashidov T.N., Kovalenko M.A. Problema tonkogo endometriya i vozmozhnye puti ee resheniya. Effektivnaya farmakoterapiya. Akusherstvo i ginekologiya. 2015. № 1 (5). С. 42-49.
- Волкова Е.Ю. Прегравидарная подготовка женщин с нарушением репродуктивной функции и «тонким» эндометрием: Автореф. дисс. ... к. м. н. Москва, 2014. 22 с.
- Volkova E.Y. Pregravidarnaya podgotovka zhenshhin s narusheniem reproduktivnoy funktsii i «tonkim» endometriem: Avtoref. diss. ... k. m. n. Moskva, 2014. 22 s.
- Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., Есарева А.В. Проблемы коммуникации эмбриона и эндометрия: маркеры нарушений и механизмы влияния. Российский вестник акушера-гинеколога. 2016. № 16 (5). С. 29-36.
- Melkozerova O.A., Bashmakova N.V., Esareva A.V. Problemy kommunikatsii embriona i endometriya: markery narushenij i mekhanizmy vliyaniya. Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. 2016. № 16 (5). С. 29-36.
- Маринкин И.О., Илизарова Н.А., Кулешов В.М. Влияние предгравидарной подготовки на профиль цитокинов и состояние эндометрия у пациенток с привычным невынашиванием беременности // Мат-лы III Междунар. конгр. по репродуктивной медицине. М., 2009. С. 100.
- Marinkin I.O., Ilizarova N.A., Kuleshov V.M. Vliyanie predgravidarnoi podgotovki na profil citokinov i sostoyanie endometriya u pacientok s privichnim nevinashivaniem beremennosti // Mat-ly III Mejdunar. kongr. po reproduktivnoy medicine. M., 2009. С. 100.
- Унанян А.Л., Коссович Ю.М. Хронический эндометрит: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. Роль антифиброзирующей терапии. Лечащий врач. 2012. № 11. С. 35-40.
- Unanyan A.L., Kossovich YU.M. Hronicheskiy endometrit: etiopatogenez, diagnostika, klinika i lechenie. Rol' antifibroziruyushchej terapii. Lechashchij vrach. 2012. № 11. С. 35-40.
- Айени Д.О. Эндотелиальная дисфункция в генезе ранних репродуктивных потерь: Автореф. дисс. ... к. м. н. Москва, 2015. 23 с.
- Ajeni D.O. Endotelial'naya disfunktsiya v geneze rannih reproduktivnyh potery: avtoref. dis. ... k. m. n. Moskva, 2015. 23 s.
- Вартанян Э.В. Преодоление повторных неудач ВРТ: автореф. дисс. ... д. м. н. Москва, 2011. 46 с.
- Vartanyan E.V. preodolenie povtornyh neudach VRT: avtoref. dis. ... d. m. n. Moskva, 2011. 46 s.
- Kasius A., Smit J.G., Torrance H.L. et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. Hum. Reprod. Update. 2014. Vol. 20. № 4. P. 530-541.
- Lebovitz O., Orvieto R. Treating patients with «thin» endometrium — an ongoing challenge. Gynecol. Endocrinol. 2014. Т. 30. № 6. P. 409-414.
- Зуев В.М., Александров М.Т., Калинина Е.А., Николенко В.Н., Джибладзе Т.А., Рапопорт Л.М. Эффективность комбинированной озон- и лазерной терапии в подготовке эндометрия к экстракорпоральному оплодотворению у женщин с хронической вирусной инфекцией. Репродуктивная медицина. 2015. № 2 (23). С. 8-13.
- Zuev V.M., Aleksandrov M.T., Kalinina E.A., Nikolenko V.N., Dzhibladze T.A., Rapoport L.M. Effektivnost' kombinirovannoj ozono- i lazernoj terapii v podgotovke ehndometriya k ehkstkorporal'nomu oplodotvoreniju u zhenshhin s hronicheskoj virusnoy infektsiej. Reproduktivnaya medicina. 2015. № 2 (23). С. 8-13.
- zhenshhin s hronicheskoj virusnoy inyektisyej. Reproduktivnaia medicina 2015. № 2 (23). С. 8-13.
- Di Pietro C., Cicinelli E., Guglielmino M.R. et al. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. Am. J. Reprod. Immunol. 2013. № 69 (5). P. 509-517.
- Yoshii N., Hamatani T., Inagaki N., Hosaka T., Inoue O. et al. Successful implantation after reducing matrix metalloproteinase activity in the uterine cavity. Reprod Biol Endocrinol. 2013. May. № 11. P. 37.
- Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R., Lepera A., Alfonso R. et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. Hum Reprod. 2015. Feb. № 30 (2). P. 323-330.
- Gleicher N., Kim A., Michaeli T., Lee H.J., Shohat-Tal A., Lazzaroni E., Barad D.H. A pilot cohort study of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of unresponsive thin endometrium resistant to standard therapies. Hum Reprod. 2013. Jan. № 28 (1). P. 172-177.
- Orvieto R. Treating patients with «thin» endometrium — an ongoing challenge. Gynecol. Endocrinol. 2014. № 4. P. 30-36.
- Дюжева Е.В., Коган Е.А., Калинина Е.А. и др. Принципы индивидуальной гормональной подготовки эндометрия у пациенток с неэффективными попытками ЭКО. Акушерство и гинекология. 2011. № 7 (2). С. 39-45.
- Dujeva E.V., Kogan E.A., Kalinina E.A. i dr. Pricipy individualnoi gormonalnoi podgotovki endometriya u pacientok s neeffektivnimi popytkami ECO. Akusherstvo i ginekologiya. 2011. № 7 (2). С. 39-45.
- Gutarra-Vilchez R.B., Urrutia G., Glujovsky D. et al. Vasodilators for women undergoing fertility treatment. Cochrane Database Syst. Rev. 2014. 10: CD010001. DOI: 10.1002/14651858.CD010001.pub2.
- Chang Y., Li J., Chen Y. et al. Autologous platelet — rich plasma promotes endometrial growth and improves pregnancy outcome during in vitro fertilization. Int. J. Clin. Exp. Med. 2015. Т. 15. № 8 (1). P. 1286-1290.
- Грищенко Н. Г., Котлик Ю. А., Весич Т. Л. и др. Оптимизация результатов программ ЭКО при использовании экзогенного оксида азота для повышения рецептивности эндометрия. Таврический медико-биологический вестник. 2012. Т. 15. № 2. С. 80-82.
- Gricchenko N.G., Kotlik Yu.A., Vesich T.L. i dr. Optimizatsiya rezul'tatov program EKO pri ispol'zovanii ekzogennogo oksida azota glya povysheniya receptivnogo endometriya // Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik. 2012. Т. 15. № 2. С. 80-82.
- Мелкозерова О.А. и др. Эффект ультразвуковой кавитации в восстановлении эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом после прерывания регрессирующей беременности. Акушерство. Гинекология. Эндокринология. 2015. № 1 (86). С. 50-55.
- Melkozerova O.A. i dr. Effekt ul'trazvukovoj kavitatsii v vosstanovlenii endometriya u pacientok s hronicheskim endometritom posle preryvaniya regresiruyushchej beremennosti. Akusherstvo. Ginekologiya. Endokrinologiya. 2015. № 1 (86). С. 50-55.
- Белокриницкая Т.Е. и др. Эффективность интравагинальной пелоидотерапии пациенток с бесплодием, планирующих экстракорпоральное оплодотворение. Фарматека. 2015. № 12. С. 36-40.
- Belokrinitskaya T.E. i dr. Effektivnost' intravaginal'noj peloidoterapii pacientok s besplodiem, planiruyushchih ekstrakorporal'noe oplodotvorenije. Farmateka. 2015. № 12. С. 36-40.
- Gaidarova A.Kh., Kul'chitskaia D.B., Sycheva A.Iu. et al. Dynamics of the functional characteristics of the microcirculation system in the women of late reproductive age presenting with chronic endometritis under effect of contrast massage. Vopr. Kurortol. Fizioter. Lech. Fiz. Kult. 2014. № 4. P. 33-37.
- Василенко Г.И., Дикке Г.Б. Курорт Мёртвого моря на дому. Возможности повышения эффективности лечения тубно-перитонеального бесплодия у женщин. Фарматека. 2013. № 12. С. 74-79.
- Vasilenko G.I., Dikke G.B. Kurort Myortvogo morya na domu. Vozmozhnosti povysheniya effektivnosti lecheniya trubno-peritoneal'nogo besplodiya u zhenshhin. Farmateka. 2013. № 12. С. 74-79.
- Мотовилова Т.М., Качалина Т.С., Гречканев Г.О., Боровкова Л.В., Зиновьев А.Н. и др. Определение биомаркеров в менструальной крови как возможность неинвазивной диагностики воспалительного процесса в полости матки. Медицинский альманах. 2016. № 5. С. 88-91.
- Motvilova T.M., Kachalina T.S., Grechkanev G.O., Borovkova L.V., Zinov'ev A.N. i dr. Opredelenie biomarkerov v menstrual'noj krvi kak vozmozhnost' neinvazivnoj diagnostiki vospalitel'nogo processa v polosti matki. Medicinskij al'manah. 2016. № 5. С. 88-91.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЛИФЕРАТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА ГИПОПЛАСТИЧНОГО ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК С РЕПРОДУКТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ В АНАМНЕЗЕ МЕТОДОМ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ИММУНОЦИТОХИМИИ

О.С. Зиновьева, Т.М. Мотовилова, Т.С. Качалина, С.В. Зиновьев,
С.С. Кузнецов, И.А. Круглова, О.В. Уткин,
ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Зиновьева Ольга Сергеевна – e-mail: Zamashkina87@mail.ru

Дата поступления
25.08.2017

Данная статья посвящена малоизученной проблеме «тонкого эндометрия» как основной причине репродуктивных потерь. Внимание автора акцентировано на современных подходах и трудностях диагностики и лечения «тонкого эндометрия», наиболее частой причиной которого является хронический эндометрит. Оценка пролиферативного потенциала и рецепции эндометрия, учитывая тенденцию современной медицины к мало инвазивным методам диагностики, проводилась с помощью использования флуоресцентной иммуноцитохимии (ФИЦХ) с применением тест-системы «Биочип». В данном исследовании проанализирован материал от 29 больных с хроническим эндометритом. Дана сравнительная характеристика пролиферативного потенциала эндометрия в разных группах пациенток методом ФИЦХ с параллельным ИГХ исследованием.

Ключевые слова: «тонкий эндометрий», малоинвазивная диагностика, пролиферативный потенциал эндометрия, флуоресцентная иммуноцитохимия.

This article is devoted to the poorly studied problem of «low endometrium» as the main cause of reproductive loss. The author's attention is focused on modern approaches and difficulties in the diagnosis and treatment of «low endometrium», the most common cause of which is chronic endometritis. Evaluation of the proliferative potential and receptivity of the endometrium, taking into account the trend of modern medicine to the less invasive methods of diagnosis, was carried out using fluorescent immunocytochemistry (FICC) using the «Biochip» test system. In this study, the material from 29 patients with chronic endometritis was analyzed. The proliferative potential of the endometrium in different groups of patients using the FIC method with a parallel IHC study.

Key words: «low endometrium», minimally invasive diagnostics, proliferative potential of endometrium, fluorescent ICX.

Введение

В большинстве случаев «тонкий эндометрий» в репродуктивном возрасте является проявлением гипопластического варианта хронического эндометрита, реже связан с эндокринопатией эндометрия. Тонким является эндометрий не более 7 мм в перивультарную фазу по данным УЗИ малого таза. По данным различных авторов частота заболеваемости хроническим эндометритом доходит до 67%. В структуре женского бесплодия эндометрит занимает лидирующие позиции (до 68%), как и в структуре невынашивания (до 85%), что ассоциировано преимущественно с гипопластическим вариантом [1]. В результате длительного поражения эндометрия инфекционными агентами происходит нарушение его рецептивности и циклической трансформации эндометрия, нарушение кровоснабжения, трофики, регенерации, замещения функциональной ткани на фиброзную, ведущие к его истончению, и формированию неполноценного «окна имплантации» и последующему невынашиванию.

Современная тенденция сводится к поиску новых методов диагностики, максимально информативных и минимально инвазивных, для более глубокого изучения механизмов развития и прогрессирования эндометриопатии при «тонком эндометрии», и повышение эффективности лечения и прогнозирования восстановления репродуктивных функций для повышения шансов к наступлению беременности и дальнейшему ее пролонгированию [2, 3, 4].

«Золотым стандартом» в комплексной оценке состояния эндометрия остается морфологическая диагно-

стика биоптата эндометрия в среднюю фазу пролиферации на 7–10-й день менструального цикла с последующим исследованием его рецепторного аппарата при помощи иммуногистохимического исследования (ИГХ) [5]. Оценка экспрессии рецепторов к стероидным гормонам важна для повышения эффективности диагностики и лечения тонкого эндометрия, в частности перед дифференцированным назначением гормонотерапии, дает возможность динамического контроля и клинического прогнозирования для осуществления репродуктивной функции [6]. Зачастую у пациенток с гипопластическим вариантом течения эндометрита ожидаемый эффект от терапии стероидными гормонами не наблюдается, т. к. в основном экспрессии как эстрогеновых, так и прогестероновых рецепторов снижены и в строме, и в железистом компоненте, что патогенетически объясняет его истончение и неполноценную циклическую перестройку.

Исследование эндометрия чаще всего подразумевает cureтаж полости матки с последующим морфологическим и иммуногистохимическим исследованием. Во время инвазивной манипуляции происходит дополнительная травма гипотрофического эндометрия, что может усилить активность воспаления и ухудшить прогноз [7]. Альтернативой выскабливанию полости матки является пайпель-биопсия – метод, позволяющий получить адекватный материал для исследования, при этом минимально травмирующий эндометрий.

Имеются основания полагать, что рецепторный статус пайпель-биоптата также возможно исследовать с помощью иммуноцитохимии (ИЦХ) [8]. Преимуществами являются: малая инвазивность, небольшой объем достаточного для исследования материала, т. к. материал оценивается цитологически, доступность, всего три этапа подготовки, высокая скорость, а также высокая информативность метода. Согласно данным литературы, совпадение результатов ИГХ и ИЦХ при опухолевых процессах составляет для рецепторов эстрогена 98%, для рецепторов прогестерона – 97%, Ki67 – 100% – биомаркер пролиферации [8]. Одной из разновидностей ИЦХ является прямая флуоресцентная иммуноцитохимия (ФИЦХ), отличающаяся от классической только наличием флуоресцентной метки как системы детекции и позволяющая проводить исследование в течении 60 минут [9]. Однако в доступной литературе мы не встречали данные по изучению возможностей прямой ФИЦХ для оценки пролиферативного потенциала эндометрия.

Цель работы: изучить возможность применения флуоресцентной иммуноцитохимии для оценки пролиферативного потенциала «тонкого эндометрия как малоинвазивного метода диагностики.

Материал и методы

В исследование были включены 29 пациенток с гистологически подтвержденным хроническим эндометритом, группу с «тонким эндометрием» составили 19 человек и 10 человек с нормальной величиной эндометрия соответствующей фазе цикла. В анамнезе у них наблюдались неразвивающиеся беременности (35%), бесплодие (98%) и привычное невынашивание (25%). Средний возраст пациенток составил 34 ± 5 лет. Критерии исключения из исследования: пациентки, не заинтересованные в беременности, в период беременности или лактации, с психическими расстройствами, в менопаузальном возрасте, с неопластическими процессами половых органов, с гепатитами и ВИЧ-инфекцией, получающие гормональную терапию в течении последних четырех месяцев. Все больные были разделены на две группы: пациентки с «тонким эндометрием», пациентки с нормальной толщиной эндометрия и хроническим эндометритом.

Все пациентки прошли стандартное обследование, включающее в себя: УЗИ органов малого таза, микробио-

логическое исследование мазка из цервикального канала, посев из цервикального канала и полости матки, ПЦР фемофлор скрин влагалища и полости матки, а также пайпель-биопсия на 7–10-й день менструального цикла. При отсутствии сопутствующей внутриматочной патологии материал был забран с помощью стерильного урогенитального зонда для пайпель-биопсии «Юнона», без расширения цервикального канала, атравматично. Часть столбца полученного материала отправлялась на гистологическое исследование с ИГХ, часть – для исследования методом ИЦХ в пробирку типа Эппендорф со специальной транспортно-питательной средой 199. Для иммуногистохимического исследования использовались моноклональные антитела производства фирмы «Abcam» (Великобритания). Для ФИЦХ применялись те же антитела, конъюгированные с флуоресцентной меткой Cy3, сорбированные на тест-системе для проведения иммуноцитохимического исследования – «биочип», содержащего антитела к рецептору эстрогена, рецептору прогестерона и Ki67. Один «биочип» предназначен на пять исследований каждого антигена (рис. 1).

Результаты реакции оценивали с помощью микроскопа «Axio Imager», фирмы «Carl Zeiss». Методика постановки ФИЦХ выглядела следующим образом.

Первым этапом материал пайпель-биопсии помещался в пробирку типа Эппендорф и центрифугировался на центрифуге CM-6M при 1500 оборотах в течении 5 мин. Осадок оценивается микроскопически для определения точности и принятия решения о возможности постановки ФИЦХ. При достаточном количестве клеток проводилось ФИЦХ на биочипах.

С поверхности «биочипа» удалялась защитная пленка. Далее в пробирке проводили преамбилизацию клеток 0,05% раствором «Тритона» с целью перфорирования мембраны клеток и обеспечения доступа антител к ядрам клеток. Далее дозатором в каждую ячейку биочипа вносили по 20 мкл клеточной взвеси. Затем, не накрывая пленкой, «биочип» помещали в термостат и инкубировали при 37 градусах в течении 30 минут. После высушивания поверхности ячеек «биочип» ополаскивали трис-буфером с целью отмывки не связавшихся антител и проводили исследования каждой ячейки под флуоресцентным микроскопом (рис. 2, 3, 4).

Оценивали количество флуоресцирующих клеток в трех полях зрения. Затем Биочип окрашивали по Май-Грюнвальду-Гимзе и проводили подсчет общего количества клеток в ячейке (рис. 5, 6). Результатом исследования являлся процент прореагировавших клеток к 100 клеткам.

Результаты и их обсуждение

При ИГХ-исследовании пациенток с «тонким эндометрием» экспрессии гормонов неравномерно распределенные по строю и железам при сложении имели средние значения по РЭ $153,2 \pm 12,3$, РП $147,58 \pm 14,85$ в строю и железах, у пациенток с нормопластическим вариантом эндометрита РЭ $159,5 \pm 2,6$, РП $156,8 \pm 17,16$. На наш взгляд, было целесообразно применить сложение экспрессий, т. к. при ИЦХ нельзя определить принадлежность материала к стромальному или железистому компоненту эндометрия.

В результате исследования в группе с «тонким эндометрием» процент экспрессии рецепторов эстрогена,



РИС. 1.
Фото «биочипа» тест-системы.

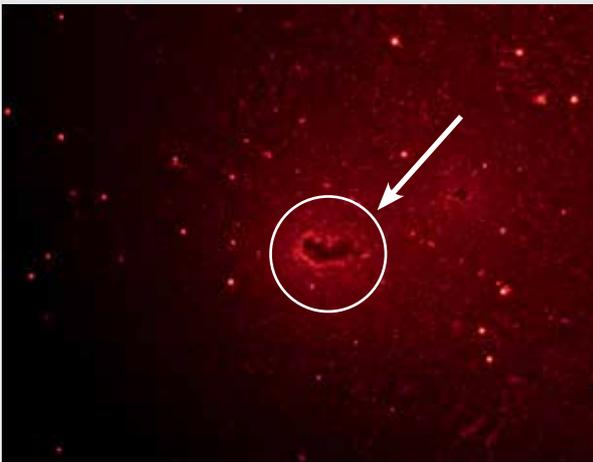


РИС. 2.
Отрицательная реакция рецепторов эстрогена. Увеличение x100.

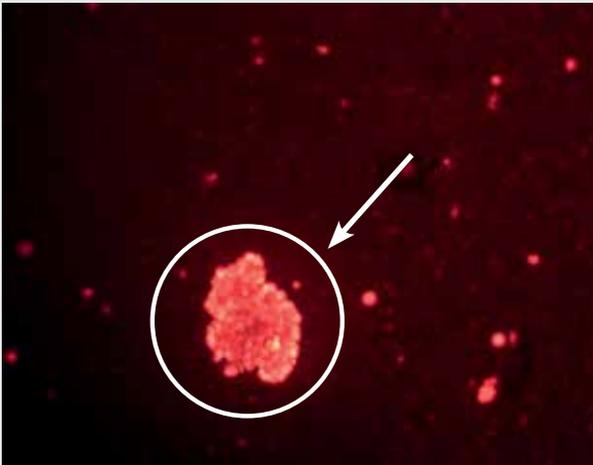


РИС. 3.
Положительная реакция рецепторов эстрогена. Увеличение x200.

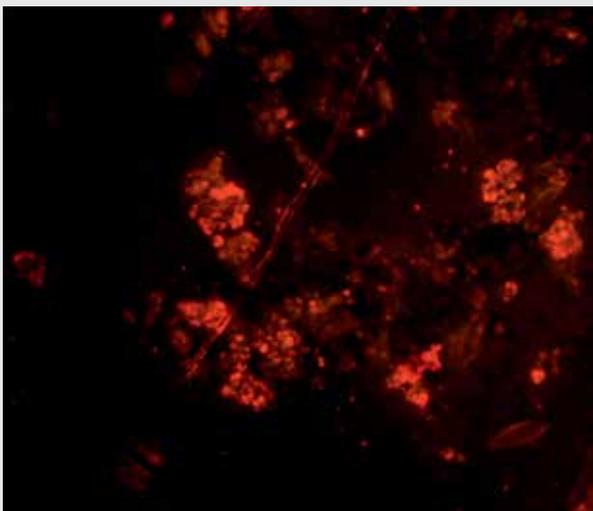


РИС. 4.
Множественные положительные реакции рецепторов прогестерона. Увеличение x100.

ТАБЛИЦА 1.
Сравнительное исследование рецепторного аппарата эндометрия с помощью ИГХ при хроническом эндометрите

Антиген	Тонкий эндометрий		Толщина эндометрия соответствует фазе цикла	
	интервал	среднее	интервал	среднее
Рецептор эстрогена	106-182	153,21±12,3	131-178	159,5±12,6
Рецептор прогестерона	103-169	147,58±14,85	138-187	156,8±17,16

ТАБЛИЦА 2.
Сравнительное исследование пролиферативного потенциала эндометрия с помощью ИЦХ при тонком эндометрии

Антиген	Тонкий эндометрий		Толщина эндометрия соответствует фазе цикла	
	интервал	среднее	интервал	среднее
Рецептор эстрогена	19-42%	32±6,2	26-48%	36,7±8,04
Рецептор прогестерона	20-40%	31,2±5,3	21-55%	37±7,6
Белок Кi67	1-13%	7,7±3,2	4-21%	10,5±4,9

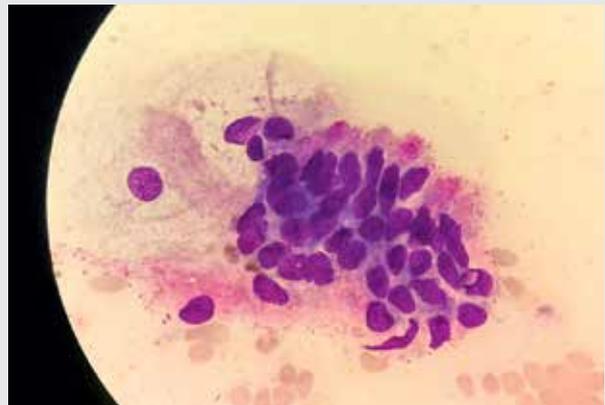


РИС. 5.
Клетки эндометрия. Увеличение x200.

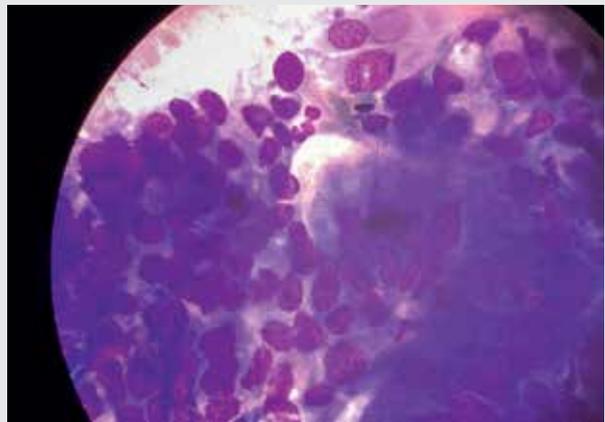


РИС. 6.
Клетки эндометрия. Увеличение x200.

выявленных с помощью иммуноцитохимии, варьировал от 19 до 42%, среднее значение $32 \pm 6,2\%$, а рецепторов прогестерона от 20 до 40%, со средним значением $31,2 \pm 5,3$, что говорит о небольшом превалировании рецепторов эстрогенов соответственно фазе пролиферации, что в свою очередь сопоставимо с данными ИГХ. В группе с толщиной эндометрия, соответствующей фазе цикла 26–48%, при среднем значении $36,7 \pm 8,04$, и 21–55% (среднее $37 \pm 7,6$), было, соответственно, выше, как и при оценке рецепторного аппарата ИГХ, что объясняет адекватную толщину эндометрия, т. к. была более выражена восприимчивость к гормональному воздействию. В группе с тонким эндометрием экспрессия Ki67 варьировалась от 4 до 12% (среднее значение $7,7 \pm 3,2$), с нормальным – от 4 до 21% (среднее значение $10,5 \pm 4,9$). Показатели Ki67 в большинстве превышают норму (не более $3,5 \pm 0,6$) [10], отображая активность процессов пролиферации, связанных с воспалением в эндометрии. Экспрессии Ki67 в группах сравнении не имели существенных различий. Среднее значение экспрессии Ki67 в группе с адекватной толщиной эндометрия незначительно превосходило среднее значение в группе с тонким эндометрием. Отсутствие значимых корреляционных связей между стероидными рецепторами и экспрессией Ki 67 при ИЦХ-исследовании пациенток с эндометритом указывает на дисбаланс стероидной рецепции и пролиферативной активности при хроническом эндометрите, соответственно данным литературы [10]. Отсутствие связи между H-core и Ki67 указывает на дисбаланс этих показателей при эндометрите и бесплодии.

Также следует отметить, что 48% пациенток имели первичное, а 52% вторичное бесплодие. При ИГХ общая картина показателей в целом схожа по коэффициенту экспрессии гормонов. Уровень эстрогеновых рецепторов в железах более высокий, в строме более низкий как при первичном, так и при вторичном бесплодии. При этом значительных различий между первичным и вторичным бесплодием в экспрессии гормонов и Ki67 при ИЦХ выявлено не было, что объясняется разнородностью групп пациенток, сформированных лишь на клинической основе.

Для сравнения ИГХ и ИЦХ использовался критерий Фишера ($p=0,05$), гипотеза о равенстве двух дисперсий применима.

Выводы

В результате исследования был выявлен высокий процент совпадений с ИГХ, что наряду с «золотым стандартом» позволяет использовать ИЦХ как дополнительный метод диагностики пролиферативного потенциала эндометрия в случае его неадекватной толщины. Иммуноцитохимическим методом получены новые данные о рецептивности «тонкого эндометрия» малоинвазивным методом, что дополняет данные, полученные традиционным методом. Простота, небольшое количество материала для анализа, малоинвазивность и высокая скорость получения данных открывают новые возможности для диагностики, динамического наблюдения, применения персонализированного подхода к лечению, в том числе и для назначения схем гормональной терапии при подготовке к беременности. Метод имеет большое клиническое значение, но необходимы более широкие исследования перед внедрением его в практику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лебедев В.А., Пашков В.М., Клиндухов И.А. Современные принципы терапии больных с хроническим эндометритом. Трудный пациент. 2012. № 5. С. 38-40.

Lebedev V.A., Pashkov V.M., Klindukhov I.A. *Sovremennyye printsipy terapii bol'nykh s khronicheskim endometritom. Trudnyy patsiyent. 2012. № 5. S. 38-40.*

2. Гомболевская Н.А., Марченко Л.А. Современные критерии диагностики хронического эндометрита (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2012. Т. 18. № 1. С. 42-46.

Gombolevskaya N.A., Marchenko L.A. *Sovremennyye metody diagnostiki khronicheskogo endometrita (obzor literatury). Problemy reprodukcii. 2012. T. 18. № 1. S. 42-46.*

3. Волкова Е.Ю. Предгравидарная подготовка женщин с нарушением репродуктивной функции и «тонким» эндометрием: Автореф. дис. ... к. м. н. Москва, 2014. 22 с.

Volkova E.Y. *Pregravidarnaya podgotovka zhenshin s narusheniem reproduktivnoy funktsii i «tonkim» endometriem: Avtoref. dis. ... k. m. n. Moskva, 2014. 22 s.*

4. Петров Ю.А. Хронический эндометрит в репродуктивном возрасте: этиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика: Автореф. дис. ... д. м. н. Москва, 2012. 289 с.

Petrov Y.A. *Hronicheskiy endometrit v reproduktivnom vozraste: etiologiya, patogenez, diagnostika, lechenie i profilaktika: Avtoref. diss. ... d. m. n. Moskva, 2012. 289 s.*

5. Ахметов Х.Б. Морфологические критерии диагностики хронического эндометрита. Вестник КАЗГМУ. 2012. С. 1-4.

Akhmetov K.H.B. *Morfologicheskiye kriterii diagnostiki khronicheskogo endometrita. Vestnik KAZGMU. 2012. S. 1-4.*

6. Дубницкая Л.В., Назаренко Т.А. Хронический эндометрит: современные подходы к терапии. Медицинский альманах. 2010. № 2 (11). С. 182-184.

Dubnickay L.V., Nazarenko T.A. *Hronicheskiy endometrit: sovremennyye podhodye k terapii. Medicinskiy almonah. 2010. № 2 (11). S. 182-184.*

7. Шуршалина А.В. Хронический эндометрит: современные взгляды на проблему. Женское здоровье. 2011. Т. 13. № 6. С. 36-39.

Shurshalina A.V. *Hronicheskiy endometrit: sovremennyye vzglyady na problemu. Zhenskoye zdorov'ye. 2011. T. 13. № 6. S. 36-39.*

8. Савостикова М.В. Иммуноцитохимическое исследование в диагностике и оценке важнейших факторов прогноза злокачественных и доброкачественных образований: Автореф. дис. ... к. м. н. Москва, 2007. С. 119-135.

Savostikova M.V. *Immunotsitokhimicheskoye issledovaniye v diagnostike i otsenke vazhneyshikh faktorov prognoza zlokachestvennykh i dobrokachestvennykh obrazovaniy: Avtoref. dis. ... k. m. n. Moskva, 2007. S. 119-135.*

9. Kumar G.L., Lurdbek L. Иммуногистохимические методы: руководство / пер. с англ. под ред. Г.А. Франка, П.Г. Малькова. С. 97-105.

Kumar G.L., Lurdbek L. *Immunogistokhimicheskiye metody: rukovodstvo / per. s angl. pod red. G.A. Franka, P.G. Mal'kova. S. 97-105.*

10. Бессмертная В.С., Серебренникова К.Г., Самойлов М.В., Бабиченко И.И., Мусаева М.Г. Экспрессия эндометриальных рецепторов к эстрогенам и прогестерону у женщин с первичным и вторичным бесплодием // Мат-лы XIV Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». Москва, 2007. С. 534.

Bessmertnaya V.S., Serebrennikova K.G., Samoylov M.V., Babichenko I.I., Musayeva M.G. *Ekspressiya endometrial'nykh retseptorov k estrogenam i progesteronu u zhenshin s pervichnym i vtorichnym besplodiyem // Mat-ly XIV Ros. nats. kongr. «Chelovek i lekarstvo». Moskva, 2007. S. 534.*

КЛАССИФИКАЦИЯ ОПТИЧЕСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ ОБСЛЕДОВАНИИ ПАЦИЕНТОК МЕТОДОМ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ

И.А. Кузнецова^{1, 2}, Л.В. Боровкова², Т.С. Качалина², Г.О. Гречканев², А.Н. Зиновьев², М.С. Зиновьева², Т.М. Мотовилова², О.В. Качалина²,

¹ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко,

²ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Кузнецова Ирина Александровна – e-mail: irakuz2007@mail.ru

Дата поступления
17.07.2017

Оптическая когерентная томография (ОКТ) – это метод получения прижизненного изображения внутренней структуры биологических тканей. Проведено сопоставление ОКТ-изображений и результатов параллельного морфологического исследования биоптатов экзоцервикса. На основании ретроспективного анализа были выделены основные варианты доброкачественных и злокачественных типов ОКТ-изображений слизистой оболочки шейки матки. Впервые разработана универсальная классификация ОКТ-изображений шейки матки. Использование классификации значительно расширяет возможности для использования ОКТ в реальной клинической практике.

Ключевые слова: шейка матки, оптическая когерентная томография, классификация.

Optical coherence tomography (OCT) is a method of obtaining a lifetime imaging of the internal structure of biological tissues. A comparison of OCT images and results of a parallel morphological study of exocervix biopsy specimens was made. Based on a retrospective analysis, the main variants of benign and malignant types of OCT images of the mucous membrane of the cervix were identified. For the first time, a universal classification of OCT images of the cervix was developed. The use of classification significantly expands the possibilities for using OCT in real clinical practice.

Key words: cervix, optical coherent tomography, classification.

Масштабность распространения ВПЧ-инфекции (вирус папилломы человека), рост заболеваемости злокачественной патологии шейки матки обуславливают проведение активных научных исследований по разработке и внедрению в клиническую практику новых диагностических технологий [1, 2, 3]. С 1997 проводятся активные научные исследования по изучению возможностей метода оптической когерентной томографии (ОКТ) в диагностике заболеваний шейки матки [4]. ОКТ – это метод получения прижизненного изображения внутренней структуры биологических тканей на глубину 1–2 мм с разрешением 10–15 мкм [5, 6]. Проведенные исследования доказали, что метод обладает высокой эффективностью для диагностики заболеваний шейки матки: чувствительность метода в распознавании малигнизации шейки матки составляет 82%, специфичность – 78%, диагностическая точность – 81% [7].

По мере накопления опыта в распознавании оптических изображений было установлено, что каждое морфологическое состояние слизистой оболочки шейки матки имеет множество вариантов визуализации, что значительно затрудняет распознавание оптических образов и осложняет обучение специалистов. Стало очевидно, что для успешного внедрения ОКТ в реальную клиническую практику необходимо систематизировать все многообразие оптических изображений слизистой оболочки шейки матки и разработать классификацию ОКТ-изображений.

Цель исследования: разработать универсальную классификацию прижизненных оптических изображений слизистой оболочки шейки матки.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ 500 томограмм и 147 цифровых изображений гистологических препаратов слизистой оболочки шейки матки 75 пациенток, принимав-

ших участие в предыдущих исследованиях при всех морфологических состояниях шейки матки. Структура морфологических состояний шейки матки представлена в таблице 1.

Для получения оптических изображений был использован компактный переносной оптический томограф, разработанный в Институте прикладной физики РАН (г. Н. Новгород). Прижизненную биопсию исследованных участков шейки матки производили биопсийными щипцами под кольпоскопическим контролем сразу после ОКТ-сканирования.

Гистологические срезы толщиной 5–7 мкм получали на микротоме Leica SM2000R и окрашивали гематоксилином и эозином. Препараты просматривали с помощью бинокулярных микроскопов Leica IRB, Leica DMLS. Цифровые изображения гистологических препаратов получали с помощью цифровой видеокамеры.

Результаты исследования

Учитывая данные морфологического исследования, все оптические образы (500 томограмм) были разделены на две основные группы: доброкачественные и злокачественные.

При анализе 323 оптических изображений, соответствующих доброкачественным морфологическим состояниям, было выделено несколько вариантов визуализации. На рисунке 1 представлены три основных варианта оптических образов при доброкачественных состояниях слизистой оболочки шейки матки: доброкачественное структурное слоистое изображение (рис. 1а), доброкачественное структурное неслоистое изображение (рис. 1б), доброкачественное бесструктурное изображение (рис. 1в).

На основании томо-гистологических сопоставлений установлено, что слизистая оболочка шейки матки имеет доброкачественное структурное слоистое изображение (рис. 1а) в норме, при зрелой метаплазии, при воспалительных изменениях слизистой без эрозирования, ЦИН

(цервикальная интраэпителиальная неоплазия) I степени. Неслоистые доброкачественные структурные изображения (рис. 1б) слизистая оболочка шейки матки имеет на этапе незрелой метаплазии с формированием элементов регенерации, при эктопии шейки матки, при воспалительных изменениях бактериальной природы.

Покровная ткань экзоцервикса визуализируется в виде бесструктурного доброкачественного оптического изображения (рис. 1в) при незрелой плоскоклеточной метаплазии, при экзоцервиците.

При анализе оптической визуализации злокачественных состояний слизистой оболочки шейки матки выделены два основных варианта изображений (рис. 2).

Злокачественный структурный вариант визуализации (рис. 2а) покровная ткань экзоцервикса имеет при ЦИН II–III степени, при микроинвазивном РШМ (рак шейки матки), при ВПЧ, гиперкератозе.

Слизистая экзоцервикса имеет злокачественные бесструктурные изображения (рис. 2б) при ЦИН II–III степени, при микроинвазивном и инвазивный РШМ.

По результатам исследования проведен комплексный анализ частоты встречаемости различных типов ОКТ-изображений при исследованных состояниях слизистой оболочки шейки матки (таблица 2).

При анализе данных таблицы установлено, что злокачественные типы томограмм при доброкачественной патологии (т. е. ложно-положительные заключения) определяются при гиперкератозе и ЦИН I степени (18–20%).

Однако гиперкератоз и воспалительные изменения экзоцервикса имеют специфические картины при кольпоскопическом исследовании. В связи с этим для максимальной объективной оценки шейки матки необходимо учитывать данные кольпоскопии и ОКТ.

При нарастании тяжести неопластических изменений сквамозного эпителия шейки матки значительно увеличивается частота встречаемости злокачественных типов ОКТ-изображений. Однако, в 17% при ЦИН II–III ст. возможны доброкачественные варианты визуализации.

На основании комплексного анализа анатомо-гистологических сопоставлений была разработана универсальная

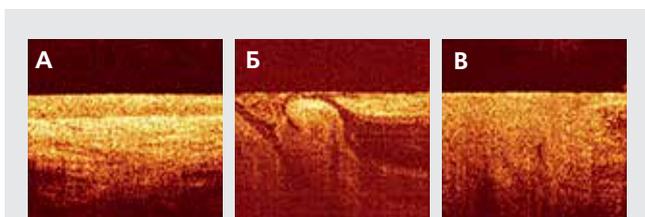


РИС. 1.
Доброкачественные оптические изображения слизистой оболочки шейки матки:
а – доброкачественное структурное слоистое изображение,
б – доброкачественное структурное неслоистое изображение,
в – доброкачественное бесструктурное изображение.

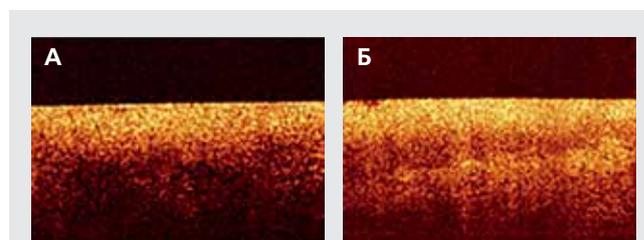


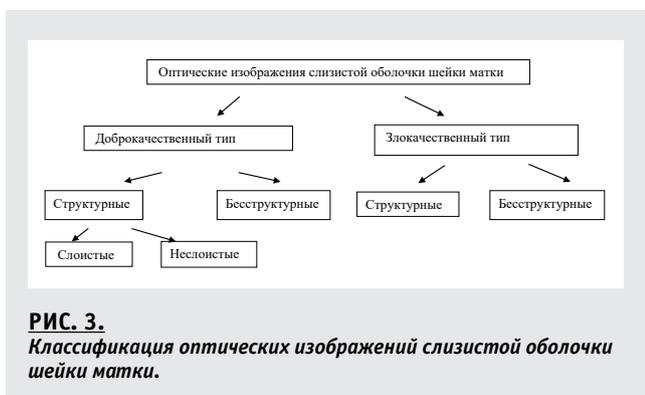
РИС. 2.
Злокачественные оптические изображения слизистой оболочки шейки матки:
а – структурное злокачественное изображение,
б – бесструктурное злокачественное изображение.

ТАБЛИЦА 1.
Структура морфологических состояний шейки матки, 500 томограмм

Доброкачественные состояния, 323 томограммы					Злокачественные состояния, 177 томограмм	
Норма	Метаплазия	Воспаление	Лейкоплакия	CIN I-II	CIN II-III	РШМ
45	111	61	43	63	83	94

ТАБЛИЦА 2.
Комплексный анализ частоты встречаемости различных типов ОКТ-изображений при исследованных состояниях слизистой оболочки шейки матки

Морфологические состояния слизистой оболочки шейки матки	Типы оптических изображений слизистой оболочки				
	Доброкач. структур. слоистое	Доброкач. структурное неслоистое	Доброкач. бесструктур.	Злокач. структур.	Злокач. бесструктур.
Норма	100%	-	-	-	-
Эктопия	-	64%	36%	-	-
Незрелая метаплазия	-	-	63%	-	12%
Зрелая метаплазия	84%	-	-	-	-
Экзоцер-ит (бакт.)	66%	21%	9%	-	4%
Экзоцер-ит (вир.)	71%	-	10%	19%	-
Гиперкератоз	68%	-	-	14%	18%
Эрозия	-	-	87%	-	13%
ЦИН I ст	43%	15%	22%	-	20%
ЦИН II-III ст.	6%	-	17%	42%	35%
РШМ	-	-	4%	-	96%



классификация оптических изображений слизистой оболочки шейки матки (рис. 3).

Обсуждение

Проведенные клинические исследования при всех доброкачественных и злокачественных состояниях шейки матки показали, что оптические изображения объективно отражают всё многообразие морфологических состояний слизистой оболочки шейки матки. Однако очевидно, что для клинического использования это многообразие оптических образов необходимо систематизировать.

Наиболее важное значение в оценке любого метода диагностики имеет анализ ошибок, среди которых наиболее важное значение имеют ложноотрицательные заключения, которые приводят к пропуску злокачественных форм заболевания. В связи с этим, важнейшее клиническое значение имеет тот факт, что в ходе разработки классификации ОКТ-изображений выделен структурный злокачественный вариант визуализации, который встречается в 42% при ЦИН II–III ст. Ранее считалось, что развитие тяжелой неоплазии приводит к потере структурности оптических образов, т. е. отсутствие структурности – основной оптический признак злокачественного процесса.

Однако результаты представленного исследования изменили нашу точку зрения, что позволит значительно снизить количество ложноотрицательных заключений при обследовании пациенток.

Сделан очень важный вывод для общего понимания возможностей ОКТ в диагностике состояния покровных тканей любых локализаций – структурность ОКТ-изображений не является 100% гарантией доброкачественного состояния биологической ткани.

Менее опасны, но не менее важны ошибки гипердиагностики, которые приводят к необоснованному лечению и дополнительному обследованию пациенток. Ложноположительные заключения при проведении ОКТ-обследования шейки матки обусловлены наличием бесструктурных оптических образов при доброкачественных состояниях (63% при сквамозной метаплазии). При сравнении бесструктурных вариантов визуализации доброкачественных и злокачественных состояний шейки матки (рис. 1в и 2б) установлено, что злокачественные бесструктурные изображения по сравнению с доброкачественными бесструктурными изображениями имеют более высокий уровень сигнала и малую глубину сигнала, что и позволяет визуально дифференцировать бесструктурные варианты ОКТ-изображений.

Сделан еще один очень важный вывод для понимания возможностей ОКТ в диагностике состояния покровных тканей человека – бесструктурность ОКТ-изображений не является 100% оптическим признаком злокачественного заболевания, не менее важное диагностическое значение имеют интенсивность и глубина проникновения полезного сигнала.

Именно эти два важных вывода при проведении ретроспективного анализа при сопоставлении оптических образов и гистологических препаратов позволили разработать первую клиническую классификацию оптических образов слизистой оболочки шейки матки.

Заключение

Основой успешного внедрения любого метода диагностики в реальную клиническую практику является не только его высокая эффективность, но простота и удобство использования. Мы убеждены, что разработанная нами универсальная классификация оптических образов шейки матки позволит значительно повысить эффективность внедрения нового высокоэффективного метода исследования (ОКТ) для диагностики заболеваний шейки матки, что будет способствовать своевременному выявлению патологии экзоцервикса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дубровина С.О. Современные тенденции в предупреждении рака шейки матки с применением скрининговых программ. Гинекология. 2015. Т. 17. № 6. С. 46-50.
2. Dubrovina S.O. *Sovremennye tendencii v preduprezhdenii raka sheyki матки s primeneniem skringovoyh programm. Gynecologya. 2015. T. 17. № 6. S. 46-50.*
3. Андосова Л.Д., Конторщикова К.Н., Шахова К.А. Роль факторов местного иммунитета в манифестации ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки. Медицинский альманах. 2016. № 5 (45). С. 95-97.
4. Andosova L.D., Kontorshikova K.N., Shaxova K.A. *Roľ factorov mestnogo immuniteta v manifestacii VPCH-associirovannyx porazheniy sheyki матки. Medicinskiy almanax. 2016. № 5 (45). S. 95-97.*
5. 2. Вакцина для профилактики рака шейки матки / Под ред. П.П. Стерна, Г.С. Китченера // Пер. с англ. под общ. ред. акад. РАМН Г.Т. Сухих, проф. В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2009. С. 48-58.
6. *Vakcina dlya prophylaktiki raka sheyki матки / Pod red. P.P. Sterna, G.S. Kutchenera // Per. s ang. pod obshch. red. akad. RAMN G.T. Suxix, prof. V.N. Prilepscoy. M.: MEDpress-inform, 2009. S. 48-58.*
7. 3. Качалина О.В., Шахова Н.М., Кузнецова И.А., Бундина Д.Д. Оптические технологии в повышении качества органосохраняющего лечения неоплазий шейки матки. Медицинский альманах. 2011. № 7 С. 17-18.
8. *Kachalina O.V., Shaxova N.M., Kuznecova I.A., Bundina D.D. Opticheskie tehnologii v povyshenii kachestva organosoxranyayushego lechenia neoplazii sheyki матки. Medicinskiy almanax. 2011. № 7. S. 17-18.*
9. 4. Кузнецова И.А., Шахова Н.М., Качалина Т.С., Юнусова Е.Э., Киселева Е.Б., Карабут М.М. Особенности данных кольпоскопии при оптической когерентной томографии. Акушерство и гинекология. 2011. № 5. С. 64-67.
10. *Kuznecova I.A., Shaxova N.M., Kachalina T.S., Yunusova E.Yu., Kiseleva E.B., Karabut M.M. Osobennosti dannyx kolposkopii pri opticheskoy kogerentnoy tomographii. Akusherstvo i gynecologiya. 2011. № 5. S. 64-67.*
11. 5. Кузнецова И.А. Оптимизация диагностики неоплазии шейки матки с использованием оптической когерентной томографии. Современные технологии в медицине. 2011. № 1. С. 72-78.
12. *Kuznecova I.A. Optimizacia diagnostiki neoplazii sheyki матки s ispolzovaniem opticheskoy kogerentnoy tomographii. Sovremennye tehnologii v medicine. 2011. № 1. S. 72-78.*
13. 6. Руководство по оптической когерентной томографии / Под ред. Н.Д. Гладковой, Н.М. Шаховой, А.М. Сергеева. М.: Физматлит, Медицинская книга, 2007. С. 176-202.
14. *Rucovodstvo po opticheskoy kogerentnoy tomographii / Pod redakciey Gladkovoy N.D., Shaxovoy N.M., Sergeeva A.M. M.: Fizmatlit, Medicinskaya kniga, 2007. S. 176-202.*

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА

Т.М. Мотовилова¹, Х.М. Клементе Апумайта², Н.Н. Никишов³,
М.Р. Гайнуллин¹, Д.А. Стрелкова⁴, Ю.А. Гагаева¹,

¹ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»,

²ФГАОВ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»,

³Медицинский институт БФУ им. И. Канта, г. Калининград,

⁴ГБУЗ «Городская клиническая больница № 29», г. Н. Новгород

Мотовилова Татьяна Михайловна – e-mail: tatyana.m.motvilova@gmail.com

Дата поступления
17.08.2017

Обследовано 80 пациенток с диагнозом хронический эндометрит. У 40 женщин в комплексное лечение включали озонотерапию в виде внутриматочных орошений озонированным физиологическим раствором с последующим введением препарата комплексного лиобактериофага в полость матки и тампона, также смоченного препаратом, в задний свод влагалища, 40 больных получали обычное лечение. Выяснилось, что данная терапия эффективно saniрует влагалище, слизистую матки, нормализует уровни основных субпопуляций лимфоцитов, циркулирующих иммунных комплексов в крови и интерлейкина-6 в слизи цервикального канала, улучшает кровоток в сосудах матки.

Ключевые слова: хронический эндометрит, озон-бактериофаготерапия, иммунитет, кровоток.

The study involved 80 patients with a diagnosis of chronic endometritis. 40 women in the complex treatment included ozone therapy in the form of intrauterine irrigations with ozonated saline solution with subsequent introduction of the drug bacteriophage into the uterine cavity and swab also dampened with the medication in the posterior fornix of the vagina, 40 patients received conventional treatment. It turned out that this therapy effectively sanitizes the vagina, the endometrium, normalizes the levels of main lymphocyte subpopulations, circulating immune complexes in blood and interleukin-6 in the mucus of the cervical canal, improves blood flow in the vessels of the uterus.

Key words: chronic endometritis, ozone-bacteriophage therapy, immunity, blood flow.

Введение

Одной из актуальных проблем современной гинекологии является хронический эндометрит, являющийся одной из причин нарушения детородной функции женщины, включая привычное невынашивание беременности, бесплодие, неудачные попытки методов вспомогательной репродукции [1–3].

Вопрос о целесообразности назначения антибактериальных химиопрепаратов при хроническом эндометрите остается дискуссионным [4–6]. При этом очевидны необходимость санации полости матки при ее микробной контаминации и персистирующем воспалительном процессе, коррекция присущих эндометриту иммунных нарушений, нормализация кровотока в эндометрии. Достижение столь разнообразных целей предполагает использование или целого набора лекарственных средств, или, как альтернативу, метода лечения с разнонаправленными терапевтическими действиями. С учетом известных позитивных лечебных эффектов медицинского озона и бактериофагов, а также полученных результатов эксперимента *in vitro* [7, 8], в ходе которого нами было установлено отсутствие негативного воздействия озона в терапевтических концентрациях на активность фагов, было решено оценить результаты их комбинированного применения в клинических условиях.

Цель исследования: выявить патогенетические эффекты озон-бактериофаготерапии, применяемой у больных хроническим неспецифическим эндометритом.

Материал и методы

В исследование были включены 80 пациенток с гистологически подтвержденным хроническим эндометритом в

возрасте от 22 до 42 лет (средний возраст $28,2 \pm 1,1$ года), расстройствами детородной функции в анамнезе (бесплодие, выкидыши, неразвивающиеся беременности и неудачные попытки ЭКО и ПЭ). У 90% больных имелись перенесенные ранее инфекционно-воспалительные процессы различной локализации (кольпит, бактериальный вагиноз, пиелонефрит, цистит, колит, тонзиллит, синусит). У 90% пациенток периодически отмечались патологические выделения из половых путей.

В ходе обследования проведено микробиологическое исследование материала, полученного из влагалища, цервикального канала и полости матки. Женщины со специфическими возбудителями генитальных инфекций из исследования были исключены. При этом бактериоскопическая картина и результаты фемофлор-скрина вагинального мазка соответствовали дисбиотическим изменениям микроценоза влагалища в 80% случаев. Изучение микрофлоры полости матки показало, что у 80% пациенток с позитивными результатами посевов были обнаружены микробные ассоциации из 2–3 микроорганизмов, представленных *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus*, *E. coli*, *Streptococcus spp.*, *Klebsiella*, *Actinomyces*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium*. В ходе определения чувствительности флоры к антимикробным химиопрепаратам микроорганизмы были либо устойчивы, либо демонстрировали низкую чувствительность к основным группам антибиотиков в 40% случаев.

В основной группе (40 пациенток) проводилась озонотерапия в виде внутриматочных орошений озонированным физиологическим раствором в количестве 400 мл (концентрация озона в озон-кислородной смеси –

5000 мкг/л). В конце процедуры озонотерапии в полость матки вводили препарат комплексного пиобактериофага в объеме 4–7 мл через день № 5. После внутриматочной процедуры тампон, также смоченный препаратом, вводился в задний свод влагалища на 3–4 часа с целью предупреждения вытекания раствора и реализации антимикробного действия на слизистую оболочку влагалища. Данный биопрепарат активен в отношении восьми возможных, потенциально патогенных микроорганизмов, вызывающих воспалительные процессы различных локализаций.

Контрольная группа (40 пациенток) получала традиционное лечение в виде антибиотиков широкого спектра действия, комплексов витаминов, микроэлементов и физиотерапии.

До лечения и через 1 месяц после его окончания в обеих группах определяли ряд микробиологических и иммунологических показателей. Оценку клеточного звена иммунитета проводили по следующим параметрам: CD3+, CD4+, CD8+ лимфоциты в крови, которые оценивали с помощью непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител (ЗАО «Вектор-Бест»), иммунорегуляторный индекс (ИРИ) был рассчитан как отношение CD4+/CD8+. Циркулирующие иммунные ком-

плексы (ЦИК) определяли с помощью нефелометрического метода с полиэтиленгликолем (ед./мл). Для оценки состояния местного иммунитета определяли уровень ИЛ-6 в цервикальной слизи с помощью твердофазного ИФА с использованием реагентов ProCon IL-6.

Через два месяца всем пациенткам на 19–24-й день цикла, что соответствовало 6–7-му дню после овуляции («окно имплантации»), проводилось УЗИ органов малого таза и доплерометрическое исследование гемодинамики сосудов матки на аппарате MyLab 70 XVision. С помощью цветового доплеровского картирования исследовали кровотоки в бассейне аркуатных, радиальных, базальных и спиральных артерий матки. Оценивались следующие углонезависимые показатели: пульсационный индекс (PI), индекс резистентности (RI), систолиадиастолическое соотношение (S/D).

Результаты и их обсуждение

Процедуры озono-бактериофаготерапии пациентками переносились хорошо – каких-либо побочных эффектов или осложнений отмечено не было. Через месяц после окончания комбинированного лечения были получены следующие результаты: патологические выделения из влагалища исчезли, микробиоценоз влагалища нормализовался, посевы из полости матки стали стерильными – данный эффект был стойким и сохранялся по прошествии полугодия наблюдения.

Исследование CD3+ лимфоцитов в крови пациентов показали, что их начальный средний уровень не имел существенных различий как в основной ($50,2 \pm 0,6\%$), так и в контрольной группе ($52,2 \pm 0,7\%$), что в целом ниже принятой нормы ($p < 0,05$).

Анализ индивидуальных показателей показал, что уровень CD3+ клеток был нормальным только у 50% женщин основной группы. Лечение в основной группе привело к увеличению содержания CD3+ лимфоцитов на 20% ($p < 0,05$), они в результате достигли $59,9 \pm 2,0\%$ (рис. 1). Нормализация данного показателя была достигнута у 80% женщин, получавших озono-бактериофаготерапию, в то время как в контрольной группе он не изменился.

Изучение показателей CD4+ до лечения показало следующие результаты: $39,8 \pm 2,2\%$ в основной группе и $38,7 \pm 1,4\%$ в контроле, что не имеет существенной разницы ($p > 0,05$) и ниже, чем у здоровых женщин. Снижение CD4+ до лечения наблюдалось у 60% и 50% пациенток основной и контрольной групп, соответственно.

По окончании озono-бактериофаготерапии уровень CD4+ в основной группе увеличился на 15% ($p < 0,05$), по сравнению с исходным, достиг $45,9 \pm 1,2\%$, что соответствовало норме у 70% больных. В контрольной группе показатель существенно не отличался от исходного уровня.

Начальные уровни CD8+ клеток превышали нормальные общепринятые пределы в обеих группах и составляли в основной группе $25,2 \pm 0,8\%$, в контрольной $24,9 \pm 1,0\%$. После завершения озono-бактериофаготерапии нами было отмечено снижение CD8+ лимфоцитов до $20,3 \pm 1,2\%$, то есть на 20% ($p < 0,05$) по сравнению с исходным уровнем, в результате показатель соответствовал нормальному у всех пациенток.

В контрольной группе содержание CD8+ клеток в крови не изменилось.

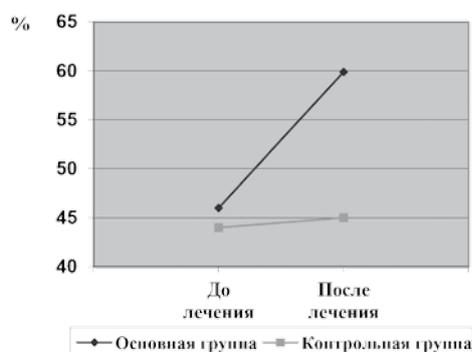


РИС. 1. Влияние озono-бактериофаготерапии (основная группа) и традиционного лечения (контрольная группа) на уровень CD3+ лимфоцитов в крови больных хроническим эндометритом.

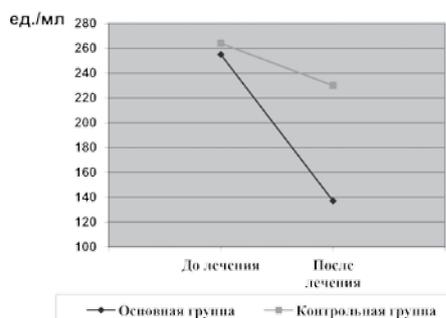


РИС. 2. Влияние озono-бактериофаготерапии (основная группа) и традиционной терапии (контрольная группа) на уровни циркулирующих иммунных комплексов в крови больных хроническим эндометритом.

При исследовании иммунорегуляторного индекса мы обнаружили, что начальные его значения в обеих группах достоверно не отличались ($p > 0,05$) и были на уровне $1,74 \pm 0,05$ в основной группе и $1,69 \pm 0,06$ - в контрольной группе. Озоно-бактериофаготерапия привела к его увеличению на 30% до $2,26 \pm 0,04$ ($p < 0,05$), традиционная же терапия не оказала существенного влияния.

Уровни ЦИК у больных с ХЭ в основной и контрольной группах изначально не имели существенных различий в нашем исследовании и у большинства пациенток были повышены, составляя в основной группе $255,2 \pm 9,7$ Ед/мл, в контрольной – $263,4 \pm 8,5$ Ед/мл (рис. 2).

Озоно-бактериофаготерапия способствовала снижению ЦИК до $137,1 \pm 10,5$ Ед/мл ($p < 0,05$), т. е. на 86%. В контрольной группе этот показатель снизился незначительно и остался выше, чем в основной.

Изучение локальных параметров иммунитета показало следующее. ИЛ-6 в основной группе исходно составлял $234,6 \pm 7,2$ пг/мл, в контрольной $224,3 \pm 8,8$ пг/мл. По завершении лечения в основной группе данный параметр снизился до $106,4 \pm 9,3$ пг/мл, что на 54,8% ($p < 0,05$) ниже исходного уровня. По нашим наблюдениям, традиционное лечение не оказало существенного влияния на данный показатель местного иммунитета.

Изучение кровотока в маточных артериях у пациенток с хроническим эндометритом значительных отклонений не выявило. При этом в аркуатных, радиальных и базальных артериях исследуемые параметры кровотока соответствовали нормативам лишь в 10% наблюдений. У 90% пациенток обеих групп нарушения кровотока присутствовали, показатели были следующими: в аркуатных артериях PI – $1,32 \pm 0,07$, RI – $0,85 \pm 0,03$, S/D – $3,3 \pm 0,2$; в радиальных артериях PI – $1,18 \pm 0,14$, RI – $0,73 \pm 0,05$, S/D – $2,4 \pm 0,3$; в базальных артериях PI – $1,18 \pm 0,11$, RI – $0,68 \pm 0,04$, S/D – $2,88 \pm 0,12$. Кровоток в спиральных артериях при стандартном усилении доплеровского сигнала 0,13 визуализировался лишь в 10% случаев.

Повторное исследование показало, что озоно-бактериофаготерапия оказывает существенное влияние на изучаемые параметры: на уровне аркуатных артерий PI

снизился на 35% – с $1,42 \pm 0,05$ до $0,92 \pm 0,04$ ($p < 0,05$), RI на 25% – с $0,83 \pm 0,04$ до $0,62 \pm 0,03$ ($p < 0,05$), S/D на 39% – с $3,5 \pm 0,2$ до $2,5 \pm 0,01$ ($p < 0,05$).

На уровне радиальных артерий в основной группе (рис. 3) PI снизился на 34,2% – с $1,2 \pm 0,02$ до $0,79 \pm 0,03$ ($p < 0,05$), RI на 37,4% – с $0,78 \pm 0,04$ до $0,48 \pm 0,02$ ($p < 0,05$), S/D на 28,5% – с $2,7 \pm 0,3$ до $1,9 \pm 0,3$ ($p < 0,05$).

Изменения на уровне базальных артерий в основной группе были следующими: PI снизился на 27,2% – с $1,2 \pm 0,1$ до $0,87 \pm 0,02$ ($p < 0,05$), RI на 27,1% – с $0,65 \pm 0,02$ до $0,47 \pm 0,05$ ($p < 0,05$), S/D на 26,5% – с $2,79 \pm 0,03$ до $2,05 \pm 0,05$ ($p < 0,05$).

В результате после завершения курса лечения нормальными показатели кровотока стали у 70% пациенток основной группы.

В контрольной группе изменения в артериях всех калибров были гораздо более слабыми, по окончании терапии отличия от нормативов сохранялись у 60% больных.

Кровоток в спиральных артериях при стандартном усилении доплеровского сигнала 0,13 визуализировался после лечения у 36 (90%) пациенток основной и только у 10 (25%) пациенток контрольной группы, что достоверно реже ($p < 0,05$).

Выводы

Таким образом, на примере пациенток с хроническим неспецифическим эндометритом нами было показано выраженное позитивное, не конкурентное, а взаимодополняющее действие двух лечебных факторов – внутриматочной озонотерапии и бактериофаготерапии. Клинико-лабораторный эффект, проявившийся как на местном, так и на системном уровне (санация слизистой оболочки матки, нормализация микрофлоры влагалища, показателей общего и местного иммунитета, коррекция кровотока в сосудах матки), имеет важное патогенетическое значение для успеха терапии. Предложенный нами метод является простым, доступным, хорошо переносится пациентами, в связи с чем считаем его перспективным в отношении лечения хронического неспецифического эндометрита. Исследования продолжаются.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лызикова Ю.А. Хронический эндометрит как причина нарушений репродуктивной функции у женщин. Проблемы здоровья и экологии. 2015. № 3 (45). С. 9-16.
2. Зароченцева Н.В., Аршакян А.К., Меньшикова Н.С., Титченко Ю.П. Хронический эндометрит: этиология, клиника, диагностика, лечение. Российский вестник акушера-гинеколога. 2013. № 5. С. 21-27.
3. Zarochnentseva N.V., Arshakjan A.K., Men'shikova N.S., Titchenko Ju.P. Hronicheskiy jendometrit: jetiologija, klinika, diagnostika, lechenie. Rossijskiy vestnik akushera-ginekologa. 2013. № 5. С. 21-27.
4. Тапильская Н.И., Карпеев С.А., Кузнецова И.В. Хронический эндометрит – субклиническое воспалительное заболевание органов малого таза. Гинекология. 2014. № 1. С. 104-109.
5. Tapil'skaja N.I., Karpeev S.A., Kuznecova I.V. Hronicheskiy jendometrit - subklinicheskoe vospalitel'noe zabojevanie organov malogo taza. Ginekologija. 2014. № 1. С. 104-109.
6. Bartlett E.C., Levison W.B., Munday P.E. Pelvic inflammatory disease. BMJ. 2013. 346 p.

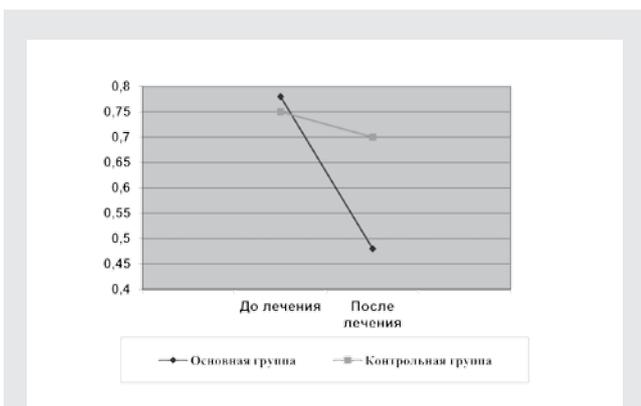


РИС. 3.
Влияние озоно-бактериофаготерапии (основная группа) и традиционного лечения (контрольная группа) на индекс резистентности в радиальных артериях у пациенток с хроническим эндометритом.

5. Wiesenfeld H.C., Hillier S.L., Meyn L.A., Amortegui A.J., Sweet R.L. Subclinical pelvic inflammatory disease and infertility. *Obstet. Gynecol.* 2012. № 120. P. 37-43.

6. Каткова Н.Ю., Гречканев Г.О., Качалина Т.С., Купцова Е.С., Андосова Л.Д. и др. Лечение гипопластического варианта хронического эндометрита: аргументация отказа от антибактериальной терапии. *Современные технологии в медицине.* 2016. Т. 8. № 4. С. 99-103.

Katkova N.Ju., Grechkanev G.O., Kachalina T.S., Kupcova E.S., Andosova L.D. i dr. Lechenie gipoplasticheskogo varianta hronicheskogo jendometrita: argumentacija otkaza ot antibakterial'noj terapii. Sovremennye tehnologii v medicine. 2016. T. 8. № 4. S. 99-103.

7. Гречканев Г.О. Технологии озонотерапии в акушерстве и гинекологии. Н. Новгород: Изд-во НижГМА, 2016. 384 с.

Grechkanev G.O. Tehnologii ozonoterapii v akusherstve i ginekologii. N. Novgorod: Izd-vo NizGMA, 2016. 384 s.

8. Гречканев Г.О., Мотовилова Т.М., Горшунова Л.Г., Пономарева И.В., Никишов Н.Н. и др. Сочетанное местное применение медицинского озона и бактериофагов в лечении женщин с воспалительными заболеваниями гениталий (экспериментальное обоснование). *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2016. № 1. С. 17-20.

Grechkanev G.O., Motovilova T.M., Gorshunova L.G., Ponomareva I.V., Nikishov N.N. i dr. Sochetannoe mestnoe primenenie medicinskogo ozona i bakteriofagov v lechenii zhenshhin s vospalitel'nymi zabolevanijami genitalij (jeksperimental'noe obosnovanie). Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. 2016. № 1. S. 17-20.



УДК: 618.19-06-006.6-036.22

Код специальности ВАК: 14.01.01

ХАРАКТЕРИСТИКА ОНКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Е.А. Сухарева¹, А.Г. Егорова², А.Н. Сомов²,

¹ГБУЗ СО «Сызранская городская поликлиника»,

²ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»

Сухарева Евгения Аркадьевна – e-mail: suharev66@yandex.ru

Дата поступления
16.08.2017

Различия в заболеваемости и распространенности болезней молочных желез (МЖ) связаны как с генетическими различиями и старением населения, так и с влиянием регулируемых факторов риска. Повышение качества предупредительных мероприятий первичной профилактики связаны с эффективным проведением онкологического компонента диспансеризации, предусматривающего сбор факторов риска, раннее выявление предраковых заболеваний и формирование групп риска. Женщинам, вошедшим в группы риска, проводят патогенетическое лечение с целью профилактики возникновения рака молочной железы (РМЖ) и осуществляют активное динамическое наблюдение для раннего выявления рака. Только тесное взаимодействие мероприятий первичной и вторичной профилактики приведет к повышению выявляемости раннего РМЖ и снижению смертности от данной патологии.

Ключевые слова: рак молочной железы, нераковые заболевания молочных желез, факторы риска.

The differences in the morbidity and the prevalence of mammary glands diseases are connected: with differences in the genetic, with the increase the number of older persons, and with the influence of modifiable risk factors. Improving of the quality of the preventive measures primary prevention related to effective conduct of the cancer component of the clinical examination that involves the collection of risk factors, early detection of precancerous diseases and risk group formation. There are he pathogenetic treatment and dynamic examinations to the prevention and early identification of early mammary gland cancer. It is necessary to women at risk. The increase of the diagnosed of early mammary gland cancer and the mortality rates are redusing of this disease occurred through close cooperation with the measures the primary and the secondary prevention

Key words: breast cancer, non cancer diseases of mammary glands, risk factors.

Современная онкоэпидемиологическая ситуация в России характеризуется ростом заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО). Увеличение онкоэпидемиологической нагрузки на современное общество прослеживается и в отношении ЗНО органов женской репродуктивной системы: численность больных раком тела матки увеличилась в 2,1 раза, раком яичников – на 82,5%, раком молочной железы (РМЖ) – на 16,8% [1].

Тяжесть онкоэпидемиологической нагрузки на женскую репродуктивную систему связана не только с возрастающим воздействием онкологических факторов риска, но и с ухудшением качества жизни и постарением населения, что поддерживает в современном женском обществе эколого-репродуктивный диссонанс [2, 3, 4].

Для выявления причин роста заболеваемости ЗНО онкоэпидемиология изучает такие показатели, как кумулятивный риск заболеть, медиану возрастного распределения больных и коэффициент достоверности учета. Увеличение кумулятивного риска заболеть связано с постоянно возрастающим воздействием факторов онкологического риска. Рост медианы возрастного распределения зависит от постарения населения. Прирост коэффициента достоверности учета характеризует улучшение качества диагностики и учета ЗНО [5].

РМЖ относится к болезням, при которых рост заболеваемости происходит за счет всех трех вышеперечисленных факторов: усиливающегося влияния факторов риска – прирост кумулятивного риска заболеть составляет 37,1%,

постарения населения – прирост медианы возрастного распределения больных составляет 3,1%, и качества диагностики и статистического учета – прирост коэффициента достоверности учета – 19,1%.

Факторы риска заболевания увеличивают вероятность или способствуют его развитию. Однако связь факторов риска с заболеванием является лишь одной из возможных причин его развития. Для заболеваний МЖ факторы риска многообразны. Наиболее часто авторы указывают на генетическую отягощенность, нарушения в репродуктивном, адаптационном и энергетическом гомеостазах [6, 7, 8, 9, 10]. Мастопатия является важным фактором риска в развитии РМЖ и существенно затрудняет диагностику уже имеющегося рака. Частота развития рака на фоне нераковых заболеваний молочных желез (НЗМЖ) зависит от длительности заболевания и периода наблюдения за данной категорией больных, от особенностей трактовки морфологии пограничных состояний (предрака и РМЖ), от биологических особенностей большой, а именно, от гормонально-иммунологического статуса женщины [11, 12, 13, 14].

Цель исследования: выявить и изучить наиболее значимые онкоэпидемиологические факторы риска развития РМЖ.

Материал и методы

В исследование включены 641 женщина: 487 с НЗМЖ, 100 с РМЖ и 54 практически здоровые женщины (контрольная группа – КГ). Возраст женщин от 18 до 77 лет. Всем пациенткам были проведены клиническое обследование, УЗИ молочных желез и зон регионарного лимфооттока, женщинам 40 лет и старше – маммография. При узловых формах проводили тонкоигольную пункционную биопсию с последующим цитологическим исследованием пунктата. При выделениях из сосков – цитологическое исследование мазков.

Полученные результаты

Исследованы следующие клиничко-anamnestические факторы риска развития заболеваний МЖ:

- злокачественные новообразования у кровных родственников;
- степень ожирения;
- регулярность менструального цикла;
- наличие или отсутствие родов;
- послеродовое кормление грудью;
- аборты и выкидыши в анамнезе.

Влияние наследственного фактора в развитии заболеваний МЖ подразумевает, в первую очередь, ЗНО МЖ или других органов у матери и родственниц по материнской линии. У женщин, имеющих таких родственниц, частота РМЖ составляет 15,1%. У женщин с неотягощенной наследственностью – 3,4%. Наследственная форма рака молочной железы составляет 5–10% всех случаев рака в популяции [15, 16, 17].

В нашем исследовании ЗНО различных локализаций у матери чаще встречались в группе больных РМЖ – 7%. В КГ ЗНО у матери встречались даже чаще, чем в группе НЗМЖ – 3,7% и 2,6% соответственно. Достоверных различий в сравниваемых группах не получено.

Что касается кровных родственников 1–2-й линии, то в группе больных РМЖ кровные родственники с ЗНО также встречались чаще (14%), чем в группах женщин с НЗМЖ и КГ. Следует обратить внимание, что в КГ было больше

родственников, страдающих ЗНО, чем в группе НЗМЖ (13% и 12% соответственно). Достоверных различий в сравниваемых группах получено не было (таблица 1).

В связи с высоким распространением ЗНО среди женщин исследуемой популяции не получено достоверных данных зависимости развития НЗМЖ и РМЖ от наличия ЗНО у близких родственников.

Избыточный вес и ожирение повышают риск развития заболеваний МЖ. Жировая ткань за счет высокой активности ароматазы способствует увеличению содержания эстрогенов. Ожирение часто сопровождается инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией. Внегонадный синтез половых стероидов сопровождается гиперэстрогенией. Особенно высок риск развития заболеваний МЖ у женщин с ожирением после 40 лет, когда усиливается жировая инволюция МЖ и страдает функциональное состояние нейроэндокринной системы. При сочетании ожирения с сахарным диабетом и артериальной гипертензией риск возникновения РМЖ увеличивается втрое [6, 11, 18].

В нашем исследовании избыточное питание и ожирение чаще встречались при РМЖ (50%). У женщин КГ ожирение наблюдалось чаще (46,3%), чем у женщин с НЗМЖ (33,3%). Статистически достоверные результаты получены в группах НЗМЖ/РМЖ ($p < 0,05$). В группах женщин НЗМЖ/КГ и РМЖ/КГ показатели не были достоверны ($p > 0,05$).

Женщин с дефицитом массы тела в КГ не встречалось. В группах с НЗМЖ и РМЖ встречалось практически одинаковое количество женщин с дефицитом массы тела (3,9% и 4% соответственно). Получены статистически значимые данные в группах НЗМЖ/КГ и РМЖ/КГ. Показатели в группах НЗМЖ/РМЖ не были достоверны (таблица 2).

У женщин с НЗМЖ на фоне избыточного веса достоверно чаще развивается РМЖ. Дефицит массы тела влияет на развитие доброкачественных и злокачественных заболеваний МЖ.

Многообразна группа факторов риска репродуктивного характера. Неблагоприятными являются раннее менархе (ранее 12 лет), поздняя менопауза (старше 55 лет), ановуляторные циклы, нерегулярный менструальный цикл, особенно у девушек при становлении месячных и у женщин в пременопаузе [6, 11, 13, 19].

В исследуемых группах менопауза чаще встречалась при РМЖ (67%). Но и возраст женщин в этой группе старше. В КГ менопауза наблюдалась чаще, чем в группе НЗМЖ (37% и 18,3% соответственно). Статистически достоверные данные получены при сравнении всех групп.

Нерегулярный менструальный цикл чаще встречался при НЗМЖ (14,5%) и РМЖ (11%), в КГ – в 1,9% случаев. Достоверные данные получены при сравнении групп НЗМЖ/КГ и РМЖ/КГ. В группах НЗМЖ/РМЖ данные недостоверны ($p > 0,05$).

Нерегулярный менструальный цикл и поздняя менопауза являются факторами риска развития доброкачественных и злокачественных заболеваний МЖ (таблица 3).

К факторам риска заболеваний МЖ относится низкая частота родов, низкая частота первой беременности, закончившаяся родами, высокая частота искусственных абортов и выкидышей. Так, женщины с НЗМЖ по сравнению

ТАБЛИЦА 1.

Наличиеотягощенной наследственности в исследуемых группах

Фактор риска	Исследуемая группа		НЗМЖ, n=487		РМЖ, n=100		КГ, n=54	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ЗНО у матери	13 [*] ,***	2,6	7 ^{**}	7	2	3,7		
ЗНО у других кровных родственников	58 [*] ,***	12	14 ^{**}	14	7	13		
наследственность не отягощена	416	85,4	79	79	45	83,3		

*Примечание: *p>0,05, **p>0,05, ***p>0,05.*

ТАБЛИЦА 2.

Наличие избыточного веса, ожирения и дефицита массы тела в исследуемых группах

Фактор риска	Исследуемая группа		НЗМЖ, n=487		РМЖ, n=100		КГ, n=54	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
избыточный вес и ожирение 1-3-й степ.	162 [#] ,***	33,3	50 ^{##}	50	25	46,3		
дефицит массы тела	19 [*] ,###	3,9	4 ^{**}	4	0	0		
нормальная масса тела	306	62,8	46	46	29	53,7		

*Примечание: *p НЗМЖ/КГ: *p<0,05, #p>0,05, **p РМЖ/КГ: **p<0,05, ##p>0,05, ***p НЗМЖ/РМЖ: ***p<0,05, ###p>0,05.*

ТАБЛИЦА 3.

Характеристика регулярности менструального цикла в исследуемых группах

Фактор риска	Исследуемая группа		НЗМЖ, n=487		РМЖ, n=100		КГ, n=54	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
отсутствие месячных (менопауза)	89 [*] ,***	18,3	67 ^{**}	67	20	37		
нерегулярный	71 [*] ,###	4,5	11 ^{**}	11	1	1,9		
регулярный	327	67,2	22	22	33	61,1		

*Примечание: *p НЗМЖ/КГ: *p<0,05, **p РМЖ/КГ: **p<0,05, ***p НЗМЖ/РМЖ: ***p<0,05, ###p>0,05.*

ТАБЛИЦА 4.

Количество родов в исследуемых группах

Фактор риска	Исследуемая группа		НЗМЖ, n=487		РМЖ, n=100		КГ, n=54	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
роды отсутствуют	119 [*] ,***	24,5	13 ^{##}	13	6	11,2		
одни роды	223 [*] ,###	45,8	44 ^{**}	44	24	44,4		
двое и более родов	145	29,7	43	43	24	44,4		

*Примечание: *p НЗМЖ/КГ: *p<0,05, **p РМЖ/КГ: **p<0,05, ##p>0,05, ***p НЗМЖ/РМЖ: ***p<0,05, ###p>0,05.*

ТАБЛИЦА 5.

Количество абортыв выкидышей в исследуемых группах

Фактор риска	Исследуемая группа		НЗМЖ, n=487		РМЖ, n=100		КГ, n=54	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
сочетание абортыв выкидышей	52 [#] ,###	10,7 ^{##}	15	15	5	9,3		
аборты	195 [#] ,###	40 ^{##}	49	49	28	51,8		
выкидыши	12 [#] ,###	2,5 ^{##}	3	3	1	1,9		
аборты и выкидыши отсутствуют	228	46,8	33	33	20	37		

*Примечание: *p НЗМЖ/КГ: *p<0,05, #p>0,05, **p РМЖ/КГ: **p<0,05, ##p>0,05, ***p НЗМЖ/РМЖ: ***p<0,05, ###p>0,05.*

ТАБЛИЦА 6.

Характеристика длительности кормления грудью в исследуемых группах

Фактор риска	Исследуемая группа		НЗМЖ, n=487		РМЖ, n=100		КГ, n=54	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
не кормили грудью	144 [#] ,###	29,6	22 ^{##}	22	12	22,2		
кормили грудью менее 6 месяцев	171 [#] ,***	35,1	29 ^{##}	29	16	29,7		
кормили 6 и более месяцев	172	35,3	49	49	26	48,1		

*Примечание: *p НЗМЖ/КГ: *p<0,05, #p>0,05, **p РМЖ/КГ: **p<0,05, ##p>0,05, ***p НЗМЖ/РМЖ: ***p<0,05, ###p>0,05.*

со здоровыми в анамнезе имели беременности в 1,3 раза меньше, количество родов – в 1,5 раза меньше, первых беременностей, закончившихся родами, в 2 раза меньше. У женщин, которым произведено три и более аборта, риск развития НЗМЖ в 7,2 раза выше [6, 11, 19, 20].

В исследуемых группах роды отсутствовали чаще у женщин с НЗМЖ – в 45,8% случаев, при РМЖ – в 13%, в КГ – в 11,2%. Статистически достоверные данные получены в группах НЗМЖ/КГ и НЗМЖ/РМЖ ($p < 0,05$).

Одни роды встречались примерно одинаково во всех исследуемых группах: НЗМЖ – 45,8%, РМЖ – 44%, КГ – 44,4%. Статистически достоверные данные получены в группах НЗМЖ/КГ и РМЖ/КГ ($p < 0,05$).

Отсюда можно сделать вывод, что отсутствие родов и малое количество родов являются факторами риска развития доброкачественных и злокачественных заболеваний МЖ (таблица 4).

В исследуемой женской популяции высоко распространены аборты и выкидыши. Сочетание абортов и выкидышей чаще встречалось в группе женщин с РМЖ – 15% случаев, с НЗМЖ – 10,7%, в КГ – 9,3%. Достоверных статистических данных не получено ($p > 0,05$).

Аборты чаще встречались в КГ – 51,8%, при РМЖ – 49%, реже при НЗМЖ – 40%. Достоверных статистических данных не получено. Выкидыши чаще встречались при РМЖ – 3%, при НЗМЖ – 2,5%, реже в КГ – 1,9%. Достоверных статистических данных не получено ($p > 0,05$).

Отсюда следует, что из-за высокого распространения абортов и выкидышей (50% и более) среди женщин всех исследуемых групп не получено достоверных данных об их влиянии на развитие заболеваний МЖ (таблица 5).

Защитным действием от развития заболеваний МЖ обладает послеродовое кормление грудью. Но слишком короткий (до 6 месяцев) срок кормления не обладает защитным эффектом. Запланированная беременность с последующей лактацией не менее 6 месяцев позволяет снизить частоту НЗМЖ с 82,2 до 30,2% [6, 19, 20, 21].

Сроки длительности кормления грудью до настоящего времени остаются дискуссионными. Американская академия педиатрии рекомендует продолжительность кормления, сколько пожелают мать и ребенок, но не менее 12 месяцев. ЮНИСЕФ и ВОЗ считают нормальным продолжительность вскармливания до 2 лет и более. В приказе Министерства Здравоохранения РФ от 01.11.2012 г. № 572 рекомендуемая продолжительность грудного вскармливания составляет от 6 месяцев до 2 лет [22, 23, 24].

В исследуемых группах женщины часто не кормили младенцев грудью: с НЗМЖ – в 29,6% случаев, при РМЖ – в 22%, в КГ – в 22,2% случаев. Статистически достоверных данных ни в одной из групп не получено.

Кормление грудью менее 6 месяцев также распространенное явление: при НЗМЖ – 35,1%, при РМЖ – 29%, в КГ – 29,7%. Статистически достоверные данные получены в группах НЗМЖ/РМЖ ($p < 0,05$).

Всё это дает понять, что в женской популяции широко распространен отказ от грудного вскармливания. Поэтому судить о влиянии отсутствия кормления на развитие заболеваний МЖ не представляется возможным. Короткие сроки кормления (до 6 месяцев) влияют на развитие РМЖ на фоне имеющихся НЗМЖ (таблица 6).

Выводы

1. К какой бы группе женщин вы не относились: с НЗМЖ, РМЖ, практически здоровых в отношении патологии МЖ, на вас влияет множество онкоэпидемиологических факторов риска.

2. Большую долю среди факторов риска развития заболеваний МЖ занимают факторы репродуктивного характера: регулярность менструального цикла, количество родов, кормление грудью, наличие абортов и выкидышей.

3. Профилактика РМЖ должна включать комплекс мероприятий первичной и вторичной профилактики с внедрением в общество государственных программ социальной поддержки населения, которые будут содействовать сохранению женщинами репродуктивного здоровья.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы в России. 2015. Онкогинекология. № 1. С. 13-22.

Aksel' E.M. Zabolevaemost' i smertnost' ot zlokachestvennyh novoobrazovaniy organov zhenskoj reproduktivnoj sistemy v Rossii. 2015. Onkoginekologiya. № 1. S. 13-22.

2. Кузнецова И.В. «Половая жизнь» головного мозга. Status Praesens. 2015. № 4 (27). С. 37-41.

Kuznetsova I.V. «Polovaya zhizn'» golovnogo mozga. Status Praesens. 2015. № 4 (27). S. 37-41.

3. Радзинский В.Е., Симановская Х.Ю. Эколого-репродуктивный диссонанс: что это? Status Praesens. 2015. № 4 (27). С. 23-27.

Radzinskij V.E., Simanovskaya H.Yu. Ehkologo-reproduktivnyj dissonans: chto ehto? Status Praesens. 2015. № 4 (27). S. 23-27.

4. Aktipis C.A., Ellis B.J., Nishimura K.K. et al. Modern reproductive patterns associated with estrogen receptor positive but not negative breast cancer susceptibility. *Evol. Med. Public. Health.* 2014. Vol. 145 (1). P. 52-74.

5. Егорова А.Г., Шаплыгин А.В. Эпидемиологическая значимость различных форм злокачественных новообразований. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2013. № 4. С. 57-62.

Egorova A.G., Shaplygin A.V. Ehpideologicheskaya znachimost' razlichnyh form zlokachestvennyh novoobrazovaniy. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena. 2013. № 4. S. 57-62.

6. Молочные железы и гинекологические болезни / Под ред. В.Е. Радзинского М. 2010. 304 с.

Molochnye zhelezy i ginekologicheskie bolezni / Pod red. V.E. Radzinskogo M. 2010. 304 s.

7. Коган И.Ю., Мясникова М.О., Мусина Е.В. Прогестерон в лечении мастопатии/Под ред. академика Айламазяна Э.К. М.: ООО «Типография Печатных дел мастер», 2012. 68 с.

Kogan I.YU., Myasnikova M.O., Musina E.V. Progesteron v lechenii mastopatii/Pod red. akademika Ajlamazyana E.K. M.: ООО «Типографиya Pechatnyh del master», 2012. 68 s.

8. Кулагина Н.В. Доброкачественные заболевания молочных желез: Учебное пособие. М.: ООО «Типография Печатных дел мастер», 2012. 64 с.

Kulagina N.V. Dobrokachestvennye zabolevaniya molochnyh zhelez: Uchebnoe posobie. M.: ООО «Типографиya Pechatnyh del master», 2012. 64 s.

9. Высоцкая И.В., Летягин В.П., Черенков В.Г., Лактионов К.П., Бубликов И.Д. Клинические рекомендации РООМ по профилактике РМЖ, дифференциальной диагностике, лечению, предопухолевых и доброкачественных заболеваний молочных желез. М. 2015. 21 с.

Vysockaya I.V., Letyagin V.P., Cherenkov V.G., Laktionov K.P., Bublikov I.D. *Klinicheskie rekomendacii ROOM po profilaktike RMZh, differencial'noj diagnostike, lecheniyu, predopuholevyh i dobrokachestvennyh zabolevanij molochnyh zhelez. M. 2015. 21 s.*

10. Benett I.C., Gattas M. The management of familial breast cancer. *Breast. 2000. Vol. 9. P. 247-263.*

11. Чистяков С.С., Сельчук В.Ю., Алборова Б.Г., Титова Г.В., Шикина В.Е. Диагностика и комплексное лечение фиброзно-кистозной мастопатии. Здоровье женщины. 2012. № 8 (74). С. 67-71.

Chistyakov S.S., Sel'chuk V.YU., Alborova B.G., Titova G.V., Shikina V.E. *Diagnostika i kompleksnoe lechenie fibrozno-kistoznoj mastopatii. Zdorov'e zhenshchiny. 2012. № 8 (74). S. 67-71.*

12. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Масленникова М.Н., Павлова Е.А. Молочные железы и гинекологические болезни: от общности патогенетических воззрений к практическим решениям. Возможности оздоровления женщин с сочетанием миомы матки и доброкачественных дисплазий молочных желез. М.: Редакция журнала Status Praesens, 2012. 16 с.

Radzinskij V.E., Ordiyanc I.M., Maslennikova M.N., Pavlova E.A. *Molochnyye zhelezy i ginekologicheskie bolezni: ot obshchnosti patogeneticheskikh vozzrenij k prakticheskim resheniyam. Vozmozhnosti ozdorovleniya zhenshchin s sochetaniem miomy матки i dobrokachestvennyh displazij molochnyh zhelez. M.: Redakciya zhurnala Status Praesens, 2012. 16 s.*

13. Хамошина М.Б., Паренкова И.А. Не игнорировать мастопатию – не допускать рака. Новый вектор тактики при мастопатии: активная онкопрофилактика. Информационное письмо / под ред. В.Е. Радзинского, Н.И. Рожковой. М.: редакция журнала Status Praesens, 2015. 24 с.

Hamoshina M.B., Parenkova I.A. *Ne ignorirovat' mastopatiyu – ne dopuskat' raka. Novyj vektor taktiki pri mastopatii: aktivnaya onkoprofilaktika. Informacionnoe pis'mo / pod red V.E. Radzinskogo, N.I. Rozhkovoj. M.: redakciya zhurnala Status Praesens, 2015. 24 s.*

14. Американское общество по борьбе с раком и Американский Национальный Институт Рака. Рак молочной железы. Факторы риска возникновения рака молочной железы. <http://www.likar.info/pro-onkologiya/article-44630-faktoryi-riska-vozniknoveniya-raka-molochnoy-zhelezyi/>. Сайт активен на 03.12.2015.

Amerikanskoe obshchestvo po bor'be s rakom i Amerikanskij Nacional'nyj Institut Raka. *Rak molochnoj zhelezy. Faktory riska vozniknoveniya raka molochnoj zhelezy. http://www.likar.info/pro-onkologiya/article-44630-faktoryi-riska-vozniknoveniya-raka-molochnoy-zhelezyi/. Sajt aktiven na 03.12.2015.*

15. Агаджанян А.В., Буйнова Д.А., Ганга А.А. Джикия Е.Л., Новицкая Н.Н., Хазинс Е.Д., Снигирева Г.П. Скрининг мутаций в «горячих точках» генов BRCA1,

BRCA 2 у пациентов с доброкачественными и злокачественными заболеваниями мол железы. Вестник РАР. 2011. № 1. С. 110.

Agadzhanyan A.V., Bujnova D.A., Ganga A.A., Dzhikiya E.L., Novickaya N.N., Hazins E.D., Snigireva G.P. *Skrining mutacij v «goryachih tochkah» genov BRCA1, BRCA 2 u pacientov s dobrokachestvennymi i zlokachestvennymi zabolevaniyami mol zhelezy. Vestnik RAR. 2011. № 1. S. 110.*

16. Fisher B., Dignam J., Bryant J., Wolmark N. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J. Natl. Cancer Inst. 2001. Vol. 93. № 9. P. 684-690.*

17. Clamp A., Danson S., Clemons M. Hormonal and genetic risk factors for breast cancer. *Surg. J.R. Coll. Surg. Edinb.Ire. 2003. P. 23-31.*

18. Lange C.A., Richer J.K., Horwitz K.B. Hypothesis: progesterone primes breast cancer cells for cross-talk with proliferative or antiproliferative signals. *Mol. Endocrinol. 1999. Vol. 13. P. 829-836.*

19. Козлов С.В., Королева И.А., Сухарева Е.А., Моряттов А.А., Гайлис А.В., Шугурова С.Г., Барина Ю.Ю. Фиброзно-кистозная болезнь (мастопатия). Учебное пособие. Самара: ГБОУ ВПО СамГМУ: ООО «Офорт», 2012. 64 с.

Kozlov S.V., Koroleva I.A., Suhareva E.A., Moryatov A.A., Gajlis A.V., SHugurova S.G., Barinova YU.YU. *Fibrozno-kistoznaya bolezni' (mastopatiya). Uchebnoe posobie. Samara: GBOU VPO SamGMU: OOO «Ofort», 2012. 64 s.*

20. Коган И.Ю., Мясникова М.О. Диагностика и лечение мастопатии. СПб. 2011. 31 с.

Kogan I.YU., Myasnikova M.O. *Diagnostika i lechenie mastopatii. SPb. 2011. 31 s.*

21. Хасханова Л.Х. Прогнозирование, ранняя диагностика и лечение нераковых заболеваний молочных желез после хирургического лечения гинекологических заболеваний: Автореф. дис. ... к. м. н. Москва, 2004. 24 с.

Haskhanova L.H. *Prognozirovanie, rannaya diagnostika i lechenie nerakovykh zabolevanij molochnyh zhelez posle hirurgicheskogo lecheniya ginekologicheskikh zabolevanij: Avtoref. dis. ... k. m. n. Moskva, 2004. 24 s.*

22. American Academy of Pediatrics. Breastfeeding and the Use of Human Milk. *Pediatrics. 2012. V. 129. № 3. P. 827-841.*

23. World Health Organization. Acceptable medical reasons for use of breast-milk substitutes. 2009.

24. Приказ МЗ РФ № 572н от 01.11.2012 «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

Prikaz MZ RF № 572n ot 01.11.2012 «Ob utverzhdenii porjadka okazaniya medicinskoj pomoshchi po profilyu «Akusherstvo i ginekologiya (za isklyucheniem ispol'zovaniya vspomogatel'nyh reproduktivnyh tekhnologij)».

СИНДРОМ НЕРВНОЙ АНОРЕКСИИ. ВЗГЛЯД ГИНЕКОЛОГА-ЭНДОКРИНОЛОГА

Е.Ю. Антропова, О.В. Чечулина, М.И. Мазитова, О.В. Данилова,

Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Антропова Елена Юрьевна – e-mail: antropoval@mail.ru

Дата поступления
05.09.2017

Статья посвящена актуальной теме – нервной анорексии, которой страдают женщины в возрасте в среднем от 15 до 23 лет. В статье описаны патогенез, клиника и тактика лечения пациенток. Своевременная диагностика синдрома нервной анорексии, выбор адекватной терапии, совместное составление плана лечения при участии таких специалистов, как терапевт, невропатолог, психотерапевт и гинеколог-эндокринолог, может не только восстановить, но и предотвратить формирование репродуктивной патологии у данной категории пациенток.

Ключевые слова: синдром нервной анорексии, нарушение менструальной функции.

The article is devoted to the vital topic of anorexia nervosa, suffering women, average age from 15 to 23 years. It describes the pathogenesis, clinic and treatment of patients. Timely diagnosis of the syndrome of anorexia nervosa, the choice of adequate therapy, joint treatment plan with the participation of specialists such as an internist, a neurologist, a psychotherapist and a gynecologist-endocrinologist can not only recover, but also to prevent the formation of reproductive pathology in this category of patients.

Key words: syndrome of nervous anorexia, violation of menstrual function.

Статья посвящена 100-летию профессора, доктора медицинских наук, заслуженного деятеля науки Татарской АССР, лауреата Государственной премии Республики Татарстан Зайнаб Шайхиевны Гилязудиновой

Нервная анорексия – психическое расстройство, характеризующееся неприятием пациентом своего телесного образа и выраженным стремлением к его коррекции при помощи ограничений в приеме пищи, созданием препятствий для ее усвоения или стимулированием метаболизма. Синдром нервной анорексии встречается у девушек с неустойчивой нервной системой в период полового созревания. Немецкий ученый Е.К. Kylin (1937) ввел термин «magersucht» – страсть к истощению [1].

Нервную анорексию регистрируют у пациентов обоих полов и разного возраста. Однако наиболее уязвимой группой являются женщины в возрасте от 15 до 20 лет, на долю которых приходится около 40% всех больных [2, 3]. От 5 до 17% таких больных умирают [4], причем около 20% из них совершают суицид [5].

Патогенез нервной анорексии до конца не изучен, известно, что он включает нейроэндокринно-метаболические нарушения, психические расстройства и нарушения питания [6]. При синдроме нервной анорексии отмечаются изменения функционального характера вследствие резкого уменьшения количества тропных гормонов, а впоследствии и гонадных, с развитием гипоменструального синдрома и аменореи, в зависимости от тяжести заболевания [7, 8].

К сожалению, за последние годы почти нет работ, посвященных изучению патогенеза, эндокринных нарушений при этой патологии, мало освещены нарушения репродуктивной функции как последствия этого синдрома.

Клиника данного синдрома проявляется у девушек снижением массы тела, анорексией, поздним менархе, отмечаются боязнь половой жизни, навязчивые мысли, нарушения психики (истерия).

Известно, что менархе наступает при достижении массы тела в среднем 47,8 кг и при отношении массы жировой ткани к общей массе тела 17%, в то время как для поддер-

жания нормального менструального цикла этот показатель должен составлять 22% [9]. Если содержание жировой ткани в организме женщины меньше, нарушается обратная связь в системе «гипоталамус – гипофиз – яичники». К.К. Miller и соавт. выявили связь между уровнем в плазме крови лептина и нарушениями в репродуктивной системе [10]. Обсуждается существование «критического уровня» лептина, при котором возможно становление менструального цикла [11]. В основе метаболических и нейроэндокринных сдвигов, характерных для нервной анорексии, лежит низкий уровень лептина [10]. Исследованиями последних лет установлено участие лептина не только в регуляции физиологических процессов, контролирующих вес, но и в патогенезе ожирения, нервной анорексии, кахексии и неспецифических расстройств пищевого поведения.

Необходимо отметить, что в настоящее время все больше встречаются скрытые формы этого синдрома у девушек, стремящихся изменить свою фигуру, применяющих различные диеты, лекарственные препараты для подавления аппетита, а также, принимающих наркотики.

Несмотря на резкое нарушение физического состояния, психика больных не нарушается, сохраняется и физическая активность.

В крови наблюдается картина гипохромной анемии, лейкопении, гипоглекемии, снижение содержания хлоридов натрия и калия вследствие повторных рвот. Снижен уровень половых гормонов (эстрадиола и прогестерона), лютропина, повышен показатель фолитропина и эндорфинов.

В диагностике данного синдрома важно оценить характер нарушений менструальной функции, исключить гипоменструацию, аменорею (вторичную), бесплодие, синдром истощения яичников. Также важным критерием является возраст пациентки (16–23 года), так как основным заболеванием по данным дифференциальной диагностики

данного синдрома является болезнь Симмондса (пангипопитуитаризм), поражающая пациенток более старшего возраста. Это прогрессирующая кахексия с одновременной булимией, обусловленная поражением гипоталамо-гипофизарной области инфекцией (сепсис, энцефалит, туберкулез), опухолью, саркоидозом, травмой или сосудистой патологией [1].

В общем статусе следует установить степень истощения, оценить результаты исследования гормонов, данные ультразвукового исследования половых органов (состояние фолликулярного аппарата), данные лучевых методов исследования черепа.

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра выделены следующие диагностические критерии нервной анорексии [12]:

1. Масса тела равна ожидаемому значению или меньше его на 15%, а индекс массы тела составляет 17,5 или ниже. Для больных в пубертатном возрасте необходимо сделать коррекцию на то, что в период роста пациент не в состоянии набрать необходимый вес.

2. Потеря массы тела вызывается самим пациентом за счет ограничения приема пищи, индуцирования рвоты, приема слабительных средств, препаратов, подавляющих аппетит, и/или диуретиков, а также чрезмерных физических упражнений.

3. Искажение образа своего тела принимает специфическую психопатологическую окраску, при которой сохраняется сильный страх перед избыточным весом. Как следствие пациент считает допустимой для себя лишь низкую массу тела.

4. Наличие эндокринных нарушений, в том числе дисфункций гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, проявляющихся у женщин аменореей (исключение: вагинальные кровотечения на фоне заместительной гормональной терапии), у мужчин – потерей полового влечения и потенции. Могут отмечаться повышение уровней соматотропного гормона и кортизола, изменение периферического метаболизма тиреоидных гормонов, а также аномалии секреции инсулина.

5. В пубертатном возрасте возможна задержка полового созревания (прекращение роста тела, недоразвитие грудных желез и аменорея у девочек, ювенильность гениталий у мальчиков). При выздоровлении пубертатный период может завершиться нормально, но менархе наступает поздно.

Лечение таких пациенток – сложный, долгий и совместный труд гинекологов-эндокринологов, психотерапевтов, невропатологов, диетологов. Целесообразно поместить пациентку в стационар, изолировав от родных. В первые дни показан строгий постельный режим. Ввиду дистрофических изменений миокарда и выраженной гипотонии назначают сердечно-сосудистые средства, внутривенное введение 40% раствора глюкозы, витамины группы А, В и С.

Питание высококалорийное, жидкое, дробное – шесть раз в день. Главным и значимым курсом на выздоровление является длительная, настойчиво проводимая психотерапия. Показано назначение нейротропных средств.

После улучшения общего состояния, увеличения массы тела проводится гормональная терапия с учетом уровня гормонов (эстрогены, фолитропин) и данных ультразвукового исследования половых гормонов.

При низком уровне эстрагенов и несостоятельности фолликулярного аппарата целесообразно начинать лечение с малых доз эстрагенов. В работе А. Genazzani и соавт. (2012) показано, что применение эстриола при гипогонадотропной функциональной гипоталамической аменорее стимулирует восстановление синтеза лютеинизирующего гормона [13]. Это свидетельствует о необходимости назначения заместительной гормональной терапии пациенткам молодого возраста не только для того, чтобы восполнить дефицит половых гормонов, но и с целью «разблокировать» и модулировать синтез лютеинизирующего гормона гипофизом.

Для проведения заместительной гормональной терапии был выбран комбинированный препарат, содержащий эстрадиол (estradiol) в качестве эстрогенного составляющего и дидрогестерон (dydrogesterone) в качестве гестагенного компонента. В течение первых 14 дней лечения пациенткам назначают таблетки, содержащие 2 мг эстрадиола, в течение последующих 14 дней – таблетки, содержащие 2 мг эстрадиола, и с 11-го по 25-й день 10 мг дидрогестерона, или микронизированный натуральный прогестерон с 17-го по 25-й день цикла утром по 1 капсуле и по 2 капсулы вечером (вагинально).

Витамины и сбалансированное питание играют важную роль в восстановлении таких пациенток. Известно, что подростковый возраст – критический период минерализации костей. Наиболее важными факторами, определяющими снижение минеральной плотности костной ткани при нервной анорексии, являются гипогонадизм, вторичный гиперпаратиреоз вследствие низкого потребления кальция и недостаточности витамина D, гиперкортицизм, снижение уровня инсулиноподобного фактора роста 1, а также продолжающаяся потеря массы тела [14]. В связи с тем, что нервная анорексия развивается в возрасте 16–23 лет, последствиями сниженной пиковой костной массы может стать более быстрое прогрессирование остеопороза и более раннее его начало.

Витамин Е – мощный антиоксидант, участвующий в стероидогенезе и регуляции менструального цикла, предотвращая болевой синдром, который возникает вследствие гипопластических процессов в матке при синдроме нервной анорексии. Пациенткам, живущим половой жизнью, мы рекомендуем интравагинальный фонофорез витамина Е по 300 мг 10 сеансов.

При восстановлении менструальной функции рекомендуется применять циклическую витаминотерапию, которая заключается в использовании в каждую фазу менструального цикла специальных доз определенных витаминов, способствующих нормализации уровня половых гормонов. Так, в состав витаминно-минерального комплекса Цикловит входят витамины А, С, Е, В, D, тиоктовая кислота, марганец, лютеин, фолиевая кислота, селен, рутин, цинк, никотинамид, пантотенат кальция, йод.

Применение на основном этапе комбинированных оральных контрацептивов является грубой ошибкой в лечении таких пациенток. Так как комбинированные оральные контрацептивы оказывают в большей степени психотерапевтический эффект, поскольку демонстрируют пациентке и ее родственникам восстановление здоровья, но не нормализуют функцию яичников и не купируют явления остеопороза [15].

В заключение необходимо отметить, что своевременная диагностика синдрома нервной анорексии, выбор адекватной терапии, совместное составление плана лечения при участии таких специалистов, как терапевт, невропатолог, психотерапевт и гинеколог-эндокринолог, может не только восстановить, но и предотвратить формирование репродуктивной патологии у данной категории пациентов. Немаловажной является реабилитация, которая должна также последовать после основного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гилязутдинова З.Ш., Гилязутдинов И.А., Боголюбова И.М. и др. Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве: Руководство для врачей. Казань: Медицина, 2004. 380 с.
Gilyazutdinova Z.Sh., Gilyazutdinov I.A., Bogolyubova I.M. i dr. Neuroendokrinnaya patologiya v ginekologii i akusherstve-Rukovodstvo dlya vrachei. Kazan: Medicina, 2004. 380 s.
2. Smink F.R., van Hoeken D., Hoek H.W. Epidemiology of eating disorders: incidence, prevalence and mortality rates. *Curr Psychiatry Rep.* 2012. № 14 (4). P. 406-414.
3. Bulik C.M., Sullivan P.F., Tozzi F., Furberg H., Lichtenstein P., Pedersen N.L. Prevalence, heritability, and prospective risk factors for anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry.* 2006. № 63 (3). P. 305-312.
4. Ratnasuriya R.H., Eisler I., Szmulker G.I., Russell G.F. Anorexia nervosa: outcome and prognostic factors after 20 years. *Br J Psychiatry.* 1991. № 158. P. 495-502.
5. Arcelus J., Mitchell A.J., Wales J., Nielsen S. Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. A meta-analysis of 36 studies. *Arch Gen Psychiatry.* 2011. № 68 (7). P. 724-731.
6. Rome E. Eating disorders. *J. Obstetrics and gynecology clinics of North America.* 2003. Vol. 30. № 2. P. 353-377.
7. Misra M., Miller K.K., Cord J. et al. Relationships between Serum Adipokines, Insulin Levels and Bone Density in Girls with Anorexia Nervosa. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. № 6. P. 2046-2052.
8. Pafumi C., Ciotta L., Farina M. Evaluation of bone mass in young amenorrheic women with anorexia nervosa. *Minerva Ginecologia.* 2002. Vol. 54. № 6. P. 127-137.
9. Blumbulienė Z. Casual analysis of menstrual disorders in adolescent girls. *Ginecol. Pol.* 2003. Vol. 74. № 4. P. 267-273.
10. Miller K.K., Parulekar M.S., Schoenfeld E. et al. Decreased leptin levels in normal weight women with hypothalamic amenorrhea: the effects of body composition and nutritional intake. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. Vol. 83. № 7. P. 2309-2312.
11. Laughlin G.A., Yen S.S. Hypoleptinemia in women athletes: absence of a diurnal rhythm with amenorrhea. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol. 82. № 1. P. 318-321.
12. Всемирная организация здравоохранения. Международная классификация болезней (10-й пересмотр): Классификация психических и поведенческих расстройств: Клинические описания и указания по диагностике / Пер. на рус. яз. СПб.: АДИС, 1994. 300 с.
Vsemirnaya organizaciya zdavoohraneniya. Mejdunarodnaya klassifikaciya boleznei 10-i peresmotr, Klassifikaciya psichicheskij i povedencheskijh rasstrojstv Klinicheskie opisaniya i ukazaniya po diagnostike / Per. na rus. jaz. SPb. ADIS, 1994. 300 s.
13. Genazzani A., Meczekalski B., Podfigurna-Stopa A. et al. Estrial administration modulates luteinizing hormone secretion in women with functional hypothalamic amenorrhea. *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 97. № 2. P. 483-488.
14. Meczekalski B., Podfigurna-Stopa A., Genazzani A. Hypoestrogenism in young women and its influence on bone mass density. *Gynecol. Endocrinol.* 2010. Vol. 26. № 9. P. 652-657.
15. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. М.: МИА, 2000. С. 226-230.
Bogdanova E.A. Ginekologiya detei i podrostkov. M.: MIA, 2000. S. 226-230.



ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС И КОЖА

А.В. Ледина,

д. м. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Российского университета дружбы народов, г. Москва

Кожа считается самым большим органом человека. Наряду с выполнением покровной и защитной функций она участвует в обмене питательных и биологически активных веществ, витаминов, она является органом-мишенью для многих гормонов, включая половые стероиды. Четкое и сбалансированное функционирование структур дермы, зависящее от состояния организма и в первую очередь от состояния эндокринной системы, определяет ее внешний вид и здоровье.

При повышенной секреции кортикостероидов у женщин, как правило, появляется угревая сыпь и избыточный рост волос на лице, животе и других участках тела. Это связано с тем, что андрогены играют важную роль в увеличении размера сальных желез, они стимулируют выделение кожного жира в протоки сальных желез, а также пролиферацию кератиноцитов. Как следствие, создаются благоприятные условия для активного роста микробных патогенов, развития воспалительной реакции и появления угревой сыпи.

Существенное влияние на процессы, происходящие в коже, оказывают женские половые гормоны. Повышение уровня эстрогенов и прогестерона в периовуляторный

период способствует подавлению реакции гиперчувствительности замедленного типа; относительно низкий их уровень до, во время и после менструации – снижению реактивности, развитию атопического дерматита, появлению кожных высыпаний в лютеиновую фазу менструального цикла.

Задержка соли и воды вследствие повышения уровня эстрогенов приводит к отеку подкожной клетчатки, что является одним из проявлений гормонального дисбаланса, в частности при ПМС. Косметические проблемы нередко являются причиной раздражительности, депрессии, нарушения межличностных отношений и поэтому требуют лечения.

Этиопатогенетическая терапия гиперандрогении предполагает применение препаратов с антиандрогенным действием. Это в полной мере относится к комбинированным пероральным контрацептивам (КОК), более чем 50-летний опыт применения которых свидетельствует не только об их надежном контрацептивном эффекте, но и положительном влиянии на организм женщины.

Установлено, что микродозированные дроспиренон-содержащие КОК оказывают гестагенное, антиандроген-

ное и антиминералокортикоидное действия. Принципиально важной клинической характеристикой дроспиренона является его способность нивелировать ряд побочных эффектов этинилэстрадиола при отсутствии негативных андрогензависимых побочных реакций. Результаты многочисленных исследований и клинических испытаний доказали высокую эффективность дроспиренон-содержащих препаратов в отношении снижения задержки жидкости, улучшения состояния кожи и общего самочувствия.

В России зарегистрированы новые КОК – Видора и Видора микро, содержащие дроспиренон и этинилэстрадиол по 3 мг/30 мкг и 3 мг/20 мкг соответственно. Видора микро представлена в России в двух режимах приема: 21+7 и 24+4, что позволяет назначить женщине контрацептив с учетом ее индивидуальных особенностей и продолжительности цикла. Видора и Видора микро содержат помимо активных таблеток дополнительные таблетки плацебо, что важно для повышения приверженности терапии вследствие непрерывности приема контрацептива.

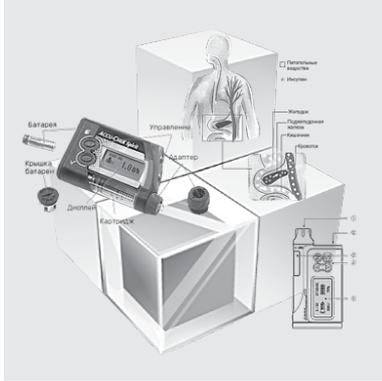
Результаты клинических исследований доказывают высокую клиническую эффективность дроспиренон-содержащих КОК при гиперандрогенных состояниях. По активности они достоверно не уступают препаратам, содержащим ципротерон ацетат. Кроме того, дроспиренон

оказывает положительное влияние на показатели углеводного и липидного обмена.

Наряду с дроспиреноном существует еще один перспективный прогестаген с антиандрогенным эффектом – диеногест. КОК, содержащий диеногест (Диециклен), хорошо контролирует менструальный цикл, оказывает избирательное антипролиферативное воздействие на эндометрий, а антиандрогенное действие благоприятно сказывается на состоянии кожи и волос.

Контрацептивные препараты Видора, Видора микро и Диециклен проходят полный цикл производства в Европе, от субстанции до вторичной упаковки, что гарантирует их качество.

Известно, что многообразие положительных эффектов КОК в большей степени обусловлено их гестагенным компонентом. В частности, современные контрацептивы Видора, Видора микро и Диециклен, в состав которых входят прогестагены дроспиренон и диеногест, обладают рядом положительных эффектов на организм женщины, в том числе антиандрогенным эффектом, способствуя уменьшению продукции кожного жира, замедлению роста волос, уменьшению явлений акне, что благоприятно сказывается не только на состоянии кожи, но и в целом на самочувствии женщины. 



ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

УДК: 616.379-008.64+616.12-008

Код специальности ВАК: 14.01.04; 14.01.02

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-ГО ТИПА И ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ – «НЕСЛАДКАЯ ПАРОЧКА» (ОБЗОР)

И.Г. Починка,

ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Починка Илья Григорьевич – e-mail: Pochinka4@yandex.ru

Дата поступления
25.07.2017

Данный обзор освещает вопросы эпидемиологии, прогноза, патогенетических механизмов и современного лечения сочетания хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, диабетическая кардиомиопатия.

This review is devoted to the issues of epidemiology, prognosis, pathogenetic mechanisms and current management of a combination of chronic heart failure and type 2 diabetes.

Key words: type 2 diabetes, heart failure, diabetic cardiomyopathy.

«Беда не ходит одна» Русская пословица

Зоркому врачебному взгляду привычен типичный портрет пациента: женщина около 70 лет с избыточным весом и сахарным диабетом 2-го типа, страдающая одышкой и отечным синдромом, такая больная – частый гость амбулаторных консультаций и приемных отделений стационаров. Изучение сахарного диабета в сочетании с сердечной недостаточностью уже давно стало классической темой внутренней патологии, различным аспектам этого вопроса посвящено немало оригинальных работ и обзоров за последние десятилетия. Периодически интерес к этой области возрастает по мере накопления новых данных. Следует отметить существенный прогресс в лечении сахарного диабета в последние годы: появляются новые группы сахароснижающих препаратов и шире применяется помповая инсулинотерапия. Особое значение приобретают сведения о кардиоваскулярной безопасности антидиабетических препаратов. Кроме того, повысилась доступность средств самоконтроля гликемии и изменились представления о целевых значениях гликемии у больных высокого кардиоваскулярного риска. Также развиваются и подходы к лечению сердечно-сосудистой патологии: значительно шире применяется эндоваскулярная коронарная реваскуляризация, появляются новые вмешательства на клапанах сердца, при нарушениях ритма все чаще используются абляция и им-

плантируемые устройства, популяция пациентов с сердечной недостаточностью становится старше. Непрерывно меняющийся профиль больных с обсуждаемой патологией превращает сочетание сахарного диабета и сердечной недостаточности в «вечнозеленую тему» внутренней медицины. Данный обзор посвящен текущему положению вещей в данном вопросе.

Эпидемиология

Риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных сахарным диабетом (СД)

Эпидемиологические исследования и регистры (таблица 1) демонстрируют повышенный в 1,7–3,3 раза риск развития новых случаев ХСН при наличии СД.

Взаимосвязь между уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) и риском развития новых случаев ХСН у больных без ИБС носит линейный характер (рис. 1).

Риск развития СД у больных с ХСН

В клинических исследованиях с участием больных с ХСН выявляется повышенный в 1,5–2,0 раза риск развития новых случаев СД (рис. 2). Механизмы, объясняющие повышение частоты развития СД при наличии ХСН, не вполне изучены. Предполагается роль нейрогормональной активации в развитии характерной для ХСН инсулин-резистентности.

Распространенность ХСН среди больных СД

По данным эпидемиологических и регистровых исследований распространенность клинически выраженной ХСН в популяции пациентов с СД приблизительно 2,5 раза выше, чем в общей популяции взрослого населения (рис. 3).

Распространенность СД среди больных с ХСН

Распространенность сахарного диабета при ХСН выше, чем в общей популяции, она варьирует в широких пределах – от 12 до 40% – в зависимости от изучаемой популяции [14]. Причем распространенность СД среди госпитализированных по поводу острой декомпенсации ХСН (ОД-ХСН) существенно выше, чем среди пациентов с ХСН на амбулаторных приемах (рис. 4).

Влияние СД на частоту госпитализаций, обусловленных ХСН

Регистровые и клинические исследования показывают, что пациенты с ХСН, страдающие СД, существенно чаще нуждаются в госпитализациях по поводу ХСН. Данные о сравнительной частоте госпитализаций по поводу ХСН, выявленные в клинических исследованиях SAVE, VALIANT и SHARM program, представлены на рис. 5. Повышенная потребность в госпитализациях определила необходимость ввести случаи госпитализации по поводу ХСН в состав комбинированной конечной точки наряду с сердечно-сосудистой смертью при оценке кардиоваскулярной безопасности антидиабетических средств.

Влияние СД на летальность при ХСН

Эпидемиологические исследования наряду с клиническими демонстрируют увеличение смертности больных с ХСН при наличии СД (таблица 2).

Из таблицы видно, что значение отношения рисков варьирует в пределах от 1,3 до 3,19. В мета-анализе 31 исследования, включающего более 41 тыс. пациентов с ХСН, отношение рисков (HR) при наличии СД оценено на уровне 1,4 (95% ДИ 1,41–1,62) [25]. Также было выявлено, что значение HR зависит от времени наблюдения за когортой: максимальное значение (1,7) характерно для госпитализации по поводу ХСН, в течение 18 месяцев наблюдения отношение рисков снижается до 1,4, в течение 5 лет – до 1,3 [15]. На рисунке 6 представлено типичное расхождение кривых выживаемости больных с ХСН в зависимости от наличия ХСН.

Портрет пациента с ХСН в сочетании СД

Возраст больных с сочетанием ХСН и СД в российском популяционном исследовании «ЭПОХА-ХСН» составил 66,0±10,4 года (без СД – 62,7±12,0 лет) [16], в когорте госпитализированных с острой декомпенсацией ХСН возраст несколько выше: с СД – 70±9 лет, без СД – 68±12 лет [15]. У женщин риск развития ХСН при наличии СД в два раза выше, чем у мужчин (см. строчку исследования Framingham в таблице 1). Половое соотношение определяется возрастом: в интервале 40–50 лет преобладают мужчины, в интервале 60–70 лет – женщины [16], в общей популяции больных с ХСН в сочетании с СД преобладают женщины (66% по данным регистра [15]). В когорте госпитализированных

ТАБЛИЦА 1.

Риск развития ХСН при наличии СД в эпидемиологических исследованиях и регистрах

Исследование	Популяция	Время наблюдения (годы)	Увеличение риска развития ХСН при наличии СД в многофакторном анализе
Framingham [1]	5209	20	RR 1,82 (мужчины), RR 3,75 (женщины)
Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) [2]	6814 лиц без симптомных ССЗ	4	HR 1,99 (95% ДИ 1,08–3,68)
National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) [3]	13643 лиц	19	RR 1,85 (95% ДИ 1,51–2,28)
Goyal A. et al. [4]	359 947	6	HR 1,71 (мужчины), HR 2,03 (женщины)
Nichols G.A. et al. [5]	8231	6	RR 2,5 (95% ДИ 2,3–2,7)
Cardiovascular Health Study [6]	5888 лиц старше 65 лет	5,5	RR 1,74 (95% ДИ 1,38–2,19)
Heart and Soul study [7]	839 лиц с ХИБС	4,1	HR 3,34 (95% ДИ 1,65–6,76)

Примечание: RR – относительный риск, HR – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ХИБС – хроническая ишемическая болезнь сердца.

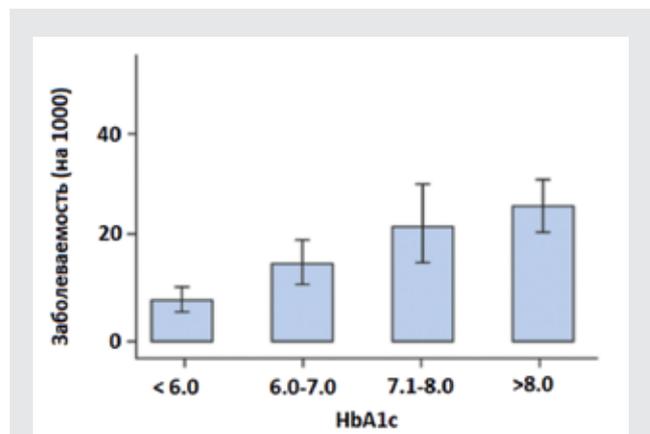


РИС. 1.

Частота случаев развития ХСН в зависимости от HbA1c (Pazin-Filho A et al., 2008) [8].

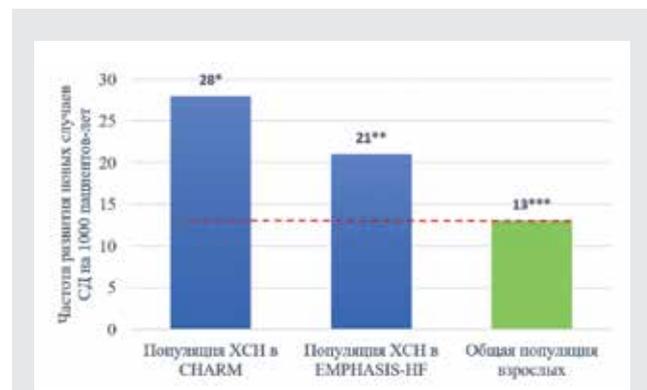


РИС. 2.

*Частота развития новых случаев СД среди больных ХСН и общей популяции взрослых (*D. Preiss et al., 2009 [9], **D. Preiss et al., 2012 [10], ***Centers for Disease Control and Prevention. Diabetes Data and Trends, 2012 [11]).*

пациентов с ХСН и СД часто встречается артериальная гипертензия (89%), перенесенный инфаркт миокарда (45%) и перенесенный инсульт (19%), ожирение (50%), фибрилляция предсердий (37%) [15]. Максимальное количество пациентов имеет II и III функциональный класс ХСН [16]. Около трети больных получают инсулинотерапию [15].

Патогенетические основы неблагоприятного влияния СД на течение ХСН

Изучение механизмов реализации неблагоприятного влияния СД на течение ХСН является актуальным вопросом с точки зрения поиска новых терапевтических целей. Ясно, что диабет-ассоциированное поражение сердца является многофакторным. При всей очевидности связи между СД, артериальной гипертензией и патологией коронарных артерий имеются эпидемиологические, клинические и экспериментальные доказательства наличия дополнительных механизмов развития ХСН при СД. Совокупность изменений сердца при СД, независимых от ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии, принято называть термином «диабетическая кардиомиопатия». Описаны морфологические и структурные изменения, типичные для данного синдрома, они включают повышение массы миокарда левого желудочка, увеличение толщины стенок и объемов камер, миокардиальный фиброз, внутриклеточ-

ное накопление липидов. Функциональные изменения включают нарушение диастолической функции левого желудочка, нарушение систолической функции и снижение эластичности желудочка [25]. Имеется представление о стадийности развития диабетической кардиомиопатии (таблица 3).

Концепция диабетической кардиомиопатии зиждется на наличии комплекса диабет-ассоциированных факторов, ведущих к изменениям на молекулярном и клеточном уровнях. Накапливаясь, эти изменения приводят к структурным и функциональным нарушениям сердца, которые в конечном счете манифестируют развитием ХСН. Метаболические нарушения, внутриклеточные молекулярные механизмы и функциональные нарушения, приводящие к развитию диабетической кардиомиопатии, подытожены на рис. 7.

Наряду с непосредственным прямым воздействием СД на кардиомиоциты, фибробласты и эндотелиальные клетки на течение ХСН могут оказывать влияние специфические хронические диабетические осложнения. Так, было показано, что диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия является фактором прогрессирования ХСН, наличие автономной нейропатии приводит к снижению толерантности к физической нагрузке, ухудшению клинического состояния больных и морфофункциональных параметров сердца [28]. Другим осложнением, претендующим на

ТАБЛИЦА 2.

Влияние СД на риск смерти больных с ХСН по данным популяционных и клинических исследований

	Исследования	Размер выборки	Риск смерти при наличии СД по сравнению с лицами без СД
Популяционные исследования	Rotterdam [18]	5540	HR 3,19 (95% ДИ 1,80–5,65)
	Olmsted Country [19]	665	RR 1,33 (95% ДИ 1,07–1,66)
	United Kingdom [20]	1091	HR 1,72 (95% ДИ 1,29–2,28)
Клинические исследования	DIAMOND [21]	5491	RR 1,5 (95% ДИ 1,3–1,8)
	VALLIANT [22]	14 703	HR 1,43 (95% ДИ 1,29–1,59)
	CHARM [23]	7500	HR 1,60 (95% ДИ 1,34–1,68) /без инсулина HR 1,80 (95% ДИ 1,56–2,08) /с инсулином
	I-PRESERVE [24]	4128	HR 1,43 (95% ДИ 1,2–1,6)

Примечание: RR – относительный риск, HR – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

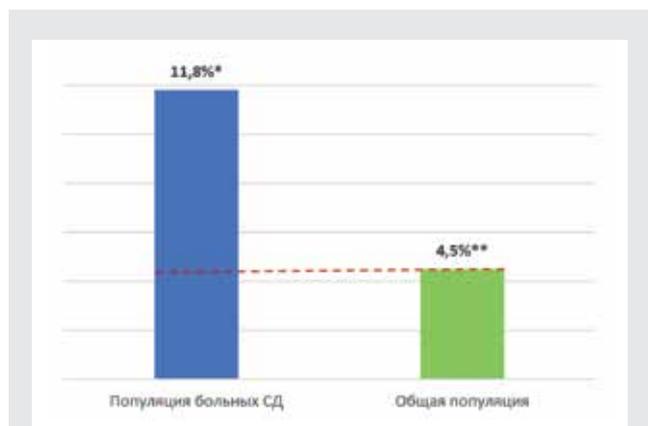


РИС. 3.

Распространенность ХСН среди больных СД и в общей популяции (*G.A. Nichols et al., 2001 [12], **Агеев Ф.Т. и соавт., 2006 [13]).

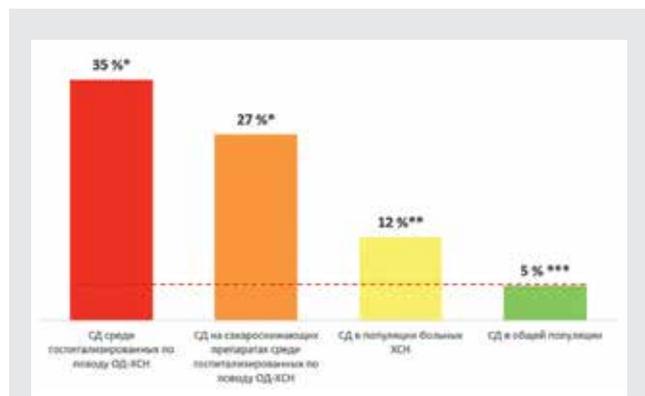


РИС. 4.

Распространенность сахарного диабета в различных популяциях больных ХСН и в общей популяции (*Починка И.Г. и соавт., 2017 [15], **Фомин И.В. и соавт., 2012 [16], *** Дедов И.И. и соавт., 2016 [17]).

ключевую роль в развитии и прогрессировании ХСН, является диабетическая нефропатия [29]. Микроальбуминурия сопровождается 3,7-кратным увеличением риска госпитализации по поводу ХСН у больных СД [30]. Имеется прямая зависимость между степенью протеинурии и развитием ХСН [31]. Также известна обратная зависимость между скоростью клубочковой фильтрации и развитием ХСН у больных СД [32].

Лечение больных с сочетанием ХСН и СД

В изложении ведения больных с сочетанием ХСН и СД уместно выделить несколько вопросов: 1) каков оптимальный уровень гликемии у больных СД при наличии ХСН, 2) особенности использования и оптимальный выбор сахароснижающих препаратов у больных СД 2-го типа при наличии ХСН, 3) влияние лечения диабетических осложнений на течение ХСН, 4) особенности лечения ХСН у больных СД.

Оптимальный уровень гликемии у больных СД при наличии ХСН

У больных с ХСН в сочетании с СД имеется парадоксальная на первый взгляд U-образная зависимость между уровнем гликированного гемоглобина и риском смерти. Обсуждаемый характер зависимости выявлялся в целом ряде работ,

выполненных на различных когортах [33, 34, 35]. Пример U-образной кривой представлен на рисунке 8.

На рисунке видно, что оптимальный уровень HbA1c находится в пределах 7–8 ммоль/л. Обратим внимание на левое колено U-образной кривой. Следует отметить, что группа больных с низким уровнем гликированного гемоглобина гетерогенна, она включает не только хорошо компенсированных больных СД, но и пациентов с коморбидными заболеваниями, которые приводят к снижению гликемии и характеризуются неблагоприятным прогнозом. К таким состояниям относятся онкологические заболевания в терминальной стадии, выраженная хроническая почечная недостаточность, печеночная недостаточность, кахексия любого генеза. Таким образом, у части больных из «левого колена» низкая гликемия не столько качество управления диабетом, сколько тяжесть общего состояния. Поэтому искусственно повышать гликемию у хорошо компенсированных пациентов без коморбидных состояний, разумеется, не следует.

Теперь рассмотрим правое колено U-образной кривой. Очевидна прямая связь между нарастающим уровнем HbA1c и риском смертельного исхода. Проведенные исследования, включающие пациентов с исходно высоким

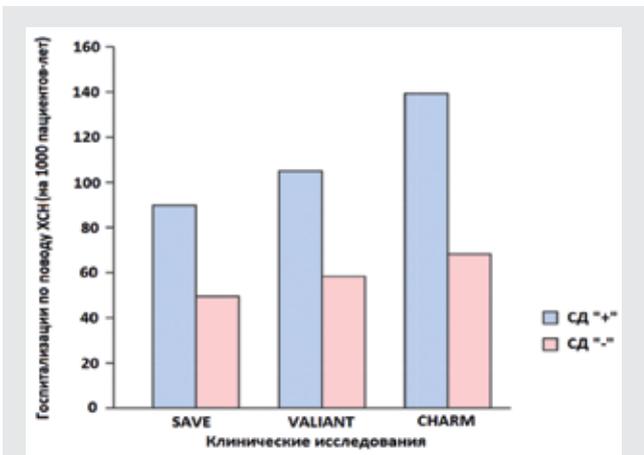


РИС. 5. Расчетная частота госпитализаций больных с ХСН в зависимости от наличия СД по данным клинических исследований (Nasir S., Aguilar D., 2012) [18].

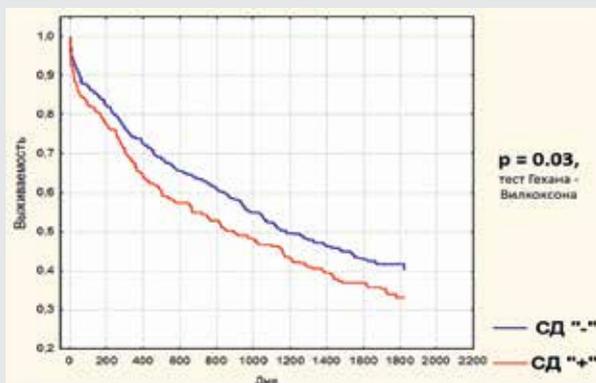


РИС. 6. Кривые выживаемости Каплана-Мейера у больных ХСН в зависимости от наличия СД (когорта 735 больных, госпитализированных с острой декомпенсацией ХСН) [15].

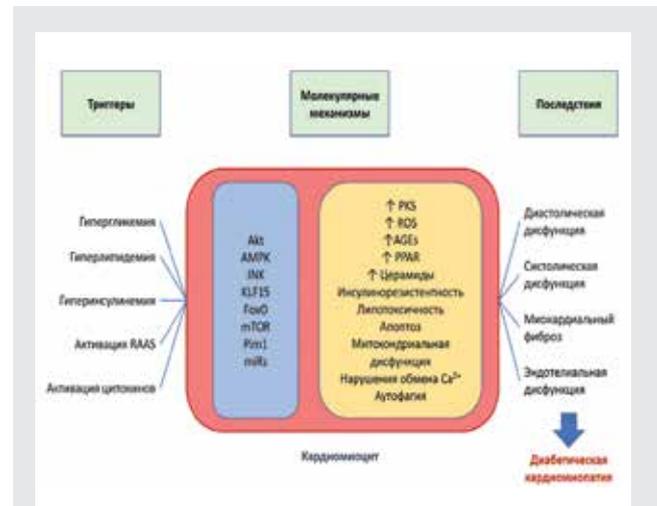


РИС. 7. Молекулярные механизмы развития диабетической кардиомиопатии (Battiprolu PK и соавт.) [27].
RAAS – ренин-ангиотензин-альдостероновая система (renin angiotensin aldosterone system),
Akt – гены, кодирующие семейство протеинкиназ B,
AMPK – 5'АМФ-активируемая протеинкиназа (AMP activated protein kinase),
JNK – стресс-активируемые протеинкиназы (c-Jun N-terminal kinases),
KLF15 – Kruppel-подобный фактор 15 (Kruppel-like factor 15),
FoxO – транскрипционные факторы (forkhead box protein O),
mTOR – протеинкиназа серин-треониновой специфичности, «мишень для рапамицина у млекопитающих» (mammalian target of rapamycin),
Pim1 – протоонкогенная серин-треониновая протеинкиназа (Proto-oncogene serine/threonine-protein kinase),
miRs – малые некодирующие молекулы РНК (micro-RNA),
PKC – протеинкиназы C (protein kinase C),
ROS – активные формы кислорода (reactive oxygen species),
AGEs – конечные продукты гликирования (Advanced glycation end products),
PPAR – рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (Peroxisome proliferator-activated receptors).

уровнем гликированного гемоглобина, демонстрируют, что снижение HbA1c на $\geq 1\%$ приводит к замедлению прогрессирования ХСН в течение 12 месяцев [36]. Справедливости ради необходимо отметить, что в мета-анализе исследований UKPDS (Kingdom Prospective Diabetes Study), ACCORD (the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Damicron Modified Release Controlled Evaluation) и VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) не было выявлено влияние более интенсивного контроля гликемии по сравнению с менее интенсивным (ΔHbA1c составила 0,9%) на риск госпитализаций по поводу ХСН или смерти, обусловленной ХСН, HR составило 1,0 (95% ДИ 0,86–1,16) [37]. Согласно российским рекомендациям, при наличии ХСН у больных СД пожилого возраста и/или с ожидаемой продолжительностью жизни менее пяти лет целевым значением HbA1c является уровень менее 8,0%, у больных среднего возраста – менее 7,5% [38].

Важным аспектом в контроле диабета у больных с ХСН является не только средний уровень гликемии, о котором мы можем судить по уровню гликированного гемоглобина, но и степень суточной вариабельности гликемии. В частности, было показано, что больные с выраженными колебаниями гликемии ($\text{MAGE}^1 > 5,0$ ммоль/л) при прочих равных условиях характеризуются потенциально опасными желудочковыми нарушениями ритма по сравнению с больными, имеющими незначительные колебания гликемии в течение суток [39].

Выбор сахароснижающих препаратов у больных сахарным диабетом 2-го типа при наличии ХСН

Основная цель контроля гликемии при сахарном диабете 2-го типа (СД2) – предотвращение развития микрососудистых и макрососудистых осложнений диабета. Известно, что контроль гликемии более эффективен в отношении микрососудистых осложнений по сравнению с макрососудистыми. Поэтому в настоящее время актуальным является многофакторный подход к лечению СД2, включающий наряду с контролем гликемии и комплекс вмешательств, снижающих глобальный сердечно-сосудистый риск (контроль артериального давления, контроль липидов, коррекция образа жизни). Палитра препаратов, одобренных для снижения гликемии, расширяется год от года. Можно условно выделить две «эпохи» изучения сахароснижающих

медикаментов при ХСН: «старые» препараты (метформин, сульфонилмочевина и др.) специально в отношении ХСН не тестировались, а источником информации являются регистры, наблюдательные и небольшие экспериментальные исследования, а также мета-анализ этих исследований. Изменения в подходе к изучению антидиабетической терапии связаны с претворением в жизнь рекомендаций FDA (2008, [40]) и European Medicines Agency (2012, [41]) по оценке кардиоваскулярного риска при проведении клинических исследований. Поэтому «новые» препараты (инкретиновая терапия, блокаторы глюкозонатриевого котранспортера и др.) появлялись в эпоху, когда ухудшение течения ХСН наряду с традиционными крупными кардиоваскулярными событиями (сердечно-сосудистой смерть, инфаркт миокарда и инсульт) стало рассматриваться в качестве важнейшего исхода при оценке безопасности сахароснижающей терапии, и в отношении этих средств мы имеем более твердые знания, полученные в рандомизированных клинических исследованиях. Ниже представлен анализ применения сахароснижающих лекарственных средств с точки зрения эффективности и безопасности у больных с ХСН.

Метформин – «из грязи в князи»

Метформин используется в качестве антидиабетического средства с 1958 года и в настоящее время рассматривается в ряду препаратов первого выбора при СД2, особенно у пациентов с избыточным весом и ожирением. Метформин обладает важными эффектами для пациентов высокого сердечно-сосудистого риска: снижает резистентность к инсулину, не вызывает гипогликемию и увеличение веса. В исследовании UKPDS назначение метформина при монотерапии ассоциировалось со снижением риска инфаркта миокарда по сравнению с гипогликемизирующей терапией, не включающей метформин [42]. При этом в течение многих лет применение метформина при ХСН было ограничено из-за опасений увеличенного риска развития специфического для бигуандов осложнения – лактатацидоза. И хотя для этих опасений не было фактической аргументации, в инструкции к препарату выражена сердечная недостаточность перечислялась в ряду противопоказаний. В реальной клинической практике врачи использовали метформин шире инструкции, постепенно накапливались данные о его безопасности при ХСН. Крупные наблюдательные исследования и мета-анализы не обнаружили

ТАБЛИЦА 3.

Эволюция развития диабетической кардиомиопатии (Fang Z.Y. с соавт. [26])

Фаза	Молекулярные и клеточные изменения	Структурные и морфологические изменения	Миокардиальные проявления
Ранняя	Гипергликемия, повышение свободных жирных кислот, инсулинорезистентность, нарушения обмена ионов Ca^{2+} , эндотелиальная дисфункция	Нормальные размеры полостей, толщина стенок, масса миокарда	Нарушение диастолического расслабления с сохраненной систолической функцией или отсутствие изменений
Средняя	Повреждение кардиомиоцитов, апоптоз и некроз, активация фибробластов, миокардиальный фиброз	Незначительное увеличение массы миокарда, толщины стенок, размеров полостей, гипертрофия кардиомиоцитов, незначительное изменение миокардиальной микроциркуляции	Значимые изменения диастолической и систолической функций
Поздняя	Артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, микроваскулярная патология, кардиальная автономная нейропатия	Значимое увеличение размеров сердца, толщины стенок и массы миокарда, микроваскулярная болезнь сердца	Патологическая диастолическая и систолическая функции

¹ MAGE – средняя амплитуда гликемических экскурсий (Mean Amplitude of Glycemic Excursions).

связи между риском развития лактатацидоза и применением метформина [43, 44, 45]. Более того, в наблюдательных исследованиях, небольших экспериментальных работах, исследованиях реальной клинической практики и мета-анализах было обнаружено снижение как риска развития ХСН, так и риска смерти у больных с ХСН на фоне лечения метформином по сравнению с сахароснижающей терапией, не включающей метформин [46, 47, 48]. В частности, в мета-анализе, включающем 34 000 пациентов СД2 с ХСН, использование метформина ассоциировалось с 20%-ым снижением риска смерти по сравнению с группой контроля, в которой преимущественно использовались производные сульфонилмочевины, HR составило 0,80 (95% ДИ 0,74–0,87) [43]. В исследова-

нии реальной клинической практики, включающем 469 688 больных СД2, использование метформина сопровождалось 30%-ым снижением риска развития ХСН, HR составило 0,7 (95% ДИ 0,68–0,73), и 41%-ым снижением риска смерти, отношение рисков 0,59 (95% ДИ 0,58–0,60) [49]. В литературе встречается предположение, что положительное влияние метформина на сердечно-сосудистые риски обусловлено не эффектами препарата, а тем, что метформин является маркером менее тяжелого течения заболевания [50]. И все же, хотя рандомизированных клинических исследований с использованием метформина при ХСН не проводилось, имеется достаточное количество фактов, позволяющих считать метформин препаратом выбора для лечения СД2 при наличии сердечной недостаточности. В 2006 FDA исключил ХСН из перечня противопоказаний к метформину. В текущих европейских и российских рекомендациях по сердечной недостаточности метформин рассматривается как препарат первого ряда для гликемического контроля у больных СД2 (класс рекомендации IIa, уровень доказанности C) [51, 52].

Производные сульфонилмочевины

Сахароснижающее действие производных сульфонилмочевины обусловлено повышением секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы. С учетом характерных для этих препаратов эффектов (риск развития гипогликемии и повышение массы тела), а также типичного для ХСН наличия инсулинорезистентности использование сульфонилмочевины априори выглядит не столь привлекательным. Между тем, в силу быстрого и очевидного сахароснижающего эффекта, производные сульфонилмочевины остаются в ряду наиболее часто назначаемых препаратов у больных СД2 в сочетании с ХСН [15, 50].

Клинические рандомизированные исследования с препаратами сульфонилмочевины при ХСН не проводились, поэтому наши знания зиждутся на ретроспективных когортных исследованиях. В некоторых работах продемонстрирован нейтральный эффект сульфонилмочевины на течение ХСН. В частности, в наблюдательном исследовании, включающем 16 417 пациентов СД2, госпитализированных по поводу ХСН, применение препаратов сульфонилмочевины не оказывало влияния на смертность больных в течение 1 года после выписки – HR составило 0,99 (95% ДИ 0,91–1,08) [47]. В то же время при сравнении с монотерапией метформином в ретроспективных исследованиях монотерапия сульфонилмочевиной явно уступала: в когорте 12 272 больных с ХСН, с впервые назначенной оральной сахароснижающей терапией, смертность пациентов, леченных метформином, в течение 1 года оказалась существенно ниже – HR составило 0,66 (95% ДИ 0,44–0,97) [46]. Поэтому производные сульфонилмочевины у больных СД2 при наличии ХСН должны рассматриваться при необходимости усиления сахароснижающей терапии только в комбинации с метформином или при абсолютной непереносимости последнего.

Тиазолидиндионы – «не все то золото, что блестит»

Тиазолидиндионы, являясь агонистами PPAR- γ ядерных рецепторов, не только снижают гликемию путем улучшения чувствительности тканей к инсулину, но также благоприятно влияют на липидный профиль и контроль артериального давления. Появление этих препаратов на рынке (с 1999 г.)

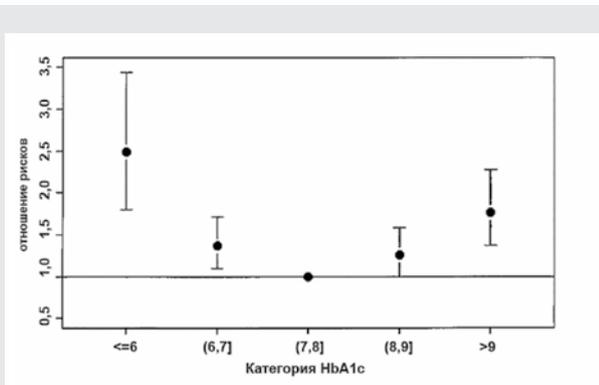


РИС. 8. Зависимость между уровнем гликированного гемоглобина и риском смерти у больных с сочетанием СД и ХСН (Elder D. et al.) [35].



РИС. 9. Возможность использования различных групп сахароснижающих препаратов у больных СД2 при наличии ХСН. Условные обозначения: **зеленый цвет** – имеются доказательства преимуществ перед плацебо или препаратами других групп, применение предпочтительно; **желтый цвет** – имеются ограниченные сведения или противоречивые данные, или данные о нейтральном эффекте, применение возможно; **красный цвет** – имеются данные о негативном влиянии исхода, применение противопоказано.

сопровождалось большими ожиданиями, казалось, что наконец-то появилось универсальное средство, одновременно воздействующее на различные аспекты глобально-сердечно-сосудистого риска у больных СД2. К сожалению, вслед за завышенными ожиданиями достаточно быстро наступило разочарование. В ряде исследований, включая рандомизированные клинические испытания, было отмечено, что применение тиазолидиндионов сопровождается повышенным риском развития сердечной недостаточности [53, 54]. В частности, в исследовании RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) росиглитазон удваивал риск смерти от ХСН или госпитализации по поводу ХСН: HR составило 2,10 (95% ДИ 1,35–3,27) [55]. В мета-анализе, включающем семь исследований, применение тиазолидиндионов приводило к повышению риска развития ХСН: HR составило 1,72 (95% ДИ 1,21–2,42) [56].

Считается, что тиазолидиндионы не оказывают влияния на сердечный выброс, а негативное влияние связано с задержкой жидкости. Известно, что тиазолидиндионы увеличивают реабсорбции воды в канальцах, что может быть критично для пациентов с клинически выраженной ХСН или субклинической дисфункцией левого желудочка. В настоящее время тиазолидиндионы противопоказаны при ХСН.

Инсулины

Применение инсулинов сопровождается увеличением массы тела, повышенным риском развития гипогликемии и задержкой натрия. Эти эффекты, очевидно, нежелательны при наличии ХСН. В ряде исследований у больных СД2, леченных инсулинами, обнаружено как повышение риска развития ХСН, так и увеличение риска смерти при наличии клинически выраженной ХСН. В частности, в когортном исследовании, включающем 23 440 больных СД2 с впервые назначенным сахароснижающим лечением, HR госпитализации по поводу ХСН при применении инсулина составило 1,56 (95% ДИ 1,00–2,45) [57]. У больных с выраженной систолической ХСН использование инсулина сопровождалось четырехкратным увеличением риска смерти в течение 1 года: HR составило 4,30 (95% ДИ 1,69–10,94) [58]. В post-hoc анализе исследования CHARM применение инсулина ассоциировалось с повышением риска смерти от всех причин в течение двух лет: HR составило 1,80 (95% ДИ 1,56–2,08) [59].

Разумеется, рассуждения о «вреде» инсулинов носят спекулятивный характер. Существует мнение, что применение инсулинов является маркером более тяжелой клинической ситуации. Основанием для назначения инсулинов в большинстве случаев является недостаточная эффективность комбинации оральных препаратов или наличие противопоказаний к их применению, таких как выраженная почечная или печеночная недостаточность, что и определяет неблагоприятный прогноз. Отчасти это подтверждается результатами исследования с ранним назначением инсулинов (у больных с предиабетом или непродолжительным стажем СД2), в котором получено доказательство нейтрального эффекта инсулина в отношении ХСН. В исследовании ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention), включающем 12 537 пациентов с нарушениями углеводного обмена, инсулин гларгин не оказывал влияния на частоту госпитализаций по поводу

ХСН по сравнению со стандартной терапией: HR составило 0,90 (95% ДИ 0,77–1,05) [60].

Ингибиторы α -гликозидазы

Акарбоза, блокируя кишечный фермент α -гликозидазу, снижает всасывание углеводов в тонкой кишке. Высокая частота кишечной диспепсии объясняет ограниченное применение акарбозы в нашей стране. В то же время акарбоза весьма широко используется в странах Юго-Восточной Азии, что позволяет проводить анализ реальной клинической практики. В тайванском когортном исследовании группа из 17 366 пациентов со стартовой терапией акарбозой сравнивалась с группой из 230 023 пациентов со стартовой терапией метформинном, выявлено незначительное увеличение частоты госпитализаций по поводу ХСН в группе лечения акарбозой: HR составило 1,08 (95% ДИ 1,00–1,16) [61]. Рандомизированных клинических исследований, изучающих кардиоваскулярные эффекты акарбозы, на сегодняшний день нет. В настоящее время продолжается исследование 4-й фазы ACE (Acarbose Cardiovascular Evaluation Trial), завершение которого ожидается в июне 2018 года.

Меглитиниды

Меглитиниды характеризуются сходным с производными сульфонилмочевины механизмом действия (усиление секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы). Имеется ограниченный объем сведений о влиянии меглитинидов на течение ХСН у больных СД2. В проспективном наблюдательном исследовании DYDA (Left Ventricular Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus) использование репаглинида у больных СД2, не имеющих заболеваний сердца на момент включения, оказалось независимым предиктором развития дисфункции левого желудочка в течение двух лет [62].

Агонисты ГПП-1

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) являются инъекционными сахароснижающими препаратами, они увеличивают стимулированную глюкозную секрецию инсулина и снижают секрецию глюкагона. Типичные свойства этих препаратов – отсутствие риска гипогликемии и снижение массы тела, позволяли предполагать потенциально благоприятное влияние на кардиоваскулярные исходы у больных СД2. Кроме того, существовала гипотеза, что использование экзогенного ГПП-1 может сопровождаться позитивным влиянием на метаболизм миокарда при наличии ХСН (повышение чувствительности к инсулину и потребления глюкозы кардиомиоцитами [63], улучшение функции митохондрий [64]), что в конечном счете может сопровождаться повышением сердечного выброса и, соответственно, улучшать течение ХСН. Экспериментальные исследования на животных демонстрировали повышение сократимости миокарда после инфузии ГПП-1 [65]. В небольшом рандомизированном исследовании внутривенное введение эксенатида у больных СД2, имеющих ХСН, приводило к достоверному улучшению внутрисердечных показателей гемодинамики [66]. Перечисленные выше факты позволили предполагать, что препараты агонистов рецепторов ГПП-1 могут быть полезны при ХСН не только у больных диабетом, но и у пациентов без нарушений углеводного обмена. Были проведены исследования II фазы с лираглутидом, включающие больных ХСН как с СД2, так и

без него: FIGHT (Functional Impact of GLP-1 for Heart Failure Treatment study, 300 пациентов с ХСН) [67] и LIVE (Effect of Liraglutide on left Ventricular function in chronic heart failure patients with and without type 2 diabetes study, 241 пациент с ХСН) [68]. Исследования не обнаружили ни улучшения течения ХСН, ни повышения фракции выброса левого желудочка, более того – в обоих исследованиях выявлено повышение частоты нарушений сердечного ритма в группах лечения лираглутидом. Таким образом, от идеи лечить ХСН агонистами ГПП-1 пришлось отказаться. Данные о влиянии агонистов ГПП-1 на риск развития и течение ХСН у больных СД2 получены по результатам клинических исследований кардиоваскулярных исходов.

К настоящему времени имеются результаты двух рандомизированных клинических исследований, оценивающих кардиоваскулярные исходы у больных СД2 при применении агонистов ГПП-1. В исследовании LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results), включающем 9340 пациентов с СД2, применение лираглутида сопровождалось достоверным снижением частоты достижения комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта), но влияние на частоту госпитализаций по поводу ХСН оказалось нейтральным (HR 0,87; 95% ДИ 0,73–1,05) [69]. Исследование ELIXA (Evaluation of Lixisenatide in Acute coronary syndrome), включающее 6068 пациентов СД2, также не обнаружило достоверного влияния на частоту госпитализаций по поводу ХСН при применении другого агониста рецепторов ГПП-1 ликсисенатида (HR 0,96; 95% ДИ 0,75–1,23) [70]. Исследования кардиоваскулярных исходов с эксенатидом, дулаглутидом и албиглутидом продолжаются. Подытоживая, по имеющимся на сегодняшний день данным можно констатировать скорее нейтральное влияние агонистов рецепторов ГПП-1 на течение ХСН у больных СД2.

Ингибиторы ДПП-4

Механизм действия этой группы сахароснижающих препаратов обусловлен ингибированием дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) – фермента, разрушающего эндогенные инкретины, включая обсужденный выше ГПП-1. Ингибиторы ДПП-4 снижают уровень гликемии без повышения риска гипогликемии и повышения веса, что позволяет предполагать позитивное влияние на сердечно-сосудистые исходы у больных высокого риска. Между тем завершённые исследования с различными препаратами этой группы демонстрируют, что в аспекте сердечной недостаточности класс-эффект отсутствует и разные молекулы по-разному влияют на течение ХСН.

Исследование SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus–Thrombolysis In Myocardial Infarction 53, 16 492 больных СД2) обнаружило значимо большую частоту госпитализаций по поводу ХСН в группе применения саксоглиптина по сравнению с плацебо в течение двух лет (3,5% vs 2,8%, $p=0,007$), HR составило 1,27 (95% ДИ 1,07–1,51) [71]. В исследовании EXAMINE с другим ингибитором ДПП-4 – алоглиптином (Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin Versus Standard of Care in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome,

5380 больных СД2) в течение 18 месяцев также выявлена тенденция к увеличению общего количества случаев госпитализации по поводу ХСН в группе лечения препаратом: 3,9% vs 3,3%, HR 1,19 (95% ДИ 0,90–1,58), причем частота первой госпитализации в связи с ХСН практически не отличалась: 3,1% vs 2,9%, HR 1,07 (95% ДИ 0,79–1,46) [72]. Наконец, исследование TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin, 14 735 больных СД2) продемонстрировало абсолютно нейтральный эффект ситаглиптина на госпитализации по поводу ХСН в течение трех лет – 3,1% в обеих группах, HR 1,0 (95% ДИ 0,83–1,20) [73].

В настоящее время нет единого мнения по поводу возможных механизмов влияния ингибиторов ДПП-4 на течение ХСН. Прямых доказательств задержки жидкости или влияния на контрактильную функцию миокарда при применении ингибиторов ДПП-4 нет. Исследование VIVID (Effect of Vildagliptin on Left Ventricular Function in Patients With Type 2 Diabetes and Congestive Heart Failure), включавшее 254 пациента с СД2 и ХСН, дало противоречивые данные по влиянию вилдаглиптина на фракцию изгнания и размеры левого желудочка, результаты исследования были доложены на европейском конгрессе Heart Failure 2013 [74], но так и не были опубликованы. Исследование влияния саксаглиптина и ситаглиптина на сердечный выброс (Mechanistic Evaluation of Glucose-lowering Strategies in Patients With Heart Failure – MEASURE-HF) продолжается [75]. Следует отметить, что ДПП-4 является широко распространенным ферментом в организме человека, в частности, ДПП-4 экспрессируется кардиомиоцитами и эндотелиальными клетками, биологическая роль ДПП-4 в регуляции гемодинамики не ясна и требует дальнейшего изучения [76].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

Сахароснижающий эффект ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (ингибиторов SGLT2 – от Sodium-Glucose coTransporter 2) обусловлен блокадой реабсорбции глюкозы в S1-сегменте проксимального канальца, что приводит к повышенному выведению глюкозы с мочой. При применении препаратов этой группы характерно снижение веса, снижение артериального давления, что наряду с отсутствием риска гипогликемии позволило надеяться на благоприятное влияние на исходы у больных с ХСН. Первым завершённым исследованием кардиоваскулярных исходов препаратов этой группы является EMPA-REG Outcome (Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes, 7020 больных СД2). В этом исследовании обнаружено, что применение эмпаглифлозина сопровождалось меньшей частотой госпитализаций в связи с ХСН по сравнению с плацебо: 2,7% vs 4,1% (HR 0,65; 95% ДИ 0,50–0,85) [77]. Около 10% пациентов, включенных в EMPA-REG Outcome, исходно имели признаки ХСН. У пациентов без предшествующей ХСН эффекты эмпаглифлозина на частоту госпитализаций по поводу ХСН оказались еще более выраженными: 1,8% vs 3,1% (HR 0,59; 95% ДИ 0,43–0,82). В подгруппе пациентов с исходно присутствующей ХСН снижение частоты госпитализации по поводу ХСН не достигло статистически значимого уровня: 10,4% vs 12,3% (HR 0,75; 95% ДИ 0,48–1,19) [78]. После публикации результатов исследования с канаглифлозином CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study,

4330 пациентов СД2 и CANVAS-Renal, 5812 больных СД2) стало ясно, что влияние ингибиторов SGLT2 на риск развития и течение ХСН является класс-эффектом: частота госпитализаций по поводу ХСН (медиана продолжительности наблюдения – 126 недель) в группе канаглифлозина составила 2,1% против 2,8% (HR 0,67; 95% ДИ 0,52–0,87) [79]. Исследование DEFINE-HF (Dapagliflozin Effect on Symptoms and Biomarkers in Diabetes Patients With Heart Failure), изучающее влияние дапаглифлозина на течение ХСН у больных СД2, продолжается [80], но мета-анализ исследований IIb и III фазы с дапаглифлозином, включающий 9339 больных СД2, выявляет снижение риска госпитализации по поводу ХСН в группе вмешательства (HR 0,36; 95% ДИ 0,16–0,84) [81].

Перечень возможных механизмов позитивного влияния ингибиторов SGLT2 на течение ХСН включает осмотический диурез, снижение жесткости артериальной стенки, снижение веса и артериального давления, снижение уровня мочевой кислоты и уменьшение альбуминурии. Обсуждаются также изменения метаболизма кардиомиоцита: в частности, смещение в сторону окисления жирных кислот, кроме того, типичное для применения ингибиторов SGLT2 повышение концентрации кетоновых тел может рассматриваться дополнительным источником энергии для кардиомиоцита в условиях сердечной недостаточности [82]. Результаты исследований с ингибиторами SGLT2 оказались столь впечатляющими, что появилась гипотеза о возможности использования препаратов этого класса для лечения ХСН у пациентов, не имеющих сахарного диабета. Эта гипотеза позволила инициировать соответствующие клинические исследования, которые в настоящее время продолжают [83]. Таким образом, ингибиторы SGLT2 на сегодняшний день являются наиболее многообещающими препаратами для лечения СД2 при ХСН.

На рисунке 9 подытожены перечисленные выше данные по эффективности и безопасности сахароснижающих препаратов у больных СД2 при наличии ХСН.

Особенности лечения ХСН у больных сахарным диабетом 2-го типа

Основопологающие исследования, на которых зиждется современное доказанное лечение ХСН, включали существенную долю больных СД2 – от 20 до 40%, средняя распространенность СД2 по 23 исследованиям, включающим 60 875 больных ХСН, составила 28,6% [50]. Закономерно полагать, что полученные из клинических исследований выводы вполне применимы не только для общей популяции, но и для больных СД2, в частности. В то же время, данные субанализа в подгруппах больных СД2 доступны и представляют определенный интерес в контексте обсуждаемой проблемы. Следует также напомнить, что существующие на сегодняшний день вмешательства доказали свою эффективность при ХСН с низкой фракцией изгнания для ХСН с сохраненным выбросом, лечения, доказавшего снижение заболеваемости и смертности, не существует [51].

Ингибиторы АПФ

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) уже давно стали неотъемлемой составляющей лечения больных ХСН. Объединенные результаты рандомизированных клинических исследований свидетельствуют, что применение иАПФ при ХСН сопровождается снижением риска смерти на 23% и риска госпитализации по поводу ХСН на 35% [84]. Данные по эффективности иАПФ в подгруппе больных сахарным диабетом при ХСН доступны из результатов шесть ключевых исследований: Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS, эналаприл), Survival and Ventricular Enlargement (SAVE, каптоприл), Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE, зофеноприл), Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD Prevention и SOLVD Treatment, эналаприл) и Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE, трандолаприл). Мета-анализ представленных выше исследований, включающих суммарно 12 586 больных ХСН, в том числе 2398 пациентов с СД2, подтверждает сходную эффективность иАПФ в отношении снижения риска смерти от ХСН как при наличии диабета (HR 0,84; 95% ДИ 0,70–1,00), так и без него (HR 0,85; 95% ДИ 0,78–0,92) [85].

Известно, что СД2 ассоциирован с дискредитированной функцией почек. Поэтому при применении блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы пристальное внимание уделяется риску снижения функции почек и развития гиперкалиемии². В исследовании ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival, 3164 пациента с ХСН, в том числе 611 больных сахарным диабетом) сравнивались низкие (2,5–5,0 мг в сутки) и высокие (32,5–35,0 мг в сутки) дозы лизиноприла. В этом исследовании не только подтверждена эффективность иАПФ в отношении риска смерти и госпитализации по поводу ХСН у больных СД2, но и, что не менее важно, выявлена сходная переносимость высоких доз лизиноприла вне зависимости от наличия сахарного диабета: случаи почечной дисфункции, гиперкалиемия и гипотония встречались с одинаковой частотой [88].

Считается, что применение иАПФ сопровождается повышением чувствительности к инсулину. Так, было замечено, что при исходном отсутствии сахарного диабета назначение иАПФ по поводу артериальной гипертензии или ХСН сопровождается снижением риска развития новых случаев СД2 в течение нескольких лет на 27% (HR 0,73; 95% ДИ 0,63–0,84) [89]. Поэтому некоторое время назад дискутировалась возможность повышенного риска развития гипогликемии на фоне приема иАПФ у больных, получающих сахароснижающее лечение. В частности, в когортном исследовании, включающем 654 больных диабетом, частота госпитализаций в связи с гипогликемией независимо ассоциировалась с применением иАПФ (HR 2,8; 95% ДИ 1,4–5,7) [90]. В более поздних работах, выполненных на значительно больших когортах (13 559 больных, получающих инсулин или сульфонилмочевину), влияние иАПФ на частоту тяжелых гипогликемий не подтвердилось [91].

² Однажды это «ружье» выстрелило. В исследовании с прямым блокатором ренина алискиреном ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiorenal Endpoints) выявлено повышение риска гипотонии, почечной дисфункции и гиперкалиемии у больных СД2 [86]. В другом исследовании ASTRONAUT (Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcomes) применение алискирена у больных СД2 сопровождалось увеличением риска смерти по сравнению с плацебо (HR 1,64; 95% ДИ 1,15–2,33), при отсутствии диабета алискирен снижал риск смерти (HR 0,69; 95% ДИ 0,50–0,94) [87]. Результаты исследования ASTRONAUT и последующего за ним ATMOSPHERE (Aliskiren Trial of Minimizing Outcomes for Patients with Heart Failure), из которого больные СД2 были преждевременно выведены, привели к тому, что на сегодняшний день прямой блокатор ренина алискирен не рассматривается в качестве препарата для лечения ХСН.

Таким образом, наличие СД2 никак не ограничивает возможность применения иАПФ для лечения ХСН.

Антагонисты рецепторов 1-го типа ангиотензина II

В прямых сравнительных исследованиях антагонисты рецепторов ангиотензина (сартаны) не выявили преимущества в отношении прогноза перед иАПФ у больных с ХСН: в ELITE-II (Losartan Heart Failure Survival Study) лозартан не улучшал прогноз по сравнению с каптоприлом у пожилых пациентов с ХСН, в VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial) валсартан не смог выявить преимущество перед каптоприлом у пациентов с систолической дисфункцией и/или ХСН после инфаркта миокарда, в OPTIMAAL (Optimal Therapy in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan) лозартан «проиграл» каптоприлу. В то же время в исследовании CHARM-Alternative (Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) у пациентов нетолерантных к иАПФ кандесартан значительно снижал общую смертность и частоту госпитализаций по сравнению с плацебо. Поэтому на сегодняшний день сартаны позиционируются при лечении ХСН только в качестве альтернативы иАПФ при непереносимости последних [51, 52].

Совокупные данные исследований CHARM program (CHARM-Alternative и CHARM-Added) свидетельствуют о снижении риска сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу ХСН при использовании кандесартана по сравнению с плацебо (HR 0,82; 95% ДИ 0,74–0,90), при субанализе в подгруппе больных сахарным диабетом отношение рисков составило 0,87 против 0,75 у пациентов без диабета, но это отличие не было статистически достоверным, $p=0,12$ [92].

Наряду с оценкой эффективности кандесартана у больных СД2 при ХСН из результатов CHARM program можно почерпнуть информацию о безопасности. С одной стороны, выявлено, что наличие диабета ассоциируется с двухкратным увеличением риска клинически значимой гиперкалиемии, как в группе лечения кандесартаном, так и в группе плацебо. В то же время применение кандесартана сопровождалось увеличением риска гиперкалиемии в 2,8 раза, при этом повышение риска наблюдалось как у больных диабетом, так и при его отсутствии, различие оказалось несущественным и статистически незначимым ($p=0,26$), [93].

Бета-блокаторы

Существующие на сегодняшний день доказательства позволяют относить бета-блокаторы к основным препаратам для лечения ХСН. В трех ключевых исследованиях CIBIS II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II, бисопролол), COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival trial, карведилол) и MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure, метопролола сукцинат) бета-блокаторы при назначении больным с ХСН (более 90% из которых получали иАПФ или сартаны) снижали риск смерти в течение года приблизительно на 33–38%, а риск госпитализации по поводу ХСН – на 28–36%. Мета-анализ этих исследований свидетельствует, что относительный риск смерти в подгруппе больных сахарным диабетом (1883 пациента) составил 0,77 (95% ДИ 0,61–0,96), без диабета (7042 пациента) – 0,65 (95% ДИ 0,57–0,74) [85].

Традиционная тема при обсуждении бета-блокаторов у больных сахарным диабетом – влияние на липидный об-

мен и снижение чувствительности к инсулину. Действительно, применение бета-блокаторов ассоциируется с повышением уровня триглицеридов, снижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности и повышением риска развития новых случаев СД2 [94]. Эти опасения верны при использовании бета-блокаторов для лечения артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом, но не для пациентов с ХСН и СД2 [95]. В MERIT-HF не было выявлено влияние метопролола сукцината на связанные с метаболизмом нежелательные явления у больных диабетом по сравнению с плацебо [96].

Другая традиционная тема – снижение на фоне приема бета-блокаторов биологического ответа на гипогликемию, включая такие симптомы, как тремор, тахикардия и потливость. Кроме того, бета-блокаторы снижают стимулированные адреналином гликогенолиз и глюконеогенез в печени. Теоретически все вышеперечисленное может приводить к снижению чувствительности пациентов к гипогликемии и увеличению продолжительности эпизодов гипогликемии. Но в исследовании MERIT-HF (3991 случай ХСН, включая 985 больных СД2) было зарегистрировано только 3 случая (0,6%) тяжелой гипогликемии в группе плацебо и 4 случая (0,8%) в группе сахарного диабета [96].

Подытоживая, следует констатировать, что по имеющимся данным клинических исследований польза от применения бета-блокаторов при ХСН у больных СД2 значительно превышает возможный риск гипогликемии, дислипидемии и снижения чувствительности к инсулину.

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов

Эффективность антагонистов минералокортикоидных рецепторов при ХСН со сниженной фракцией изгнания продемонстрирована в RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study, спиронолактон) и EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure, эплеренон). В RALES снижение риска смерти на фоне спиронолактона по сравнению с плацебо в подгруппе больных СД2 (HR 0,70; 95% ДИ 0,52–0,94) оказалось таким же, как и без диабета (HR 0,70; 95% ДИ 0,60–0,82) [97]. В EMPHASIS-HF эффект эплеренона на снижение риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу ХСН (HR 0,66; 95% ДИ, 0,56–0,78) в подгруппах больных с диабетом (859 больных) и без него (1877 больных) также отличался незначительно и недостоверно ($p=0,1$) [98].

Гиперкалиемия закономерно является типичным нежелательным явлением при применении антагонистов минералокортикоидных рецепторов. Больные СД2 ожидаемо оказались более уязвимы в этом отношении. В EMPHASIS-HF у больных СД2 частота уровня калия более 5,5 ммоль/л на фоне эплеренона наблюдалась в 14,1% случаев среди и 8,1% в группе плацебо ($p=0,01$) [50]. В этой связи представляют интерес результаты исследования IIb фазы ARTS-HF (Safety and Efficacy Study of Different Oral Doses of BAY94-8862 in Subjects With Worsening Chronic Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction and Either Type 2 Diabetes Mellitus With or Without Chronic Kidney Disease or Chronic Kidney Disease Alone), включающего 1055 пациентов с ХСН (из числа которых 64,2% страдали СД2). В этом исследовании изучался новый нестероидный антагонист минералокортикоидных рецепторов финеренон, от которого ожидали снижения

риска гиперкалиемии по сравнению со стероидными антагонистами. Выяснилось, что финеренон во всех дозировках, за исключением минимальной тестируемой, продемонстрировал снижение частоты достижения комбинированной конечной точки (смерть от всех причин, кардиоваскулярные госпитализации, ухудшение сердечной недостаточности) в течение 90 дней по сравнению с эплереноном в стандартной дозировке, но частота случаев повышения концентрации калия более 5,5 ммоль/л оказалась одинаковой [99].

Ивабрадин

Ивабрадин – селективный блокатор I_f ионных каналов синусового узла, применение ивабрадина сопровождается снижением числа сердечных сокращений (ЧСС) у больных с синусовым ритмом. Хотя ивабрадин в текущих клинических рекомендациях и рассматривается в ряду основных препаратов для лечения ХСН, область его применения все же весьма ограничена: ивабрадин показан в сочетании с бета-блокаторами больным с синусовым ритмом при ЧСС более 70 в минуту и фракцией выброса менее 35% [51]. Эти показания жидкуются на результатах исследования SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I_finhibitor Ivabradine Trial, 6588 больных ХСН, включая 1979, страдающих СД2). В этом исследовании снижение риска достижения комбинированной конечной точки (кардиоваскулярная смерть и госпитализация по поводу ХСН) достигнуто как в группе больных СД (HR 0,81; 95% ДИ 0,69–0,95), так и у пациентов без диабета (HR 0,83; 95% ДИ 0,74–0,93) [100].

Ангиотензин-неприлизин ингибиторы

Неприлизин является нейтральной эндопептидазой, участвующей в деградации некоторых пептидов нейрогормональной оси, включая натрийуретические пептиды, брадикинин и адреномедуллин. Ингибирование неприлизина приводит к повышению уровня вазоактивных пептидов, предотвращающих такие характерные для ХСН изменения, как патологическая вазоконстрикция, задержка натрия и ремоделирование левого желудочка. В исследовании PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure, 8442 больных ХСН со сниженной фракцией выброса, включая 3778 больных СД2) ингибитор неприлизина сакубитрил в комбинации с антагонистом рецепторов ангиотензина валсартаном (исследуемая комбинация носила название LCZ696) сравнивался с эналаприлом [101]. LCZ696 продемонстрировал снижение риска достижения комбинированной конечной точки, включающей кардиоваскулярную смерть и госпитализацию по поводу ХСН, как в подгруппе СД2 (HR 0,84; $p=0,0043$), так и в общей когорте больных ХСН (HR 0,80; $p<0,001$). В целом результаты PARADIGM-HF оценены чрезвычайно положительно, что позволило ангиотензин-неприлизин ингибиторам «ворваться» в число основных препаратов для лечения ХСН [51, 52].

В исследовании PARADIGM-HF удалось установить еще одно любопытное в контексте рассматриваемой проблемы свойство LCZ696. Выше обсуждалось, что иАПФ повышают чувствительность тканей к инсулину и снижают количество новых случаев СД2 у больных с ХСН. Выяснилось, что ангиотензин-неприлизин ингибиторы в этом от-

ношении оказались более эффективными, чем эналаприл. В течение 1 года наблюдения у больных СД2 HbA1c снизился на 0,16% в группе эналаприла и 0,26% в группе сакубитрила/валсартана ($p=0,0023$). В течение исследования инсулинотерапию начали 7% больных в группе сакубитрила/валсартана и 10% в группе эналаприл (HR 0,71; $p=0,0052$). Применение ингибиторов неприлизина сопровождалось снижением частоты первого назначения оральной сахароснижающей терапии по сравнению с эналаприлом (HR 0,77; $p=0,073$). Применение сакубитрила/валсартана не приводило к увеличению частоты гипогликемии: 44 случая в группе эналаприла и 53 случая в группе исследуемого препарата ($p=0,42$) [102].

Дигоксин, петлевые и тиазидные диуретики

Перечисленные группы препаратов согласно текущим клиническим рекомендациям относятся не к основным средствам лечения ХСН, а к препаратам, «применяемым в определенных клинических ситуациях» [52]. Диуретики введены в клиническую практику задолго до широкого применения рандомизированных клинических исследований, поэтому доказательная база в отношении их влияния на кардиоваскулярные исходы в парадигме современной «доказательной медицины» весьма ограничена [103], но их эффективность с точки зрения эмпирической врачебной практики очевидна. Не имеется данных об эффективности и безопасности диуретиков при ХСН у больных СД2. Теоретически тиазидные диуретики повышают инсулинорезистентность и могут ухудшать гликемический контроль. В клиническом исследовании DIG (Digitalis Investigation Group) дигоксин не снижал общую смертность, но значительно снижал необходимость госпитализации по поводу ХСН [104]. Около 28,5% пациентов, включенных в DIG, страдали СД2, однако данные по эффективности в подгруппе больных СД2 не представлены.

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты

В исследовании GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico–Heart Failure, 6975 больных ХСН) применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ω 3-ПНЖК) сопровождалось незначительным (8%) снижением риска достижения комбинированной конечной точки (смерти и госпитализаций по поводу ХСН) по сравнению с плацебо. Любопытно, что эффект ω 3-ПНЖК оказался более выраженным в группе больных СД2 (HR 0,89; 95% ДИ 0,80–0,99) по сравнению с больными без диабета (HR 0,96; 95% ДИ 0,89–1,04) [105]. В небольшом исследовании применение ω 3-ПНЖК в течение трех месяцев у больных ХСН в сочетании с СД2 сопровождалось снижением желудочковой эктопической активности по данным повторного холтеровского мониторирования ЭКГ [106].

Выводы GISSI-HF не были подтверждены в более позднем исследовании OMEGA (Randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction), в котором не выявлено зависимости исходов от назначения ω 3-ПНЖК [107]. Во многом благодаря этому отношению к ω 3-ПНЖК в современных рекомендациях сдержанное, а показания к их применению ограничены по сравнению с предшествующими версиями [51, 52].

Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы

Считается, что около половины всех случаев смерти больных ХСН происходит внезапно вследствие желудочковых тахикардий. Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД) с целью профилактики внезапной сердечной смерти показаны больным ХСН II–III функционального класса и фракцией выброса менее 35% после перенесенного инфаркта миокарда (не ранее, чем через 40 дней) и могут быть рассмотрены у больных с ХСН неишемического генеза с такими же характеристиками. Эти рекомендации основываются на результатах исследований SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial), MADIT-II (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II) и DEFINITE (Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation).

Данные по субанализу в подгруппах в зависимости от наличия сахарного диабета противоречивы, что лишний раз подчеркивают всю спекулятивность анализа в подгруппах. В SCD-HeFT ИКД практически не оказывали влияние на прогноз больных СД2 (HR 0,95; 95% ДИ 0,68–1,33), у больных без диабета эффект был значимым (HR 0,67; 95% ДИ 0,50–0,90) [108]. Однако в исследовании MADIT-II больные СД2 оказались лучшими ответчиками на ИКД (HR 0,61; 95% ДИ 0,38–0,98), чем пациенты без диабета (HR 0,71; 95% ДИ 0,49–1,05) [109]. Поэтому на сегодняшний день наличие СД2 не определяет решение об имплантации ИКД при наличии соответствующих показаний.

Сердечная ресинхронизирующая терапия

Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) является особым видом многокамерной электрокардиостимуляции, позволяющей скоординировать систолу обоих желудочков у больных с блокадой внутрижелудочковой проводниковой системы. Имплантация СРТ с целью улучшения клинического течения ХСН и снижения риска смерти показана больным ХСН II–IV функционального класса при наличии синусового ритма, фракции выброса менее 35% и полной блокадой левой ножки пучка Гиса с продолжительностью QRS более 150 мс. У пациентов с меньшей продолжительностью QRS (130–150 мс) или фибрилляцией предсердий, или блокадой правой ножки пучка Гиса показания к СРТ обладают более низким классом рекомендаций и уровнем доказанности. Имеется несколько ключевых исследований с СРТ: COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure), CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure), MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial – cardiac resynchronization therapy) и RAFT (Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure).

Первые три исследования из перечисленных выше представили результаты субанализа в подгруппе больных сахарным диабетом. В COMPANION (1519 больных ХСН, включая 622, страдающих СД2) результаты в подгруппе больных сахарным диабетом оказались сходными с результатами в общей когорте: СРТ по сравнению с плацебо снижала общую смертность и госпитализацию по любому поводу (HR 0,77; 95% ДИ 0,62–0,97), общую смертность и кардиоваскулярные госпитализации (HR 0,67; 95% ДИ 0,53–0,85), общую смертность и госпитализации по поводу ХСН (HR 0,52; 95% ДИ 0,40–0,69) [110]. В CARE-HF (813 больных ХСН, включая 207, страдающих СД2): смерть

от всех причин или кардиоваскулярная госпитализация наблюдались у больных диабетом в группе СРТ в 40,6% случаев против 63,4% случаев среди больных на медикаментозной терапии; у больных без диабета в группе СРТ в 38,3% случаев против 53,0% случаев среди больных на медикаментозной терапии [111]. Наконец, в MADIT-CRT (1817 больных ХСН, включая 552 страдающих СД2) имплантация СРТ-устройства с функцией кардиоверсии-дефибрилляции по сравнению с использованием ИКД без СРТ приводила к снижению риска наступления первичной конечной точки (смерть или событие, связанное с сердечной недостаточностью) как у больных с СД2 (HR 0,56; 95% ДИ 0,40–0,79), так и у пациентов без диабета (HR 0,67; 95% ДИ 0,51–0,87) [112]. Таким образом, СРТ является столь же эффективным методом лечения ХСН при наличии соответствующих показаний у больных СД2, как и в общей когорте пациентов с ХСН.

Имплантация искусственного левого желудочка и трансплантация сердца

Использование различных устройств механической поддержки кровообращения рассматривается в качестве «моста» к трансплантации сердца у больных с терминальной ХСН. Имеющиеся немногочисленные наблюдения использования этих устройств у больных СД2 свидетельствуют о том, что выживаемость больных сахарным диабетом значительно хуже, чем у пациентов без диабета, как после имплантации искусственного желудочка [113], так и после трансплантации сердца [114]. Поэтому имплантация устройств механической поддержки относительно противопоказана при наличии сахарного диабета, осложненного пролиферативной ретинопатией, очень плохим гликемическим контролем, выраженной нефропатией и периферической нейропатией [115].

Коронарное шунтирование

Гипотеза, что реваскуляризация миокарда может улучшить исходы при тяжелой ХСН ишемического генеза, тестировалась в исследовании STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure, 1212 больных ХСН, включая 478, страдающих СД2). В исследование включалась ХСН с фракцией выброса ниже 35% и поражением коронарных артерий, подходящим для коронарного шунтирования (КШ). Хирургической операции КШ противопоставлялась оптимальная медикаментозная терапия. В STICH не было получено достоверного снижения риска достижения первичной конечной точки (смерть от всех причин) в группе КШ, причем как у больных сахарным диабетом (HR 0,92; 95% ДИ 0,70–1,22), так и в подгруппе пациентов, не имеющих диабета (HR 0,83; 95% ДИ 0,65–1,05) [116]. Поэтому показания к КШ следует рассматривать не в контексте лечения ХСН, а в рамках лечения ишемической болезни сердца с соответствующими клиническими и анатомическими предпосылками.

Вмешательства на клапанах сердца

Наиболее частыми клапанными поражениями при ХСН, требующими хирургической коррекции, являются стеноз аортального клапана, аортальная регургитация, стеноз митрального клапана и митральная регургитация. Согласно наблюдательному исследованию, включающему 355 случаев клапанной хирургии, в том числе у 69 больных СД2, сахарный диабет не оказывал достоверного влияния на отдаленный прогноз после операций протезирования

аортального клапана, протезирования/пластики митрального клапана и протезирования трикуспидального клапана [117].

В последние годы бурно развиваются транскатетерные технологии имплантации клапанов, которые начинают теснить традиционную клапанную хирургию у больных высокого риска. Появились данные о влиянии диабета на исходы после транскатетерных вмешательств. В частности, анализ одногодичной выживаемости 802 больных (из которых 254 страдали СД2) после транскатетерной имплантации аортального клапана не выявил достоверного ухудшения прогноза у больных СД2, получающих оральные сахароснижающие препараты, в то же время СД2, требующий инсулинотерапию, существенно увеличивал смертность (HR 2,40; 95% ДИ 1,32–4,37) [118]. Практически эквивалентные результаты получены в регистре, включающем 511 пациентов (из числа которых 150 больных СД2) после транскатетерной имплантации аортального клапана. Медиана наблюдения составила 400 дней, только инсулинопотребный СД2 ассоциировался с увеличением риска смерти (HR 1,75; 95% ДИ 1,1–2,8) [119]. Интересные данные получены в исследовании PARTNER (Placement of AoRTic TraNscathetER Valve, 657 пациентов, подвергнутых вмешательству на аортальном клапане, включая 275, страдающих СД2): в подгруппе больных сахарным диабетом транскатетерная имплантация аортального клапана ассоциировалась со значительным снижением риска смерти в течение 1 года по сравнению с хирургическим протезированием аортального клапана (HR 0,60; 95% ДИ 0,36–0,99), причем результаты были схожие как при трансфеморальном, так и трансапикальном доступах. У больных без диабета показатель смертности в течение года в группах транскатетерного вмешательства и хирургического лечения не отличался [120]. Подытоживая, следует сказать, что при наличии соответствующих показаний СД2 не является ограничением для вмешательства на клапанах сердца.

Заключение

Сочетание сахарного диабета 2-го типа и хронической сердечной недостаточности является распространенным синдромом, характеризующимся повышенным риском таких клинически значимых событий, как потребность в госпитализации и кардиоваскулярная смерть. От четверти до трети всех пациентов, включаемых в клинические исследования, в которых тестируются вмешательства при сердечной недостаточности, имеют СД2. Поэтому все рекомендуемые современные подходы к лечению ХСН вполне применимы для больных диабетом. Антидиабетические препараты с точки зрения кардиоваскулярных исходов неоднородны. Наряду со средствами с доказанным благоприятным или нейтральным влиянием на течение ХСН имеются препараты, увеличивающие кардиоваскулярные риски. Потенциал в улучшении прогноза у больных с сочетанием СД2 и ХСН лежит как в области развития технологий управления ХСН, так и в применении сахароснижающих средств с благоприятным профилем кардиоваскулярной безопасности.

ЛИТЕРАТУРА

- Kannel W.B., McGee D.L. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*. 1979. № 241 (19). P. 2035-2038.
- Bahrami H., Bluemke D.A., Kronmal R. et al. Novel metabolic risk factors for incident heart failure and their relationship with obesity: MESA. *J Am Coll Cardiol*. 2008. № 51 (18). P. 1775-1783.
- He J., Ogden L.G., Bazzano L.A. et al. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med*. 2001. № 161. P. 996-1002.
- Goyal A., Norton C.R., Thomas T.N. et al. Predictors of incident heart failure in a large insured population: a one million person-year follow-up study. *Circ Heart Fail*. 2010. № 3. P. 698-705.
- Nichols G.A., Gullion C.M., Koro C.E. et al. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care*. 2004. № 27. P. 1879-1884.
- Gottdiener J.S., Arnold A.M., Aurigemma G.P. et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2000. № 35. P. 1628-1637.
- van Melle J.P., Bot M., de Jonge P. et al. Diabetes, glycemic control, and new-onset heart failure in patients with stable coronary artery disease: data from the heart and soul study. *Diabetes Care*. 2010. № 33. P. 2084-2089.
- Pazin-Filho A., Kottgen A., Bertoni A.G. et al. HbA 1c as a risk factor for heart failure in persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetologia*. 2008. № 51. P. 2197-2204.
- Preiss D., Zetterstrand S., McMurray J.J. et al. Predictors of development of diabetes in patients with chronic heart failure in the Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Diabetes Care*. 2009. № 32. P. 915-920.
- Preiss D., van Veldhuisen D.J., Sattar N. et al. Eplerenone and new-onset diabetes in patients with mild heart failure: results from the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). *Eur J Heart Fail*. 2012. № 14. P. 909-915.
- Centers for Disease Control and Prevention. Diabetes Data and Trends (www.cdc.gov/diabetes/statistics/incidence/fig3.htm).
- Nichols G.A., Hillier T.A., Erbey J.R. et al. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care*. 2001. № 24. P. 1614-1619.
- Ageev Ф.Т., Беленков Ю.Н., Фомин И.В. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. *Сердечная недостаточность*. № 7 (1). С. 112-115.
Ageev F.T., Belenkov Yu.N., Fomin I.V. i dr. Rasprostranennost hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti v Evropeyskoy chasti Rossiyskoy Federatsii – dannye EPOHA-HSN. Serdechnaya nedostatochnost. 2006. № 7 (1). S. 112-115.
- MacDonald M.R., Petrie M.C., Hawkins N.M. et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2008. № 29. P. 1224-1240.
- Pochinka I.G., Strongin L.G., Razumovsky A.V. et al. Type 2 diabetes mellitus and five-year survival for acute decompensated heart failure patients. *European Heart Journal Acute Cardiovascular Care*. 2016. № 5. P. 413-414.
- Фомин И.В., Мареев В.Ю., Ageev Ф.Т. и др. Сахарный диабет как этиологическая причина ХСН в Европейской части Российской Федерации (Исследование ЭПОХА-ХСН, госпитальный этап). *Сердечная недостаточность*. 2012. № 1 (69). С. 3-8.
Fomin I.V., Mareev V.Yu., Ageev F.T. i dr. Saharnyy diabet kak etiologicheskaya prichina HSN v Evropeyskoy chasti Rossiyskoy Federatsii (Issledovanie EPOHA-HSN, gospitalnyy etap). Serdechnaya nedostatochnost. 2012. № 1 (69). S. 3-8.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.П. Распространенность сахарного диабета 2-го типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016. № 2. С. 104-112.
Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. Rasprostranennost saharного diabeta 2 tipa u vzroslogo naseleniya Rossii (issledovanie NATION). Saharnyy diabet. 2016. № 2. S. 104-112.

18. Mosterd A., Cost B., Hoes A.W. et al. The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2001. № 22. P. 1318-1327.
19. From A.M., Leibson C.L., Bursi F. et al. Diabetes in heart failure: prevalence and impact on outcome in the population. *Am J Med*. 2006. № 119. P. 591-599.
20. Cubbon R.M., Adams B., Rajwani A. et al. Diabetes mellitus is associated with adverse prognosis in chronic heart failure of ischaemic and non-ischaemic aetiology. *Diab Vasc Dis Res*. 2013. № 10 (4). P. 330-336.
21. Gustafsson I., Brendorp B., Seibaek M. et al. Influence of diabetes and diabetes-gender interaction on the risk of death in patients hospitalized with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004. № 43. P. 771-777.
22. Aguilar D., Solomon S.D., Kober L. et al. Newly diagnosed and previously known diabetes mellitus and 1-year outcomes of acute myocardial infarction: the VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) trial. *Circulation*. 2004. № 110. P. 1572-1578.
23. MacDonald M.R., Petrie M.C., Varyani F. et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J*. 2008. № 29. P. 1377-1385.
24. Gustafsson I., Brendorp B., Seibaek M. et al. Influence of diabetes and diabetes-gender interaction on the risk of death in patients hospitalized with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004. № 43. P. 771-777.
25. Boudina S., Abel E.D. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation*. 2007. № 115. P. 3213-3223.
26. Fang Z.Y., Prins J.B., Marwick T.H. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2004. № 25. P. 543-567.
27. Battiprolu P.K., Gillette T.G., Wang Z.V. et al. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms and therapeutic targets. *Drug Discov Today Dis Mech*. 2010. № 7. P. 135-143.
28. Стронгин Л.Г., Ботова С.Н., Починка И.Г. Прогностическое значение кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных с сочетанием сахарного диабета 2-го типа и хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2010. № 2. С. 26-29.
- Strongin L.G., Botova S.N., Pochinka I.G. Prognosticheskoe znachenie kardiovaskulyarnoy avtonomnoy neyropatii u bolnyih s sochetaniem saharnogo diabeta 2-go tipa i hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti. Kardiologiya. 2010. № 2. S. 26-29.*
29. Gilbert R.E., Connelly K., Kelly D.J. et al. Heart failure and nephropathy: Catastrophic and interrelated complications of diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006. № 1. P. 193-208.
30. Gerstein H.C., Mann J.F., Yi Q. et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*. 2001. № 286. P. 421-426.
31. de Zeeuw D., Remuzzi G., Parving H.H. et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation*. 2004. № 110. P. 921-927.
32. Remuzzi G., Ruggenenti P., Perna A. et al. Continuum of renoprotection with losartan at all stages of type 2 diabetic nephropathy: A post hoc analysis of the RENAAL trial results. *J Am Soc Nephrol*. 2004. № 15. P. 3117-3125.
33. Стронгин Л.Г., Починка И.Г., Алейник Д.Я., и соавт. Предикторы выживаемости больных хронической сердечной недостаточностью, страдающих сахарным диабетом 2-го типа. *Сахарный диабет*. 2004. № 4. С. 14-18.
- Strongin L.G., Pochinka I.G., Aleynik D.Ya., i soavt. Prediktory vyizhivaemosti bolnyih hronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu, stradayuschih saharnym diabetom 2 tipa. Saharnyy diabet. 2004. № 4. S. 14-18.*
34. Aguilar D., Bozkurt B., Ramasubbu K. et al. Relationship of hemoglobin A1C and mortality in heart failure patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2009. № 54. P. 422-428.
35. Elder D.H., Singh J.S., Levin D. et al. Mean HbA1c and mortality in diabetic individuals with heart failure: a population cohort study. *Eur J Heart Fail*. 2016. № 18. P. 94-102.
36. Стронгин Л.Г., Починка И.Г., Конышева М.С., Морозова Е.П. Гликемический контроль и течение хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Сахарный диабет*. 2012. № 2. С. 17-21.
- Strongin L.G., Pochinka I.G., Konyisheva M.S., Morozova E.P. Glikemicheskij kontrol i techenie hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti u bolnyih saharnym diabetom 2 tipa. Saharnyy diabet. 2012. № 2. S. 17-21.*
37. Turnbull F.M., Abraira C., Anderson R.J. et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009. № 52 (11). P. 2288-2298.
38. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и соавт. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2017. № 20 (15). С. 1-112.
- Devod I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. i soavt. Algoritmy spetsializirovannoy meditsinskoy pomoschi bolnyim saharnym diabetom. Saharnyy diabet. 2017. № 20 (15). S. 1-112.*
39. Починка И.Г., Стронгин Л.Г., Стручкова Ю.В. Вариабельность гликемии и желудочковые нарушения ритма у больных хронической сердечной недостаточностью, страдающих сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология*. 2013. № 9. С. 47-51.
- Pochinka I.G., Strongin L.G., Struchkova Yu.V. Variabelnost glikemii i zheludochkovyie narusheniya ritma u bolnyih hronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu, stradayuschih saharnym diabetom 2-go tipa. Kardiologiya. 2013. № 9. S. 47-51.*
40. Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry diabetes mellitus: evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes, 2008. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf>
41. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus, 2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf
42. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998. № 352. P. 854-865.
43. Eurich D.T., Weir D.L., Majumdar S.R. et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes and heart failure: systematic review of observational studies involving 34000 patients. *Circ Heart Fail*. 2013. № 6 (3). P. 395-402.
44. MacDonald M.R., Eurich D.T., Majumdar S.R. et al. Treatment of type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: a nested case-control study from the UK. *General Practice Research Database*. *Diabetes Care*. 2010. № 33. P. 1213-1218.
45. Andersson C., Olesen J.B., Hansen P.R. et al. Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: a retrospective nationwide cohort study. *Diabetologia*. 2010. № 53. P. 2546-2553.
46. Eurich D.T., Majumdar S.R., McAlister F.A. et al. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care*. 2005. № 28. P. 2345-2351.
47. Massoudi F.A., Inzucchi S.E., Wang Y. et al. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation*. 2005. № 111. P. 583-590.
48. Лапина Ю.В., Нарусов О.Ю., Мареев В.Ю. и др. Эффективность и безопасность применения метформина у больных ХСН и СД типа 2. Результаты исследования «Рациональная Эффективная Много компонентная терапия в Борьбе с сахарным диабетом у больных с ХСН» (РЭМБО-СД ХСН). *Кардиология*. 2008. № 48 (3). С. 50-58.
- Lapina Yu.V., Narusov O.Yu., Mareev V.Yu. i dr. Effektivnost i bezopasnost primeneniya metformina u bolnyih HSN i SD tipa 2. Rezultaty issledovaniya «Ratsionalnaya Effektivnaya Mnogo-komponentnaya terapiya v Borbe s saharnym diabetom u bolnyih s HSN» (REMBO-SD HSN). Kardiologiya. 2008. № 48 (3). S. 50-58.*

49. Hipsley-Cox Ju., Coupland C. Diabetes treatments and risk of heart failure, cardiovascular disease, and all cause mortality: cohort study in primary care. *BMJ*. 2016. № 354. 3477 p
50. McGuire D.K., Marx N. Diabetes in Cardiovascular Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease. Philadelphia: Elsevier. 2015. P. 323-324.
51. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016. № 37 (27). P. 2129-2200.
52. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л., Беленков Ю.Н. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Сердечная недостаточность. 2017. № 18 (1). P. 3-40.
- Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L., Belenkov Yu.N. i dr. Klinicheskie rekomendatsii. Hronicheskaya serdechnaya nedostatochnost (HSN). Serdechnaya nedostatochnost. 2017. № 18 (1). S. 3-40.*
53. Home P.D., Pocock S.J., Beck-Nielsen H. et al. RECORD Study Team. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2009. № 373. P. 2125-2135.
54. Erdman E., Charbonnel B., Wilcox R.G. et al. PROactive investigators. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). *Diabetes Care*. 2007. № 30. P. 2773-2778.
55. Komajda M., McMurray J.J., Beck-Nielsen H. et al. Heart failure events with rosiglitazone in type 2 diabetes: data from the RECORD clinical trial. *Eur Heart J*. 2010. № 31. P. 824-831.
56. Lago R.M., Singh P.P., Nesto R.W. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet*. 2007. № 370. P. 1129-1136.
57. Karter A.J., Ahmed A.T., Liu J. et al. Pioglitazone initiation and subsequent hospitalization for congestive heart failure. *Diabet Med*. 2005. № 22. P. 986-993.
58. Smooke S., Horwich T.B., Fonarow G.C. Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J*. 2005. № 149. P. 168-174.
59. Pocock S.J., Wang D., Pfeffer M.A. et al. Predictor of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2006. № 27. P. 65-75.
60. Gerstein H.C., Bosch J. et al. ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012. № 367. P. 319-328.
61. Chang C.H., Chang Yi.C., Lin J.W. et al. Cardiovascular risk associated with acarbose versus metformin as the first-line treatment in patients with type 2 diabetes: A nationwide cohort study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015. № 100 (3). P. 1121-1129.
62. Cioffi G., Faggiano P., Lucci D. et al. Left ventricular dysfunction and outcome at two-year follow-up in patients with type 2 diabetes: The DYDA study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013. № 101 (2). P. 236-242.
63. Bhashyam S., Fields A.V., Patterson B. et al. Glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake via p38alpha MAP kinase-mediated, nitric oxide-dependent mechanisms in conscious dogs with dilated cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2010. № 3. P. 512-521.
64. Chang G., Zhang D., Liu J. et al. Exenatide protects against hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis by improving mitochondrial function in H9c2 cells. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2014. № 239. P. 414-422.
65. Nikolaidis L.A., Elahi D., Hentosz T. et al. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2004. № 110. P. 955-961.
66. Nathanson D., Ullman B., Lofstrom U. et al. Effects of intravenous exenatide in type 2 diabetic patients with congestive heart failure: a double-blind, randomised controlled clinical trial of efficacy and safety. *Diabetologia*. 2012. № 55. P. 926-935.
67. Margulies K.B., Hernandez A.F., Redfield M.M. et al. Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016. № 316. P. 500-508.
68. Jorsal A., Kistorp C., Holmager P. et al. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE) - a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2017. № 19. P. 69-77.
69. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K. et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016. № 375. P. 311-322.
70. Pfeffer M.A., Claggett B., Diaz R. et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2015. № 373. P. 2247-2257.
71. Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E. et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators: Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013. № 369. P. 1317-1326.
72. Zannad F., Cannon C.P., Cushman W.C. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2015. № 385. P. 2067-2076.
73. Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W., Buse J.B., Engel S.S. et al. TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015. № 373. P. 232-242.
74. McMurray J. The Vildagliptin in Ventricular Dysfunction Diabetes trial (VIVID) / Abstract presented at the Heart Failure Congress 2013, 25-28 May 2013.
75. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02917031>
76. Scherthaner A., Cahn I., Raz I. Is the Use of DPP-4 Inhibitors Associated With an Increased Risk for Heart Failure? Lessons From EXAMINE, SAVOR-TIMI 53, and TECOS. *Diabetes Care*. 2016. Aug. № 39. Suppl. 2. P. 210-218.
77. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015. № 373. P. 2117-2128.
78. Fitchett D., Zinman B., Wanner C. et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J*. 2016. № 37 (19). P. 1526-1534.
79. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W. et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925.
80. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02653482>.
81. Sonesson C., Johansson P.A., Johnsson E. et al. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2016. № 15. P. 37. DOI 10.1186/s12933-016-0356-y.
82. Ferrannini E., Mark M., Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A «Thrifty Substrate» Hypothesis. *Diabetes Care*. 2016. № 39 (7). P. 1108-1114.
83. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036124>.
84. Garg R., Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *J Am Med Assoc*. 1995. № 273. P. 1450-1456.
85. Shekelle P.G., Rich M.W., Morton S.C. et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status. A meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2003. № 41. P. 1529-1538.
86. Parving H.H., Brenner B.M., McMurray J.J. et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012. № 367. P. 2204-2213.
87. Gheorghiade M., Böhm M., Greene S.J. et al. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial. *JAMA*. 2013. № 309. P. 1125-1135.

- 88.** Ryden L., Armstrong P.W., Cleland J.G.F. et al. Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial. *Eur Heart J*. 2000. № 21. P. 1967-1978.
- 89.** Abuissa H., Jones P.G., Marso S.P., O'Keefe J.H. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2005. № 46 (5). P. 821-826.
- 90.** Herings R.M., de Boer A., Stricker B.H. et al. Hypoglycaemia associated with use of inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Lancet*. 1995. № 345 (8959). P. 1195-1198.
- 91.** Shorr R.L., Ray W.A., Daugherty J.R. et al. Antihypertensives and the risk of serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *JAMA*. 1997. № 278 (1). P. 40-43.
- 92.** Young J.B., Dunlap M.E., Pfeffer M.A. et al. Mortality and morbidity reduction with Candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation*. 2004. № 110. P. 2618-2626.
- 93.** Desai A.S., Swedberg K., McMurray J.J.V. et al. Incidence and predictors of hyperkalemia in patients with heart failure: an analysis of the CHARM Program. *J Am Coll Cardiol*. 2007. № 50. P. 1959-1966.
- 94.** Kostis J.B., Sanders M. The association of heart failure with insulin resistance and the development of type 2 diabetes. *Am J Hypertens*. 2005. № 18 (5 Pt 1). P. 731-737.
- 95.** Fisher M., McMurray J.J. *Diabetic Cardiology*. Chichester: John Wiley & Sons. 2007. P. 119
- 96.** Deedwania P.C., Giles T.D., Klibaner M. et al. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experiences from MERIT-HF. *Am Heart J*. 2005. № 149. P. 159-167.
- 97.** Pitt B., Perez A. et al. Spironolactone in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2000. № 342. P. 132-134.
- 98.** Zannad F., McMurray J.J., Krum H. et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011. № 364. P. 11-21.
- 99.** ESC 2015 Late-Breaking Clinical Trial: ARTS-HF: Finerenone versus eplerenone in patients with worsening chronic heart failure with type 2 diabetes mellitus/or chronic kidney disease: main results of the ARTS-HF trial. Presented by G Filippatos, https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Press-media/Press%20releases/2015/Congress/ARTS-HF_Filippatos.pdf
- 100.** Swedberg K., Komajda M., Bohm M. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010. № 376. P. 875-885.
- 101.** McMurray J.J., Packer M., Desai A.S. et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014. № 371. P. 993-1004.
- 102.** Seferovic J.P., Claggett B., Seidelmann S.B. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017. № 5 (5). P. 333-340.
- 103.** Faris R., Flather M., Purcell H. et al. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *International journal of cardiology*. 2002. № 82 (2). P. 149-158.
- 104.** The DIGITALIS Investigation Group: The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997. № 336. P. 525-533.
- 105.** Tavazzi L., Maggioni A. P., Marchioli R., et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008. № 372 (9645). P. 1223-1230.
- 106.** Починка И.Г., Стручкова Ю.В. Применение полиненасыщенных жирных кислот при желудочковых нарушениях ритма сердца у пациентов с сочетанием сахарного диабета 2 типа и хронической сердечной недостаточностью // Сб. тез. VI Всерос. диабетол. конгр. Москва, 2013. С. 150.
Pochinka I.G., Struchkova Yu.V. Primenenie polinenasyshennykh zhirnykh kislot pri zheludochkovykh narusheniyah ritma serdtsa u patsientov s sochetaniem saharnogo diabeta 2 tipa i hronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu // Sb. tez. VI Vseros. diabetol. kongr. Moskva, 2013. S. 150.
- 107.** Rauch B., Schiele R., Schneider S. et al. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation*. 2010. № 122. P. 2152-2159.
- 108.** Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B. et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005. № 352. P. 225-237.
- 109.** Wittenberg S.M., Cook J.R., Hall W.J. et al. Comparison of efficacy of implanted cardioverter-defibrillator in patients with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2005. № 96. P. 417-419.
- 110.** Ghali J.K., Boehmer J., Feldman A.M. et al. Influence of diabetes on cardiac resynchronization therapy with or without defibrillator in patient with advanced heart failure. *J Card Fail*. 2007. № 13. P. 769-773.
- 111.** Hoppe U.C., Freemantle N., Cleland J.G.F. et al. Effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality of diabetic patients with severe heart failure. *Diabetes Care*. 2007. № 30. P. 722-724.
- 112.** Martin D.T., McNitt S., Nesto R.W. et al. Cardiac resynchronization therapy reduces the risk of cardiac events in patients with diabetes enrolled in the multicenter automatic defibrillator implantation trial with cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT). *Circ Heart Fail*. 2011. № 4. P. 332-338.
- 113.** Butler J., Howser R., Portner P.M. et al. Diabetes and outcomes after left ventricular assist device placement. *J Card Fail*. 2005. № 11 (7). P. 510-515.
- 114.** Topkara V.K., Dang N.C., Martens T.P. et al. Effect of diabetes on short- and long-term outcomes after left ventricular assist device implantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005. № 24 (12). P. 2048-2053.
- 115.** Feldman D., Pamboukian S.V., Teuteberg J.J. et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for mechanical circulatory support: executive summary. *J Heart Lung Transplant*. 2013. № 32. P. 157-187.
- 116.** Velazquez E.J., Lee K.L., Deja M.A. et al. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Left Ventricular Dysfunction. *N Engl J Med*. 2011. № 364. P. 1607-1616.
- 117.** Huddlestone S.J., Goheen E., Opoku-Asare I. et al. Long-Term Results of Valve Operations in Patients with Diabetes. *World Journal of Cardiovascular Surgery*. 2012. № 2. P. 61-65.
- 118.** Abramowitz Y., Jilaihawi H., Chakravarty T. et al. Impact of Diabetes Mellitus on Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol*. 2016. № 117 (10). P. 1636-1642.
- 119.** F. Conrotto, F. D'Ascenzo, F. Giordana et al. Impact of Diabetes Mellitus on Early and Midterm Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation (from a Multicenter Registry). *Am J Cardiol*. 2014. № 113 (3). P. 529-534.
- 120.** Lindman B.R., Pibarot P., Arnold S.V. et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with diabetes and severe aortic stenosis at high risk for surgery: an analysis of the PARTNER Trial (Placement of Aortic Transcatheter Valve) *J Am Coll Cardiol*. 2014. № 63 (11). P. 1090-1099.

КАЧЕСТВО ВЫЯВЛЕНИЯ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И РОЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЛИКИРОВАННОГО ГЕМОГЛОБИНА В ДИАГНОСТИКЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА У БОЛЬНЫХ С БРОНХООБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

С.С. Пластинина, В.А. Вахламов, М.Ю. Милютин, Г.Н. Варварина,
ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Пластинина Светлана Сергеевна – e-mail: plastininawetlana@yandex.ru

Дата поступления
18.07.2017

Цель: оценить качество выявления нарушений углеводного обмена у больных с бронхообструктивными заболеваниями легких и уточнить роль HbA1c в диагностике и трактовке этих нарушений. Материалы и методы: проведен ретроспективный анализ (первый этап) 93 историй болезни пациентов (68 женщин и 25 мужчин, 68,6±10,2 года, с продолжительностью заболевания 12,2±5,5 года) и обследованы 116 больных с неконтролируемой бронхиальной астмой (второй этап) средней и тяжелой степени, находившихся на стационарном лечении в городской больнице № 10 г. Нижнего Новгорода по поводу обострения бронхообструктивных болезней легких (бронхиальная астма – БА, и хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ). У всех пациентов наряду с общеклиническим обследованием оценивалось качество выявления нарушений углеводного обмена (анамнез, частота контроля гликемии, гликированный гемоглобин) и зависимость нарушений углеводного обмена от характера базисной терапии БА. Результаты: при анализе медицинской документации (на первом этапе) выявлена высокая частота углеводных нарушений у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких (38% обследованных – 35 человек). Не смотря на частый лабораторный контроль значений гликемии (глюкоза натощак – 6,9 [5,8; 8,8] ммоль/л и постпрандиальной гликемии 9,9 [6,1; 13,2] ммоль/л), уровень гликированного гемоглобина исследовался в единичных случаях. На втором этапе исследования анализ средних значений гликемии натощак и постпрандиальной гликемии показал, что они нарастают на фоне базисной терапии системными и ингаляционными глюкокортикостероидами (ГКС), однако достоверных различий по этим показателям получено не было. Вместе с тем у больных без ранее выявленного сахарного диабета (СД) (при впервые выявленной гипергликемии) отмечалось повышение уровня гликированного гемоглобина как в группе получавших базисную терапию ИГКС (82%), так и в группе на пероральных стероидах (72%).

Ключевые слова: бронхиальная астма, нарушения углеводного обмена, сахарный диабет 2-го типа, гликированный гемоглобин.

The purpose: evaluation of the quality of carbohydrate disorders discovery in the case of patients having broncho-obstructive pulmonary diseases and clarification of the role of HbA1c in diagnostics and interpretation of these disorders. Materials and methods: retrospective analysis (the first stage) of 93 patients' medical records was carried out (68 women and 25 men, 68,6±10,2 years old, the disease duration comprising 12,2±5,5 years), and 116 patients having uncontrollable bronchial asthma (the second stage) of medium and severe degree of the disease were examined while undergoing treatment in City Hospital № 10 of Nizhny Novgorod in connection with aggravation of broncho-obstructive pulmonary diseases (bronchial asthma – BA and chronic obstructive pulmonary disease – COPD). In all the patients' cases the quality of carbohydrate metabolism disorders discovery (the anamnesis, the frequency of glycaemic control, glycohemoglobin) was evaluated together with general clinical examination and evaluation of the dependence of carbohydrate metabolism disorders on the nature of BA baseline therapy. Results: when analysing medical documentation (at the first stage), a high frequency of carbohydrate disorders was discovered in the case of patients having chronic obstructive pulmonary diseases (38% of the examined – 35 patients). Despite private laboratory control of glycaemic values (fasting glucose test value comprising 6,9 [5,8; 8,8] mmol/l and the value of postprandial blood glucose comprising 9,9 [6,1; 13,2] mol/l), the level of glycohemoglobin was studied individual cases. At the second study stage analysis of average values of fasting glucose test and the values of postprandial blood glucose showed that they increased against the background of the baseline therapy using systemic and inhalant glucocorticosteroids, however, no reliable difference of these indices were obtained, at the same time the increase of glycohemoglobin level was noted in the case of patients having no earlier discovered DM (in the case of newly diagnosed hyperglycemia) both in the group of baseline therapy with inhalant glucocorticosteroids (82%) and in the group using preoral steroids (72%).

Key words: bronchial asthma, carbohydrate metabolism disorders, diabetes mellitus of the 2nd type, glycohemoglobin.

Бронхообструктивные заболевания легких (бронхиальная астма – БА, и хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ) и сахарный диабет 2-го типа (СД2) относятся к патологическим состояниям со стремительно растущей распространенностью. Нарушения углеводного обмена при бронхообструктивных заболеваниях – одна из наиболее

актуальных проблем пульмонологии. Патогенетические аспекты возникновения и дальнейшего течения нарушений углеводного обмена изучены недостаточно. В литературе имеются сведения о роли в генезе углеводных нарушений наследственной предрасположенности [1], гипоксии [2], системном воспалении [3]. Ряд авторов указывают на тесные

взаимосвязи между БА и метаболическим синдромом (МС). Достоверно показано, что заболеваемость БА увеличивается на 50% у пациентов с избыточной массой тела и ожирением [4]. По данным GINA 2014 [5], ожирение – это фактор, влияющий на развитие и проявление БА. С одной стороны, хронические обструктивные болезни легких рассматриваются как независимый фактор некоторых компонентов метаболического синдрома – МС [6]. С другой – как базисная терапия (ингаляционные глюкокортикостероиды – ИГКС) хронических обструктивных болезней легких способствует формированию МС и является одним из факторов риска СД2 [7]. Препараты данной группы положительно влияют на функцию легких, улучшают качество жизни больных, способствуют профилактике обострений и стабилизируют состояние пациента. Однако, несмотря на их длительный прием пациентами, системные побочные эффекты не всегда оцениваются. Кроме этого, при обострении БА большинство пациентов получают системные глюкокортикостероиды (ГКС), контрастные эффекты которых оказывают дополнительное негативное влияние на углеводный обмен. В большинстве исследований повышение сахара крови на фоне терапии ИГКС расценивается как транзиторное, однако, имеются данные, говорящие о том, что у больных нередко развиваются стойкие нарушения углеводного обмена [8].

В настоящее время недостаточно известно, как в реальной клинической практике врачами выявляются и оцениваются нарушения углеводного обмена при БА и ХОБЛ. При этом не существует четкого представления о диагностической значимости и реальном использовании (наряду с показателями гликемии) уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) при оценке углеводных нарушений у данной категории больных. Между тем с 2011 года ВОЗ признала возможность использования повышения HbA1c для диагностики СД2. HbA1c в настоящее время рассматривается как наиболее достоверный показатель стойких нарушений углеводного обмена, поскольку позволяет оценить уровень гликемии за 3 месяца, предшествующих исследованию [7]. Это особенно важно при интерпретации нарушений углеводного обмена у больных с бронхообструктивными заболеваниями легких, когда на фоне интенсификации кортикостероидной терапии, связанной с обострением болезни, по показателям гликемии трудно отличить преходящие нарушения гликемии от стабильных.

Актуальной представляется проблема контроля и мониторинга нарушений углеводного обмена у больных с бронхообструктивными заболеваниями легких с целью их раннего выявления и своевременной коррекции.

Цель исследования: оценить качество выявления нарушений углеводного обмена у больных с бронхообструктивными заболеваниями легких и уточнить роль HbA1c в диагностике и трактовке этих нарушений.

Материал и методы

На первом этапе исследования оценивалась распространенность нарушений углеводного обмена у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких и качество обследования пациентов с целью выявления этих нарушений. Проведен ретроспективный анализ 93 историй болезни пациентов (68 женщин и 25 мужчин в возрасте $68,6 \pm 10,2$ года со средней продолжительностью основного заболевания $12,2 \pm 5,5$ года), находившихся на

стационарном лечении в пульмонологическом и терапевтическом отделениях городской клинической больницы № 10 г. Нижнего Новгорода по поводу БА и ХОБЛ в стадии обострения. Все больные в связи с обострением заболевания получали системные и ингаляционные ГКС.

У всех пациентов, которые составили группу ретроспективного анализа, оценивалось качество обследования с целью выявления нарушений углеводного обмена: частота исследования уровня гликемии натощак (ГКН), постпрандиальной гликемии (ППГ), HbA1c, а также контроля показателей суточного гликемического профиля.

На втором этапе исследования состояние углеводного обмена оценивалось в зависимости от характера базисной терапии у 116 больных с неконтролируемой БА средней и тяжелой степени. В первую подгруппу вошли 85 больных (возраст – $58,6 \pm 15,2$ года, продолжительность заболевания – $9,2 \pm 7,5$ года), которые получали базисную терапию ИГКС в средних и высоких дозах. Вторую подгруппу составил 31 человек (возраст – $60,6 \pm 12,2$ года, продолжительность заболевания – $11,4 \pm 5,1$ года), принимавшие в качестве базисной терапии таблетированные ГКС (преднизолон, полкортолон) в комбинации с ИГКС. Все пациенты в связи с обострением заболевания получали короткие курсы парентеральных ГКС. У пациентов данной группы оценивалась ГКН, ППГ, HbA1c.

Содержание глюкозы в капиллярной крови исследовали глюкозооксидазным методом на автоматическом анализаторе «Энзискан Ультра» (ООО «НПФ "Лабовэй"», Санкт-Петербург) натощак (после 12–14-часового голодания пациента) и через два часа после приема пищи. Для определения уровня HbA1c использовался метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с помощью автоматического анализатора D-10 (BIO-RAD, США). Прибор протестирован и сертифицирован в соответствии с National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP).

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи пакета статистических программ Statistica 6.0, с использованием критериев ранговой корреляции Спирмана, критериев Вилкоксона, Манна–Уитни. Достоверными считались отличия при значении p менее 0,05.

Результаты и их обсуждение

При анализе медицинской документации (на первом этапе исследования) выявлена высокая частота углеводных нарушений у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких (38% обследованных). Диагноз СД 2-го типа был установлен у 77,2%, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) – у 22,8% пациентов. При этом у большей части больных нарушения углеводного обмена сочетались с БА, реже – с перекрестным синдромом (БА и ХОБЛ) и изолированной ХОБЛ.

У большей части пациентов был установлен диагноз СД 2-го типа до настоящей госпитализации, и они получали антигипергликемическую терапию (11 пациентов лечились препаратами инсулина, 12 – пероральными средствами). В историях болезни более чем в половине случаев отсутствовали указания на длительность заболевания, характер получаемого сахароснижающего лечения до госпитализации, наличие осложнений диабета. При лабораторном исследовании среднее количество измерений уровня ГКН (средние значения $6,9$ [5,8; 8,8] ммоль/л) и ППГ

(средние значения 9,9 [6,1; 13,2] ммоль/л) составило 5 [3,5; 8,3] раз за время пребывания в стационаре. Уровень HbA1c, являющегося основным маркером контроля заболевания, исследовался редко (4 пациента – 11,4%).

У 12 пациентов гипергликемия после однократного исследования была выявлена впервые. Среднее количество исследований уровня гликемии в этой группе больных составило 5,2 раза за период госпитализации. Более чем у половины пациентов (8 больных) выявленные нарушения углеводного обмена интерпретировались как НТГ, хотя пероральный тест толерантности к глюкозе не проводился. У четырех больных диагноз СД2 был установлен на основании диабетического уровня показателей ГКН и ППГ, при этом исследование HbA1c проводилось только у одного пациента. Ни в одном случае не был установлен диагноз нарушения гликемии натощак.

При выписке из стационара пациентам рекомендовалась консультация эндокринолога (75% выписных эпизодов), контроль сахара крови был рекомендован только 38% больным. Исследование HbA1c назначалось лишь в 11% случаев. Диетические рекомендации были отмечены только у 5% больных. Вопросы коррекции гипергликемии, как правило, не рассматривались.

Таким образом, установлено, что в реальной практике у больных с обострением БА и ХОБЛ исследование углеводного обмена, несмотря на высокую распространенность нарушений, проводится поверхностно, лишь в единичных случаях при впервые выявленной гипергликемии правильно верифицируется диагноз и даются адекватные рекомендации по контролю гликемии.

На втором этапе исследования оценивалась распространенность нарушений углеводного обмена в зависимости от характера получаемой пациентами базисной терапии.

Установлено, что нарушения углеводного обмена (по данным анамнеза и медицинской документации) ранее были выявлены у 9% пациентов, получающих ИГКС (1-я подгруппа). В группе больных, принимающих пероральные ГКС (2-я подгруппа), СД2 был диагностирован значительно чаще – у каждого пятого обследованного (20%). Эти данные подтверждают существенное влияние приема системных ГКС на формирование нарушений углеводного обмена.

ТАБЛИЦА 1.
Средние значения показателей гликемии натощак и постпрандиальной гликемии у пациентов с обострением БА

Показатель	1-я подгруппа (ИГКС) n=85	2-я подгруппа (системные ГКС) n=31	P
ГКН, ммоль/л	6,21 [5,31; 7,56]	5,89 [5,62; 6,79]	0,53
ППГ, ммоль/л	7,56 [6,12; 9,63]	7,11 [6,04; 9,34]	0,779

ТАБЛИЦА 2.
Частота повышения HbA1c у больных БА в зависимости от получаемой терапии

Показатель	1-я подгруппа, n=85	2-я подгруппа, n=31
HbA1c ($\leq 6,0\%$)	17%	28%
HbA1c (6,0–6,4%)	55%	36%
HbA1c ($\geq 6,5\%$)	28%	36%

Анализ средних уровней ГКН и ППГ показал, что они достоверно не отличались в 1-й и 2-й подгруппах (таблица 1), что могло свидетельствовать о малой информативности исследуемых показателей. Анализ индивидуальных показателей гликемии показал, что они в значительной степени зависели от дозы и способа введения назначенных ГКС, а также интенсивности антигипергликемической терапии.

Нами были подробно рассмотрены впервые выявленные изменения гликемии у пациентов с обострением БА. При этом уровень HbA1c оказался повышенным у 83% больных 1-й группы (базисная терапия – ИГКС) и у 72% во 2-й группе (базисная терапия – системные ГКС). Такая высокая частота повышения HbA1c прежде всего касалась субнормальных значений исследуемого показателя. Действительно преддиабетический уровень повышенного HbA1c (6,0–6,4%) встречался наиболее часто (55% в 1-й и 36% во 2-й группах обследуемых). Такая высокая распространенность нарушений углеводного обмена свидетельствует о высокой степени риска развития СД у больных БА, получающих базисную терапию ГКС независимо от ее характера.

Вместе с тем были установлены различия степени этого риска в зависимости от интенсивности и способа введения ГКС при БА. Диабетический уровень повышения HbA1c ($\geq 6,5\%$) был выявлен у 36% больных 2-й группы и почти также часто (28%) в 1-й группе пациентов (таблица 2).

У всех пациентов при повторных исследованиях ГКН и ППГ был впервые установлен диагноз СД2. В целом с учетом ранее диагностированного и впервые выявленного заболевания частота СД2 составила 40% в группе больных БА, получающих системные ГКС, и 26% – при базисной терапии ИГКС. Эти данные свидетельствуют о высокой частоте развития СД2 у больных БА, в значительной степени превысившей распространенность СД2 в популяции населения РФ (по данным исследования NATION в возрасте 60–79 лет распространенность СД2 составила 14,1% и 9,9% у женщин и мужчин соответственно (2016) [10]). Наибольшая степень риска развития СД при БА отмечена при использовании в качестве базисной терапии пероральных ГКС.

Полученные данные убедительно показали, что анализ такого показателя контроля гликемии, как HbA1c, повышает частоту выявления и верификации нарушений углеводного обмена практически в 1,5–2 раза у больных с бронхообструктивными заболеваниями легких по сравнению с исследованием только уровней ГКН и ППГ. Исследование гликированного гемоглобина должно быть обязательным для пациентов с выявленной гипергликемией на фоне терапии ингаляционными и особенно системными глюкокортикостероидами.

Выводы

1. У 38% больных бронхообструктивными заболеваниями легких в стадии обострения в условиях реальной клинической практики выявляются нарушения углеводного обмена. Однако эти нарушения верифицируются недостаточно, судя по отсутствию в большинстве историй болезни пациентов анамнестических сведений, недостаточному контролю показателей гликемии в течение суток, редкому определению уровня гликированного гемоглобина.

2. Необходимое использование в терапии ингаляционных и системных глюкокортикостероидов у пациентов с бронхиальной астмой является фактором риска развития нарушений углеводного обмена. Степень риска развития сахарного диабета возрастает при базисной терапии бронхиальной астмы с использованием системных глюкокортикостероидов.

3. Исследование уровня гликированного гемоглобина у пациентов с хроническими бронхообструктивными заболеваниями легких способствует более точной диагностике и трактовке нарушений углеводного обмена. Определение гликированного гемоглобина следует считать обязательным при выявлении гипергликемии у больных бронхиальной астмой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нагорный А.Б. Особенности нарушения углеводного обмена у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... к. м. н. Москва, 2004. 111 с.
Nagornij A. B. Osobennosti narusheniya uglevodnogo obmena u bol'nyh bronchial'noj astmoj: Avtoref. dis. ... k. m. n. Moskva, 2004. 111 s.
2. Poulan M., Dousset M., Major G.C. et al. The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies. *CMAJ*. 2006. № 174 (9). P. 1293-1299.
3. De Luca C., Olefsky J.M. Inflammation and insulin resistance. *FEBS Lett*. 2008. № 582 (1). P. 97-105.
4. Parameswaran K., Todd D.C., Soth M. Altered respiratory physiology in obesity. *Can. Respir. J*. 2006. № 13 (4). P. 203-210.
5. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2014 г.) / пер. с англ. под. ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество. 2015. 148 с.

Globalnaya strategiya lecheniya i profilaktiki bronchial'noi astmy (peresmotr 2014 g.) / per. s angl. pod. red. A.S.Belevskogo. M.: Rossijskoe respiratornoe obshchestvo. 2015. 148 s.

6. Hjalmsen A., Aasebo U., Birkeland K. et al. Impaired glucose tolerance in patients with chronic hypoxic pulmonary disease. *Diabetes Metab*. 1997. № 22 (1). P. 37-42.

7. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Вып. 8. М.: УП ПРИНТ, 2017.

Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshchi bol'nyh sacharnym diabetom / Pod red. I.I. Dedova, M.V. Shestocovoj, A.Yu. Majorova. Vyp. 8. M.: UP PRINT, 2017.

8. Уресьев О. М., Панфилов Ю.А. Бронхиальная астма и метаболический синдром: некоторые аспекты сочетанного течения. *Международный эндокринологический журнал*. 2008. № 3 (15). С. 15-25.

Ures'ev O.M., Panfilov Y.U. A. Bronchial'naya astma i metabolicheskiy sindrom: necotorye aspekty sochetannogo techeniya. Mezhdunarodnyj Endocrinologicheskij zhurnal. 2008. № 3 (15). S. 15-25.

9. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011. 808 с.

Saharnyj diabet: diagnostica, lechenie, profilactica / Pod red. I.I. Dedova, M.V. Shestacovoj. M.: ООО «Izdatel'stvo «Medicinscoe informacionnoe agenstvo», 2011. 808 s.

10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016. № 19 (2). С. 104-112.

Dedov I.I., Shestacova M.V., Galstyan G.R. Rasprostranennost' saharnogo diabeta 2 tipa u vzroslogo naseleniya Rossii (issledovanie NATION). Saharnyj diabet. 2016. № 19 (2). S. 104-112.



УДК: 615.2:616.379-008.64

Код специальности ВАК: 14.03.06, 14.01.04, 14.01.02; 14.00.18

НЕОБХОДИМОСТЬ И ВОЗМОЖНОСТЬ КОМБИНАЦИИ МЕТФОРМИНА И СЕРТРАЛИНА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА (ОБЗОР)

Ю.А. Сорокина¹, А.В. Занозин², О.В. Занозина¹,

¹ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»,

²ГБУЗ НО «Наркологическая больница», г. Н. Новгород

Занозина Ольга Владимировна – e-mail: zwx2@mail.ru

Дата поступления
08.08.2017

Сахарный диабет 2-го типа в современном мире перестал быть заболеванием, требующим только сахароснижающей терапии. Контроль за рационом питания, побочные эффекты выбранной терапии способны спровоцировать депрессивное расстройство, которое потребует фармакологической коррекции, а также снижает приверженность терапии, что препятствует достижению целевых уровней гликемии. Учитывая коморбидность пациентов, необходимо использовать наиболее безопасные препараты. Исходя из литературных данных, сертралин может способствовать более эффективному контролю веса и поступления углеводов для достижения целевого уровня гликемии, улучшить качество жизни пациентов, нормализовать пищевое поведение, а также на уровне фармакокинетики способствовать большей эффективности метформина в качестве перорального сахароснижающего средства.

Ключевые слова: метформин, сертралин, депрессия, сахарный диабет 2-го типа, межлекарственное взаимодействие.

Diabetes mellitus type 2 is no more a disease requiring glucose lowering remedies solely. Strict diet, treatment side effects may prompt depression, presuming usage of antidepressants. Depressive condition lowers the treatment compliance and militates against effective glycermic control. Diabetic patients' comorbidity is the main consideration for antidepressants prescription. Having been reckoned with multiple research articles we come to conclusion that sertraline is capable to take under control patient's body weight, food consumption, improve life quality and adjust metformin treatment compliance and effectiveness.

Key words: metformin, sertraline, depression, diabetes mellitus type 2, drug interactions.

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) в современном мире перестал быть заболеванием, требующим только сахароснижающей терапии. С пониманием процессов, происходящих при сахарном диабете, была осознана необходимость модификации образа жизни, получения должных навыков и знаний в школах диабета, жесткого контроля рациона и пищевого поведения в целом [1].

Метаболический синдром, алиментарное ожирение – частые спутники СД2 [2]. Исследования наглядно продемонстрировали дисфункцию регулирующих пищевое поведение нейромедиаторов, таких как серотонин, дофамин, норадреналин, у пациентов с расстройствами пищевого поведения [3–5]. При этих расстройствах также отмечаются aberrации нейропептидов, участвующих в регулировании пищевого поведения. Такие изменения выявлены в нейропептиде Y, опиоидах, лептине, холецистокинине, грелине, меланокортине, адипонектине [6].

Ответственные за передачу сигналов кишечные пептиды, адипокины, через нейропептиды взаимодействуют с гипоталамическими центрами регуляции пищевого поведения и приводят к изменению массы тела. Из многочисленных пептидов интерес представляют нейропептид Y (NPY) и пептид YY (PYY). NPY – это важный регулятор периферической нервной системы, контролирующей пищевое поведение, энергетический гомеостаз и кровяное давление [7]. PYY выделяется в ответ на стимуляцию L-клеток подвздошной и толстой кишки и провоцирует замедление желудочной, желчной и панкреатической секреции, а также уменьшение моторной активности ЖКТ, работает как «подвздошный тормоз» [8]. Глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) является пептидом с инкретиновой активностью, продуктом гена проглюкагона, продуцируется главным образом энтероэндокринными L-клетками. Под его влиянием происходит снижение секреции глюкагона и повышение экзоцитолиза инсулина. Помимо инсулинотропной активности для инкретинив характерен ряд других биологических эффектов, в том числе подавление чувства голода. Было показано, что при впервые выявленном СД2 изначально снижается активность главного инкретина – ГПП-1 [9], что ведет не только к гипергликемии, но и к нарушению пищевого поведения, в частности, к переяданию.

Соблюдение диеты является неотъемлемой частью самоконтроля для достижения целевых уровней гликемии [10]. В то же время ужесточение контроля за рационом питания пациента с сахарным диабетом 2-го типа способно спровоцировать депрессивное расстройство, которое в дальнейшем потребует фармакологической коррекции. Подавленное состояние пациента также снижает его приверженность терапии, что препятствует достижению целевых уровней гликемии и способствует ухудшению состояния (рис. 1) [11].

Метформин является наиболее распространенным и эффективным препаратом для стартовой терапии сахарного диабета 2-го типа. Основные преимущества препарата хорошо известны: низкая частота гипогликемии, отсутствие стимуляции и истощения островковых клеток, многочисленные плейотропные эффекты [12].

Абсорбция, распределение, метаболизм и экскреция метформина достаточно хорошо изучены в последние годы. Эти процессы включают: всасывание препарата через апикальную мембрану клеток кишечника с помо-

щью плазматического мембранного моноаминного транспортера PMAT, кодируемого геном SLC2A4, и катионного транспортера OCT3, кодируемого геном SLC22A3. Через базолатеральную мембрану энтероцита с помощью катионного транспортера OCT1 (ген SLC22A1) метформин попадает в кровотока. Через портальную вену препарат проникает в печень, где с помощью тех же транспортеров OCT1 и, возможно, OCT3 поступает в гепатоцит. Здесь он и оказывает свое основное действие – уменьшает глюконеогенез и выводится в неизменном виде с помощью транспортеров MATE1 (multidrug and toxin extrusion protein 1, ген SLC47A1).

Циркулирующий в крови метформин также захватывается почками (ренальными эпителиальными клетками) с помощью транспортеров OCT2 (ген SLC22A2). После фильтрации часть препарата реабсорбируется в проксимальных и дистальных почечных канальцах с помощью транспортеров OCT1 (ген SLC22A1) и PMAT (ген SLC2A4). Транспортеры MATE1 и MATE2-K участвуют в элиминации препарата с мочой [13–14].

В исследованиях была выдвинута гипотеза, что низкоспецифичный, но высокопроизводительный транспортер органических катионов 2 (OCT2, SLC22A2) играет определяющую роль в постсинаптическом аминергическом тоне лимбической системы, отвечает за поведенческие реакции при депрессиях [15]. Подавление активности транспортера приводит к более стойкому и быстрому развитию антидепрессивного эффекта.

Поскольку коррекция образа жизни зачастую носит кардинальный характер, необходима поддержка эмоционального статуса пациента, который может носить лабильный характер ввиду развивающейся энцефалопатии с эмоционально-волевым компонентом [16–17].

J. Das-Munshi и соавт. (2007) обнаружили, что тревожно-депрессивные нарушения возникают у больных СД в 1,7 раза чаще, чем в общей популяции. M. Collins и соавт. (2009) отметили высокие показатели тревоги и депрессии у 71% пациентов, при этом выраженная тревога отмечалась у 32% опрошенных, выраженная депрессия – у 22,4% [18].

Результаты исследования, проведенного Е.Г. Старостиной и соавт., показали, что у пациентов с СД частота тревоги сопоставима с частотой депрессий – 39,5% против 40,0% [19]. По данным исследователя, наличие симптомов депрессии коррелирует с ежегодной госпитализацией по соматическим причинам, уровнем артериального давления, недостаточным знанием о болезни, продолжительностью заболевания, отсутствием трудовой занятости и проживанием в крупном городе [19].

При выборе антидепрессантов, анксиолитиков для лечения тревожных расстройств у больных сахарным диабетом желательнее назначать препараты с высокой эффективностью в монотерапии. Учитывая коморбидность пациентов, необходимо использовать препараты, обладающие хорошей переносимостью, минимальным влиянием на гликемию и массу тела, низким риском лекарственных взаимодействий и зависимости, простыми режимами дозирования, невысокой стоимостью. В амбулаторных условиях чаще наблюдаются атипичные, стертые варианты депрессий, протекающие на фоне сомато-вегетативных расстройств. Кроме того, традиционные антидепрессанты из-за

плохой переносимости и побочных эффектов могут дискредитировать смысл лечения депрессивных расстройств у пациентов общемедицинской практики.

Заслуживает внимания группа селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), одним из представителей которой является сертралин. При этом он очень слабо воздействует на обратный захват других нейромедиаторов (норадреналина и дофамина). Препарат не повышает адренергическую активность, не оказывает антихолинергического или седативного действия и не является психостимулятором [20]. Это один из наиболее хорошо переносимых антидепрессантов. Отсутствие симпатомиметической активности позволяет избежать состояний гипергликемии.

Интерес представляет способность сертралина конкурентно подавлять почечный захват метформина и увеличивать долю циркулирующего препарата в крови [21]. При подавлении почечного захвата транспортером OAT2 наблюдается более высокая Стах метформина [22]. Вместе с тем, сертралин не оказал влияния на экскрецию метформина при помощи MATE1, таким образом, не повлияв на увеличение риска токсичности препарата, молочно-кислого ацидоза. Тем не менее ввиду генетического полиморфизма по SLC22A2 данные о почечном клиренсе и изменении эффективности метформина могут различаться [14].

Следует отметить синергизм влияния метформина и сертралина на вес пациента через регуляцию пищевого поведения. При приеме сертралина 5HT рецепторы центра насыщения подвергаются стимуляции эндогенным серотонином, что приводит к своевременному насыщению и предотвращает избыточное поступление калорий [23]. В мета-анализе было выявлено, что при исходно избыточной массе тела у пациентов с диабетом после назначения СИОЗС, в том числе сертралина, наблюдается стабильное и статистически значимое снижение индекса массы тела [24].

В эксперименте показано, что сертралин способен улучшить морфологию и выживаемость островковых клеток

при аллоксановом диабете, снизить уровень глюкозы плазмы и гликированного гемоглобина, повысить содержание С-пептида, а также корректировать инсулинорезистентность [25].

Кроме того, в последнее время появились исследования, показавшие высокую эффективность применения сертралина при различных хронических болевых синдромах. Это имеет принципиальное значение для фармакотерапии диабетической нейропатии, которая является частым осложнением у данной категории пациентов [26–27].

В открытом рандомизированном клиническом исследовании с применением плацебо было показано, что дополнительная терапия препаратом увеличивала длительность периода без депрессии [28].

Н. Н. Шилина (2009) доказала, что назначение в течение трех месяцев 50 мг сертралина однократно в сутки в восстановительном периоде у больных инфарктом миокарда с сопутствующими СД 2-го типа и аффективными расстройствами сопровождается снижением тревоги и депрессии, уровня психологического стресса, нормализацией сна, улучшением когнитивно-мнестических функций пациентов и оказывает благоприятное влияние на клиническое течение постинфарктного периода, морфофункциональные параметры сердца, вариабельности ритма, показатели углеводного, липидного обменов [29].

Стоит отметить отсутствие нежелательных фармакокинетических взаимодействий между метформинном и сертралином. Метформин не связывается с белками крови и не подвергается метаболизму цитохромами печени, выводится в неизменном виде. Поэтому сертралин не влияет на степень связывания метформина с белками крови и на степень его модификации. Некоторые положительные свойства сертралина связаны с особенностями его фармакокинетики. Последние являются также ключевыми отличиями сертралина от других СИОЗС. При двухнедельном применении сертралина в дозе 50–200 мг один раз в сутки



РИС. 1.
«Замкнутый круг» при старте терапии пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.



РИС. 2.
Возможность коррекции депрессии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа при терапии метформинном.

максимальные концентрации препарата в плазме достигаются в течение 4,5–8,5 часов. Период полувыведения составляет 26 часов, что является достаточным для приема однократной суточной дозы, при этом исключается риск кумуляции препарата и развития дозозависимых побочных эффектов (в отличие от флуоксетина, где период полувыведения составляет двое–трое суток). При регулярном приеме в дозах 50–200 мг один раз в сутки равновесное состояние достигается в течение примерно одной недели. В равновесном состоянии скорость всасывания сертралина равна скорости его выведения, поэтому уровни препарата остаются практически постоянными.

Таким образом, сертралин может способствовать более эффективному контролю веса и поступления углеводов для достижения целевого уровня гликемии, улучшить качество жизни пациентов, нормализовать пищевое поведение, а также на уровне фармакокинетики способствовать большей эффективности метформина в качестве перорального сахароснижающего средства. Также следует отметить отсутствие нежелательных взаимодействий сертралина с метформином, что снижает риск побочных эффектов при должном контроле уровня гликемии при соблюдении дозировки (рис. 2).

ЛИТЕРАТУРА

- Аметов А.С. Сахарный диабет 2-го типа. Проблемы и решения. Т. 7. М. 2017. 270 с.
Ametov A.S. Saharnyyi diabet 2-go tipa. Problemy i resheniya. T. 7. M. 2017. 270 s.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Патогенетические аспекты ожирения. Ожирение и метаболизм. 2004. № 1.
Dedov I.I., Melnichenko G.A., Romantsova T.I. Patogeneticheskie aspekty ozhireniya. Ozhirenie i metabolizm. 2004. № 1.
- Kaye W.H. Persistent alterations in behavior and serotonin activity after recovery from anorexia and bulimia nervosa. *Ann NY Acad Sci.* 1997. № 817. P. 162-178.
- Kaye W.H., Frank G.K., McConah A.C. Altered dopamine activity after recovery from restricting-type anorexia nervosa. *Neuropsychopharmacology* 1999. № 21. P. 503-506.
- Kaye W.H., Strober M. Neurobiology of eating disorders / In Charney D.E., Nestler E.J., Bunney B.S. (eds). *Neurobiological foundation of mental illness.* New York: Oxford University Press, 1999. № 891-906.
- Monteleone P., Di Lieto A., Castaldo E. et al. Leptin functioning in eating disorders. *CNS Spectrums.* 2004. № 9. P. 523-529.
- Abe K., Kuo L., and Zukowska Z. Neuropeptide Y is a mediator of chronic vascular and metabolic maladaptations to stress and hypernutrition, *Experimental Biology and Medicine.* 2010. Vol. 235. № 10. P. 1179-1184.
- Pedragosa-Badia X., Stichel J. and Beck-Sickinger A.G. Neuropeptide Y receptors: how to get subtype selectivity, *Frontiers in Endocrinology.* 2013. Vol. 4. № 5. P. 1-3.
- Pala L., Ciani S., Dicembrini I., Bardini G., Cresci B. et al. Relationship between GLP-1 levels and dipeptidyl peptidase-4 activity in different glucose tolerance conditions *Diabetic Medicine.* 2005. № 27. P. 691–695.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Вып. 8. М.: УП ПРИНТ, 2017.
Algoritmyi spetsializirovannoy meditsinskoy pomoschi bolnyim saharaynim diabetom / Pod red. I.I. Dedova, M.V. Shestakovoy, A.Yu. Mayorova. Vyp. 8. M.: UP PRINT, 2017.
- Bogner H.R., Morales K.H., de Vries H.F., Cappola A.R. Integrated management of type 2 diabetes mellitus and depression treatment to improve medication adherence: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med.* 2012. № 10. P. 15-22.
- Сорокина Ю.А., Ловцова Л.В., Богдарина А.В. Синергизм при комбинированном использовании пероральных сахароснижающих препаратов. *СТМ.* 2014. Т. 6. № 3. С. 85-90.
Sorokina Yu.A., Lovtsova L.V., Bogdarina A.V. Sinergizm pri kombinirovannom ispolzovanii peroralnyih saharosnizhayuschih preparatov. STM. 2014. T. 6. № 3. S. 85-90.
- Gloyn A.L., McCarthy M.I. Genetics in Diabetes. Type 2 Diabetes and Related Traits. *Front Diabetes.* Basel: Karger. 2014. doi:10.1159/00036247510.
- DeGorter M.K., Xia C.Q., Yang J.J., Kim R.B. Drug transporters in drug efficacy and toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2012. № 52. P. 249-273. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010611-134529.
- Сорокина Ю.А. Занозина О.В., Ловцова Л.В. Персонализированное применение метформина с позиции фармакогенетики. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015. Т. 78. № 9. С. 39-44.
Sorokina Yu.A. Zanozina O.V., Lovtsova L.V. Personifitsirovannoe primeneniye metformina s pozitsii farmakogenetiki. Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya. 2015. T. 78. № 9. S. 39-44.
- Bacq A et al. Organic cation transporter 2 controls brain norepinephrine and serotonin clearance and antidepressant response. *Mol Psychiatry.* 2012. Sep. № 17 (9). P. 926-39. doi: 10.1038/mp.2011.87.
- Gonzalez J.S., Peyrot M., McCarl L.A. et al. Depression and diabetes treatment nonadherence: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2008. № 31. P. 2398-2403.
- Holt R.I., Katon W.J. Dialogue on Diabetes and Depression: Dealing with the double burden of co-morbidity. *J Affect Disord.* 2012. № 142. P. 1-3.
- Ковалев Ю.В., Зеленин К.А. Сахарный диабет и тревожные расстройства. Медицинская психология в России. Электрон. науч. журн. 2011. № 5. [Электронный ресурс] URL: <http://medpsy.ru> (дата обращения: 05.08.2017).
Kovalev Yu.V., Zelenin K.A. Saharnyyi diabet i trevozhnyie rasstroystva. Meditsinskaya psihologiya v Rossii. Elektron. nauch. zhurn. 2011. № 5. [Elektronnyy resurs] URL: http://medpsy.ru (data obrascheniya: 05.08.2017).
- Kovalev Yu.V., Zelenin K.A. *Saharnyyi diabet i trevozhnyie rasstroystva. Meditsinskaya psihologiya v Rossii. Elektron. nauch. zhurn. 2011. № 5. [Elektronnyy resurs] URL: http://medpsy.ru (data obrascheniya: 05.08.2017).*
- Старостина Е.Г. Нетяжелые психические расстройства у больных сахарным диабетом. *Consilium Medicum.* 2011. № 12. С. 35-40.
Starostina E.G. Netyazhelyie psichicheskie rasstroystva u bolnyih saharaynim diabetom. Consilium Medicum. 2011. № 12. S. 35-40.
- Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепехина, В.И. Петрова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 976 с.
Klinicheskaya farmakologiya: natsionalnoe rukovodstvo / pod red. Yu.B. Belousova, V.G. Kukesa, V.K. Lepahina, V.I. Petrova. M.: GEOTAR-Media, 2012. 976 s.
- Wang K., Sun S., Li L., Tu M., Jiang H. Involvement of organic cation transporter 2 inhibition in potential mechanisms of antidepressant action *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* Vol. 53. P. 90-98.
- Song I.S. et al. Pharmacogenetics meets metabolomics: discovery of tryptophan as a new endogenous OCT2 substrate related to metformin disposition. *PLoS One.* 2012. Vol. 7 (5). 36637 p. doi: 10.1371/journal.pone.0036637.
- Мищенко Т.В. и др. Роль гормонов и типов пищевого поведения в развитии метаболического синдрома. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. Т. 7. № 7. С. 12-19.
Mischenkova T.V. i dr. Rol gormonov i tipov pischevogo povedeniya v razvitiy metabolicheskogo sindroma. Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2010. T. 7. № 7. S. 12-19.
- Chiwanda L., Cordiner M., Thompson A.T., Shajahan P. Long-term antidepressant treatment in general practice: changes in body mass index. *BJPsych Bull.* 2016. Dec. № 40 (6). P. 310-314.
- Buko V., Zavodnik I., Lukivskaya O. et al. Cytoprotection of pancreatic β -cells and hypoglycemic effect of 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin: sertraline complex in alloxan-induced diabetic rats. *Chem Biol Interact.* 2016. Jan. Vol. 25. № 244. P. 105-112.

27. Goodnick P.J., Mendosa L., Kumar A., Freund B., DeVane C.L. Sertraline in diabetic neuropathy: response and biology. *Psychosom Med.* 2000. May-Jun. № 62 (3). P. 461-462.

28. Goodnick P.J., Jimenez I., Kumar A. Sertraline in diabetic neuropathy: preliminary results. *Ann Clin Psychiatry.* 1997. Dec. № 9 (4). P. 255-257.

29. Lustman P., Clouse R., Nix B. et al. Sertraline for prevention of depression recurrence in diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2006. May. № 63 (5). P. 521-529.

30. Шилина Н.Н. Влияние терапии сертралином и циталопрамом на течение восстановительного периода у больных инфарктом миокарда с сопутствующими сахарным диабетом 2-го типа и аффективными расстройствами: автореф. дис. ... к. м. н. Волгоград, 2009. 195 с.

Shilina N.N. Vliyaniye terapii sertralinom i tsitalopramom na techenie vostanovitel'nogo perioda u bolnykh infarktom miokarda s soputstvuyuschimi saharnym diabetom 2-go tipa i affektivnyimi rasstroystva: avtoref. dis. ... k. m. n. Volgograd, 2009. 195 s.



УДК: 575.113.12+577.29:616.379-008.64(470.41)

Код специальности ВАК: 14.01.02

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ ГЕНА TCF7L2 С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА У ЖИТЕЛЕЙ РЕСПУБЛИКИ ТАТАРСТАН

Ф.В. Валеева, Т.А. Киселева, К.Б. Хасанова, И.И. Ахметов, Е.В. Валеева, Р.М. Набиуллина, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»

Хасанова Камия Булатовна – e-mail: kamilya_khasanova@mail.ru

Дата поступления
15.08.2017

Целью исследования явился анализ ассоциации полиморфизмов гена TCF7L2 (rs7903146 C/T и rs12255372 G/T) с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) у жителей Республики Татарстан. Материалы и методы. В исследовании приняли участие 76 пациентов (30% мужчин и 70% женщин) в возрасте от 38 до 76 лет с верифицированным диагнозом СД2 и избыточной массой тела или ожирением. Распределение генотипов и аллелей пациентов по полиморфизму rs7903146 сравнивали с данными литературы, по полиморфизму rs12255372 гена TCF7L2 использовалась собственная выборка (лица без клинических и лабораторных признаков диабета). Всем пациентам были проведены клинические и лабораторные обследования. Результаты. При анализе распределения частот аллелей и генотипов по двум полиморфизмам в исследуемой и контрольной группах статистически значимых различий выявлено не было. Обнаружена связь между носительством генотипа ТТ и аллеля Т маркера rs7903146 и уровнем триглицеридов ($p=0,04$), а также показателем окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) ($p=0,005$). Среди пациентов с СД2 в группе носителей аллеля rs12255372 Т наблюдалось значимое увеличение среднего соотношения показателя ОТ/ОБ в сравнении с GG генотипом ($p=0,04$). Связи между носительством генотипа ТТ и аллеля Т по обоим полиморфизмам с такими показателями, как ИМТ, общий холестерин, липопротеиды высокой и низкой плотности, выявлено не было. Выводы. Выявлена положительная взаимосвязь аллелей риска гена TCF7L2 с признаками ожирения (по соотношению ОТ/ОБ) и метаболическими нарушениями. При анализе распределения частот аллелей и генотипов двух полиморфных маркеров гена TCF7L2 в исследуемой и контрольной группах не были обнаружены статистически значимые различия. Для объективизации картины распределения аллелей риска необходимы дальнейшие исследования с расширением объема выборки среди больных и здоровых лиц.

Ключевые слова: полиморфизм, ген TCF7L2, rs7903146, rs12255372, сахарный диабет 2-го типа.

The aim of the study was to investigate the possible association of the IVS3 C>T (rs7903146) and IVS4 G>T (rs12255372) polymorphisms of the transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the Republic of Tatarstan (RT). Materials and Methods. The study involved 76 adult patients (30% men and 70% women; 38-77 years old) with type 2 diabetes mellitus and overweight or obesity. The distribution of genotypes and alleles of the rs7903146 TCF7L2 gene polymorphism was compared with the literature data, for the rs12255372 TCF7L2 gene polymorphism was used our own sample (people without T2DM). All patients underwent clinical and laboratory examination. Results. In the analysis of the frequency distribution of alleles and genotypes of polymorphic markers rs7903146 and rs12255372 of the TCF7L2 gene in the study and control groups statistically significant differences were not found. Correlation was found between carriers of genotype TT and allele T of polymorphic marker rs7903146 of the TCF7L2 gene and the level of triglycerides ($p=0,04$), increased average waist-hip ratio ($p=0,005$). Among patients with T2DM in the group with carriers of allele T of the rs12255372 TCF7L2 gene was observed a significant increase average waist-hip ratio compared with GG genotype ($p=0,04$). The connection between the carriers of genotype TT and allele T with such parameters as BMI, total cholesterol, HDL and low density have not been identified. Conclusions. There was a positive correlation of the risk alleles of the TCF7L2 gene with signs of obesity (the waist-hip ratio) and metabolic disorders. In the analysis of the frequency distribution of alleles and genotypes of two polymorphic markers TCF7L2 gene in the study and control groups was not found statistically significant differences. To obtain more objective picture of distribution of risk alleles, further studies are needed with the expansion of the volume of sample among patients and healthy individuals.

Key words: polymorphism, TCF7L2 gene, rs7903146, rs12255372, type 2 diabetes mellitus.

Введение

XXI век – это век «пандемии» сахарного диабета 2-го типа (СД2), который представляет собой серьезную не только медицинскую, но и социально-экономическую проблему для всего мира. Динамика роста распространенности СД2 в Республике Татарстан (РТ) остается высокой, что согласуется с данными по России в целом. В Республике Татарстан по данным регистра в 2001 году было зарегистрировано 39 795 пациентов с СД2, в 2010 году – 80 775 пациентов. Таким образом, за 10 лет официальный прирост составил 40 980 человек. По данным на 2015 год их число составило уже 107 112 человек. Большие затраты, связанные прежде всего с инвалидизацией и смертностью, ведут к организации системы учета и мониторинга клинико-эпидемиологических сведений о данном заболевании [1]. Накопленные на сегодняшний день научные данные позволяют с уверенностью говорить о том, что генетический компонент играет важную роль в формировании ожирения и сахарного диабета и составляет от 40 до 70% и более 50% в человеческой популяции соответственно. Сахарный диабет 2-го типа развивается в результате сложного взаимодействия неблагоприятных компонентов окружающей среды и определенных генетических факторов. Некоторые факторы риска, включая общие легко-измеряемые фенотипические признаки (такие как ожирение, артериальная гипертензия, низкий уровень липидов высокой плотности, повышенный уровень триглицеридов, нарушенная гликемия натощак), так же, как наследственность по СД2, уже эффективно используются как предикторы развития СД2.

В настоящее время известно несколько сотен генов-кандидатов, которые ассоциированы с развитием различных нарушений углеводного обмена, таких как СД2, нарушенная толерантность к глюкозе, нарушенная гликемия натощак. В связи с тем, что вариантов генетических полиморфизмов, создающих основу предрасположенности к СД2, много, это обуславливает полигенный характер развития данного заболевания [2, 3]. На сегодняшний день активно изучаются гены, которые отвечают за важнейшие звенья патогенеза СД2 – инсулинорезистентность (ИР) и генетические дефекты β -клеток поджелудочной железы. Различают две основные наследственные причины в формировании нарушений углеводного обмена – это генетические дефекты β -клеточной функции и генетические дефекты действия инсулина.

Выявленные полиморфизмы находятся в генах, экспрессия которых определяет [4] синтез инсулина, снижение количества и дисфункцию β -клеток, ожирение, инсулинорезистентность, изменение концентрации глюкозы в крови и плазме.

Среди всех генов, которые были обнаружены благодаря методу полногеномных ассоциативных исследований (GWAS), несомненно, значимым в развитии СД2 является ген TCF7L2. Известно, что генетический полиморфизм гена TCF7L2 влияет на пролиферацию, функциональную активность и дифференцировку β -клеток поджелудочной железы.

Ген TCF7L2, который расположен на хромосоме 10q25.3, является важным компонентом Wnt-зависимого сигнального пути, одного из важнейших в области развития и роста регуляторных механизмов клеток [5]. Механизм влияния гена TCF7L2 на развитие СД2 до сих пор до конца не изучен.

Исследование S.F. Grant et. al. впервые показало связь аллеля T полиморфного маркера rs7903146 гена TCF7L2 с повышенным риском развития СД2 (OR=2,41), при этом популяционный риск у носителей предрасполагающего аллеля составил 21% [5]. Дальнейшие репликационные исследования подтвердили участие полиморфизмов гена TCF7L2 в развитии заболевания [6, 7, 8]. Мутантная аллель T повышает постпрандиальную гликемию и уменьшает периферические концентрации инсулина в ответ на пероральную нагрузку углеводами [9]. Аналогичные данные также были получены в исследованиях на американской [10], финской [11] и британской [12] популяциях.

В работах отечественных авторов сообщается о том, что полиморфные маркеры rs12255372 и rs7903146 гена TCF7L2 ассоциированы с развитием СД2 у русских жителей Новосибирской области и г. Москвы [13, 14]. В исследовании полиморфного маркера IVS3 C>T (rs7903146) гена TCF7L2 у лиц с СД2 в Новосибирской области установлено, что носительство аллеля T повышает риск развития СД2, а большие СД с генотипом TT имеют более высокие значения индекса массы тела (ИМТ). Другие исследования, проведенные на русской популяции [15] и на татарской этнической группе Башкортостана [16], также подтвердили эти данные.

Цель исследования: провести анализ ассоциации полиморфизма IVS3 C>T (rs7903146) и IVS4 G>T (rs12255372) гена TCF7L2 с СД2 у жителей РТ.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 76 пациентов (30% мужчин и 70% женщин) в возрасте от 38 до 76 лет с верифицированным диагнозом СД2 и избыточной массой тела (ИМТ от 25,0 до 29,9 кг/м²) или ожирением (ИМТ>30 кг/м²). Критерии включения в исследование: лица с подтвержденным диагнозом «сахарный диабет 2-го типа» (согласно критериям ВОЗ, 1999–2013). Критериями исключения из исследования были сахарный диабет 1-го типа, беременность, алкоголизм, психиатрические заболевания, возраст испытуемого до 18 лет, отказ пациента от участия в исследовании.

Распределение генотипов и аллелей пациентов по полиморфизму rs7903146 сравнивали с данными литературы (286 лиц без клинических и лабораторных признаков сахарного диабета 2-го типа; татары) [16]. По полиморфизму rs12255372 гена TCF7L2 использовалась собственная выборка (жители РФ, 110 человек без клинических и лабораторных признаков сахарного диабета 2-го типа).

Проводилась оценка клинических и биохимических параметров. Исследованы показатели липидного обмена. Определение содержания общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой плотности, липопротеидов низкой плотности проводили на биохимическом анализаторе Architect c4000. Биоматериалом для генетического анализа являлись клетки цельной крови. ДНК выделяли с помощью сорбентного метода («Ампли-Прайм ДНК-сорб-В», Москва). Генотипирование проводили с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием коммерческих наборов реагентов («Синтол», Москва). Все исследования проводились в Центральной научно-исследовательской лаборатории Казанского ГМУ.

Статистическая обработка данных включала в себя методы описательной и сравнительной статистики с использованием программ GraphPadInStat, Microsoft Excel 2007. Проведена оценка соответствия распределения частоты аллелей и генотипов равновесию Харди–Вайнберга (по критерию χ^2), также оценивался показатель отношения шансов (ОШ). Статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Была проанализирована частота встречаемости всех генотипов и аллелей в группе пациентов с СД2 и проведено сравнение их с данными литературы [16]. При анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера rs7903146 гена TCF7L2 в исследуемой и контрольной группах статистически значимых различий найдено не было (таблица 1).

Распределение генотипов полиморфизма IVS3 C>T гена TCF7L2 (CC – 59,2%, CT – 28,9%, TT – 11,8%) и аллелей (C – 73,7%, T – 26,3%) в исследуемой группе не отличалось от данных контрольной группы. Распределение частоты аллелей и генотипов полиморфизма IVS3 C>T гена TCF7L2 не соответствовало распределению Харди–Вайнберга, что может быть связано с резким отбором пациентов из общей популяции РТ.

При анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера rs1225372 гена TCF7L2 в исследуемой и контрольной группах также не были обнаружены статистически значимые различия (таблица 2).

ТАБЛИЦА 1.

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера IVS3 C>T (rs7903146) гена TCF7L2 в исследуемой и контрольной группах

Аллели и генотипы	1-я подгруппа, n=85		Значение χ^2	p
	исследуемая группа (СД2) n (%)	контрольная группа n (%)		
Аллель С	112 (73,7)	396 (69,2)	1,14	0,29
Аллель Т	40 (26,3)	176 (30,8)		
Генотип СС	45 (59,2)	146 (51,0)	1,73	0,42
Генотип СТ	22 (28,9)	104 (36,4)		
Генотип ТТ	9 (11,8)	36 (12,6)		

ТАБЛИЦА 3.

Анализ клинических и биохимических параметров в зависимости от полиморфных вариантов IVS3 C>T гена TCF7L2

Параметры	Генотипы			p
	СС	СТ	ТТ	
ИМТ, кг/м ²	32,95±3,9	34,2±4,61	32,62±4,2	p=0,25
ОТ/ОБ	0,94±0,05	0,97±0,06	0,99±0,07	p=0,25*
Общий холестерин, ммоль/л	5,86±1,16	6,2±1,49	6,32±1,38	p=0,48
ЛПВП, ммоль/л	2,04±0,89	2,16±0,79	2,29±1,11	p=0,62
ЛПНП, ммоль/л	3,15±0,87	3,5±1,05	3,62±1,14	p=0,15
Триглицериды, ммоль/л	1,81±0,69	2,08±0,59	2,64±1,00	p=0,15

Примечание: * – жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Был проведен анализ ассоциаций полиморфизма IVS3 C>T (rs7903146) гена TCF7L2 с клинико-биохимическими показателями пациентов с СД2, данные которого представлены в таблице 3. Наблюдается увеличение среднего соотношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) от группы пациентов с СС генотипом к пациентам с СТ генотипом и максимальное значение выявлено среди пациентов с ТТ генотипом (0,94±0,05, 0,97±0,06, 0,99±0,07, соответственно; $p=0,025$). Среди пациентов с ТТ и СТ генотипами наблюдалась тенденция к увеличению уровня общего холестерина, ЛПНП в сравнении с группой пациентов с СС генотипом ($p>0,05$).

Был проведен анализ ассоциаций полиморфизма IVS4 G>T (rs1225372) гена TCF7L2 с клинико-биохимическими показателями пациентов с СД2, данные которого представлены в таблице 4. В связи с небольшим количеством пациентов с генотипом ТТ анализ клинических и биохимических параметров в зависимости от полиморфных вариантов IVS4 G>T гена TCF7L2 был произведен путем сравнения группы пациентов с генотипом GG и носителей аллеля риска Т. Среди пациентов с СД2 в группе носителей аллеля Т наблюдалось значимое увеличение среднего соотношения показателя окружности талии к окружности бедер в сравнении с GG генотипом (0,98±0,07 против 0,94±0,06 соответственно; $p=0,04$). Прослеживалась тенденция к увеличению ИМТ, ЛПНП и триглицеридов у носителей аллеля Т в сравнении с группой пациентов с GG генотипом ($p>0,05$).

ТАБЛИЦА 2.

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера IVS4 G>T (rs1225372) гена TCF7L2 в исследуемой и контрольной группах

Аллели и генотипы	1-я подгруппа, n=85		Значение χ^2	p
	исследуемая группа (СД2) n (%)	контрольная группа n (%)		
Аллель С	124 (81,6)	170 (77,3)	1,01	0,32
Аллель Т	28 (18,4)	50 (22,7)		
Генотип СС	51 (67,1)	65 (59,1)	1,24	0,54
Генотип СТ	22 (28,9)	40 (36,4)		
Генотип ТТ	3 (3,9)	5 (4,5)		

ТАБЛИЦА 4.

Анализ клинических и биохимических параметров в зависимости от полиморфных вариантов IVS4 G>T гена TCF7L2

Параметры	Генотипы		p
	GG	GT+TT	
ИМТ кг/м ²	33,4±4,6	34,6±4,2	p=0,3
ОТ/ОБ	0,94±0,06	0,98±0,07	p=0,04*
Общий холестерин, ммоль/л	6,12±1,18	6,09±1,49	p=0,9
ЛПВП, ммоль/л	2,13±0,85	2,14±0,89	p=0,9
ЛПНП, ммоль/л	3,19±0,93	3,46±1,03	p=0,3
Триглицериды, ммоль/л	1,90±0,63	2,15±0,83	p=0,21

Примечание: * – жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

ТАБЛИЦА 5.
Анализ клинических и биохимических параметров в зависимости от полиморфных вариантов IVS3 C>T гена TCF7L2

Параметры	Генотипы		p
	СС	СТ+ТТ	
ОТ/ОБ	0,94±0,05	0,97±0,06	p=0,005*
Триглицериды, ммоль/л	1,81±0,69	2,20±0,71	p=0,04*

Примечание: * – жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

В связи с небольшим количеством пациентов с генотипом ТТ анализ клинических и биохимических параметров в зависимости от полиморфных вариантов IVS3 C>T гена TCF7L2 был также произведен путем сравнения группы пациентов с генотипом СС и носителей аллеля риска Т. Среди пациентов с СД2 носителей аллеля Т наблюдалось значимое увеличение среднего соотношения показателя окружности талии к окружности бедер в сравнении с СС генотипом (0,94±0,05 против 0,97±0,06 соответственно; p=0,0052). Среди пациентов с СД2 носителей аллеля Т наблюдалось значимое увеличение уровня триглицеридов в сравнении с СС генотипом (1,81±0,69 против 2,21±0,71 ммоль/л соответственно; p=0,04) (таблица 5).

Выводы

Выявлена положительная взаимосвязь аллелей риска гена TCF7L2 с признаками ожирения (по соотношению ОТ/ОБ) и метаболическими нарушениями. При анализе распределения частот аллелей и генотипов двух полиморфных маркеров гена TCF7L2 в исследуемой и контрольной группах не были обнаружены статистически значимые различия. Для объективизации картины распределения аллелей риска необходимы дальнейшие исследования с расширением объема выборок среди больных и здоровых лиц.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития. Сахарный диабет. 2015. № 3. С. 5-22.

Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Gosudarstvennyj registr saxarnogo diabeta v Rossijskoj Federacii: status 2014 g. i perspektivy razvitiya. Saharnyj diabet. 2015. № 3. S. 5-22.

2. Grant R.W., Moore A.F., Florez J.C. Genetic Architecture of Type 2 Diabetes: Recent Progress and Clinical Implications. DiabetesCare. 2009. № 32 (6). P. 1107-1114.

3. Parikh H., Lyssenko V., Groop Leif C. Prioritizing genes for follow up from genome wide association studies using information on gene expression in tissues relevant for type 2 diabetes mellitus. BMC Med Genomics. 2009. № 2. 72 p.

4. McCarthy M.I. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. N. Engl. J. Med. 2010. № 363. P. 2339-2350.

5. Grant S.F., Thorleifsson G., Reynisdottir I. et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. Nat. Genet. 2006. № 38. P. 320-323.

6. Goodarzi M.O., Rotter J.I. Testing the gene or testing a variant? The case of TCF7L2. Diabetes. 2007. № 56. P. 2417-2419.

7. Hayashi T., Iwamoto Y., Kaku K. et al. Replication study for the association of TCF7L2 with susceptibility to type 2 diabetes in a Japanese population. Diabetologia. 2007. № 50. 980-984.

8. Jin T., Liu L. The Wnt signaling pathway effector TCF7L2 and type 2 diabetes mellitus. Mol. Endocrinol. 2008. № 22 (11). P. 2383-2392.

9. Florez J.C., Jablonski K.A., Bayley N. et al. TCF7L2 Polymorphisms and Progression to Diabetes in the Diabetes Prevention Program. The New England journal of medicine. 2006. № 355 (3). P. 241-250.

10. Zhang C., Qi L., Hunter D.J., Meigs J.B., Manson J.E., van Dam R.M., Hu F.B. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene and the risk of type 2 diabetes in large cohorts of U.S. women and men. Diabetes. 2006. № 55. P. 2645-2648.

11. Scott L.J., Bonnycastle L.L., Willer C.J., Sprau A.G., Jackson A.U., Narisu N. et al. Association of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) variants with type 2 diabetes in a Finnish sample. Diabetes. 2006. № 55. P. 2649-2653.

12. Groves C.J., Zeggini E., Minton J., Frayling T.M., Weedon M.N. et al. Association analysis of 6,736 U.K. subjects provides replication and confirms TCF7L2 as a type 2 diabetes susceptibility gene with a substantial effect on individual risk. Diabetes. 2006. № 55. P. 2640-2644.

13. Бондарь И.А. и др. Ассоциация полиморфных маркеров rs7903146 гена TCF7L2 и rs1801282 гена PPARG (Pro12Ala) с сахарным диабетом 2-го типа в Новосибирской области. Сахарный диабет. 2013. № 4. С. 17-22.

Bondar' I.A. i dr. Associacija polimorfnyh markerov rs7903146 gena TCF7L2 i rs1801282 gena PPARG (Pro12Ala) s saharnym diabetom 2 tipa v Novosibirskoj oblasti. Saharnyj diabet. 2013. № 4. S. 17-22.

14. Никитин А.Г., Потапов В.А., Бровкин А.Н. и др. Ассоциация полиморфных маркеров гена TCF7L2 с сахарным диабетом 2-го типа. Клиническая практика. 2014. № 1. С. 4-10.

Nikitin A.G., Potapov V.A., Brovkin A.N., i dr. Associacija polimorfnyh markerov gena TCF7L2 s saharnym diabetom 2 tipa. Klinicheskaja praktika. 2014. № 1. S. 4-10.

15. Потапов В.А., Шамхалова М.Н., Сметанина С.А., Бельчикова Л.Н., Суплотова Л.А. и др. Полиморфные маркеры rs12255372 и rs13266634 генов TCF7L2 и SLC30A8 связаны с развитием сахарного диабета типа 2 в русской популяции. Генетика. 2010. № 46 (8). С. 1123-1231.

Potapov V.A., Shamhalova M.N., Smetanina S.A., Bel'chikova L.N., Suplotova L.A. i dr. Polimorfnye markery rs12255372 i rs13266634 genov TCF7L2 i SLC30A8 svjazany s razvitiem saharnogo diabeta tipa 2 v russkoj populjacii. Genetika. 2010. № 46 (8). S. 1123-1231.

16. Авзалетдинова Д.Ш., Шарипова Л.Ф., Кочетова О.В., Моругова Т.В., Эрдман В.В. и др. Анализ ассоциаций полиморфного маркера rs7903146 гена TCF7L2 с сахарным диабетом 2-го типа в татарской этнической группе, проживающей в Башкортостане. Сахарный диабет. 2016. № 2. С. 119-124.

Avzaletdinova D.Sh., Sharipova L.F., Kochetova O.V., Morugova T.V., Jerdman V.V. i dr. Analiz asociacij polimorfного markera rs7903146 gena TCF7L2 s saharnym diabetom 2 tipa v tatarskoj jetnicheskoy grupe, prozhivajushhej v Bashkortostane. Saharnyj diabet. 2016. № 2. S. 119-124.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-ГО ТИПА И НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ – БОЛЕЗНИ СОВРЕМЕННОСТИ

Е.В. Бирюкова¹, С.В. Родионова²,

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»,

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы

Бирюкова Елена Валерьевна – e-mail: lena@obsudim.ru

Дата поступления
24.08.2017

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) часто сочетается с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Для лечения СД в настоящее время существует широкий спектр сахароснижающих препаратов, но заболевания печени накладывают ограничения на выбор сахароснижающей терапии. Новые классы лекарственных средств, действие которых основано на эффектах инкретинов, ингибиторов НГЛТ-2 открывают новые перспективы терапии СД 2 в сочетании с НАЖБП.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатит, инсулинорезистентность, сахароснижающие препараты.

Diabetes mellitus of the 2nd type (2nd type DM) is often combined with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Nowadays, a broad spectrum of blood sugar lowering medicines exists, but liver diseases pose limitations on the selection of blood sugar lowering therapy. New grades of medicines, the effect of which is based on the activity of incretins inhibiting SGLT-2, open up new prospects of therapy of DM 2 combined with NAFLD.

Key words: diabetes mellitus of the 2nd type, non-alcoholic fatty liver disease, steatohepatitis, insulin resistance, blood sugar lowering medicines.

Эпидемиологические данные свидетельствуют о частом сочетании сахарного диабета 2-го типа (СД2) и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Факт поражения печени при СД2 не вызывает сомнений. Печень играет ключевую роль во всех обменных процессах и в то же время является мишенью при становлении и прогрессировании метаболических нарушений, в частности, инсулинорезистентности. Распространенность НАЖБП высока у лиц с инсулинорезистентностью (ожирение, СД2, метаболический синдром).

Известно, что риск развития СД2 увеличивается примерно в 5 раз у пациентов с НАЖБП, хотя это зависит от исследуемой популяции, длительности наблюдения и метода, используемого для диагностики НАЖБП [1]. В свою очередь, СД2 тоже увеличивает риск развития этого хронического заболевания печени. Согласно результатам масштабного 10-летнего исследования с участием 173 643 больных с СД2 и 650 620 пациентов без нарушений углеводного обмена выявлено двукратное увеличение риска НАЖБП в группе пациентов с СД2 по сравнению с группой пациентов без него [2].

Распространенность НАЖБП колеблется в широких пределах в зависимости от метода исследования и может достигать 50–78% у пациентов с СД2 [3–7]. Распространенность неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) у бессимптомных пациентов с СД2, с неизменными биохимическими показателями функции печени составляет примерно 20% [4, 5].

Важно подчеркнуть, что НАЖБП является потенциально обратимым состоянием, воздействуя на различные звенья патогенеза этого хронического заболевания печени, и в ряде случаев можно добиться регресса или стабилизации процесса. Улучшение течения НАЖБП уменьшает риск развития СД [8]. В свою очередь НАЖБП протекает более агрессивно у пациентов с СД2. В частности, НАСГ по данным биопсии выявляется чаще у пациентов с СД2, по срав-

нению с пациентами без диабета (56% против 21%) [9]. До сих пор существует малая информированность врачей о возможных исходах НАЖБП. Сочетание СД2 с НАСГ увеличивает вдвое риск развития цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы [2]. Наличие НАЖБП у больных СД2 повышает риск как микрососудистых (хронической болезни почек, ретинопатии), так и макрососудистых осложнений, причем риск сердечно-сосудистых событий увеличивается вдвое [10].

У большинства пациентов с СД2 НАЖБП протекает бессимптомно и часто выявляется случайно при рутинном обследовании. Наиболее распространенный симптом – астения, реже наблюдается чувство дискомфорта, ноющие боли в правом верхнем квадранте живота, не имеющие отчетливой связи с провоцирующими факторами. В клинике на первый план также выходят неспецифические симптомы, характерные для метаболического синдрома: висцеральное ожирение, дислипидемия и артериальная гипертензия [11]. Поэтому часто НАЖБП своевременно не выявляется у больных СД2, что способствует прогрессированию заболевания печени [12]. У части больных может иметь место снижение мышечной массы. При лабораторном обследовании может быть выявлено повышение уровня ферментов цитолиза – аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ), однако уровень этих ферментов не может достоверно отразить степень воспалительного процесса в печени, не коррелирует со степенью тяжести поражения печени. Прогрессирование НАЖБП до фиброза возможно и без повышения уровня печеночных ферментов [10, 12, 13].

Всегда следует помнить о необходимости исключения вторичного характера поражения печени. Частота развития НАЖБП вследствие прямого влияния фармакотерапии не превышает 5%, и препараты, способные привести к этому в режиме монотерапии, известны (амиодарон, глюкокортикоиды, верапамил, нифедипин, ацетилсалициловая

кислота, изониазид, рифампицин, нестероидные противовоспалительные средства и др.). У больных с лекарственным поражением печени избыточное отложение липидов определяется как в гепатоцитах, так и в клетках Купфера. Риск НАЖБП увеличивается при полифармакотерапии в случае одновременного приема препаратов, обладающих неблагоприятным лекарственным взаимодействием с точки зрения конкуренции за ферменты цитохрома Р-450 или транспортеры, обеспечивающие поступление веществ в гепатоцит или их перемещение в цитозоле. У больных НАЖБП должно быть исключено злоупотребление алкоголем, дополнительную информацию дают высокий уровень гамма-глутаминтрансферазы, ферритина и преобладание подъема АсАТ, что свидетельствует в пользу злоупотребления алкоголем.

Методы визуализации, такие как УЗИ, КТ, МРТ, могут дать представление о степени поражения печени. Жировой называют печень, в которой масса жира составляет более 5%. К неинвазивным методам относится транзитная эластометрия печени, которая проводится на аппарате «FibroScan». Она позволяет судить об изменении эластических свойств печени, степени стеатоза, фиброза. Степень фиброза оценивается по шкале Metavir (таблицы 1, 2).

К неинвазивным методам относятся фибротесты, которые являются биологическими методами, позволяющими определить степень фиброза, стеатоза и активность воспалительного процесса [14]. Однако ни один из них не позволяет достоверно отличить стадию стеатоза от стадии стеатогепатита. Различие между этими патологическими процессами имеет важное значение, поскольку пациенты с НАСГ имеют гораздо больше шансов на развитие цирроза, печеночной недостаточности, гепатоцеллюлярной карциномы [15].

«Золотым стандартом» диагностики НАЖБП остается гистологическое исследование биоптата, в настоящее время это единственный метод, позволяющий достоверно диагностировать НАСГ. Вместе с тем, инвазивный характер этой процедуры, осложнения лимитируют ее широкое применение. По рекомендациям American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), the American College of Gastroenterology (ACG), the American Gastroenterological Association (AGA) (2012 г.) биопсия печени должна рассматриваться в следующих случаях: у пациентов с НАЖБП, которые подвергаются повышенному риску НАСГ и фиброза; к факторам риска фиброза печени относятся пожилой возраст пациента, значительно повышенный ИМТ, СД2; если другие заболевания печени не могут быть исключены без биопсии печени [16].

Морфологические изменения печени у больных с нарушениями углеводного обмена характеризуются гистологическими признаками лобулярного гепатита без вовлечения в процесс портальных трактов и желчных протоков. Характерной морфологической особенностью печени при инсулинорезистентности являются внутриядерные отложения гликогена, проявляющиеся формированием вакуолеподобных ядер гепатоцитов. У больных с СД2 отмечается выраженный ядерный полиморфизм, также часто выявляются порто-портальные и порто-центральные септы с формированием ложных долек [17].

В настоящее время нет общепринятых алгоритмов лечения пациентов с СД2 и НАЖБП. К сожалению, ни один из

исследованных лекарственных препаратов не показал достаточной эффективности и/или безопасности в лечении НАЖБП, что объясняет отсутствие каких-либо лекарственных средств в международных рекомендациях.

Лечение необходимо начинать с рекомендаций по режиму питания и физической активности, что направлено на основной патогенетический фактор НАЖБП – инсулинорезистентность, важно ограничение алкоголя. Употребление высококалорийной пищи является одним из важных факторов риска развития НАЖБП. Основной принцип – умеренно гипокалорийное питание с дефицитом калорий 500–1000 ккал в сутки и ограничением жиров. По мере похудения улучшается как периферическая чувствительность к инсулину, так и печеночная. Снижение массы тела (потеря веса от 500 до 1000 г в неделю, или от 5 до 10% за 6–12 мес.) приводит к улучшению клинико-лабораторных показателей со снижением выраженности стеатоза и/или уровня сывороточных трансаминаз. В исследованиях показан гистологически подтвержденный эффект в виде уменьшения воспаления и фиброза, при похудении, не более чем на 10% от исходной массы тела [18]. Более интенсивная потеря массы тела может привести к ухудшению течения заболевания вследствие ускоренной мобилизации жира из депо и отложения его в печени [1,10].

Рекомендуется физическая активность в виде умеренных аэробных нагрузок. Расширение двигательной активности снижает инсулинорезистентность. Пациентам, которым не удалось достичь снижения веса с помощью диеты, могут быть рекомендованы альтернативные бариатрические методы, которые главным образом используются у лиц с морбидным ожирением. Согласно мета-анализу исследований, после бариатрических вмешательств отмечалось уменьшение выраженности стеатоза печени у 91% пациентов, фиброза – у 65,5% [19].

Согласно последним рекомендациям, фармакотерапия НАЖБП назначается пациентам с НАСГ, особенно лицам с выраженным фиброзом печени ($\geq F2$), пациентам с НАЖБП

ТАБЛИЦА 1.
Шкала Metavir

METAVIR	Median(*)	IQR(**)
0-1	6,2	5,1-6,8
2	7,6	7,2-8,3
3	10,0	9,2-10,1
4	15,6	12,8-18,8

Примечание: * – среднее арифметическое значение.
** – интерквартильный размах, свидетельствующий о погрешностях измерения.

ТАБЛИЦА 2.
Стадии фиброза печени по шкале METAVIR

Баллы	METAVIR
0	Фиброз отсутствует
1	Звездчатое расширение портальных трактов без образования септ
2	Расширение портальных трактов с единичными портопортальными септами
3	Многочисленные портоцентральные септы без цирроза
4	Цирроз

в любой стадии и СД [16]. Для лечения НАЖБП успешно применяются препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), которые способствуют не только снижению уровня сывороточных трансаминаз, но и улучшению липидного профиля. Исследования с применением УДХК показали уменьшение стеатоза и стеатогепатита, а также уменьшение прогрессирования фиброза печени [20, 21]. Учитывая патогенез НАЖБП, логично использование антиоксидантов. Витамин Е в дозе 800 мг/сутки улучшает гистологическую картину у пациентов с НАСГ без СД и, таким образом, может быть включен в терапию только данной группы пациентов. В дозе более 800 мг в сутки витамин Е может оказывать канцерогенный эффект, риск развития геморрагического инсульта и общей летальности в популяции [21].

У 80% больных НАЖБП выявляется дислипидемия, следовательно, целесообразно применение статинов. Статины могут быть использованы для лечения дислипидемии, если уровень трансаминаз не превышает трех норм [16]. При повышении АсАТ и АлАТ более трех норм возможна комбинация препаратов, в частности, комбинация статинов с препаратами УДХК. При повышении уровня трансаминаз на фоне приема статинов гепатотоксический эффект может быть нивелирован за счет дополнительного назначения препаратов УДХК. Для лечения НАЖБП перспективно применение агонистов фарнезоидного X-рецептора – обетихолево́й кислоты. По данным исследования, обетихолево́я кислота приводила к значительному регрессу воспалительных явлений в печени по данным биопсии у больных с НАСГ [22]. Однако на фоне данной терапии отмечалось значительное увеличение уровня триглицеридов. В настоящее время препарат и его аналоги проходят дальнейшие исследования.

Особенности сахароснижающей терапии у больных СД 2-го типа с НАЖБП

Оптимальный контроль гликемии должен быть главной целью в лечении СД2, вне зависимости от наличия или отсутствия НАЖБП. Наличие НАЖБП накладывает определенные ограничения на выбор сахароснижающей терапии. Наряду с контролем гликемии, она должна также характеризоваться отсутствием негативного влияния на печень, на массу тела, учитывая существенное повышение сердечно-сосудистого риска при сочетании СД 2 типа и НАЖБП, также важна кардиоваскулярная безопасность [23]. Ожирение – один из ключевых факторов, способствующих стеатозу печени и его прогрессированию в стеатогепатит с последующим развитием фиброза. Вместе с тем постепенное снижение массы тела может способствовать предупреждению и уменьшению проявлений НАЖБП у пациентов с СД2. В этом контексте существенным недостатком некоторых сахароснижающих средств является прибавка массы тела, которая представляет клинически значимую проблему у пациентов с СД2, особенно при наличии НАЖБП. Важным компонентом терапии у больных СД2 и НАЖБП является воздействие на инсулинорезистентность. Как периферическая, так и печеночная чувствительность к инсулину по мере похудения улучшается.

Бигуаниды (метформин)

До сих пор предметом дискуссий, посвященных терапии НАЖБП, является вопрос о целесообразности применения метформина [16, 23]. Ключевым аргументом в пользу применения метформина является устранение печеноч-

ной инсулинорезистентности как потенциальной точки приложения при НАЖБП. Улучшение чувствительности к инсулину способствует снижению выраженности гиперинсулинемии и сохранению функциональной активности β-клеток поджелудочной железы. Кроме того, снижая концентрацию, окисление свободных жирных кислот (СЖК) (на 10–17% и 10–30% соответственно) и активизируя их реэстерификацию, метформин приводит к устранению эффектов липотоксичности на всех уровнях, включая печень.

Проведено большое количество исследований, оценивающих эффективность метформина у больных с НАЖБП. Существуют данные о достоверном снижении и нормализации уровней трансаминаз (в большей степени АлАТ), а также улучшение гистологической картины на фоне терапии метформинном. В частности, гистологическое исследование биоптатов до и после применения метформина указывало на уменьшение выраженности стеатоза печени, снижение выраженности воспалительного процесса. Однако это были, как правило, клинические исследования с небольшим количеством участников [24, 25]. Положительное влияние метформина на активность воспалительных изменений печени не подтвердили последние рандомизированные контролируемые исследования и мета-анализы, не менялась и выраженность фиброза [26]. Хотя снижение биохимических показателей является косвенным признаком изменения функционального состояния печени.

В настоящее время метформин исключен из рекомендаций по лечению НАЖБП, поскольку отдаленные результаты его применения оказались неудовлетворительными в отношении гистопатологической картины печени [16, 26]. Хотя применение этого препарата в рамках лечения НАЖБП сегодня не рассматривается, в лечении СД2 метформин остается препаратом первой линии. Несмотря на противоречивые результаты клинических исследований у пациентов с НАЖБП, метформин, обладая слабым анорексигенным эффектом, также снижая всасывание глюкозы из кишечника, способствует небольшому снижению массы тела, улучшению метаболических показателей и может быть рекомендован для лечения больных с СД 2 и НАЖБП. Внимания требует и антионкогенный эффект метформина. По данным мета-анализа, применение метформина у пациентов с СД2 ассоциировано со статистически значимой регрессией риска развития гепатоцеллюлярной карциномы (ОШ 0,38; 95% ДИ 24–0,59, $p < 0,0010$) [27]. Следует иметь в виду, что при признаках активности патологии печени любой этиологии и повышения более чем в 3 раза уровня трансаминаз следует воздержаться от применения метформина.

Тиазолидиндионы (ТЗД) улучшают чувствительность тканей к инсулину другим механизмом – путем воздействия на рецепторы ядер клеток (PPARγ-рецепторы), в результате в клетках-мишенях повышается экспрессия генов, ответственных за метаболизм глюкозы и липидов. Вместе с тем ТЗД способствуют увеличению массы тела в процессе лечения. В нескольких рандомизированных исследованиях было показано положительное влияние ТЗД на течение НАСГ, в частности, под влиянием пиоглитазона существенно улучшалась гистопатологическая картина печени [28, 29]. Несмотря на обнадеживающие данные, ТЗД имеют ограниченное применение в силу ряда причин: высокий риск развития сердечной недостаточности, периферические отеки и

риск переломов. Противопоказанием для применения этой группы препаратов является патология печени (повышение печеночных трансаминаз более чем в 2 раза).

Препараты сульфонилмочевины

ПСМ остаются одними из эффективных средств лечения СД2, но, способствуя повышению массы тела, вряд ли они будут привлекательны для лечения СД2 в сочетании с НАЖБП [23]. Наличие печеночной недостаточности является абсолютным противопоказанием к их использованию. Существуют некоторые ретроспективные данные, предполагающие, что распространенность фиброза у больных СД2 с НАЖБП выше у пациентов, получающих препараты ПСМ. В частности, в исследовании с участием 459 пациентов с гистологически подтвержденной НАЖБП выявлено, что у пациентов, получающих лечение ПСМ и инсулином, отмечался более выраженный фиброз печени [30]. Также по данным мета-анализа пациенты, получающие терапию ПСМ и инсулином, имели больший риск смертности от гепатоцеллюлярной карциномы [31].

Одной из перспективных групп сахароснижающих препаратов являются **инкретин-направленные средства**: ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (агонисты рГПП-1).

Ингибиторы ДПП-4 обладают глюкозозависимым механизмом действия и продлевают активность эндогенных ГПП-1 и глюкозозависимого интестинального полипептида при низком риске гипогликемий и нейтральном влиянии на массу тела. На животных моделях с ожирением показан положительный гистологический эффект в виде уменьшения воспаления и выраженности стеатоза печени [32].

Несколько клинических исследований, посвященных эффективности ситаглиптина у пациентов с СД2 и НАСГ, показали регресс синдрома цитолиза и улучшение гистопатологической картины печени, но эти положительные изменения произошли одновременно, вместе со снижением уровня HbA1c и массы тела [33, 34]. В рандомизированном слепом плацебо-контролируемом исследовании

М. Mасаuley и соавт. было отмечено снижение содержания жира в печени при лечении вилдаглиптином в течение 6 месяцев (по данным МРТ). Снижение триглицеридов в печени коррелировало со снижением концентрации АлАТ ($r=0,83$; $p<0,0001$) [35].

Однако еще нет надежных данных, подкрепленных гистологическими исходами, которые могли бы продемонстрировать эффективность ингибиторов ДПП-4 в лечении НАЖБП у больных с СД2. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить, действительно ли ингибиторы ДПП-4 оказывают благоприятное влияние на течение НАЖБП. С осторожностью рекомендован прием ингибиторов ДПП-4 у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (кроме саксаглиптина, линаглиптина).

С учетом положительного влияния на массу и состав тела (процент жировой ткани) агонисты рГПП-1 могут быть препаратами выбора для лечения СД2 в сочетании с НАЖБП [32]. Уменьшение массы тела на фоне применения агонистов рГПП-1 происходит за счет более быстрого наступления насыщения и уменьшения количества потребляемой пищи. Заслуживают внимания и другие внеглицемические эффекты этого класса препаратов. Агонисты рГПП-1 обладают прямым действием на метаболизм липидов в гепатоцитах, в частности, на СЖК. В исследованиях *in vitro* и на животных моделях применение эксенатида сопровождалось уменьшением содержания триглицеридов в печени и восстановлением экспрессии ряда генов, принимающих участие в окислении СЖК [36]. Однако все эти факты нуждаются в дальнейшем подтверждении клиническими наблюдениями.

Данные относительно внеглицемических эффектов агонистов рГПП-1 у человека пока еще скудные. В клиническом исследовании D.C. Klopfert и соавт. был показан благоприятный эффект применения эксенатида в течение трех и более лет у больных СД2 в отношении функционального состояния печени (рис.). В частности, у пациентов с исходно повышенной активностью АлАТ назначение эксенатида привело к снижению в среднем на $10,4 \pm 1,5$ ЕД/л концентрации этого показателя ($p<0,0001$), что обеспечило его нормализацию у 41% пациентов. Важно отметить, что изменения АлАТ не зависели от достижения целевого уровня HbA1c. Наиболее выраженное уменьшение активности АлАТ было отмечено у больных СД2 с наибольшим снижением массы тела на фоне терапии эксенатидом [37].

Применение лираглутида было эффективно у пациентов с НАСГ. В исследовании M.J. Armstrong и соавт. по данным биопсии 52% пациентов с СД2 имели стадию фиброза F3/F4. У 39% пациентов, получающих лираглутид, отмечалось уменьшение проявлений НАСГ, о чем свидетельствовало улучшение гистологической картины печени. Прогрессирование фиброза выявлено у 36% получающих плацебо по сравнению с 9% пациентов, получающих лираглутид [38]. К концу периода наблюдения HbA1c снизился на 0,5% и 0,03%, ИМТ на $1,8$ кг/м² и $0,3$ кг/м² в группе лираглутида и плацебо, соответственно. Применение лираглутида привело к значительному уменьшению уровня АлАТ (на 27 ммоль/л), в группе плацебо концентрация АсАТ снизилась на 10 ммоль/л. Полученные результаты были связаны с улучшением гликемического контроля и снижением массы тела в группе лираглутида.

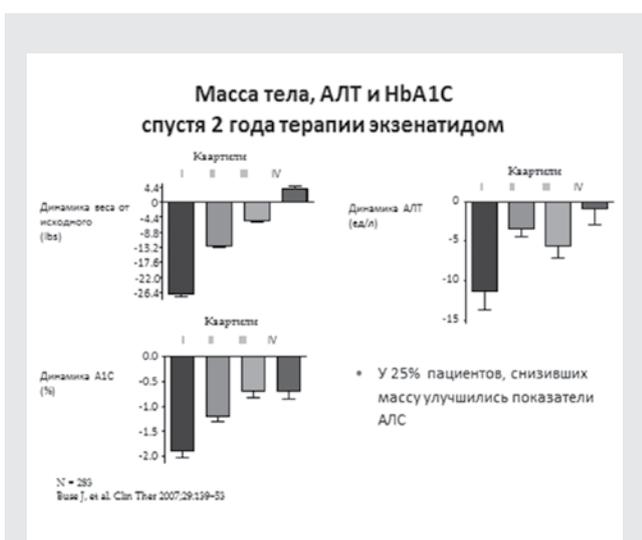


РИС.

Динамика массы тела, АсАТ, HbA1c у больных СД 2-го типа при применении эксенатида.

Ингибиторы SGLT2. В настоящее время создан ряд молекул, селективно тормозящих натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа (НГЛТ-2). Угнетение функции НГЛТ-2 посредством инсулинонезависимого механизма приводит к снижению реабсорбции глюкозы в почечных проксимальных канальцах, как следствие, влечет за собой глюкозурию с последующим снижением концентрации глюкозы в плазме крови без рисков гипогликемии [32]. Глюкозурия, наблюдающаяся во время применения ингибиторов НГЛТ-2, сопровождается дополнительными преимуществами в виде снижения массы тела и небольшим увеличением диуреза, который может способствовать умеренному снижению артериального давления.

В экспериментальных исследованиях выявлено, что ингибиторы НГЛТ-2 обладают антифиброзным действием при стеатозе печени. На животных моделях с НАЖБП было показано снижение уровня маркеров системного воспаления (подавление активности маркеров эндоплазматического ретикулярного стресса (GRP78, CHOP), концентрации ФНО- α , активности макрофагов и Т-клеток в белой жировой ткани и печени, как следствие, снижение массы тела, уменьшение стеатоза печени и инсулинорезистентности) [39].

С учетом таких благоприятных эффектов ингибиторы НГЛТ-2 могут быть кандидатами на роль препаратов, применяемых для лечения больных с СД 2 и НАЖБП. Вместе с тем для более глубокой оценки эффекта инновационных сахароснижающих препаратов в отношении НАЖБП требуются многолетние исследования.

Обнаружение печеночной недостаточности у больного СД2 требует пересмотра сахароснижающей терапии; противопоказаны бигуаниды, ТЗД, ПСМ, агонисты рГПП-1.

Подводя итоги, следует отметить, что НАЖБП часто выявляется у пациентов с СД2 и протекает более агрессивно по сравнению с пациентами без диабета. На настоящий момент недостаточно данных об оптимальном лечении пациентов с СД2 и НАЖБП. Появление новых классов сахароснижающих средств, действие которых основано на эффектах инкретинов, ингибиторов НГЛТ-2, открывает новые перспективы терапии СД2 в сочетании с НАЖБП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sung K.C., Kim S.H. Interrelationship between fatty liver and insulin resistance in the development of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011. № 96 (4). P. 1093-1097.
2. Leite N.C., Salles G.F., Araujo A. et al. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int.* 2009. № 29. P. 113-119.
3. Lazo M., Clark J. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis.* 2008. № 28 (4). P. 339-350.
4. Browning J.D., Szczepaniak L.S., Dobbins R. et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: Impact of ethnicity. *Hepatology.* 2004. № 40. P. 1387-1395.
5. Lazo M., Hernaez R., Eberhardt M.S. et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. 1988-1994. *Am J Epidemiol.* 2013. № 178. P. 38-45.
6. Mc Cullough A.J. The epidemiology and risk factors of NASH. *Hepatology.* 2013. № 58 (5). P. 1644-1654.
7. Bae J.C., Cho Y.K., Lee W.Y. et al. Impact of nonalcoholic fatty liver disease on insulin resistance in relation to HbA1c levels in nondiabetic subjects. *Am J Gastroenterol.* 2010. № 105. P. 2389-2395.
8. Yamazaki H., Tsuboya T., Tsuji K. et al. Independent association between improvement of nonalcoholic fatty liver disease and reduced incidence of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2015. <http://dx.doi.org/10.2337/dc15-0140>.

9. McPherson S., Hardy T., Henderson E. et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis & clinical management. *J Hepatol.* 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.11.034>.
10. Targher G., Bertolini L., Rodella S. et al. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and proliferative/laser-treated retinopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2008. № 51. P. 444-450. <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-007-0897-4>.
11. Choudhury J., Sanyal A.J. Clinical aspects of fatty liver disease. *Semin Liver Dis.* 2004. № 24. P. 349-362.
12. Ryysy L., Häkkinen A.M., Goto T. et al. Hepatic fat content and insulin action on free fatty acids and glucose metabolism rather than insulin absorption are associated with insulin requirements during insulin therapy in type 2 diabetic patients. *Diabetes.* 2000. № 49. P. 749-758.
13. Fracanzani A.L., Valenti L., Bugianesi E. et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology.* 2008. № 48. P. 792-798.
14. Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med.* 2011. № 43. P. 617-649.
15. Wong V.W., Wong G.L., Choi P.C. et al. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut.* 2010. № 59. P. 969-974.
16. AGA. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology.* 2012. № 142. P. 1592-1609.
17. Звенигородская Л.А., Хомерики С.Г., Егорова Е.Г. Морфологические изменения печени при инсулинорезистентности. *PMЖ.* 2008. № 4. С. 161-164.
18. Torres D.M., Harrison S.A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease / Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management / ed. by M. Feldman, L.S. Friedman, L.J. Brandt. 2015.
19. Courcoulas A.P., Belle S.H., Neiberg R.H. et al. Three-year outcomes of bariatric surgery vs lifestyle intervention for type 2 diabetes mellitus treatment: a randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2015. <http://dx.doi.org/10.1001/jamasurg.2015.1534>.
20. Xiang Z., Chen Y.P., Ma K.F. et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2013. № 13. P. 140 p.
21. Schurks M., Glynn R.J., Rist P.M. Effects of vitamin E et al. on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2010. № 341. P. 5702 p.
22. Neuschwander-Tetri B.A., Loomba R., Sanyal A.J. et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015. № 385 (9972). P. 956-965.
23. Tolman K.G., Fonseca V., Dalpiaz A., Tan M.H. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. *Diabetes Care.* 2007. № 30. P. 734-743.
24. Loomba R., Lutchman G., Kleiner D.E. et al. Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* 2009. № 29 (2). P. 172-182.
25. Krakoff J., Clark J.M., Crandall J.P. et al. Effects of metformin and weight loss on serum alanine aminotransferase activity in the diabetes prevention program. *Obesity.* 2010. № 18 (9). P. 1762-1767.
26. Li Y., Liu L., Wang B. et al. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep.* 2013. № 1(1). P. 57-64.
27. Zhang Z.J., Zheng Z.J., Shi R. et al. Metformin for liver cancer prevention in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012. № 97 (7). P. 2347-2353.
28. Belfort R., Harrison S.A., Brown K. et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2006. № 355. P. 2297-307.
29. Aithal G.P., Thomas J.A., Kaye P.V. et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2008. № 135. P. 1176-1184.
30. Goh G., Pagadala M. Diabetes mellitus, insulin, sulfonyleurea and advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes Metab.* 2014. № 5. P. 1-5.
31. Bowker S.L., Majumdar S.R., Veugelers P., Johnson J.A. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonyleureas or insulin. *Diabetes Care.* 2006. № 29. P. 254-258.

32. Hazlehurst J.M., Woods C., Marjot T. Non-alcoholic fatty liver disease et al. and diabetes. *Metabolism*. 2016. № 65 (8). P. 1096-1108.
33. Arase Y., Kawamura Y., Seko Y. et al. Efficacy and safety in sitagliptin therapy for diabetes complicated by non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res*. 2013. № 43. P. 1163-1168. <http://dx.doi.org/10.1111/hepr.12077>.
34. Iwasaki T., Yoneda M., Inamori M. et al. Sitagliptin as a novel treatment agent for non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus. *Hepatogastroenterology*. 2011. № 58. P. 2103-2105. <http://dx.doi.org/10.5754/hge11263>.
35. Macauley M., Hollingsworth K.G., Smith F.E. et al. Effect of vildagliptin on hepatic steatosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015. № 100. P. 1578-1585.
36. Svegliati-Baroni G., Saccomanno S., Rychlicki C. et al. Glucagon-like peptide-1 receptor activation stimulates hepatic lipid oxidation and restores

hepatic signalling alteration induced by a high-fat diet in nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int*. 2011. № 31. P. 1285-1297.

37. Klonoff D.C., Buse J.B., Nielsen L.L. et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin*. 2008. № 24. P. 275-286.

38. Armstrong M., Gaunt P., Aithal G., Parker R. Liraglutide is effective in the histological clearance of non-alcoholic steatohepatitis in a multicentre, doubleblinded, randomised, placebocontrolled phase. *Abstr G01, EASL*. 2015.

39. Hayashizaki-Someya Y., Kurosaki E., Takasu T. et al. Ipragliflozin, an SGLT2 inhibitor, exhibits a prophylactic effect on hepatic steatosis and fibrosis induced by choline-deficient L-amino acid-defined diet in rats. *Eur J Pharmacol*. 2015. № 754. P. 19-24.



УДК: 616-053.5/8:616.379-008.64

Код специальности ВАК: 14.01.02

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ТИПОВ И ВАРИАНТОВ САХАРНОГО ДИАБЕТА ВЗРОСЛЫХ БЕЗ ОЖИРЕНИЯ

Г.С. Туриев,

ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия», г. Владикавказ

Туриев Георгий Сергеевич – e-mail: diacentre@rambler.ru

Дата поступления
11.10.2017

Цель исследования. Разработать алгоритм идентификации вариантов СДВ с необходимостью в лечении инсулином по жизненным показаниям (тип 1) и с целью контроля (инсулинопотребный вариант (ИПВ), типа 2) у субъектов без ожирения. Объект. 96 больных (60 женщин и 36 мужчин) в возрасте к моменту установления диагноза 45,96±0,81 года, средняя продолжительность заболевания составила 9,22±0,69 года. 79 (51 женщина и 28 мужчин) из них в силу различных причин и в разные сроки от установления диагноза получали инсулинотерапию. Пять клинических признаков, ассоциируемых с дефицитом инсулина (1-й – острое или подострое начало с потерей массы тела (МТ) на ≥10% от исходной; 2-й – первичная резистентность на пероральные сахароснижающие средства (ПСС); 3-й – ранняя (до 4 лет) резистентность на ПСС с кетозом или снижением МТ на ≥10% от исходной; 4-й – поздняя (после 4 лет от момента постановки диагноза) резистентность на ПСС со снижением МТ на ≥10%; 5-й – эпизоды кетоза (в дебюте и в дальнейшем течении заболевания) сопоставлены с результатами определения базального и стимулированного С-пептида (СП). Результаты. У 55 (38%) из 79 больных, получавших инсулинотерапию, диагностирован тип 1, у 25 (31,6%) – ИПВ типа 2 СПН (нормальные параметры СП), у 24 (30,4%) – сложно идентифицируемый на момент обследования вариант, определенный как ИПВ типа 2TRANS. У больных без ожирения, в отличие от больных с ожирением, сложно идентифицируемый вариант СДВ встречался в 2 раза чаще. Заключение. Почти у каждого третьего (30,4%) из общей группы больных ИПВ типа 2 заболевание определено как ИПВ типа 2TRANS с высокой вероятностью формирования инсулинозависимости в будущем.

Ключевые слова: сахарный диабет взрослых (СДВ) без ожирения, тип 1, инсулинопотребный вариант (ИПВ) типа 2, ИПВ типа 2СПН, ИПВ типа 2TRANS, пероральные сахароснижающие средства (ПСС), С-пептид (СП).

Research Objective. Algorithm's development of identification variants of AODM (adult onset diabetes mellitus) with the necessity of insulin therapy in accordance with life indices (type 1) and for the purpose of control (insulin requirement variant (IRV) of type 2) in the non obese subjects. Subject. 96 patients (60 women and 36 men) at the age of 35 and more by the time of establishing diagnosis (45,96±0,81), average disease duration 9,22±0,69 years, 79 (51 women and 28 men) of them needed insulin therapy due to different reasons and within different terms from establishment diagnosis. Five clinical sings associated with insulin deficit (1 – acute or subacute beginning with body weight loss by ≥10% in comparison with initial weight, 2 – primary resistance to peroral hypoglycemic agents (PHA); 3 – early (up to 4 years) resistance to PHA with ketosis or body weight loss in comparison with the initial one by ≥10% in comparison with the initial weight; 4 – late (after 4 years from the moment of the diagnosis establishment) resistance to PHA with the body weight loss by ≥10%; 5 – ketosis episodes (at the initial stage and during further progress of the disease) comparison with the results of C-peptide establishment. Results. Clinical traits were compared to the data of establishing C-peptide, and that allows to identify diabetes mellitus of type 1 (38%), IRV of type 2CPN (31,6%) and discover a subgroup with a possible transformation to insulin dependence (IRV of type 2TRANS) in 30,4%. Conclusion. Combination of 3 clinical traits with the reduction of both C-peptide parameters allows to clearly identify AODM of type 1. The patients not included in this category shall be conventionally described as type 1 or IRV of type 2: IRVCPN and IRVTRANS. In non obese AODM patients, compared obese patients differently diagnosing variant occurrences of two times more often that suggesting the prevalence this variant DM similar to type 1 DM identify us type IRV type 2TRANS, with a possible transformation into insulin dependence in the future.

Key words: adult onset diabetes mellitus (AODM), type 1, insulin requirement variant (IRV) of type 2, non obesity, AODM variants identification, peroral hypoglycemic agents (PHA), C-peptide.

Введение

Имеются существенные различия в распространенности сахарного диабета (СД) типа 2 с ожирением и без ожирения в различных регионах мира [1]. В Европе, Америке и Австралии среди пациентов с СД типа 2 преобладают субъекты с избытком массы тела и ожирением, и поэтому подавляющее большинство исследований посвящено этой категории пациентов, ассоциируемых с эндогенным гиперинсулинизмом и инсулинорезистентностью [2, 3]. Вместе с тем в Азиатско-Тихоокеанском регионе около половины пациентов по общепринятым для кавказоидов стандартам не являются полными, а некоторые являются просто худыми, что предопределило введение понятия СД типа 2 худых [4, 5, 6]. Исследования показали, что они отличались как от пациентов с типом 1, так и от фенотипического СД типа 2 [7]. Большая доля пациентов без ожирения была выявлена среди исследуемых с СД типа 2 и возникшей вторичной резистентностью на пероральные сахароснижающие средства (ПСС) [8], у которых, прежде всего, следует подозревать латентно протекающий или медленно прогрессирующий тип 1 со снижением секреции инсулина (SPIDDM) [9]. Сахарный диабет взрослых (СДВ), или общепринятый термин Adult Onset Diabetes [10], представлен фенотипическим СД типа 2 с ожирением и существенно реже (до 10–15%) без ожирения. Эта гетерогенная совокупность заболеваний включает и вариант подобный типу 1, и так называемый инсулинопотребный или нуждающийся в инсулине (Insulin requirement) вариант с инсулинотерапией с целью контроля [8, 11, 12].

Так, около ¼ больных с вторичной резистентностью на ПСС никогда не были полными, при этом постпрандиальные уровни С-пептида (СП) у них были ниже по сравнению с другими пациентами. Это предопределяет поиск среди них пациентов с медленно прогрессирующим типом 1 [10, 13]. Наряду с определением секреторной функции β-клеток важное значение в идентификации степени потребности (requirement) или зависимости (dependence) в инсулинотерапии имеют клинические признаки, ассоциируемые с дефицитом инсулина. Среди последних обсуждались острые симптомы, длительность периода от постановки диагноза до назначения инсулинотерапии, BMI < 25 [14, 15, 16]. Главным же критерием дефицита инсулина и, следовательно, инсулинозависимости считается инсулинотерапия по жизненным показаниям [2, 11, 12].

Цель исследования: разработать алгоритм идентификации вариантов СДВ с необходимостью в лечении инсулином по жизненным показаниям (тип 1) и с целью контроля (инсулинопотребный вариант (ИПВ) типа 2) у субъектов без ожирения.

Материал и методы

Под наблюдением находились 96 (60 женщин и 36 мужчин) больных с СДВ с возрастом к установлению диагноза $45,96 \pm 0,81$ года, к моменту обследования $54,63 \pm 1,13$ года, средняя продолжительность заболевания составила $9,22 \pm 0,69$ года. BMI варьировал от 18 до 26,0 кг/м², составив в среднем $23,22 \pm 0,19$ кг/м². У 79 (51 женщина и 28 мужчин) – в силу различных причин и в разные сроки от установления диагноза возникла необходимость в лечении инсулином; возраст к установлению диагноза составил $45,15 \pm 0,88$ года; к моменту обследования – $53,73 \pm 1,29$

года, средняя продолжительность заболевания – $9,25 \pm 0,77$ года. У 17 обследованных (9 женщин и 8 мужчин) на протяжении заболевания не возникло необходимости в лечении инсулином (классический фенотипический диабет типа 2); возраст к установлению диагноза составил $49,75 \pm 1,92$ года, к моменту обследования – $58,81 \pm 1,95$ года; средняя продолжительность заболевания – $9,05 \pm 1,62$ года. В соответствии с принятыми критериями, к категории без ожирения мы относили больных, имеющих BMI < 27 [17]. Для идентификации типа 1 или ИПВ типа 2 использован двухэтапный подход [11]: сопоставление пяти клинических признаков (на 1-м этапе) с параметрами СП (на 2-м этапе). Клиническими признаками, ассоциированными с дефицитом инсулина, считали: острое с кетозом или подострое начало с потерей массы тела (MT) на $\geq 10\%$ от исходной (1); первичную резистентность (ПР) на ПСС – до 1-го месяца от момента установления диагноза (2); вторичную раннюю (до четырех лет от момента установления диагноза) резистентность на ПСС с кетозом или снижением MT от исходной на $\geq 10\%$ от исходной (BPP) (3); вторичную позднюю (после четырех лет) резистентность на ПСС со снижением MT на $\geq 10\%$ (BPP) (4); эпизоды кетоза в дебюте и/или в дальнейшем течении заболевания (5). Наличие одного признака соответствовало 1 баллу. На 1-м этапе дифференцирующим признаком, разделяющим тип 1 и ИПВ типа 2, считали наличие не менее трех из пяти клинических баллов. Кардинальным признаком, идентифицирующим тип 1 от ИПВ типа 2, считали необходимость в инсулинотерапии по жизненным показаниям, то есть в безальтернативной моноинсулинотерапии (БМИТ) и снижение обоих параметров СП (базального (0') < 0,24 пмоль/л и стимулированного (60') < 0,6 пмоль/л). ИПВ типа 2 однозначно определялся при достаточности режима инсулинотерапии с целью контроля (ИТК) и при наличии не более двух клинических признаков при нормальных обоих параметрах СП (0' > 0,24 пмоль/л; на 60' > 0,6 пмоль/л) [ИПВ типа 2_{СПН}]. Пациентов ИПВ типа 2, которые не соответствовали этим критериям, относили к ИПВ типа 2 условно с вероятным развитием типа 1 в будущем, которых мы ранее определили как ИПВ типа 2_{TRANS} [18].

Статистическая обработка данных проведена с использованием статистического программного пакета Microsoft Office Excel 2010 с помощью методов параметрической (t-критерий Стьюдента) статистики, считая значения достоверно статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Расчет корреляции клинических признаков (типа 1 по сравнению с ИПВ типа 2) проводили с использованием четырехпольных таблиц и расчета коэффициента сопряженности (C). Слабо выраженной считали связь при $C < 0,3$; умеренной – от 0,3 до 0,5, заметной – от 0,5 до 0,7, высокой – от 0,7 до 0,9, весьма высокой – от 0,9 до 0,99.

Результаты исследования

Женщины. Алгоритм идентификации типа 1 и ИПВ типа 2 СДВ у женщин без ожирения представлен на рис. 1. Анализ клинического течения заболевания показал, что всего 20 женщин нуждались в лечении инсулином и имели по три и более клинических балла. На 2-м этапе оказалось, что у 15 из них выявлено выраженное снижение секреции инсулина: 0' < 0,23 (от 0,01 до 0,22); 60' < 0,6 (от 0,01 до 0,47) пмоль/л, что позволило однозначно диагностировать у них тип 1. Еще трех женщин при снижении только стимулированного

параметра СП, но с наличием ≥ 3 клинических баллов мы также условно отнесли к типу 1. К типу 1 мы также условно отнесли двух женщин со снижением как базального, так и стимулированного СП с наличием только двух клинических баллов. Принимая во внимание то, что каждая из этих пяти женщин на момент обследования имела кардинальный клинический признак дефицита инсулина, а именно БМИТ, все они окончательно были отнесены к типу 1. Таким образом, тип 1 диагностирован у 20 женщин, получавших инсулинотерапию.

Остальные (31 женщина) не нуждались в БМИТ и не имели выраженных клинических проявлений (≤ 2 балла) дефицита инсулина. При определении СП у 15 из них были нормальные уровни как базального, так и стимулированного СП, что позволило однозначно определить у них ИПВ типа $2_{\text{СПН}}$.

Проблема идентификации варианта СДВ возникла в ситуации, когда при снижении только одного из двух параметров СП клинические признаки или отсутствовали, или их было не более двух, или, напротив, при наличии трех клинических признаков были нормальные показатели СП. Как видно из рис. 1, эти 14 женщин со сниженным только одним параметром СП, но с малым количеством клинических баллов, и 2 – с нормальными обоими параметрами СП, но с наличием трех клинических баллов, были расценены как ИПВ типа 2 условно (у) и включены в подгруппу ИПВ типа 2_{TRANS} . В результате, группа с ИПВ типа 2 включала 15 человек – с ИПВ типа $2_{\text{СПН}}$ и 16 – с ИПВ типа 2_{TRANS} .

Для подтверждения значимости двухэтапного подхода в идентификации типов и вариантов СДВ суммы клинических баллов и дозы инсулина сопоставлены с параметрами СП при типе 1, классическом СД типа 2 и ИПВ типа 2, в рамках которого выделены подгруппы ИПВ типа $2_{\text{СПН}}$ ($n = 15$) и ИПВ типа 2_{TRANS} ($n = 16$), представленные в таблице 1.

Женщины с типом 1 (таблица 1) по всем показателям с высокой степенью достоверности отличались от женщин с ИПВ типа $2_{\text{СПН}}$: по СП ($p_{1-2} < 0,001$ для всех). Низким параметрам соответствовали более высокий клинический балл и доза инсулина ($p_{1-2} < 0,001$ и $p_{1-2} = 0,012$, соответственно). Подгруппа ИПВ типа 2_{TRANS} по параметрам СП занимала промежуточное положение между типом 1 и ИПВ типа $2_{\text{СПН}}$: в этой подгруппе различия по всем параметрам были достоверно выше по сравнению с типом 1 ($p_{3-1} < 0,001$ для всех), в то время как по сравнению с подгруппой ИПВ типа $2_{\text{СПН}}$ параметры СП оказались достоверно ниже: на $0'$ $p_{3-2} = 0,017$; на $60'$ $p_{3-2} < 0,001$; $120'$ $p_{3-2} = 0,0017$; $\Sigma_{60'+120'}$ $p_{3-2} < 0,001$. Вместе с тем между подгруппами ИПВ типа 2_{TRANS} и ИПВ типа $2_{\text{СПН}}$ не установлено различий по клиническому баллу ($p_{3-2} = 0,089$) и дозе инсулина ($p_{3-2} > 0,05$). Если в группе с классическим СД типа 2 средние параметры СП были практически идентичны таковым в подгруппе ИПВ типа $2_{\text{СПН}}$, то, напротив, по сравнению с подгруппой ИПВ типа 2_{TRANS} они (за исключением базального уровня: $0,85 \pm 0,23$ и $0,46 \pm 0,06$, $p_{4-3} = 0,147$), оказались статистически достоверно выше: на $60'$ ($p_{4-3} = 0,052$), $120'$ ($p_{4-3} = 0,007$) и $\Sigma_{60'+120'}$ ($p_{4-3} = 0,018$).

Расчет корреляции (сопряженности) каждого из пяти признаков у больных с классическим СД типа 1 (не менее трех клинических признаков + снижение обоих параметров СП) и ИПВ типа $2_{\text{СПН}}$ (≤ 2 клинических признака + нормальные оба показателя СП) показал, что у женщин в целом наиболее сопряженными с дефицитом инсулина были наличие эпизодов кетоза ($C = 0,63$), ПР на ПСС ($C = 0,43$), Острое (подострое) начало ($C = 0,26$), ВРР с острой или подострой декомпенсацией метаболизма ($C = 0,26$) обнаружили слабую степень тесноты связи.

Мужчины. Алгоритм идентификации типа 1 и ИПВ типа 2 СДВ у мужчин без ожирения представлен на рис. 2.

ТАБЛИЦА 1.

Сопоставление клинических признаков с параметрами С-пептида (пмоль/л) и дозой инсулина (кг/МТ) у женщин

Тип СДВ	Признаки 1–5 (баллы, $M \pm m$)	С-пептид (пмоль/л)				Доза инсулина (на кг/МТ)
		$0'$	$60'$	$120'$	$\Sigma_{60'+120'}$	
Тип 1 ($n=20$)	$3,25 \pm 0,14$	$0,17 \pm 0,03$	$0,21 \pm 0,03$	$0,24 \pm 0,04$	$0,45 \pm 0,07$	$0,64 \pm 0,03$
ИПВ типа $2_{\text{СПН}}$ ($n=15$)	$0,87 \pm 0,17$	$0,85 \pm 0,13$	$1,23 \pm 0,12$	$1,38 \pm 0,17$	$2,6 \pm 0,27$	$0,47 \pm 0,05$
ИПВ типа 2_{TRANS} ($n=16$)	$1,38 \pm 0,22$	$0,46 \pm 0,06$	$0,6 \pm 0,07$	$0,63 \pm 0,09$	$1,23 \pm 0,14$	$0,5 \pm 0,03$
Классический СД типа 2 ($n=9$)	$0,11 \pm 0,11^*$	$0,85 \pm 0,23$	$1,31 \pm 0,3$	$1,33 \pm 0,17$	$2,65 \pm 0,45$	

Примечание: * у одной женщины было снижение массы тела 10% от исходной.

ТАБЛИЦА 2.

Сопоставление клинических признаков ($M \pm m$) с параметрами С-пептида (пмоль/л) и дозой инсулина (кг/МТ) у мужчин ($n=36$)

Тип СДВ	Признаки 1–5 (баллы, $M \pm m$)	С-пептид (пмоль/л)				Доза инсулина (на кг/МТ)
		$0'$	$60'$	$120'$	$\Sigma_{60'+120'}$	
Тип 1 ($n=10$)	$3,4 \pm 0,16$	$0,13 \pm 0,02$	$0,18 \pm 0,04$	$0,23 \pm 0,1$	$0,41 \pm 0,13$	$0,56 \pm 0,03$
ИПВ типа $2_{\text{СПН}}$ ($n=10$)	$0,6 \pm 0,22$	$0,59 \pm 0,09$	$0,98 \pm 0,12$	$0,88 \pm 0,12$	$1,85 \pm 0,22$	$0,29 \pm 0,04$
ИПВ типа 2_{TRANS} ($n=8$)	$1,5 \pm 0,27$	$0,37 \pm 0,03$	$0,42 \pm 0,06$	$0,43 \pm 0,08$	$0,87 \pm 0,11$	$0,44 \pm 0,05$
Классический СД типа 2 ($n=8$)	$0,13 \pm 0,13^*$	$1,14 \pm 0,26$	$1,41 \pm 0,22$	$1,64 \pm 0,36$	$3,06 \pm 0,5$	

Примечание: * у одного мужчины было снижение массы тела 10% от исходной.

Анализ клинического течения заболевания показал, что 10 из 28 мужчин без ожирения нуждались в лечении инсулином по жизненным показаниям (БМИТ). На 1-м этапе обследования (рис. 2) у каждого из них было ≥ 3 клинических балла, ассоциируемых с дефицитом инсулина, что на 2-ом этапе сочеталось с выраженным нарушением секреции инсулина: $0' < 0,23$ (от 0,03 до 0,23); $60' < 0,6$ (от 0,02 до 0,38) пмоль/л. Это позволило у 10 больных однозначно диагностировать тип 1 СДВ. На 2-м этапе у 10 из 17 мужчин установлены нормальные уровни как базального, так и стимулированного СП, что позволяло однозначно определить у них ИПВ типа 2_{СПН}. Проблема идентификации варианта СДВ возникла в ситуации, когда малое количество признаков (≤ 2) сочеталось со снижением только одного из параметров СП или, напротив, весомое их количество (≥ 3) с нормальными уровнями СП. Как видно из рис. 2, таковых было 7 и 1, соответственно. Эти 8 мужчин, исходя из принятых нами критериев, не могли быть идентифицированы ни как тип 1, ни как ИПВ типа 2_{СПН} и были отнесены в группу ИПВ типа 2_{TRANS}. В результате общая группа ИПВ типа 2 включала подгруппы ИПВ типа 2_{СПН} (n=10) и ИПВ типа 2_{TRANS} (n=8). В таблице 2 сопоставлены клинические баллы, параметры СП и дозы инсулина у мужчин с типом 1, классическим СД типа 2 и подгруппы ИПВ типа 2_{СПН} (n=10) и ИПВ типа 2_{TRANS} (n=8).

У мужчин с типом 1 (таблица 2) все параметры СП были достоверно ниже от таковых с ИПВ типа 2_{СПН}: $p_{1-2} < 0,001$ – для базального, на $60'$ $p = 0,003$, $\Sigma_{60'+120}' p < 0,001$; для параметра на $120'$ $p = 0,0027$, что сочеталось с более высоким клиническим баллом ($p_{1-2} < 0,001$) и дозой инсулина ($p_{1-2} < 0,001$). Мужчины с ИПВ типа 2_{TRANS}, так же, как и женщины этой подгруппы по всем сравниваемым параметрам занимали промежуточное положение между типом 1 и ИПВ типа 2_{СПН}. Вместе с тем у мужчин с ИПВ типа 2_{TRANS} достоверные различия по сравнению с типом 1 установлены только по клиническому баллу ($p_{1-3} < 0,001$), базальному ($p_{1-3} < 0,001$), на $60'$ ($p_{1-3} = 0,013$) и $\Sigma_{60'+120}'$ ($p = 0,034$) уровням СП. Не установлено достоверных различий по уровню СП на $120'$ ($0,43 \pm 0,08$ и $0,23 \pm 0,1$, $p_{1-3} = 0,17$) и дозе инсу-

лина ($0,56 \pm 0,03$ и $0,44 \pm 0,05$, $p_{1-3} = 0,083$). В подгруппе ИПВ типа 2_{TRANS} по сравнению с подгруппой ИПВ типа 2_{СПН} все параметры СП оказались достоверно более низкими: $0'$ – $p_{3-2} = 0,055$; на $60'$ – $p_{3-2} = 0,0044$; на $120'$ – $p_{3-2} = 0,018$, а клинический балл и доза инсулина достоверно выше: $p_{3-2} = 0,04$ и $p_{3-2} = 0,052$, соответственно. Следует отметить, что в отличие от женщин, в подгруппе мужчин с классическим СД типа 2, по сравнению с ИПВ типа 2_{СПН}, все параметры СП оказались более высокими, но для каждого из них установлена только тенденция к статистической достоверности: $0'$ – $p_{4-2} = 0,089$; на $60'$ – $p_{4-2} = 0,138$; на $120'$ – $p_{4-2} = 0,088$ и $\Sigma_{60'+120}'$ – $p_{4-2} = 0,065$. В группе с классическим СД типа 2 по сравнению с ИПВ типа 2_{TRANS} все параметры СП оказались статистически достоверно выше: $0'$ – $p_{4-3} = 0,023$; на $60'$ – $p_{4-3} = 0,0038$; на $120'$ – $p_{4-3} = 0,014$; $\Sigma_{60'+120}'$ – $p_{4-3} = 0,004$.

У мужчин, в целом, наиболее высокая степень тесноты связи обнаружена для острого начала ($C = 0,76$) и ПР на ПСС ($C = 0,46$). Эпизоды кетоза ($C = 0,35$) и ВРР на ПСС ($C = 0,32$) обнаружили менее выраженную тесноту связи. ВРР у женщин ($C = -0,22$), так же, как и у мужчин ($C = -0,35$), с дефицитом инсулина не ассоциировалась (слабая и умеренно отрицательная связь, соответственно).

Обсуждение

Не вызывает сомнения, что изначально фенотипический СД типа 2 является неоднородным. В этой связи наиболее важными представляются идентификация типа и варианта СДВ на момент обследования и прогнозирование его эволюции. Это особенно касается пациентов без ожирения, у которых, как было показано, наиболее трудно идентифицировать тип заболевания [19, 20, 21, 22] и которые в большей мере и в более ранние сроки, в отличие от пациентов с ожирением, являются претендентами стать инсулинозависимыми в последующем. Нормальные уровни СП, как правило, коррелируют с отсутствием клинических признаков. Вместе с тем на несовпадение клинических критериев дефицита инсулина и параметров СП указывалось ранее [10]. Поэтому необходимо выделение среди пациентов с СДВ с инсулинотерапией с целью

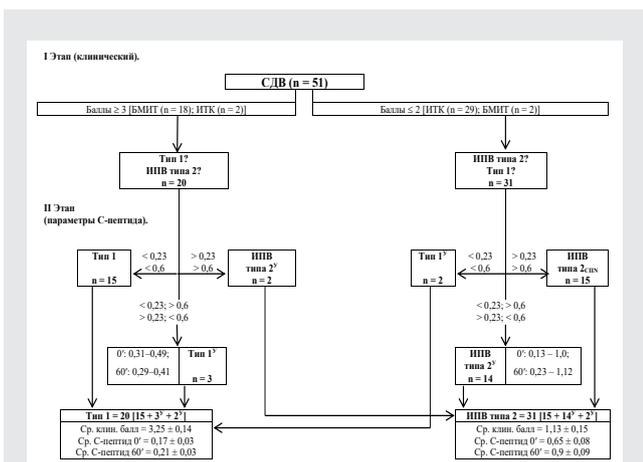


РИС. 1.
 Алгоритм идентификации типа 1 и ИПВ типа 2 СДВ у женщин без ожирения (BMI < 27).
 Примечание: ? – здесь условно.

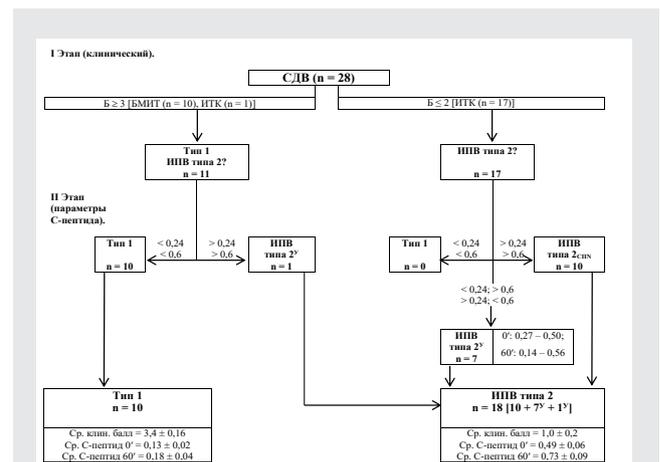


РИС. 2.
 Алгоритм идентификации типа 1 и ИПВ типа 2 СДВ у мужчин без ожирения (BMI < 27).
 Примечание: ? – здесь условно.

контроля подгруппы с неизменными параметрами СП (ИПВ типа 2_{СПН}) и подгруппы со снижением только одного из них или наличием ≥ 3 клинических признаков при нормальных параметрах СП. Вероятнее всего, именно у этих пациентов возможно развитие инсулинозависимости в будущем течении заболевания. Исходя из этого, эта подгруппа определена как ИПВ типа 2 с возможной инсулинозависимостью в будущем (ИПВ типа 2_{TRANS}).

Как женщины, так и мужчины ИПВ типа 2_{СПН} по всем параметрам СП, сумме клинических баллов и дозе инсулина статистически достоверно отличались от типа 1. В подгруппе ИПВ типа 2_{TRANS} у женщин параметры СП оказались достоверно выше, а сумма клинических баллов и доза инсулина, напротив, достоверно ниже, чем при типе 1. Такая же тенденция установлена и для мужчин, за исключением уровня СП на 120` и дозы инсулина. Сопоставление подгрупп ИПВ типа 2_{СПН} и ИПВ типа 2_{TRANS} показало, что в подгруппе ИПВ типа 2_{TRANS} у женщин все параметры СП оказались статистически достоверно ниже, однако по сумме клинических баллов и дозе инсулина достоверных различий не выявлено. У мужчин по параметрам СП наблюдалась такая же закономерность, но, в отличие от женщин, сумма клинических баллов и доза инсулина в подгруппе ИПВ типа 2_{TRANS} оказались достоверно выше. Сопоставление ИПВ типа 2_{СПН} с классическим СД типа 2 у женщин обнаружило практически идентичные параметры СП, у мужчин – только тенденцию к снижению его параметров. Можно предполагать, что на момент обследования пациенты, позиционированные как ИПВ типа 2_{TRANS} еще не полностью соответствуют классическому СД типа 1, но более вероятно, чем больные с ИПВ типа 2_{СПН}, могут стать инсулинозависимыми.

Ранее нами представлен алгоритм идентификации типа 1 и ИПВ типа 2 у больных СДВ с ожирением [23]. Сопоставление клинических признаков и данных определения СП показало, что 15,2% пациентов, изначально позиционированных как ИПВ типа 2, в ходе двухэтапного обследования были расценены как ИПВ типа 2_{TRANS} с вероятной инсулинозависимостью в будущем развитии заболевания. В настоящем исследовании доля таких больных возросла до 30,4%, равнозначно у женщин (31,4%) и мужчин (28,6%). Интересно, что у мужчин преобладание пациентов с ИПВ типа 2_{TRANS} без ожирения, по сравнению с ожирением, оказалось более выраженным, чем у женщин: 28,6% vs 9,8% (2,92 : 1), и 31,4% vs 17,6% (1,78 : 1). В отличие от пациентов с ожирением трудно дифференцируемые случаи у пациентов без ожирения встречались в 2 раза чаще. Это косвенно свидетельствует о том, что среди «худых» больных СДВ больше случаев, подобных типу 1, нежели среди полных [11, 23].

Заключение

На основании двухэтапного подхода тип и вариант СДВ определенно идентифицирован у 55 (69,6%) из 79 пациентов, получающих инсулинотерапию: у 30 (38%) – тип 1, у 25 (31,6%) – ИПВ типа 2_{СПН}. У 24 (30,4%) трудно идентифицируемых пациентов на момент обследования СДВ расценен как ИПВ типа 2_{TRANS} с вероятностью формирования инсулинозависимости в последующем течении заболевания. Расчет коэффициента сопряженности клинических признаков, ассоциируемых с дефицитом инсулина,

обнаружил, что у женщин наиболее сопряженными с дефицитом инсулина оказались эпизоды кетоза (С=0,63) и ПР на ПСС (С=0,43). У мужчин наиболее высокая степень тесноты связи обнаружена для острого начала (С=0,76) и ПР на ПСС (С=0,46). Эпизоды кетоза (С=0,35) и ВРР на ПСС (С=0,32) у мужчин обнаружили менее выраженную тесноту связи, чем у женщин. ВРР у женщин, так же, как и у мужчин с дефицитом инсулина, не ассоциировалась.

Идентификация типа и варианта СДВ, несомненно, представляет определенные трудности, но необходима в связи с выбором оптимального режима инсулинотерапии: безальтернативная моноинсулинотерапия для типа 1 и инсулинотерапия с целью контроля для ИПВ типа 2.

ЛИТЕРАТУРА

1. National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute, author. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults—the evidence report. *Obes Res.* 1998. № 6. Suppl. 2. P. 51-209.
2. Alberti K.G.M., Zimmet P.Z. New diagnostic criteria and classification of diabetes – again? *Diabet Med.* 1998. № 15. P. 535-536.
3. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb.* 2005. № 12 (6). P. 295-300.
4. Brunetti P. The lean patient with type 2 diabetes: characteristics and therapy challenge. *International Journal of Clinical Practice.* 2007. № 61. Suppl. 153. P. 3-9.
5. Dalton M., Cameron A. J., Zimmet P. Z., Shaw J. E., Jolley D., Dunstan D. W., Welborn T. A. On Behalf Of The Ausdiab Steering Committee Waist circumference, waist-hip ratio and body mass index and their correlation with cardiovascular disease risk factors in Australian adults. *Journal of Internal Medicine.* 2003. № 254. P. 555-563.
6. Vaag A. and Lund S.S. Non-obese patients with type 2 diabetes and prediabetic subjects: distinct phenotypes requiring special diabetes treatment and (or) prevention? *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2007. № 32 (5). P. 912-920.
7. Mohan V., Vijayaprabha R., Rema M., Premalatha G., Poongothai S. et al. Clinical profile of lean NIDDM in South India. *Diabetes Res Clin Pract.* 1997. № 38 (2). P. 101-108.
8. Genuth S. Insulin use in NIDDM. *Diabetes Care.* 1990. Dec. № 13 (12). P. 1240-1264.
9. Suzuki C., Hirai Y., Terui K., Konsaka A. et al. Slowly Progressive Type 1 Diabetes Mellitus Associated with Vitiligo Vulgaris, Chronic Thyroiditis, and Pernicious Anemia. *Internal Medicine.* 2004. Vol. 43. № 12. P. 1183-1185.
10. Zimmet P., Turner R., McCarty D., Rowley M., Mackay I. Type 2 diabetes or slow type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 1999. № 22. Suppl. 2. P. 59-64.
11. Туриев Г.С. Сахарный диабет у взрослых: Монография. ГБОУ ВПО СОГМА Минздравсоцразвития РФ. Владикавказ. 2011. 142 с.
12. Turiev G.S. *Saharnii diabet u vzroslih: Monografiya. GBOU VPO SOGMA Minzdravsocrazvitiya RF. Vladikavkaz. 2011. 142 str.*
12. Tuomi T. Type 1 and Type 2 Diabetes. What Do They Have in Common? *Diabetes.* 2005. Dec. № 54 (2). P. 40-45.
13. Gottsater A., Landin-Olsson M., Fernlund P., Lernmark A., Sundkvist G. B-cell function in Relation to islet cell antibodies during the first 3 years after clinical diagnosis of diabetes in type II diabetes patients. *Diabetes Care.* 1993. June. Vol. 16. № 6. P. 902-911.
14. Fourlanos S., Harrison L.C. and Colman P.G. A Clinical Screening Tool Identifies Autoimmune Diabetes in Adults. Response to Davis et al. *Diabetes Care.* 2006. № 29. P. 2560-2561.
15. Hitt E. Clinical Screening Tool Developed for Identifying Adult Latent Autoimmune Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:970-975.
16. Lutgens M.W., Meijer M., Peeters B., Poulsen M.-L.N.F., Rutten M.J. et al. Easily obtainable clinical features increase the diagnostic accuracy for latent

autoimmune diabetes in adults: An evidence-based report. Primary care diabetes. 2008, № 2 (4). P. 207-211.

17. Garcia-Estevez D.A., Araujo-Vilar D., Saavedra-González A., Fiestras-Janeiro G., Cabezas-Cerrato J. Glucose metabolism in lean patients with mild type 2 diabetes mellitus: evidence for insulin-sensitive and insulin-resistant variants. *Metabolism*. 2002. № 51 (8). P. 1047-1052.

18. Туриев Г.С. Можно ли только лишь с помощью иммунологических маркеров прогнозировать инсулинозависимость у больных с изначально фенотипическим сахарным диабетом типа 2? *Медицинский альманах*. 2012. № 4 (23). С. 81-85.

Turiev G.S. Mozhno li tolko lish s pomosh' u immunologicheskikh markerov prognozirobat insulinozavisimost' u bol'nih s iznachalno fenoticheskim saharnym diabetom tipa 2? Medicinski almanah. 2012. № 4 (23). S. 81-85.

19. Buzzetti R., Di Pietro S., Giaccari A., Petrone A., Locatelli M. et al. and for the Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes (NIRAD) Study Group. High Titer of Autoantibodies to GAD Identifies a Specific Phenotype of Adult-Onset Autoimmune Diabetes. *Diabetes Care*. 2007. April. № 30 (4). P. 932-938.

20. Davis T.M., Wright A.D., Mehta Z.M., Cull C.A., Stratton I.M. et al. Islet autoantibodies in clinically diagnosed type 2 diabetes: prevalence and relationship with metabolic control (UKPDS 70). *Diabetologia*. 2005. Apr. № 48 (4). P. 695-702.

21. Turner R., Stratton I., Horton V., Manley S., Zimmet P. et al. UKPDS25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes: UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet*. 1997. № 350. P. 1288-1293.

22. Van Deutekom A.W., Heine R.J., Simsek S. The islet autoantibody titres: their clinical relevance in latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and the classification of diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*. 2008. № 25 (2). P. 117-125.

23. Туриев Г.С. Идентификация типов и вариантов сахарного диабета у взрослых с ожирением. *Медицинский альманах*. 2014. № 5 (35). P. 118-123.

Turiev G.S. Identifikacia tipov i variantov saharnogo diabeta u vzroslih s ozireniem. Medicinski almanah. 2014. № 5 (35). P. 118-123.



УДК: 575.191:616.379-008.64:616.631.11+616.61

Код специальности ВАК: 14.01.02

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

С.В. Берстнева, И.И. Дубинина, Ю.Ю. Бяловский, А.А. Никифоров, А.С. Приступа, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»

Берстнева Светлана Вячеславовна – e-mail: berst.ru@mail.ru

Дата поступления
20.09.2017

С целью выявления ассоциации полиморфных маркеров I/D гена ACE, M234T гена AGT, T-786C гена NOS3, Lys198Asp гена EDN1 с развитием диабетической нефропатии обследованы 92 пациента с сахарным диабетом 2 типа. Их них 40 человек – с длительностью заболевания до 10 лет, с наличием диабетической нефропатии, 52 человека – с длительностью сахарного диабета более 15 лет, без диабетической нефропатии. Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции. Исследование показало ассоциацию аллеля D и генотипа DD гена ACE и аллеля C и генотипа CC гена NOS3 с риском развития диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа в исследуемой популяции.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, ген, полиморфизм, ангиотензин-превращающий фермент, ангиотензиноген, синтаза оксида азота, эндотелин.

The aim of the present study was to determine the association of I/D polymorphism ACE gene, M234T AGT gene, T-786C NOS3 gene, Lys198Asp EDN1 gene with diabetic nephropathy. 92 patients with Diabetes Mellitus type 2 were examined. The patients were subdivided into two groups: nephropathic (n=40, diabetes duration <10 years) and normoalbuminuric patients (n=52, diabetes duration more 15 years). Genotyping was done by PCR-based assays. Conclusion: D allele and DD genotype of ACE gene and C allele and CC genotype of NOS3 gene are associated with diabetic nephropathy in patients with Diabetes Mellitus type 2.

Key words: diabetic nephropathy, gene, polymorphism, angiotensin-converting enzyme, angiotensinogen, nitric oxide synthase, endothelin.

С увеличением продолжительности жизни больных с сахарным диабетом (СД) диабетическая нефропатия (ДН) становится все более актуальной проблемой в ряду поздних осложнений СД, вызывающих раннюю инвалидизацию и смертность. Сложным вопросом диabetологии является поражение почек у больных СД 2-го типа. Установлено, что у пациентов с впервые выявленным СД 2-го типа микроальбуминурия (МАУ) обнаруживается в 15–40% случаев, протеинурия – в 7–10%, уремия – в 1%, что отражает трудности своевременной диагностики СД 2-го типа [1]. Под маской ДН при СД 2 типа могут прогрессировать другие причины хронической болезни почек (ХБП): стеноз почечных артерий, инфекция мочевыводящих путей, интерстициальный нефрит, контраст-индуцированная нефропатия, тубулоинтерстициальный фиброз и другие [2].

Как известно, развитие ДН является результатом воздействия метаболических и гемодинамических факторов. При одинаковом гликемическом контроле и длительности заболевания ДН может иметь различные сроки возникновения и темпы прогрессирования у разных пациентов, что позволило предположить значимое модулирующее действие генетических факторов.

В настоящее время в патогенезе развития микро- и макрососудистых осложнений СД доминирующее место отдают эндотелиальной дисфункции, сопровождающейся дефицитом вазодилататоров – оксида азота (NO), и активацией локальной секреции вазоконстрикторов, таких как эндотелин-1 (Э-1). В патогенезе ДН также большое значение имеет активация локальной почечной ренин-ангиотензиновой системы (РАС), приводящая к развитию системной

и внутриклубочковой гипертензии. Поэтому гены, кодирующие компоненты РАС – ген ангиотензин-превращающего фермента (ACE), ген ангиотензиногена (AGT), ген эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS3) и ген Э-1 (EDN 1), представляют интерес как гены-кандидаты диабетической нефропатии и ХБП при СД 1-го и 2-го типа.

Цель работы: изучить распределение частот аллелей и генотипов и выявить ассоциацию полиморфных маркеров I/D гена ACE, M234T гена AGT, T-786C гена NOS3, Lys198Asp гена EDN 1 у больных сахарным диабетом 2-го типа с риском развития диабетической нефропатии.

Материал и методы

В эндокринологическом отделении ГБУ РО «Областная клиническая больница» г. Рязани были обследованы 92 больных СД 2-го типа русской популяции, включенных по принципу «случай–контроль». 1-я группа – 40 человек с СД 2-го типа, осложненным диабетической нефропатией («ДН+»), длительность СД менее 10 лет (у 30,0% – протеинурия, у 70,0% – ДН в стадии МАУ); 2-я группа – 52 человека с СД 2-го типа более 10 лет, без диабетической нефропатии («ДН-»). Распределение исследуемых по группам, возрасту, полу, длительности СД представлено в таблице 1.

Пациенты получали сахароснижающую терапию пероральными препаратами (глимепирид, гликлазид МВ, метформин, саксаглиптин, вилдаглиптин, алоглиптин) в виде монотерапии, комбинированной пероральной терапии и в сочетании с инсулином, или инсулинотерапию в базал-болюсном режиме (инсулин гларгин, детемир, аспарт, глулизин). Артериальная гипертензия 2–3-й степени наблюдалась у 95,0% больных 1-й группы и 92,3% 2-й группы. В качестве гипотензивной терапии использовались препараты: периндоприл, лизиноприл, индапамид, валсартан, лозартан, бисопролол, небиволол, амлодипин, моксонидин в комбинации.

В исследование не включались пациенты с обострением инфекции мочевыводящих путей, нефротическим синдромом, ХБП 5-й стадии.

Проведены: антропометрическое обследование, исследование углеводного (HbA1c), липидного обмена – общий холестерин (ОХС), ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицериды; креатинина сыворотки крови. Исследование МАУ проводили на аппарате Nycocard в утренней порции мочи. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) на основании уровня креатинина – СКД-EPI-creat (2009). Уровень эндотелина-1 определяли иммуноферментным методом в плазме крови (Biomedica Gruppe). Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводилось по стандартной методике с помощью аппарата системы «Валента».

Идентификацию аллелей проводили методом полимеразной цепной реакции. Геномную ДНК выделяли из цельной крови пациентов, в работе использовались стандартные наборы праймеров фирмы «Литех»-«SNP» (Москва). Визуализация продуктов амплификации выполнена с помощью электрофореза в 3% агарозном геле с добавлением бромистого этидия, в ультрафиолетовом свете.

Для статистической обработки материала использовалась программа STATISTICA 6. Данные представлены в виде средних значений со стандартным отклонением ($M \pm SD$). Нормальность распределения проверялась критерием Колмогорова–Смирнова. Относительный риск заболевания у носителей определенного аллеля и генотипа вычислялся как показатель отношения шансов (OR – odds ratio). Значение OR вычисляли с помощью онлайн-калькулятора программы «Медицинская статистика» (<http://medstatistic.ru/calculators.html>). Распределение генотипов

ТАБЛИЦА 1.

Характеристика групп больных сахарным диабетом 2-го типа с наличием и отсутствием диабетической нефропатии

Показатель	ДН «+», n = 40	ДН «-», n = 52	p
Возраст, лет	56,5±9,6	59,9±7,1	0,156
Пол, м/ж	6/34	5/47	-
Длительность СД, лет	7,4±2,3	17,8±4,8	0,005 (дизайн)
ИМТ, кг/м ²	32,9±7,6	31,7±5,4	0,186
Индекс времени САД гипер. (24 ч), %	22,1±13,4	30,9±17,7	0,241
Индекс времени ДАД гипер. (24 ч), %	75,5±19,7	78,2±9,6	0,067
Суточный индекс САД	5,5±8,0	4,8±4,7	0,642
Суточный индекс ДАД	8,2±7,2	8,4±6,8	0,286
HbA1c, %	8,1±1,1	8,3±1,2	0,622
ОХС, ммоль/л	5,9±1,5	6,3±1,4	0,717
Триглицериды, ммоль/л	2,9±2,4	1,8±0,8	0,0038
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,1±1,7	3,5±0,8	0,0054
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2±0,3	1,2±0,2	0,393
Креатинин, мкмоль/л	108,9±36,6	79,6±10,3	0,00001
СКФ, мл/мин	66,3±23,5	72,9±12,2	0,0044
Эндотелин-1, фмоль/мл	1,05±0,56	1,28±0,36	0,0903
МАУ, мг/л (для стадии МАУ)	54,1±36,8	8,0±3,7	0,00001 (дизайн)

проверяли на отклонение от равновесия Харди–Вайнберга. Коэффициент корреляции r рассчитывали методом Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Все пациенты подписывали информированное согласие перед проведением обследования. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Результаты и их обсуждение

Основные клинико-лабораторные показатели групп больных СД 2-го типа с наличием и отсутствием диабетической нефропатии представлены в таблице 1. Группы достоверно не отличались по уровню HbA_{1c}, показателям СМАД, несмотря на более длительный период заболевания СД пациентов 2-й группы. Обращает на себя внимание достоверное повышение показателей липидного обмена (триглицеридов и ХС ЛПНП) в 1-й группе, что может оказывать влияние на прогрессирование ДН, учитывая роль дислипидемии в формировании данного осложнения у больных СД 2-го типа.

Настоящее исследование продемонстрировало ассоциацию между носительством D-аллеля (генотип ID и DD) гена ACE и диабетической нефропатией у больных СД 2-го типа (таблица 2). Полученные результаты согласуются с данными отечественных и зарубежных авторов, показавших, что носительство D-аллеля является независимым фактором риска ДН у пациентов с СД 1-го и 2-го типов в различных этнических группах [3]. Данные мета-анализа 2011 г. показали достоверную ассоциацию I/D гена ACE с риском развития терминальной стадии почечной недостаточности у пациентов с СД 2-го типа в азиатской популяции [4]. Однако в исследовании, проведенном на московской популяции, не было получено ассоциации данного полиморфного маркера с развитием ДН и ХБП у больных СД 2-го типа [5].

Проведенный нами сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма M235T гена AGT не выявил достоверных различий у пациентов с наличием и отсутствием ДН в обследуемой популяции (таблица 3). Как указывалось выше, данные литературы по этому вопросу достаточно противоречивы и, вероятно, зависят от этнических характеристик выборки. Рядом авторов выявлен синергизм генов ACE и AGT: при совместном анализе маркеров I/D гена ACE и M235T гена AGT отмечалось преобладание более тяжелого поражения почек у лиц с генотипом TT при наличии у них ID и DD генотипов. На основании этого был сделан вывод о модулирующем влиянии TT генотипа на негативную роль D аллеля в прогрессировании почечной патологии [6], но это подтверждается не во всех публикациях. В нашем исследовании также не было обнаружено ассоциации сочетания указанных генетических полиморфизмов с ДН в группах обследованных пациентов.

В европейской популяции выявляемость вариантов TT, TC и CC промотора в положении 786 гена NOS3 варьирует в значительных пределах: 29,9–40,6%; 41,3–52,3% и 13,5–17,8% соответственно [7]. По данным нашего исследования соотношение патологических генотипов CC составило в группе пациентов с наличием и отсутствием ДН 50,0% и 26,9% ($p < 0,05$) (OR=2,71), гетерозигот TC 50,0% и 73,0%, соответственно ($p < 0,05$) (OR=0,36), аллель T – 50,0% и 73,1% ($p < 0,05$) (OR=0,36) (таблица 4), что позволяет предположить участие полиморфизма T-786C гена eNOS3 в развитии ДН у пациентов с СД 2-го типа.

В ранее проведенном авторами исследовании обнаружена ассоциация полиморфизма T-786C гена NOS3 с показателем эндотелийзависимой вазодилатации у больных СД 1-го и 2-го типов с артериальной гипертензией. При проведении пробы с реактивной гиперемией (методика

ТАБЛИЦА 2.

Сравнительный анализ распределения частот (%) аллелей и генотипов гена ACE у больных сахарным диабетом 2-го типа с диабетической нефропатией

Аллель и генотип	Частота аллелей и генотипов		t	p	OR	
	ДН «+», n=40	ДН «-», n=52			значение	95% ДИ
Аллель I	15,0±5,6%	34,6±6,6%	2,18	<0,05	0,34	0,13-0,91
Аллель D	85,0±5,6%	65,3±6,6%	2,26	<0,05	3,0	1,06-8,48
Генотип II	15,0±5,6%	34,6±6,6%	2,26	<0,05	0,33	0,11-0,94
Генотип ID	47,0±7,9%	48,0±6,9%	0,05	>0,05	0,99	0,42-2,23
Генотип DD	37,5±7,6%	17,3±5,2%	2,18	<0,05	2,86	1,09-7,50

ТАБЛИЦА 3.

Сравнительный анализ распределения частот (%) аллелей и генотипов гена AGT у больных сахарным диабетом 2-го типа с диабетической нефропатией

Аллель и генотип	Частота аллелей и генотипов		t	p	OR	
	ДН «+», n=40	ДН «-», n=52			значение	95% ДИ
Аллель M	75,0±6,8%	57,6±6,8%	1,79	>0,05	2,2	0,89-5,42
Аллель T	100±0,0%	100±0,0%	-	>0,05	-	-
Генотип MM	-	-	-	-	-	-
Генотип MT	75,0±6,8%	57,6±6,8%	1,79	>0,05	2,2	0,89-5,42
Генотип TT	25,0±6,8%	42,3±6,8%	1,79	>0,05	0,45	0,18-1,12

ТАБЛИЦА 4.
Сравнительный анализ распределения частот (%) аллелей и генотипов гена NOS3 у больных сахарным диабетом 2-го типа с диабетической нефропатией

Аллель и генотип	Частота аллелей и генотипов		t	p	OR	
	ДН «+», n=40	ДН «-», n=52			значение	95% ДИ
Аллель T	50,0±7,9%	73,0±6,1%	2,3	<0,05	0,36	0,15 – 0,88
Аллель C	100±0,0%	100±0,0%	-	>0,05	-	-
Генотип TT	-	-	-	-	-	-
Генотип TC	50,0±7,9%	73,0±6,1%	2,3	<0,05	0,36	0,15 – 0,88
Генотип CC	50,0±7,9%	26,9±6,1%	2,3	<0,05	2,71	1,13-6,48

ТАБЛИЦА 5.
Сравнительный анализ распределения частот (%) аллелей и генотипов гена EDN-1 у больных сахарным диабетом 2-го типа с диабетической нефропатией

Аллель и генотип	Частота аллелей и генотипов		t	p	OR	
	ДН «+», n=40	ДН «-», n=52			значение	95% ДИ (CI)
Аллель L	65,0±7,5%	65,3±6,6%	0,04	>0,05	0,98	0,41 – 2,33
Аллель A	100±0,0%	100±0,0%	-	>0,05	-	-
Генотип LL	-	-	-	-	-	-
Генотип LA	65,0±7,5%	65,3±6,6%	0,04	>0,05	0,98	0,41-2,33
Генотип AA	35,0±7,5%	34,6±6,6%	0,04	>0,05	1,01	0,42-2,41

D. Celermajer с соавт.) прирост диаметра плечевой артерии у пациентов с генотипом CC составил 14,6%, TC – 19,1% (p<0,05) [8], что согласуется с результатами настоящего исследования, учитывая роль эндотелиальной дисфункции в развитии сосудистых осложнений СД.

По данным мета-анализа 2014 года, в котором были проанализированы результаты 32 исследований, опубликованных до 2013 года, была выявлена ассоциация трех полиморфизмов гена eNOS3 с развитием ДН: 4b/a, T-786C и G984T. Полиморфизмы 4b/a и T-786C показали достоверную ассоциацию для всех генетических моделей (OR=1,12–1,77 и 1,11–1,50, соответственно). Это позволило сделать заключение, что ген eNOS3 играет важную роль в развитии ДН [9].

Публикации результатов исследований полиморфизмов и ассоциации гена EDN1 с развитием ХБП и сосудистых осложнений СД немногочисленны. Выявлено, что наиболее высокий уровень Э-1 в плазме характерен для носителей аллеля Asp, наименьший ассоциирован с генотипом LysLys [10]. В ряде работ выявлена связь с формированием ДР у пациентов с СД 1-го и 2-го типов [11]. Исследование R. Zeravica et al. больных СД 2-го типа, осложненным диабетической нефропатией, показало повышение уровня Э-1 и корреляционную зависимость с показателем микроальбуминурии, протеинурии и СКФ [12]. В другом исследовании концентрация Э-1 положительно коррелировала с уровнем протеинурии (r=0,634, p=0,027), но связь Э-1 и СКФ была недостоверной [13].

В нашем исследовании не было выявлено различий в распределении частот генотипов и аллелей гена Lys198Asp гена EDN1 у больных СД 2 типа с ДН (таблица 5), концентрация Э-1 в группах больных с наличием и отсутствием ДН не отличалась (таблица 1). Вместе с тем, в 1-й группе обнаружена положительная корреляция уровня Э-1 с альбуминурией (r=0,46, p=0,0442), но не со СКФ. Возможно, в перспективе может быть актуальным поиск других

полиморфизмов гена EDN1 (например, полиморфного локуса rs5370 гена EDN1) [14] и гена рецептора Э-1 в свете ассоциации с развитием и прогрессированием ДН и ХБП у больных СД 1-го и 2-го типов в нашей популяции.

Заключение

Таким образом, в результате исследования выявлена достоверная ассоциация риска диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с генами ренин-ангиотензиновой системы (ACE) и генами, кодирующими факторы эндотелия (NOS3), продукты экспрессии которых играют роль в патогенезе поражения почек при сахарном диабете. Результаты настоящего исследования указывают на важность дальнейшего изучения молекулярных основ развития и прогрессирования патологии почек при сахарном диабете для формирования алгоритмов ранней доклинической диагностики, разработки эффективных профилактических мероприятий и персонализированной предиктивной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

- Сахарный диабет. Острые и хронические осложнения / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2011.197 с.
Saharnyj diabet. Ostrye i hronicheskie oslozhneniya / Pod red. I.I. Dedova, M.V. Shestakovej. M.: MIA, 2011.197 s.
- Шестакова М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: современная диагностика и лечение. Вестник РАМН. 2012. № 1. С. 45-49.
Shestakova M.V. Saharnyj diabet i hronicheskaya bolezn' pochetk: sovremennaya diagnostika i lechenie. Vestnik RAMN. 2012. № 1. S. 45-49.
- Ng D.P., Tai B.C., Koh D., Tan K.W., Chia K.S. Angiotensin-I converting enzyme insertion/deletion polymorphism and its association with diabetic nephropathy: a meta-analysis of studies reported between 1994 and 2004 and comprising 14,727 subjects. Diabetologia. 2005. № 48 (5). P. 1008-1016.
- Yu Z.Y., Chen L.S., Zhang L.C., Zhou T.B. Meta-analysis of the relationship between ACE I/D gene polymorphism and end-stage renal disease in patients with diabetic nephropathy. Nephrology (Carlton). 2012. № 17 (5). P. 480-487.

5. Железнякова А.В., Лебедева Н.О., Викулова О.К., Носиков В.В., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Риск развития хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2-го типа детерминирован полиморфизмом генов NOS3, APOB, KCNJ11, TCF7L2. Сахарный диабет. 2014. № 3. С. 23-30.

Zheleznyakova A.V., Lebedeva N.O., Vikulova O.K., Nosikov V.V., Shamhalova M.Sh., Shestakova M.V. Risk razvitiya hronicheskoy bolezni почек u bol'nyh saharным diabetom 2 tipa determinirovan polimorfizmom genov NOS3, APOB, KCNJ11, TCF7L2. Saharnyj diabet. 2014. № 3. S. 23-30.

6. Marre M., Jeunemaitre X., Gallois Y. et al. Contribution of genetic polymorphism in the renin-angiotensin system to the development of renal complications in insulin-dependent diabetes: (GENEDIAB) Study Group. J. Clin. Invest. 1997. Vol. 99. P. 1585-1595.

7. Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н., Лутай Я.М., Мойбенко А.А., Досенко В.Е. Полиморфизм T-786C промотора гена эндотелиальной NO-синтазы: связь с эффективностью тромболитической терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда. Укр. мед. журнал. 2008. № 4 (66). С. 20-23.

Parhomenko A.N., Kozhuhov S.N., Lutaj Ya.M., Mojbenko A.A., Dosenko V.E. Polimorfizm T-786C promotora gena ehndotelial'noj NO-sintazy: svyaz' s ehffektivnost'yu tromboliticheskoy terapii u pacientov s ostrym infarktom miokarda. Ukr. med. zhurnal. 2008. № 4 (66). С. 20-23.

8. Берстнева С.В., Дубинина И.И., Пронкина В.В. Ассоциация полиморфного маркера T-786C гена NOS3 с нарушением эндотелиальной функции и увеличением жесткости артерий у больных сахарным диабетом в сочетании с гипотиреозом // Матер. VII Всеросс. диабетологического конгресса. Москва. 2015. 32 с.

Berstneva S.V., Dubinina I.I., Pronkina V.V. Associaciya polimorfного markera T-786S gena NOS3 s narusheniem ehndotelial'noj funkcii i

uvelicheniem zhestkosti arterij u bol'nyh saharным diabetom v sochetanii s gipotireozom // Mater. VII Vseross. diabetologicheskogo kongressa. Moskva. 2015. 32 s.

9. Dellamea B.S., Pinto L.C., Leitao C.B., Santos K.G., Canani L.H. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of diabetic nephropathy: a systematic review and meta-analysis. BMC Med. Genet. 2014. № 15 (9). P. 2-13.

10. Пахомья Н.С., Урясьев О.М., Шаханов А.В. Роль полиморфизмов некоторых генов в реализации артериальной гипертензии. Земский врач. 2014. № 3-4 (24). С. 21-24.

Pahomya N.S., Uryas'ev O.M., SHahanov A.V. Rol' polimorfizmov nekotoryh genov v realizacii arterial'noj gipertenzii. Zemskij vrach. 2014. № 3-4 (24). S. 21-24.

11. Li H., Louey J.W.C., Choy K.W., Liu D.T.L., Chan W.M. EDN1 Lys198Asn is associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. Molecular vision. 2008. № 14. P. 1698-1704.

12. Zeravica R., Ilinic B., Cabarkapa V., Sakac V., Crnobrnja V., Stosic Z. Plazma Endothelin-1 Levels and albuminuria in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Med. Pregl. 2016. № 5-6. P. 140-145.

13. Zanatta C.M., Veronese F.V., Loreto M.S., Canani L.H. Endothelin-1 and Endothelin A Receptor Immunoreactivity Is Increased in Patients with Diabetic Nephropathy. Ren. Fail. 2012. № 34 (3). P. 308-315.

14. Байгильдина А.А. Патогенетическая роль эндотелина-1 при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. Наука молодых. 2016. № 1. С. 12-16.

Bajgil'dina A.A. Patogeneticheskaya rol' ehndotelina-1 pri gemorragicheskoy lihoradke s pochechnym sindromom. Nauka molodyh. 2016. № 1. S. 12-16.



УДК: 612.13:616-053.8-06

Код специальности ВАК: 14.01.04; 14.01.0

ВЗАИМОЗАВИСИМОСТЬ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

А.А. Рунова¹, Н.И. Жулина¹, Л.А. Калининкова^{1,2},

¹ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»,

²ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 3» (Нижегородский гериатрический центр)

Жулина Наталья Ивановна – e-mail: zhn5@mail.ru

Дата поступления
15.08.2017

При обследовании 122 больных с артериальной гипертензией терапевтического отделения Нижегородского гериатрического центра (возрасте от 60 до 75 лет) выявлена высокая корреляционная зависимость (статистически достоверная) между значениями среднесуточного систолического артериального давления и показателями углеводного обмена: глюкозой плазмы натощак и при нагрузке 75 г глюкозы, уровнем иммунореактивного инсулина и C-пептида, а также показателями инсулинорезистентности и инсулиночувствительности. При лечении больных пожилого возраста следует исследовать эти показатели и учитывать эти данные в лечении.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, пожилой возраст, нарушения углеводного обмена, инсулинорезистентность, инсулиночувствительность.

When examined 122 patients with arterial hypertension therapeutic Department of the Nizhny Novgorod geriatric center (age from 60 to 75 years) revealed a high correlation (statistically significant) between average values of systolic blood pressure and carbohydrate metabolism: fasting plasma glucose and at a load of 75 g glucose, the level of immunoreactive insulin and C-peptide and indicators for insulin resistance and insulin sensitivity. In the treatment of elderly patients should study these figures and consider these data in the treatment.

Key words: hypertension, elderly patients, disorders of carbohydrate metabolism, insulin resistance, insulin sensitivity.

Нарушение углеводного обмена, в первую очередь, инсулинорезистентность и связанная с ней компенсаторная гиперинсулинемия в настоящее время рассматриваются как один из важных факторов риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и артериальной гипертензии [1, 2, 3].

Взаимосвязь инсулинорезистентности и артериальной гипертензии до конца неясна. Расшифрованы лишь некоторые механизмы влияния инсулинорезистентности и гиперинсулинемии на становление и развитие артериальной гипертензии. Среди них стоит отметить стимуляцию симпатико-адреналовой [4] и ренин-ангиотензиновой систем, увеличение реабсорбции натрия в канальцах почек [5], нарушение ионного транспорта в эндотелии сосудов [6], пролиферация гладкомышечных [7] клеток в стенке сосудов, способствующая развитию ремоделирования сосудов (гипертрофия меди, уменьшения просвета сосудов). О достоверной связи между содержанием глюкозы натощак и среднесуточным САД у больных артериальной гипертензией, но только среднего возраста, сообщили ранее в своих исследованиях В.С. Задионченко и С.Б. Хруленко [8]. Возможно, это связано с тем, что даже незначительная гипергликемия ведет к стадии гиперфильтрации почек, которая реализуется через активацию ангиотензиновой системы почек и развитие эндотелиальной дисфункции, последняя в свою очередь приводит к повышению АД [9].

Наличие инсулинорезистентности и гиперинсулинемии у больных артериальной гипертензией резко утяжеляет состояние больного и является независимым фактором риска развития тяжелой дислиппротеидемии, висцерального ожирения, нарушений системы коагуляции и фибринолиза, развития ИБС, коронарной смерти [10].

Учитывая роль инсулинорезистентности у больных артериальной гипертензией, следует признать и актуальность ее коррекции, что, вероятно, даст и дополнительный гипотензивный эффект. Исходя из этого, проблема изучения инсулинорезистентности и инсулиночувствительности больных артериальной гипертензией является актуальной.

Целью работы было изучение показателей углеводного обмена у больных артериальной гипертензией пожилого возраста от 60 лет и старше.

Материал и методы

Были обследованы 122 больных терапевтического отделения Нижегородского гериатрического центра в возрасте от 60 до 75 лет, госпитализированные для обследования и лечения в связи с гипертонической болезнью. Средний возраст больных в группе составил 67,2±4,71 года, 56 мужчин и 66 женщин. Для сравнения использовалась контрольная группа из 51 пациента (средний возраст 66,9±2,2 года) с нормальным уровнем систолического и диастолического артериального давления (117,2±1,93 / 68,2±1,11 мм рт. ст.). У всех больных исследовался уровень АД по данным суточного мониторинга.

Уровень глюкозы венозной плазмы (ГП) определялся глюкозооксидазным методом натощак и через 2 часа после нагрузки глюкозой (75 г) при проведении перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ). Для оценки состояния углеводного обмена также исследовались уровни иммунореактивного инсулина (ИРИ) и связывающего пептида (С-пептид) в плазме крови иммунорадиометрическим ме-

тодом с использованием тест-наборов (Immunotech, A Beckman Coulter Company). Для выявления инсулинорезистентности (ИР) и функции бета-клеток поджелудочной железы (ФБК) использовалась гомеостатическая модель оценки НОМА (Homeostasis Model Assessment) с расчетом НОМА-индексов [11]: НОМА-ФБК-индекс [20 · инсулин натощак (мЕд/мл): (глюкоза натощак (ммоль/л)-3,5)] и НОМА-ИР-индекс: [инсулин натощак (мЕд/мл) (глюкоза натощак (ммоль/л))] / 22,5.

Для более точной оценки определялась чувствительность тканей к инсулину. M. Gutt et. al. [12] предложили модификацию НОМА-IR-index. Эта модификация учитывает значения показателей инсулина и глюкозы крови не только натощак, но и через 120 минут после начала проведения ПТТГ с определением глюкозы плазмы и иммунореактивного инсулина после нагрузки глюкозой (75 г глюкозы в 300 мл воды):

$$ISI-G = \frac{m}{ГП_{натощ.} + ГП_{120\text{ мин.}}} \times \frac{0,5}{\log(ИРИ_{натощ.} + 0,5 \times ИРИ_{120\text{ мин.}})}$$

где ISI-G – insulin-sensitivity-index-Gutt (индекс инсулинчувствительности), m – это уровень потребления глюкозы в периферических тканях и $m = [75,0 \text{ мг} + (ГП_{натощ.} - ГП_{120\text{ мин.}}) \times 0,19 \times ВТ] : 120 \text{ мин}$ (где ВТ – вес тела).

Результаты исследования

У всех обследованных больных основной патологией была артериальная гипертензия с длительностью заболевания от 7 до 26 лет. Среднесуточные цифры систолического АД (срСАДс) в группе больных составили 148,1±3,92 мм рт. ст., среднесуточного диастолического АД (срДАДс) = 79,8±5,10 мм рт. ст. У больных контрольной группы цифры артериального давления были в пределах нормы: срСАДс 122,8±9,09 мм рт. ст., срДАДс 76,2±7,38 мм рт. ст.

Уровень ГП натощак у больных артериальной гипертензией составил в среднем 5,3±0,86 моль/л (у больных контрольной группы ГП натощак – 4,6±0,45 моль/л).

Но у 51 больного, что составило 41,8% больных из обследуемой группы, были выявлены ранние нарушения углеводного обмена: у 20 больных нарушенная гликемия натощак (НГН): ГП натощак 6,4±0,5 моль/л (при норме <6,0 моль/л), у 18 больных нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) (ГП через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы у них составляли 8,8±1,03 моль/л, при норме после ПТТГ <7,8 моль/л), у 13 больных установлено сочетание НГН и НТГ (ГП натощак 6,5±0,74 моль/л, ГП через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы – 8,4±0,97 моль/л).

Уровень базального инсулина у больных артериальной гипертензией был статистически достоверно выше по сравнению с группой контроля в 3 раза ($p < 0,001$): ИРИ 13,6±4,70 мкМЕ/мл у больных, в контрольной группе – 4,4±1,28 мкМЕ/мл. Уровень С-пептида был тоже статистически достоверно выше по сравнению с контрольной группой: 2,6±1,04 нг/мл и 1,2±0,56 нг/мл соответственно ($p < 0,001$). НОМА-ИР-индекс в группе больных артериальной гипертензией пожилого возраста был более чем в три раза выше по сравнению с контрольной группой: НОМА-ИР-индекс в обследованной группе – 3,2±2,6, в контрольной группе – 1,0±0,36 ($p < 0,001$); индекс инсулинчувствительности в исследуемой группе равнялся 17,1±3,80, в контрольной – 28,3±3,99.

Однако НОМА-ФБК-индекс у больных артериальной гипертонией пожилого возраста по сравнению с контрольной группой почти не менялся: в исследуемой группе – $134,9 \pm 103,27$, в контрольной группе $116,7 \pm 95,88$ (статистически недостоверно).

Полученные данные указывают на то, что у больных артериальной гипертонией пожилого возраста наблюдаются изменения в состоянии углеводного обмена, а именно: нарастание инсулинорезистентности и увеличение уровня базального инсулина при сравнении с показателями у лиц без артериальной гипертонии. Эти изменения сопровождаются появлением больных с нарушенной гликемией натощак и нарушенной толерантностью к глюкозе. Последнее, вероятно, также связано с отсутствием возможности к повышению активности бета-клеток, что подтверждает отсутствие высоких цифр НОМА-ФБК-индекса у больных артериальной гипертонией пожилого возраста.

При анализе корреляционных связей параметров СМАД и углеводного обмена выявлен ряд закономерностей: отмечены статистически достоверные более высокие уровни среднесуточного САД и ДАД у больных артериальной гипертонией с нарушениями углеводного обмена при сравнении с больными без нарушений углеводного обмена.

Получены наиболее высокие и статистически достоверные коэффициенты корреляции среднесуточного САД со всеми показателями углеводного обмена (таблица).

Достаточно высокая корреляционная связь отмечается между среднесуточной величиной САД и базальными уровнями ИРИ и С-пептида: коэффициент корреляции соответственно $r=0,708$ и $r=0,780$.

Но еще большая корреляционная связь наблюдается между среднесуточным САД и показателями:

- инсулинорезистентности (НОМА-IR-index) – прямая корреляционная связь – $r=0,785$ ($p<0,0001$);
- инсулинчувствительности (ISI-G) – обратная корреляционная связь – $r=-0,813$ ($p<0,0001$).

Таким образом, высоким показателям НОМА-IR-index и низким показателям инсулинчувствительности соответствуют и более высокие уровни среднесуточного систолического артериального давления.

Прямая корреляционная взаимосвязь среднесуточного ДАД (по данным СМАД) прослеживается только с величиной глюкозы плазмы на 120 минуте ПТТГ, что отражено в таблице ($r=0,466$, $p<0,0001$); отмечается высокая корреляционная

взаимозависимость среднесуточного ДАД и индекса инсулинчувствительности при нагрузке глюкозой: $r=-0,809$ ($p<0,0001$). Полученные данные свидетельствуют о том, что высокие цифры ДАД ассоциируются со снижением чувствительности тканей к инсулину и нарастанием постпрандиальной гипергликемии. Корреляции показателей среднесуточного ДАД с остальными показателями углеводного обмена у больных артериальной гипертонией пожилого и старческого возраста не наблюдалось.

Таким образом, показатели углеводного обмена находятся в более выраженной корреляционной связи с уровнем среднесуточного САД (по данным СМАД) (таблица).

Как известно, высокие уровни САД являются характерными для артериальной гипертензии у лиц пожилого и старческого возраста и именно САД является более важным предиктором в отношении сердечно-сосудистой смертности, чем ДАД. По данным Фремингемского исследования, риск любых сердечно-сосудистых осложнений АГ (ИБС, инфаркта миокарда, инсульта, ХСН, атеросклероза периферических сосудов) сильнее коррелировал с уровнем САД, чем с уровнем ДАД. Учитывая высокую корреляционную связь между САД и показателями углеводного обмена, особенно инсулинорезистентностью и инсулинчувствительностью, необходимо учитывать при терапии больных пожилого и старческого возраста с артериальной гипертонией этот факт. При терапии АГ до сих пор не учитывалась инсулинорезистентность. По мнению ряда авторов, этим можно объяснить тот факт, что только снижение АД не приводило к снижению риска сердечно-сосудистых катастроф [13].

Выводы

Как видно из полученных в данном исследовании результатов, при лечении больных артериальной гипертонией пожилого и старческого возраста очень важно учитывать состояние углеводного обмена, а особенно показателей инсулинорезистентности и инсулинчувствительности. Таким образом, ухудшение показателей углеводного обмена будет сопровождаться и более высокими цифрами САД, что следует учитывать при лечении больных артериальной гипертонией пожилого и старческого возраста: контролировать состояние углеводного обмена; преимущественно использовать антигипертензивные препараты, не усугубляющие инсулинорезистентность; а также включать в комплексную терапию препараты, повышающие инсулинчувствительность тканей.

ТАБЛИЦА.

Корреляционная связь показателей АД (по данным СМАД) и показателей углеводного обмена у больных артериальной гипертонией пожилого и старческого возраста

Показатели углеводного и жирового обмена	Показатели АД по данным СМАД (n=122)			
	срСАДс		срДАДс	
	Кoeffициент корреляции, r	P	Кoeffициент корреляции, r	P
ГП натощак	0,548	P<0,002	0,198	P *
ГП 120мин	0,728	P<0,0001	0,466	P<0,0001
ИРИ натощак	0,708	P<0,0001	0,079	P*
СР натощак	0,780	P<0,0001	0,281	P<0,01
НОМА-IR-index	0,785	P<0,0001	0,050	P*
ISI-G	-0,813	P<0,0001	-0,809	P<0,0001

Примечание: * недостоверно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Reaven G.M., Lithell H., Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and the sympatho-adrenal system. *N Engl J Med.* 1996. № 334. P. 374-381.
2. Дедов И.И. Диабет как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Журнал Сердечная недостаточность.* 2009. Т. 4. № 1. С. 15-16.
Dedov I.I. Diabet kak faktor riska serdechno-sosudistyh zabolevani. Gurnal serdechnya nedostatochnost. 2009. T. 4. № 1. S. 15-16.
3. Isomaa B., Almgren P., Tuomi T. et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2005. № 24. P. 683-689.
4. Reaven G.M., Lithell H., Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities-the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med.* 1996. Feb. 8. № 334 (6). P. 374-381.
5. DeFronzo R.A. Insulin and renal sodium handling: clinical implications. *Int J Obes.* 1981. № 5. Suppl. 1. P. 93-104.
6. Huot S.J., Aronson P.S. Na(+)-H+ exchanger and its role in essential hypertension and diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1991. Jun. № 14 (6). P. 521-535.
7. Kamide K., Hori M.T., Zhu J.H., Barrett J.D., Eggena P., Tuck M.L. Insulin-mediated growth in aortic smooth muscle and the vascular renin-angiotensin system. *Hypertension.* 1998. Sep. № 32 (3). P. 482-487.
8. Задюченко В.С., Хруленко С.Б. Особенности течения артериальной гипертонии у больных с метаболическими нарушениями. *Российский кардиол. журнал.* 2001. Т. 27. № 1. С. 8-12.
Zadionchenko V.S. Hruhlenko S.B. Osobennosti techeniya arterialnoj gipertonii u bol'nyh s metabolicheskimi narusheniyami. Rossijskij kardiol. gurnal. 2001. T. 27. № 1. S. 8-12.
9. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа и артериальная гипертензия. *Сердце.* 2003. Т. 2. № 3. С. 102-104.
Chazova I.E., Michka V.B. Metabolicheskij sindrom, saxarnyj diabet 2 tipa i arterialnaya gipertenziya. Serdce. 2003. T. 2. № 3. S. 102-104.
10. Mukamal K.J. et al. Impact of diabetes on long-term survival after acute myocardial infarction: comparability of risk with prior myocardial infarction. *Diabetes Care.* 2001. Aug. № 24 (8). P. 1422-1427.
11. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., Treacher D.F., Turner R.C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985. Jul. № 28 (7). P. 412-419.
12. Gutt M., Davis C.L., Spitzer S.B. et al. Validation of the insulin sensitivity index (ISI(0,120)): comparison with other measures. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2000. Vol. 47. P. 177-184.
13. Hills S.A., Balkau B., Coppock S.W., Dekker J.M., Mari A. et al. EGIR-RISC Study Group. The EGIR-RISC STUDY (The European group for the study of insulin resistance: relationship between insulin sensitivity and cardiovascular disease risk): I. Methodology and objectives. *Diabetologia.* 2004. Mar. № 47 (3). P. 566-570. Epub 2004. Feb 14. 

УДК: 616.45-001.1/3-037:616-056.52

Код специальности ВАК: 14.01.04; 14.01.02

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СТРЕССА В ДОЛГОСРОЧНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

И.А. Меликян, Т.Е. Чернышова,

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия»

 Меликян Илона Андраниковна – e-mail: ilona201080@yandex.ru

 Дата поступления
22.08.2017

Представлено исследование, цель которого – оценка роли метаболических и психосоциальных факторов развития ожирения для повышения эффективности программ реабилитации. Обследованы 41 женщина и 31 мужчина с ИМТ 30,0–40,0 кг/м², прошедшие программу лечения ожирения (3 месяца), с оценкой результатов через 12 – 16 месяцев. Все пациенты, по итогам оценки напряженности трудового процесса и тестирования с помощью Шкалы социальной адаптации Холмса и Раге, оценивающий уровень накопленного стресса, распределены на две группы. 1-ю группу (профессия относилась к 3-му классу, высокий балл по хроническому стрессу) составили 36 человек. 2-ю группу составили 36 человек (профессия относилась к классу 1, низкий балл по хроническому стрессу). Оценивались клинико-антропометрические и психометрические показатели (копинг-поведения в стрессовых ситуациях по С. Норман, Голландский опросник пищевого поведения). После программы лечения динамика массы тела, диастолического артериального давления, уровня ЛПНП и утреннего кортизола крови, показателей качества жизни, копинг-поведения в обеих группах имела достоверные различия. Пациенты, сохранившие через 11,5 года вес, чаще были из 1-й группы (20 / 11). Причиной рикошета веса были нарушения пищевого поведения.

Ключевые слова: ожирение, нарушение пищевого поведения, копинг-поведение.

Presented study aims to evaluate the role of metabolic and psychosocial factors in the development of obesity to improve the effectiveness of rehabilitation programs. 41 women and 31 men were examined with a BMI 30,0–40,0 kg/m² who underwent the program of obesity treatment (3 month), the results were observed in 12–16 months. All patients were distributed in two groups, the evaluation of the intensity of the work process and testing by a Scale of social adaptation of Holmes and Rahe, that measure the level of accumulated stress. The 1-st group (profession belonged to class 3, the highest score for chronic stress) was consisted of 36 people. The 2-nd group was consisted of 36 people (profession belonged to class 1, the lowest score of chronic stress). Clinical-anthropometric and psychometric indicators were evaluated (coping behavior in stressful situations according to S. Norman, Dutch questionnaire of eating behavior). After treatment, dynamics of body weight, diastolic blood pressure, LDL cholesterol levels, a morning blood cortisol, the quality of life indicators and the coping-avoidance behavior were significantly different in the both group. Patients who have retained their weight after 1–1,5 years were of the 1st group (20/11). The causes of weight rebound were breaking of the eating behavior.

Key words: obesity, breaking of the eating behavior, coping behavior.

Введение

За последнее десятилетие в Российской Федерации наблюдается рост социально значимых заболеваний, среди них особое место занимает ожирение [1]. Распространенность ожирения по данным экспертов ВОЗ приобрела характер эпидемии и охватывает в разных странах от 20 до 50% всего населения. В России избыточную массу тела имеют в среднем 25–30%, а ожирение 15–25% лиц трудоспособного возраста. Эти показатели увеличились по сравнению с 70-ми годами прошлого столетия в 1,5–2 раза. Ожирение является ведущим фактором риска артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сахарного диабета 2-го типа – заболеваний, на профилактику которых, в первую очередь, и направлен реализуемый с 2006 г. в РФ приоритетный национальный проект «Здоровье».

Для разработки и проведения большинства профилактических программ необходима точная информация о распространенности ожирения в конкретных регионах и группах населения [2]. Между тем, данные о распространенности ожирения в Российской Федерации и ее субъектах достаточно скудны и неоднородны, отсутствует точная информация о распространенности избыточной массы тела – состояния, предшествующего ожирению [3].

Серьезной проблемой терапии ожирения является низкий уровень комплаенса при попытках снижения массы тела, что пациентами объясняется чувством внутреннего перенапряжения, усталости или агрессивности в период соблюдения ограничительного питания, т. е. развитием диетогенной депрессии [4]. Более чем у половины пациентов, которым удалось снизить массу тела, в дальнейшем наблюдается эффект рикошета. До настоящего времени при проведении терапии не учитывалась психосоматическая многофакторность развития ожирения [5].

Цель исследования: оценка роли метаболических и психосоциальных факторов развития ожирения для повышения эффективности программ реабилитации.

Задачи исследования

1. Оценить распространенность ожирения в Удмуртской Республике.
2. Оценить взаимосвязи фактора наличия/отсутствия стресса, качества жизни, эмоционально-личностных особенностей и характера пищевого поведения у пациентов с ожирением и их роль в эффективности долгосрочной реабилитации пациентов.

Материал и методы

Проанализированы данные годовых отчетов терапевтов и эндокринологов по ожирению и метаболическому синдрому в Удмуртской Республике за 2015–2016 гг.

На втором этапе в открытом проспективном исследовании обследованы 72 человека (41 женщина и 31 мужчина) с ожирением I (ИМТ 30,0–34,9 кг/м²) и II (ИМТ 35,0–40,0 кг/м²) степени, прошедших программу реабилитации (90 дней), результаты которой оценивались в течение года. Анализировались клинические, лабораторные показатели: уровень общего холестерина (ОХ), липопротеидов высокой и низкой плотности (ЛПВП, ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и антропометрические показатели: рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), соотношение окружность талии/окружность бедер (ОТ/ОБ). Психометрический анализ проведен по показате-

лям копинг-поведения в стрессовых ситуациях по С. Норман (1986), Голландского опросника пищевого поведения (DEBQ). Для определения наличия накопленного стресса и вероятности пограничных нервно-психических расстройств оценены результаты шкалы социальной адаптации Холмса и Раге и качества жизни (SF-36). О коморбидности судили по показателям CIRS.

По результатам исследования по опроснику Холмса и Раге сформированы две группы: 1-я группа – 36 человек (20 женщин и 16 мужчин) с хроническим стрессом (>360 баллов), и 2-я группа – 36 человек (21 женщина и 15 мужчин) без хронизации стресса (<150 баллов).

Статистическая обработка полученных данных проводилась аналитическим методом, аналитико-графическим, методом экспертных оценок с помощью пакета программ STATISTICA 6,0 (Matematica®, Matlab®, Harvard Graphics®), StatSoft (США, 1995 г.).

Результаты и их обсуждение

Динамика заболеваемости ожирением не равномерна по районам Удмуртии, но в целом прирост ожирения за 2015–2016 гг. составил с 886,7 до 1399,5 случаев на 100 000 населения. То есть в 2015 году в Удмуртии 22 392 человека имели лишний вес. При этом необходимо учитывать, что не каждый пациент, обратившийся в амбулаторию за медицинской помощью по иным нозологиям, берётся на учёт по ожирению у врача. Обращает на себя внимание большая распространённость ожирения в г. Воткинске, Игринском, Камбарском, Кизнерском, Киясовском, Селтинском районах в 2015 году. Тем не менее, такое различие в выявляемости на самом деле связано с тем, что в этих районах нагрузка на врачебную ставку меньше, а значит врач имеет возможность выделять время на приём для взятия на учёт большего количества больных. То есть низкая выявляемость по городам, в сравнении с районами, связана с нехваткой врачей, а не с истинной распространённостью ожирения по Удмуртии.

Пациенты обеих групп не имели достоверных различий по возрасту, показателям коморбидности, вариабельности артериального давления, весу и ИМТ ($p=0,7$).

Все пациенты закончили программу лечения ожирения. К окончанию программы лечения они прошли повторное клинико-лабораторное и психометрическое исследование. Через 12–16 месяцев у 66 пациентов были проанализированы отдалённые результаты лечения. Пациенты, которые сохранили достигнутый вес либо продолжили его снижать согласно программе (повторный курс через 3–4 месяца), чаще были представителями первой группы (20/11). Пациенты, не удержавшие достигнутый вес, называли ведущей причиной рецидива нарушения пищевого поведения и слабые волевые качества характера. В таблицах 1 и 2 представлены абсолютные показатели в обеих группах до и после лечения.

В группе с хроническим стрессом после лечения во всех случаях выявлено снижение массы тела на 5–9% от начального веса, что, согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения по лечению ожирения, является показателем безопасного темпа снижения массы тела. Также выявлено достоверное снижение показателей диастолического артериального давления, уровней ЛПНП

и утреннего кортизола крови. Другие показатели липидного (Хс, ТГ) и углеводного (глюкоза крови натощак, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия) обменов также имели положительную динамику в абсолютных значениях, однако данные сдвиги имели меньшую степень достоверности ($p=0,06$).

Во второй группе в результате лечения произошло более значимое изменение показателей ОТ, ОБ, ОТ/ОБ, инсулинорезистентности и гиперинсулинемии. Динамика веса в группе без хронического стресса составила $9,87 \pm 0,71$ кг, а индекса массы тела – $2,99 \pm 0,52$ кг/м². Снижение уровня кортизола и уровня артериального давления было существенней в первой группе. Однако в группе с хроническим стрессом изначально данные показатели были выше, чем в группе без стресса (группа 2). Согласно приведённым данным можно резюмировать, что по антропометрическим и клинико-лабораторным показателям лечение для пациентов группы 2 оказалось более эффективным.

По изменениям в значениях психоэмоционального тестирования пациентов стресс-группы выявлено повышение показателей качества жизни, улучшение межличностных и межгендерных отношений. Общее энергетическое состояние практически приближается к зоне отдыха и расслабления, а настроение при этом ровное, спокойное ($r=0,41$; $p=0,05$). Нет состояния нервно-психического напряжения, перевозбуждения.

Во второй группе пациентов после курса лечения также отмечено улучшение общего психоэмоционального фона со значимым повышением психологической составляющей качества жизни ($r=0,69$; $p=0,001$). В случаях невозможности решения поставленных задач ими избиралась совладающая со стрессом стратегия избегания, как благоприятная приспособительная реакция ($r=0,43$; $p=0,05$). Меньше стал эмоциогенный приём пищи ($r=0,44$; $p=0,01$). Так же, как и в первой группе, повысился показатель ограничительного пищевого поведения, что связано с соблюдением рекомендаций по диетотерапии. В начале исследования было выявлено нервно-психическое перевозбуждение, состояние «предстартовой лихорадки», которое после лечения сменилось спокойствием, настроение вошло в зону комфортного самочувствия ($r=0,56$; $p=0,01$).

Анализ интегральных показателей структуры личности показал, что в начале исследования в 1-й группе уровень потенциала психической активности был ниже, чем во 2-й группе ($16,2/20,1$), что, возможно, связано с тем, что данная группа пациентов обратилась за помощью к врачу для снижения веса под влиянием не столько внутренней мотивации, сколько внешней стимуляции – производственной необходимости, желанием супруга/супруги.

Тогда как пациенты 2-й группы имели собственную мотивацию – недовольство эстетическим видом своего тела, самочувствием.

ТАБЛИЦА 1.
Динамика клинико-лабораторных показателей в группах с хроническим стрессом до (1) и после (1Т) терапии

№ / Показатель	Группа 1, n=36	Группа 1Т, n=36	Достоверность значения	
			T	P
1 Вес, кг	94,9±2,34	88,0±2,21	4,13	0,001
2 ИМТ, кг/м ²	32,98±0,54	30,68±0,56	4,89	0,001
3 ЛПНП, ммоль/л	3,28±0,22	3,12±0,17	2,05	0,05
4 Кортизол, нмоль/л	464,8±30,9	368±50,25	3,48	0,05
5 ОТ/ОБ	0,96±0,02	0,98±0,04	2,45	0,02
6 ОБ, см	109,1±3,08	100,1±2,01	3,29	0,06
7 ОЖ, см	106,5±3,2	95,5±2,71	8,32	0,06
8 Ср САД	157,1±2,03	150,5±2,17	1,74	0,05
9 Ср ДАД	96,1±2,76	92,0±2,27	3,01	0,004

ТАБЛИЦА 2.
Динамика клинико-лабораторных показателей в группах без хронического стресса до (2) и после (2Т) терапии

№ / Показатель	Группа 2, n=36	Группа 2Т, n=36	Достоверность значения	
			T	P
1 Вес, кг	88,9±3,66	79,03±2,46	5,68	0,001
2 ИМТ, кг/м ²	31,8±1,05	28,7±0,83	6,88	0,001
3 ОЖ/ОБ	0,9±0,03	0,87±0,04	2,45	0,02
4 ОБ, см	109,5±2,08	101,1±2,63	4,29	0,001
5 ОЖ, см	98,3±3,2	85,48±2,52	9,32	0,05
6 Кортизол, нмоль/л	274,1±46,1	167,0±58,6	8,66	0,05
7 Инсулинорезистентность	4,65±0,61	4,21±0,72	2,44	0,02
8 Гиперинсулинемия	2,26±0,22	2,03±0,28	2,37	0,02
9 Ср ДАД	93,8±1,01	91,4±0,97	2,49	0,02
10 Ср САД	151,0±1,76	145,6±1,94	1,57	0,12

При оценке данного показателя после лечения выявлена противоположная динамика: 16,2/20,1 до лечения и 27,3/16,9 – после. При этом снижение массы тела было больше именно во 2-й группе (с личной мотивацией). Возможно, такая динамика показателя связана с тем, что самомотивированные пациенты, достигнув поставленной цели, были удовлетворены результатом и потенциал психической активности снизился. Тогда как пациенты 1-й группы, получив результат по снижению массы тела (меньший, чем у 2-й группы), поверили в возможность улучшения своей внешности (о чём также говорит рост показателя конструктивного нарциссизма), что привело к росту потенциала психической активности.

Ресурс психического здоровья (Я-идентичность) исходно в обеих группах был низким. После курсовой терапии в группе с хроническим стрессом зарегистрировано значительное увеличение данного показателя и снижение его во второй группе.

Показатель ресурса психического здоровья отражает соотношение величины адаптационного потенциала и уровня психической активности личности. Его низкий уровень говорит о недостаточности адаптационных механизмов. Кроме того, необходимо учитывать, что для реализации любой деятельности необходима определённая мотивация или/и стимуляция. При этом, согласно первому закону Йеркса-Додсона, для любой деятельности есть оптимальный уровень мотивации (оптимум), превышение порога которого отрицательно сказывается на конечном результате. Суммируя итоги анализа интегральных показателей структуры личности в прогнозе отдалённых результатов, мы пришли к выводу, что незначительная мотивация и внешняя стимуляция к снижению веса у пациентов 1-й группы была достаточной для достижения значимых (хоть и меньших, чем у пациентов второй группы) результатов с улучшением адаптационных и психических ресурсов. Тогда как более высокая степень мотивации пациентов 2-й группы привела к снижению уровня ресурса психического здоровья через подавление адаптационных механизмов. Возможно, это одно из объяснений эффекта рикошета веса, так как именно пациенты 2-й группы в меньшей степени сохранили достигнутые результаты через 1–1,5 года после снижения веса.

Для выявления возможных взаимосвязей клинко-лабораторных и психоэмоциональных показателей с эффективностью лечения нами проведён факторный анализ указанных данных в группах 1Б (с хроническим стрессом) и 2Б (без стресса). По факторному анализу 1Т группы можно сказать, что в эффективности лечения ожирения на фоне хронического стресса имели значение три фактора – начальная масса тела, открытое взаимодействие и липидный обмен. При этом стоит заметить, что уровень кортизола крови, не играющий большой роли в патогенезе ожирения у пациентов 1-й группы, проявился как фактор, влияющий на эффективность лечения (представлен в факторе начальной массы тела и липидного обмена в значимых рангах). Подводя итог по факторному анализу группы 2Т, можно сделать вывод, что на эффективность лечения пациента без хронического стресса влияют личностно-поведенческий, антропометрический факторы и факторы углеводного обмена, артериального давления и липидного обмена. Такая

комбинация факторов говорит о том, что лечение ожирения у пациентов без признаков хронического стресса должно быть направлено не только на коррекцию клинко-лабораторных показателей, но и стиля, совладающего со стрессом поведения и пищевых привычек.

Заключение

Зарегистрированная высокая степень распространённости ожирения и метаболического синдрома среди населения Удмуртской Республики подтверждает необходимость целенаправленной диспансеризации данной категории больных с целью профилактики сердечно-сосудистых и метаболических катастроф. Важнейшим патогенетическим фактором развития ожирения у пациентов без хронического стресса является нарушение пищевого поведения. Рикошет веса связан с активацией стресс-гуморальных компенсаторных механизмов, направленных на поддержание исходной массы тела, вне стресса – с нарушением пищевого и стресс-совладающего поведения.

Наиболее эффективным можно считать лечение ожирения в группе без стресса, чем в группе со стрессом, где уровень кортизола изначально был выше. То есть, нормальный уровень кортизола позволяет добиться лучших результатов терапии МС. По данным факторного анализа можно сделать заключение, что и в том и в другом случае динамика массы тела не является определяющим показателем и главным критерием эффективности терапии. Эффективным может считаться то лечение, которое с учётом психоэмоционального состояния пациента будет направлено на длительную реабилитацию с удержанием достигнутых результатов. Только дифференцированный подход к пониманию патогенеза ожирения при наличии/отсутствии стресса может обеспечить таргетную терапию, или «терапию цели». Главной ближайшей целью такого лечения будет предотвращение диетогенной депрессии и минимизация вероятности развития эффекта рикошета в период реабилитации. Целесообразно применение дифференцированного и персонализированного алгоритма ведения больных с учетом клинко-метаболического и психоэмоционального состояния больных не только в процессе активного снижения веса, но и в период реабилитации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васендин Д.В. Современные подходы к терапии ожирения. Ученые записки Петрозаводского государственного университета. Биологические науки. 2015. № 6 (151). С. 72–80.
Vasendin D.V. Sovremennye podhody k terapii ozhireniya. Uchenye zapiski Petrozavodskogo gosudarstvennogo universiteta. Biologicheskie nauki. 2015. № 6 (151). S. 72–80.
2. Чернышова Т.Е., Стяжкина С.Н., Меликян И.А. Кардиальная автономная нейропатия у пациентов с ожирением. Евразийский кардиологический журнал. 2016. № 3. С. 91.
Chernyshova T.E., Styazhkina S.N., Melikyan I.A. Kardial'naya avtonomnaya nejropatiya u pacientov s ozhireniem. Evrazijskij kardiologicheskij zhurnal. 2016. № 3. S. 91.
3. Бобров А.Е., Гегель Н.В., Гурова О.Ю. Особенности поведения больных с избыточной массой тела и ожирением. Альманах клинической медицины. 2016. № 32. С. 3–7.
Bobrov A.E., Gegel' N.V., Gurova O.YU. Osobennosti povedeniya bol'nyh s izbytochnoj massoj tela i ozhireniem. Al'manah klinicheskoy mediciny. 2016. № 32. S. 3–7.

4. Бардымова Т.П. Современный взгляд на проблему ожирения // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2011. № 5 (81). С. 203-206.

Bardymova, T.P. Sovremennyy vzglyad na problemu ozhireniya // Byulleten' VSNC SO RAMN. 2011. № 5 (81). S. 203-206.

5. Меликян И.А., Чернышова Т.Е., Реверчук И.В. Нарушение пищевого поведения у пациентов с метаболическим синдромом – мультидисциплинарная

проблема // Мат-лы рос. науч. конф. с междунар. участием «Психиатрия: дороги к мастерству». Ростов-на-Дону, 5 июня 2013. С. 959.

Melikyan I.A., Chernyshova T.E., Reverchuk I.V. Narushenie pishchevogo povedeniya u pacientov s metabolicheskim sindromom – multitisciplinarnaya problema // Mat-ly ros. nauch. konf. s mezhdunar. uchastiem «Psihiatriya: dorogi k masterstvu». Rostov-na-Donu, 5 iyunya 2013. S. 959.



УДК: 616.44-089.168-07:612.018.546.41

Код специальности ВАК: 14.01.02; 14.01.17

СОСТОЯНИЕ ГОРМОНАЛЬНОГО И КАЛЬЦИЙ-ФОСФОРНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ, ОПЕРИРОВАННЫХ НА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

И.Н. Пиксин, А.С. Московченко, В.И. Давыдкин, А.В. Вилков,

ФГБОУ ВПО «Национальный исследовательский мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск

Пиксин Иван Никифорович – e-mail: mgu-hospital-surgery@ya.ru

Дата поступления
21.08.2017

В данной статье предлагается исследование, посвященное изучению нарушений гормонального и кальций-фосфорного обмена, являющихся следствием хирургического лечения заболеваний щитовидной железы. Щитовидная железа является органом эндокринной системы и помимо других функций выполняет функцию поддержки кальций-фосфорного гомеостаза в организме. При операциях на щитовидной железе происходит нарушение гормонального баланса, в следствие этого случается нарушение кальций-фосфорного гомеостаза. Данный вопрос представлен в медицинской литературе, но не является полностью изученным, и однозначного мнения по этому поводу нет.

Ключевые слова: щитовидная железа, кальций-фосфорный обмен, кальцитонин, паратгормон, трийодтиронин.

In this paper we propose the study of hormonal disorders and calcium-phosphorus metabolism, resulting from surgical treatment of diseases of the thyroid gland. The thyroid gland is an organ of the endocrine system and in addition to other functions, performs the function of supporting calcium - phosphorus homeostasis in the body. During operations on the thyroid gland is a violation of the hormonal balance, in consequence of the violation of calcium-phosphorus homeostasis. The issue presented in the medical literature, but it is not fully understood, and a definite opinion about this no.

Key words: Thyroid gland, calcium and phosphorus metabolism, calcitonin, parathyroid hormone, triiodothyronine.

Актуальность

Щитовидная железа – один из органов эндокринной системы, и одной из ее функций является функция поддержки обмена кальция и фосфора в организме. В регуляции костного метаболизма принимают участие паратгормоны, активная форма витамина D_{1,25}(OH)₂, тиреокальцитонин, кроме того в регуляции костного метаболизма определенную роль играют трийодтиронин, тироксин и тиреотропный гормон. Кальциевые рецепторы располагаются во многих тканях, таких как околотщитовидные железы, С-клетки щитовидной железы, почки, гипофиз, мозг, костный мозг, кишечник, кожа и т. д. [1]. Общепринятым является мнение, что паратгормон является основным регулятором минеральной плотности костей, его уровень зависит от концентрации кальция в сыворотке крови. Антагонистом паратгормона является тиреокальцитонин, о существовании которого впервые высказано в 1961 году. Позже было выявлено, что тиреокальцитонин синтезируется С-клетками щитовидной железы. Однако, есть данные, что не только эти клетки являются местом выработки тиреокальцитонина. Hargis et al. (1966), А.А. Булатов (1970) обнаружили тиреокальцитониновую активность в цитоплазме всех клеток щитовидной железы, выделяющих тиреоглобулин. Общепринято, что паратгормон и тиреокальцитонин являются антагонистами и основным

свойством тиреокальцитонина является его способность снижать уровень Са в сыворотке крови. Но есть некоторые противоречия о роли тиреокальцитонина в процессе костного метаболизма. По данным Н.В. Данилова и В.Г. Аристархова (2014), оперативное вмешательство на щитовидной железе оказывает влияние на минеральную плотность костной системы. Прослеживается прямая зависимость между объемом операции и степенью нарушений минеральной плотности костей. Однако, С.М. Черенько (2011) считает, что роль кальцитонина окончательно не ясна, так как оказываемый им эффект является минимальным и не раскрывается другими механизмами. [2, 3, 4].

Ремоделирование – основной процесс, поддерживающий костную плотность на определенном уровне, складывается из костной резорбции и костеобразования, которое поддерживают клетки-антагонисты остеобласты и остеокласты [5]. В работах различных исследователей показано достоверное увеличение числа пациентов с переломами бедра, страдающих тиреотоксикозом, по сравнению со здоровыми людьми, причем риск переломов возрастал с увеличением возраста [6, 7].

То, что тиреоидные гормоны стимулируют остеобласты и остеокласты, не вызывает сомнений, однако долгое время считалось, что их воздействие на эти клетки не является

прямым. В исследованиях *in vitro* было показано, что необходимо присутствие остеобластов для стимуляции остеокластов, механизм этой взаимосвязи остается загадкой [1, 3]. Чуть позже выяснено, что трийодтиронин оказывает свой эффект на остеобласты напрямую через рецепторы альфа ($TR\alpha$) в клетках ЩЖ, либо влияя на синтез щелочной фосфатазы, коллагена I и остеокальцина [6, 7]. Также трийодтиронин меняет синтез рецепторов к паратгормону и тем самым регулирует ответ остеобластов на него [8]. Стимуляция цитокинов (интерлейкина-6, интерлейкина-8, простагландина E_2), участвующих в остеокластогенезе, играет важную роль во взаимодействии трийодтиронина и остеокластов [9, 10]. При отсутствии эстрогенов происходит усиленная потеря костной ткани у пациенток с повышенным уровнем тиреоидных гормонов, что показывает протективный эффект эстрогенов на костную ткань. Эстрогены увеличивают OPG, подавляют синтез фактора некроза опухолей α (TNF α), интерлейкинов-1, 6 и макрофаг-колониестимулирующего фактора, что служит механизмом для уменьшения остеокластогенеза [11, 12, 13].

Операции на щитовидной железе являются причиной нарушения выработки гормонов и регуляции кальций-фосфорного обмена. Чаще наблюдается снижение или отсутствие тиреокальцитонина и увеличение паратиреоидного гормона [2]. Уровень паратиреоидного гормона может уменьшаться после операций на ЩЖ, причиной этого является повреждение самих околощитовидных желез либо сосудов, питающих их [14].

Цель исследования: изучить изменения показателей некоторых гормонов щитовидной железы у пациентов, оперированных по поводу зоба.

Материал и методы

Группу исследования составили 50 женщин, страдающих зобом, находящихся на плановом оперативном лечении в отделение хирургии РКБ № 4 города Саранска, их возраст составлял от 36 до 64 лет. Узловой зоб был у 10 (20%) больных, рецидив узлового зоба наблюдался у 5 (10%) больных, диффузно-узловой зоб – у 35 (70%). Исследуемым выполнялось оперативное пособие: ГТЭ – 30%, СРЩЖ – 62%, ТЭ – 8%. Группу контроля составили 10 здоровых женщин в возрасте от 30 до 55 лет. Для исследования гормонального статуса и кальций-фосфорного обмена производилось взятие крови у больных до и после операций на третий день. Для получения плазмы проводилось центрифугирование крови. В плазме определялись уровни Са и Р, уровни паратгормона, кальци-

тонина, Т₃ методом иммуноферментного анализа на аппарате Stat-Fax. На разных этапах анализа использовались: микропланшетный фотометр 2100 с длиной волны: 405; 450; 492; 630 нм, микропланшетный инкубатор-шейкер Stat-Fax – 2200, микропланшетный вошер Stat-Fax 2600. УЗИ-исследование объема тиреоидной ткани до и после операции производилось на аппарате TOSHIBA XARIO SSA-660A.

Результаты и их обсуждение

Уровень Са достоверно ($p < 0,01$) снижал у всех пациенток после операции. Степень снижения не зависела от объема тиреоидного остатка. Фосфор увеличивался после операции, достоверной взаимосвязи между изменением уровня фосфора и объемом тиреоидного остатка не выявлено.

Исходя из данных исследования (таблица), видно, что уровень кальцитонина в крови после тиреоидэктомии не определялся. После резекции ЩЖ показатель кальцитонина в крови распределялся следующим образом: в группе ГТЭ показатель кальцитонина после операции выше, чем в группе СРЩЖ, после ГТЭ показатель кальцитонина изменился меньше, чем после СРЩЖ. Таким образом, можно утверждать, что уровень кальцитонина зависит от объема тиреоидного остатка после операции на ЩЖ.

Несмотря на то, что кальцитонин и паратгормон являются гормонами-антагонистами, увеличение паратгормона в ответ на снижение кальцитонина не наблюдается, что может быть связано с повреждением паращитовидных желез во время операции. Происходит снижение уровня паратгормона у больных при всех видах оперативного вмешательства (таблица), степень снижения паратгормона не зависит от объема операции.

Уровень Т₃ в крови после тиреоидэктомии не определяется, что является следствием отсутствия тиреоидной ткани после операции. Наблюдается зависимость степени снижения Т₃ от объема тиреоидного остатка после резекции ЩЖ, максимально Т₃ снижается при СРЩЖ, минимально при ГТЭ.

Заключение

1. Уровень кальцитонина и Т₃ в крови меняется после операций на ЩЖ в зависимости от объема операции.
2. Предварительное исследование показало, что степень снижения Са и Р в крови не связана с выбором оперативного вмешательства.
3. Наблюдается снижение уровня паратгормона у всех больных, оперированных на щитовидной железе.

ТАБЛИЦА.

Динамика изменения Са, Р, паратгормона, кальцитонина, Т₃, объема тиреоидной ткани после хирургического лечения зоба

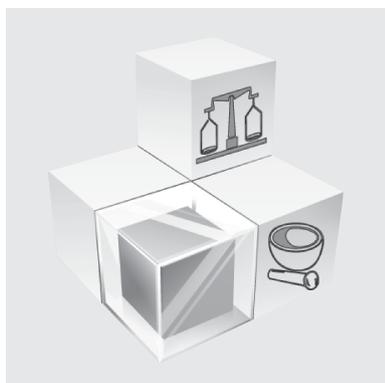
Исследуемые показатели	ГТЭ n=15		СРЩЖ n=31		ТЭ n=4		Контроль n=10
	до	после	до	после	до	после	
Са (ммоль/л)	2,52±0,03	2,34±0,03	2,56±0,01	2,28±0,02	2,48±0,03	2,24±0,05	2,35±0,02
Р (ммоль/л)	0,93±0,04	1,1±0,02	0,95±0,03	1,09±0,03	0,89±0,02	1,01±0,02	1,1±0,01
Паратгормон(пг/мл)	23,91±1,47	10,41±1,61	22,5±1,54	12,49±0,72	20,06±1,16	10,51±1,29	12,14±0,87
Кальцитонин (пг/мл)	10,95±1,07	6,91±0,95	9,54±0,89	1,74±0,65	11,56±0,92	0	10,21±0,71
Т ₃ (нмоль/л)	1,38±0,05	1,29±0,04	1,33±0,03	1,1±0,05	1,52±0,05	0	1,41±0,03
Объем тиреоидной ткани (см ³)	21,5±3,4	6,1±1,5	60,5±6,1	3,4±0,5	64,8±5,8	0	11,5±2,3

Однако, полученные данные не дают возможности в полной мере определить механизмы участия щитовидной железы в регуляции костного метаболизма, роль оперативных вмешательств в развитии остеопороза и в целом в нарушении фосфорно-кальциевого обмена в организме. Остается много вопросов, касающихся механизма воздействия тиреоидных гормонов на костный метаболизм. Неоднозначно мнение насчет роли тиреокальцитонина и ТТГ в нарушении костного метаболизма при заболеваниях щитовидной железы. Продолжаются исследования, результаты, которых помогут раскрыть механизмы костных нарушений при тиреопатологии и ее оперативном лечении и могут явиться теоретической основой послеоперационной реабилитации таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология: учебник. М.: Медицина, 2000. 630 с.
Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Fadeev V.V. Endokrinologiya: uchebnik. M.: Meditsina, 2000. 630 s.
2. Данилов Н.В. Тактика ведения пожилых пациентов, оперируемых по поводу узлового зоба: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Рязань, 2014.
Danilov N.V. Taktika vedeniya pozhilykh patsientov, operiruemykh po povodu uzlovogo zoba: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Ryazan', 2014.
3. Черненко С.М. Первичный гиперпаратиреоз: основы патогенеза, диагностики и хирургического лечения. Киев. 2011. 148 с.
Cheren'ko S.M. Pervichnyj giperparatireoz: osnovy patogeneza, diagnostiki i hirurgicheskogo lecheniya. Kiev. 2011. 148 s.
4. Greenspan F.S., Gardner D.G. Basic and Clinical Endocrinology. New York. 2001. P. 330-335.
5. Manolagas S.C. Endocr. Rev. 2000. Vol. 21. P. 115-137.
6. Cumming S.R., Nevitt M.C., Browner W.S. et al. N. Engl. J. Med. 1995. Vol. 332. P. 767-773.
7. Vestegaard P., Mosekilde L. Thyroid. 2003. Vol. 13. P. 585-593.
8. Gu W.X., Stern P.H., Madison L.D., Du G.G. Endocrinology. 2001. Vol. 142. P. 157-164.
9. Kim I.S., Otto F., Zabel B., Mundlos S.: Regulation of chondrocyte differentiation by Cbfa1. Mechanism of Ageing and Development. 1999. Vol. 80.
10. Eriksen E.F., Mosekilde L., Melson F. Bone. 1985. Vol. 6. P. 421-428.
11. Bassett J.H.D., Williams G.R. Trends Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 14. P. 356-364.
12. Pereira R.C., Jorgetti V., Canalis E. Am. J. Physiol. 1999. Vol. 277. P. 496-504.
13. Salto C., Kindblom J.M., Johansson C., Wang Z., Gullberg H. et al. Ablation of TR α and a concomitant overexpression of α 1 yields a mixed hypo and hyperthyroid phenotype in mice. J. Molecular Endocrinology. 2001. Vol. 15. P. 2115-2128.
14. Lindblom P., Westerdaal J., Bergenfelz A. Low parathyroid hormone levels after thyroid surgery. A feasible predictor of hypocalcemia. Surgery. 2002. Vol. 131. № 5. P. 515-520.





ФАРМАЦИЯ

УДК: 615.32:339.13(470/570)

Код специальности ВАК: 14.04.03

АНАЛИЗ ТЕНДЕНЦИЙ РОССИЙСКОГО РЫНКА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК К ПИЩЕ

И.В. Гаммель, О.В. Суворова, Л.И. Запорожская,
ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Гаммель Ирина Владимировна – e-mail: 7927009@mail.ru

Дата поступления
02.07.2017

Исследование посвящено анализу ассортимента зарегистрированных в России биологически активных добавок к пище (БАД). Установлена положительная динамика роста рынка биологически активных добавок в России. Отмечена тенденция развития ассортимента в сторону увеличения (разработки и регистрации) новых БАД в разных формах выпуска и в разных дозировках внутри линейки одного торгового наименования. Рассмотрены различные доступные справочно-информационные базы и отмечены их достоинства и недостатки.

Ключевые слова: биологически активные добавки к пище, ассортимент, тенденции развития, справочно-информационная база.

The study is devoted to the analysis of the assortment of biologically active food additives registered in Russia. The positive dynamics of the growth of the market of biologically active additives in Russia is established. There is a tendency to develop the assortment in the direction of increasing (developing and registering) new biologically active additives in different forms of release and at various dosages within the range of one trade name. Various available reference and information bases are considered and their advantages and disadvantages are noted.

Key words: biologically active additives to food, assortment, development trends, reference and information base.

Биологически активные добавки к пище (БАД) – составляющее здорового питания человека, их применяют с целью обогащения рациона отдельными пищевыми или биологически активными веществами и их комплексами [1, 2]. В развитых странах мира БАД производят и потребляют в значительных количествах. Это способствует укреплению здоровья целых наций, увеличению продолжительности жизни и трудоспособности [3–5].

Благодаря поддержке Правительства РФ, производство БАД в России динамично развивается, темпы роста рынка БАД составляют 14–15% в год [6, 7]. Емкость российского рынка БАД в стоимостном выражении в сентябре 2016 г. составила 2,6 млрд руб., в натуральных единицах измерения – 22,6 млн упаковок [7]. Таким образом, несомненный интерес представляет анализ ассортимента БАД и прогнозирование тенденций их рынка.

По данным аналитического обзора DSM Group в сентябре 2016 года в аптечных учреждениях России продавалось 4173 торговых наименования (ТН) БАД, представленные 737 производителями [7]. Опубликованные сведения отражают результаты исследования фармацевтического рынка

БАД. Однако, розничная торговля БАД осуществляется не только в аптечных учреждениях [8], поэтому актуальным представляется анализ ассортимента БАД, не только реализуемого аптечными учреждениями, а всего ассортимента, зарегистрированного в РФ.

Цель и задачи

Цель настоящего исследования заключалась в оценке особенностей ассортимента и тенденций рынка БАД. В настоящей работе для реализации поставленной цели решали следующие задачи:

1. проанализировать особенности ассортимента зарегистрированных в РФ БАД с использованием доступных информационных баз;
2. оценить тенденции рынка БАД за период с 2015 по 2016 год.

Материал и методы

Объекты исследования – информационные базы данных о зарегистрированных в РФ БАД, нормативные документы, электронные ресурсы, информационные аналитические отчеты, отражающие особенности ассортимента БАД и тенденции развития российского рынка БАД.

Исследования проводили на основе контент-анализа информационных баз данных о зарегистрированных БАД «Регистр лекарственных средств России» (РЛС) и «Регистр БАД – Единый электронный справочник БАД», аналитических отчетов компании DSM Group «Розничный аудит фармацевтического рынка РФ», их дальнейшей систематизации и последующего логического, структурного, сравнительного, графического анализа. Периодичность количественной оценки ассортимента БАД и прироста зарегистрированных БАД составляла 12 мес. (даты обращения: 20.11.2015 и 20.11.2016).

Результаты и их обсуждение

В результате проведенного анализа ассортимента БАД установлено, что на дату обращения 20.11.2016 в РЛС внесены сведения о 17 857 зарегистрированных ТН БАД, представленных, в свою очередь, 39 157 БАД в различных дозировках и формах выпуска (РДФВ) внутри линейки одноименных ТН [9].

Следует отметить, что классификатор РЛС включает 15 групп, основные из которых выделены по преимущественному содержанию нутриентов, биологически активных соединений или живых микроорганизмов и (или) их метаболитов в составе БАД: 1) белки, аминокислоты и их производные; 2) витаминно-минеральные комплексы; 3) витамины, витаминоподобные вещества и коферменты; 4) естественные метаболиты; 5) жиры, жироподобные вещества и их производные; 6) макро- и микроэлементы; 7) полифенольные соединения; 8) пробиотики и пребиотики; 9) углеводы и продукты их переработки; 10) ферменты растительного или микробного происхождения. Другая часть классификационных групп скомпонована по признаку «сырьевого источника»: 11) бальзамы, чаи, взвары, сборы (из растительного сырья); 12) продукты пчеловодства; 13) продукты растительного, животного или минерального происхождения. По функциональному признаку обособленно представлена группа 14 «Сырье для БАД». Без

указания каких-либо признаков в классификатор введена группа 15 «Другие БАДы».

Лидирующую позицию по количеству ТН (12 648), составляющих 70,8%, и по количеству БАД РДФВ (26 812), составляющих 68,5%, занимает группа «Другие БАДы». За ней следует группа «БАДы – продукты растительного, животного или минерального происхождения», которая представлена 1499 ТН (8,4%) и 3796 БАД РДФВ (9,7%) соответственно. Третье место по количеству ТН (1059), составляющих 5,9%, принадлежит группе «Сырье для БАД», а по количеству БАД РДФВ (2796), составляющих 7,1%, – группе «БАДы – бальзамы, чаи, взвары, сборы». Соотношение ТН БАД в разных классификационных группах РЛС и соотношение БАД РДФВ в разных классификационных группах РЛС представлены на рис. 1 и 2.

В целом отмечена положительная динамика роста зарегистрированных БАД в разрезе как ТН, так и РДФВ. По сравнению с 2015 годом, количество зарегистрированных ТН БАД в 2016 г. возросло на 10,8% (с 16 116 до 17 857 ТН), а количество БАД РДФВ – на 21,3% (с 32 293 до 39 157 РДФВ). В течение года было зарегистрировано 1741 ТН, 6864 БАД РДФВ. Таким образом, динамика увеличения количества зарегистрированных БАД РДФВ была выше, чем динамика возрастания количества зарегистрированных ТН. Это свидетельствует о том, что тенденция изменения ассортимента БАД направлена в сторону увеличения (разработки и регистрации) новых БАД РДФВ внутри линейки одного ТН БАД.

За период с 2015 по 2016 г. наибольший прирост по количеству зарегистрированных ТН показали следующие группы: «Другие БАДы» (1650 ТН, прирост 15,0%), «Сырье для БАД» (63 ТН, прирост 6,3%) и «БАДы – продукты пчеловодства» (2ТН, 2,7%). Отрицательная динамика наблюдалась в двух группах: «БАДы – полифенольные соединения» (-0,8%) и «БАДы – бальзамы, чаи, взвары, сборы» (-0,4%).

ТАБЛИЦА 1.

Динамика изменения количества зарегистрированных ТН БАД в разных классификационных группах РЛС

№	Название группы	Количество ТН (20.11.2015)	Количество ТН (20.11.2016)	Прирост новых ТН за год, %
1	Другие БАДы	10998	12648	15,0
2	БАДы - продукты растительного, животного или минерального происхождения	1480	1499	1,3
3	Сырье для БАД	996	1059	6,3
4	БАДы - бальзамы, чаи, взвары, сборы	891	887	-0,4
5	БАДы - витамины, витаминоподобные вещества и коферменты	323	328	1,5
6	БАДы - витаминно-минеральные комплексы	327	327	0
7	БАДы - жиры, жироподобные вещества и их производные	180	180	0
8	БАДы - пробиотики и пребиотики	152	155	2,0
9	БАДы - макро- и микроэлементы	150	153	2,0
10	БАДы - естественные метаболиты	135	135	0
11	БАДы - полифенольные соединения	133	132	-0,8
12	БАДы - углеводы и продукты их переработки	130	130	0
13	БАДы - белки, аминокислоты и их производные	123	124	0,8
14	БАДы - продукты пчеловодства	73	75	2,7
15	БАДы - ферменты растительного или микробного происхождения	25	25	0
Итого:		16116	17857	10,8

Источник: Регистр лекарственных средств России, 2015–2016 гг.

Тройка лидеров по количеству зарегистрированных БАД РДФВ отличалась в результате вытеснения со второго места группы «Сырье для БАД» группой «БАДы – витаминно-минеральные комплексы». На первом месте (как и в рейтинге по количеству зарегистрированных ТН) – наиболее многочисленная группа «Другие БАДы» (прирост составляет 28,9%). На втором – «БАДы – витаминно-минеральные комплексы» (14,1%), на третьем – «БАДы – продукты пчеловодства» (12,3%). Отрицательная динамика отсутствует. Динамика изменения количества зарегистрированных ТН и БАД РДФВ во всех классификационных группах РЛС России за период с 2015 по 2016 г. представлена в таблицах 1 и 2.

Следует отметить, что справочно-информационная база РЛС России имеет ряд недостатков. Классификатор БАД РЛС несовершенен, так как основан сразу на нескольких принципах: по составу, по сырьевому источнику, по функциональному признаку и без указания какого-либо признака. Вследствие этого возможны отклонения в количестве зарегистрированных БАД, так как некоторые ТН отнесены к нескольким классификационным группам одновременно. Например, БАД «Леденцы от кашля Доктор Тайсс Шалфей с медом» отнесена сразу к трем группам: «БАДы – полифенольные соединения», «БАДы – продукты растительного, животного или минерального происхождения», «БАДы – продукты пчеловодства». Сведения о БАД «Эубикор» присутствуют в четырех группах: «БАДы – углеводы и продукты их переработки», «БАДы – витаминно-минеральные комплексы», «БАДы – пробиотики и пребиотики», «БАДы – белки, аминокислоты и их производные».

Использование классификатора БАД РЛС в аналитических целях затрудняет также то, что без указания какого-либо признака выделена отдельная группа «Другие БАДы», содержащая наибольшее количество зарегистрированных ТН и БАД РДФВ. На ноябрь 2016 г. 70,8% всех ТН БАД зарегистри-

ровано в группе «Другие БАДы», что значительно осложняет проведение детального анализа ассортимента БАД (рис. 1).

На наш взгляд, необходимо пересмотреть классификатор БАД РЛС с применением единого признака, на основании которого выделить классификационные группы БАД. Только таким образом возможно избежать путаницы при выборе классификационной группы БАД при внесении в справочно-информационную базу сведений о зарегистрированных в РФ ТН и РДФВ. Несомненно, практическую ценность представлял бы принцип классификации БАД на группы по физиологическому воздействию БАД на определенные органы, системы или организм человека в целом. Подобный классификатор разработан компанией DSM Group [1]. По итогам уже многих лет рейтинг БАД по классификатору DSM Group возглавляет группа «БАД, действующие на организм в целом» – доля 25%, второе место принадлежит группе «БАД, влияющие на репродуктивную систему» – 22%, замыкает тройку лидеров группа «БАД, действующие на пищеварительную систему» – 18% [6].

По данным DSM Group в аптечных учреждениях России продается 4173 ТН БАД [7]. Однако, в результате наших исследований установлено, что на территории РФ зарегистрировано 17 857 ТН БАД (ноябрь 2016 г.). Вызывает несомненный интерес столь выраженное несоответствие – в аптечных учреждениях продавалось только 4173 торговых наименования БАД из 17 857 зарегистрированных, то есть только 23,4%. Причин может быть несколько. Во-первых, система регистрации БАД гораздо проще, чем для лекарственных средств. Зарегистрированные БАД могли просто не выдержать конкуренции при внедрении их на рынок. Во-вторых, в анализе DSM Group указаны сведения о розничных продажах в аптечных учреждениях, однако, БАД реализуют также в специализированных магазинах по продаже диетических продуктов и в продовольственных магазинах (специальные отделы, секции, киоски) [8].

ТАБЛИЦА 2.

Динамика изменения количества зарегистрированных БАД в разных классификационных группах РЛС

№	Название группы	Количество БАД* (20.11.2015)	Количество БАД* (20.11.2016)	прирост новых БАД* за год, %
1	Другие БАДы	20797	26812	28,9
2	БАДы - продукты растительного, животного или минерального происхождения	3524	3796	7,7
3	БАДы - бальзамы, чай, взвары, сборы	2674	2796	4,6
4	Сырье для БАД	1381	1483	7,4
5	БАДы - витамины, витаминоподобные вещества и коферменты	771	840	8,9
6	БАДы - витаминно-минеральные комплексы	659	752	14,1
7	БАДы - жиры, жироподобные вещества и их производные	530	577	8,9
8	БАДы - белки, аминокислоты и их производные	384	409	6,5
9	БАДы - пробиотики и пребиотики	323	355	9,9
10	БАДы - естественные метаболиты	312	335	7,4
11	БАДы - полифенольные соединения	287	319	11,1
12	БАДы - макро- и микроэлементы	276	279	4,3
13	БАДы - углеводы и продукты их переработки	222	234	5,4
14	БАДы - продукты пчеловодства	106	119	12,3
15	БАДы - ферменты растительного или микробного происхождения	47	51	8,5
Итого:		32293	39157	21,3

Примечание: * БАД РДФВ.

Источник: Регистр лекарственных средств России, 2015–2016 гг.

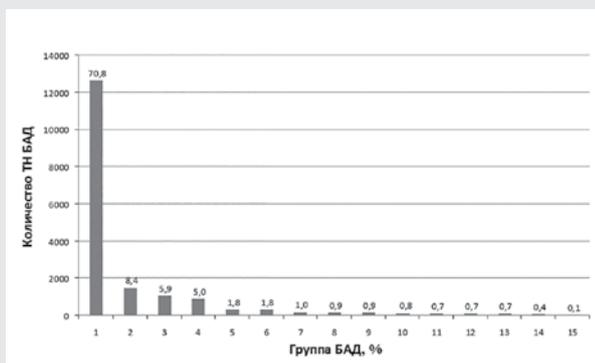


РИС. 1.

Соотношение ТН БАД в разных классификационных группах РЛС.

1. Другие БАДы,

2. БАДы – продукты растительного, животного или минерального происхождения,

3. Сырье для БАД,

4. БАДы – бальзамы, чаи, взвары, сборы,

5. БАДы – витамины, витаминоподобные вещества и коферменты,

6. БАДы – витаминно-минеральные комплексы,

7. БАДы – жиры, жироподобные вещества и их производные,

8. БАДы – пробиотики и пребиотики,

9. БАДы – макро- и микроэлементы,

10. БАДы – естественные метаболиты,

11. БАДы – полифенольные соединения,

12. БАДы – углеводы и продукты их переработки,

13. БАДы – белки, аминокислоты и их производные,

14. БАДы – продукты пчеловодства,

15. БАДы – ферменты растительного или микробного происхождения.

Источник: Регистр лекарственных средств России, 2016 г.

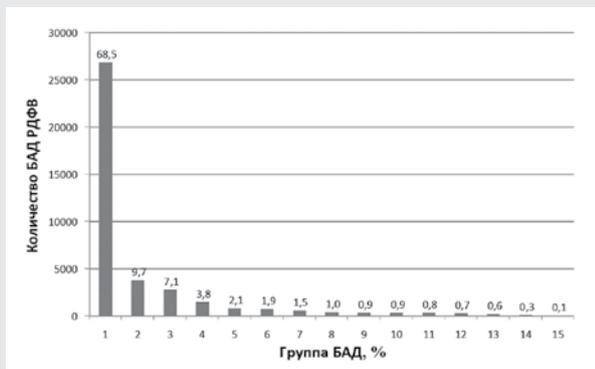


РИС. 2.

Соотношение БАД РДФВ в разных классификационных группах РЛС.

1. Другие БАДы,

2. БАДы – продукты растительного, животного или минерального происхождения,

3. БАДы – бальзамы, чаи, взвары, сборы,

4. Сырье для БАД,

5. БАДы – витамины, витаминоподобные вещества и коферменты,

6. БАДы – витаминно-минеральные комплексы,

7. БАДы – жиры, жироподобные вещества и их производные,

8. БАДы – белки, аминокислоты и их производные,

9. БАДы – пробиотики и пребиотики,

10. БАДы – естественные метаболиты,

11. БАДы – полифенольные соединения,

12. БАДы – макро- и микроэлементы,

13. БАДы – углеводы и продукты их переработки,

14. БАДы – продукты пчеловодства,

15. БАДы – ферменты растительного или микробного происхождения.

Источник: Регистр лекарственных средств России, 2016 г.

В-третьих, из-за отсутствия полной официальной систематизированной для анализа базы данных БАД, подобной официальному Государственному реестру лекарственных средств, достаточно сложно отследить в справочно-информационной системе РЛС какие-либо изменения, связанные с перерегистрацией и окончанием сроков регистрации БАД. Аналогичная ситуация наблюдается при обращении к другим неофициальным информационным системам, например, к «Регистру БАД – Единому электронному справочнику БАД», список БАД в котором пополняют только при заинтересованности производителя в представлении, продвижении и рекламе своей продукции [10]. Единый официальный реестр свидетельств о государственной регистрации продукции содержит лишь частичную информацию о БАД, зарегистрированных с момента создания сайта [11].

Таким образом, отмечена четкая тенденция динамического роста рынка БАД в РФ, которая поддерживается государственной политикой. Согласно Распоряжению Правительства РФ от 25.10.2010 № 1873-р «Об основах государственной политики Российской Федерации в области здорового питания населения на период до 2020 года» одной из ключевых задач государства является развитие производства БАД. Наиболее приемлемой для анализа особенностей ассортимента БАД российского рынка является справочно-информационная система РЛС, недостаток которой заключается в несовершенном классификаторе, требующем переработки с применением единого принципа систематизации.

Выводы

1. В РЛС внесены сведения о 17 857 зарегистрированных ТН БАД, представленных 39 157 БАД РДФВ (дата обращения: 20.11.2016). Лидирующие позиции по количеству зарегистрированных ТН и РДФВ занимают группы «Другие БАДы» и «БАДы – продукты растительного, животного или минерального происхождения». За ними следуют группы «Сырье для БАД» (по количеству ТН) и «БАДы – бальзамы, чаи, взвары, сборы» (по количеству РДФВ). Классификатор БАД РЛС требует переработки с применением единого принципа систематизации.

2. Присутствует положительная динамика роста зарегистрированных БАД. За период с 2015 по 2016 г. количество зарегистрированных ТН БАД возросло на 10,8%, а количество БАД РДФВ – на 21,3%. Развитие ассортимента БАД направлено в сторону увеличения (разработки и регистрации) новых РДФВ внутри линейки одного ТН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаммель И.В., Суворова О.В., Запорожская Л.И. Современные аспекты классификации и регулирования оборота биологически активных добавок к пище. Медицинский альманах. 2017. № 1 (46). С. 94-98.

Gammel I.V., Suvorova O.V., Zaporozhskaya L.I. *Sovremennye aspekty klassifikatsii i regulirovaniya oborota biologicheskii aktivnykh dobavok k pishche. Medicinskiy almanach.* 2017. № 1 (46). S. 94-98.

2. Мусаев Ф.А., Захарова О.А. Биологически активные добавки: применение, безопасность, оценка качества. Рязань: Изд-во РГТУ, 2015. 201 с.

Musaev F.A., Zacharova O.A. *Biologicheskii aktivnie dobavki: primeneniye, bezopasnost, ocenka kachestva.* Ryazan,: Izd-vo RGATU, 2015. 201 s.

3. Vitamins, Minerals & Supplements. Increased public interest in healthy living has boosted demand for VMS products and nutraceuticals. [Электронный ресурс]: URL: http://clearwaterinternational.com/wp-content/uploads/2016/05/Clearthought_VMS_Global.pdf (дата обращения: 31.03.2017).

4. Vitamins, Minerals & Supplements: The Role of the Physician. [Электронный ресурс]: URL: http://www.accenthealth.com/AccentHealth/media/Documents/VMS_whitepaper_2014.pdf (дата обращения: 31.03.2017).

5. Probiotics and Prebiotics in Food, Nutrition and Health / Semih Ötleş // Taylor & Francis Group, 2014. 510 p.

6. Фармацевтический рынок России. Итоги 2015 г.: аналитический отчет. ЗАО «Группа ДСМ», 2015. 124 с.

Farmaceuticheskiy rynok Rossii. Itogi 2015 g.: analit. otchet. ZAO «Gruppa DSM», 2015. 124 s.

7. Фармацевтический рынок России. Выпуск сентябрь 2016 г.: аналит. обзор. ЗАО «Группа ДСМ», 2016. 27 с.

Farmaceuticheskiy rynok Rossii. Vypusk sentyabr, 2016 g.: analit. obzor. ZAO «Gruppa DSM», 2016. 27 s.

8. СанПиН 2.3.2.1290-03 «Гигиенические требования к организации производства и оборота БАД».

SanPiN 2.3.2.1290-03 «Gigienicheskie trebovaniya k organizacii proizvodstva i oborota BAD».

9. Регистр лекарственных средств России, 2016. [Электронный ресурс]: URL: <http://www.rlsnet.ru> (дата обращения: 20.11.2016).

Registr lekarstvennih sredstv Rossii. 2016. [Elektronnyy resurs]: URL: http://www.rlsnet.ru (data obrashcheniya 20.11.2016).

10. Регистр БАД – Единый электронный справочник БАД. [Электронный ресурс]: URL: <http://registrbad.ru/bad/47837> (дата обращения: 20.11.2016).

Registr BAD – Ediniy elektronnyy spravochnik BAD [Elektronnyy resurs]: URL: http://registrbad.ru/bad/47837 (data obrashcheniya 20.11.2016).

11. Реестры Роспотребнадзора и сан.-эпид. службы России. [Электронный ресурс]: URL: <http://fp.crc.ru/> (дата обращения: 20.11.2016).

Reestry Rospotrebnadzora i san-epid. Sluzhby Rossii. [Elektronnyy resurs]: URL: http://fp.crc.ru/ (data obrashcheniya 20.11.2016).



УДК: 615.272.4:615.45:614.27(470.45)

Код специальности ВАК: 14.04.03

СТРУКТУРА ПОТРЕБЛЕНИЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В РОЗНИЧНОМ СЕКТОРЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА ВОЛГОГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

Ю.С. Князева,

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Князева Юлия Сергеевна – e-mail: Knjazeva1978@mail.ru

Дата поступления
27.05.2017

В статье представлены результаты анализа региональных особенностей, структуры и динамики потребления гипохолестеринемических лекарственных препаратов в розничных аптечных организациях Волгоградской области. Анализ годовых отчетов по розничной реализации 18 аптечных организаций региона за 2013–2016 гг. показал рост продаж всех препаратов розувастатина и аторвастатина и снижение продаж симвастатина. Описана методика, позволяющая структурировать ассортимент гипохолестеринемических препаратов исследуемых аптек по величине маркетингового потенциала на основании матрицы деления аптечного ассортимента по доле в валовом доходе аптечной организации и по скорости реализации. По величине маркетингового потенциала препараты распределились следующим образом: очень высокий – нет препаратов; высокий – 3,03%; средний – 9,09%; низкий – 18,18%; очень низкий маркетинговый потенциал – 69,7%. Необходимо обеспечить постоянное наличие в аптеках региона позиций с высоким и средним маркетинговым потенциалом как дающих максимальный экономический эффект.

Ключевые слова: гипохолестеринемические препараты, статины, аптечная организация, маркетинговый потенциал, структура потребления.

The article presents the results of analysis of regional features, structure and dynamics of consumption of lipid-lowering drugs in retail pharmacy organizations of the Volgograd region. Analysis of annual reports on retail sales of 18 pharmacy organizations in the region for 2013–2016 showed an increase in sales of all preparations of rosuvastatin and atorvastatin, and a decrease in sales of simvastatin. A technique is described that allows structuring the assortment of hypolipidemic drugs of the pharmacies under investigation in terms of the marketing potential based on the pharmacy product division matrix by the share in the gross revenue of the pharmacy organization and by the rate of sales. In terms of marketing potential, the drugs were distributed as follows: very high – no drugs; High – 3,03%; The average is 9,09%; Low – 18,18%; Very low marketing potential – 69,7%. It is necessary to ensure the constant presence in the region's pharmacies of positions with high and medium marketing potential, which give the maximum economic effect.

Key words: hypolipidemic drugs, statins, pharmacy organization, marketing potential, consumption structure.

Введение

Основной задачей любого аптечного учреждения является бесперебойное обеспечение населения фармацевтической продукцией. Наличие в аптеке ассортимента, соответствующего потребностям промежуточных потребителей (врачей, осуществляющих назначение, и их пациентов) создает необходимые условия для бездефектурного отпуска гипохолестеринемических лекарственных препаратов (ГЛП), получения финансовой прибыли аптекой и созда-

ния положительного имиджа аптечной организации в целом. Таким образом, для оптимизации потребления той или иной группы лекарственных средств аптека должна располагать таким ассортиментным портфелем, который удовлетворит потребность населения в любом препарате, назначенном лечащим врачом, а также позволит при необходимости подобрать достойную дженерическую замену.

Гиперхолестеринемия (ГХС) обнаруживается при диспансеризации более чем у 60% пациентов 30–69 лет, являясь важнейшим фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений [1, 2]. В связи с этим гиполипидемические лекарственные препараты (ГЛП) считаются базовыми в лечении ишемической болезни сердца (ИБС), гипертонической болезни (ГБ), цереброваскулярной болезни, сосудистых осложнений сахарного диабета (СД) и ряда других заболеваний [3]. Врачи Волгоградского региона назначают гиполипидемические препараты практически 100% больным с ИБС и в меньшей степени пациентам с ГБ (84%), СД (82%) и нарушениями мозгового кровообращения (72%) [4]. На начало 2016 года в России зарегистрированы гиполипидемические препараты пяти групп: ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА редуктазы (статины); дериваты фиброевой кислоты (фибраты); никотиновая кислота и ее производные; комбинированные гиполипидемические препараты; прочие гиполипидемические препараты (препараты эзетимиба и Омега-3 ПНЖК) [5]. Проведенное ранее анкетирование фармацевтических специалистов показало низкую осведомленность многих аптечных работников об особенностях фармакотерапевтического действия ГЛП, их побочных эффектах и взаимодействиях [6]. Еще более остро стоит проблема низкой приверженности пациентов к приему ГЛП и, как следствие, в течение полугода после начала приема ГЛП до 70% пациентов прекращают прием, что вызывает утяжеление характера течения заболевания и развитие его осложнений [7]. Представилось важным изучить ассортимент гиполипидемических препаратов, динамику, структуру и особенности их потребления в аптечных организациях Волгоградской области, с целью более эффективного управления ассортиментом исследуемой группы.

Целью исследования являлся анализ структуры, динамики и особенностей потребления гиполипидемических лекарственных препаратов в аптеках Волгоградской области, а также выявление в исследуемой группе торговых наименований, дающих максимальный экономический эффект.

Материал и методы

В ходе исследования была проанализирована динамика и структура потребления группы ГЛП в 18 аптечных организациях города Волгограда и Волгоградской области за четыре года, что позволило в дальнейшем экстраполировать полученные результаты на весь розничный сегмент регионального рынка. Были проанализированы годовые отчеты по розничной реализации 18 аптечных организаций за 2013–2016 гг. Затем ассортимент исследуемых аптек был структурирован по величине маркетингового потенциала (МП).

Метод определения маркетингового потенциала с помощью ABC-XYZ анализа, предложенный И.Н. Тюренковым и Л.Н. Горшуновой [8, 9], является, по мнению авторов статьи, наиболее понятным и наглядным для структурирования и дифференциации аптечного ассортимента. Данный показатель используется для определения потенциальных возможностей получения аптекой прибыли при реализации конкретного наименования лекарственного препарата. Определение МП на основе двух показателей, валового дохода (ВД) и скорости реализации (СР), позволяет отнести тот или иной лекарственный препарат к определенной

группе. МП исследуемой группы на фармацевтическом рынке Волгоградской области определялся следующим образом. 1. Были проанализированы продажи ГЛП по каждому торговому наименованию в отдельности и группы в целом. Было определено количество упаковок, проданных в течение 2016 года, рассчитаны среднемесячные продажи в натуральном и денежном эквиваленте (продажи каждой группы и каждого наименования были разделены на 12). 2. На основе полученных данных была рассчитана СР каждого наименования (продажи каждого наименования в натуральном выражении за год делились на 365 дней) и сумма дохода от реализации. 3. Рассчитав отношение объема дохода от реализации отдельных торговых наименований ГЛП за месяц к общему доходу за месяц от реализации группы и всего ассортимента аптечной организации в целом, были определены доли (в %) каждого ГЛП в валовом доходе группы и всего аптечного ассортимента. 4. Доход от реализации всей группы за месяц был отнесен к общему доходу за месяц, полученному от реализации всего ассортимента аптеки. Так была определена доля группы ГЛП в общем ВД. Далее при суммировании обоих рейтингов конкретного торгового наименования определялся его МП внутри всего аптечного ассортимента. Авторами метода была разработана специальная матрица ABC-XYZ, построенная на основе данных СР и доли в ВД, представленная на рисунке.

Согласно приведенной матрице весь аптечный ассортимент был разделен авторами метода по маркетинговому потенциалу на пять групп: I – очень высокий МП (A1-I); II – высокий МП (A2-I, A3-I, A1-II, A2-II, A1-III); III – средний МП (B-I, A3-II, A2-III, A1-IV, A1-V); IV – низкий МП (C-I, B-II, A3-III, A2-IV, A3-IV, A2-V, A3-V); V – очень низкий МП (C-II, B-III, C-III, B-IV, C-IV, B-V, C-V). При реализации товаров I и II групп можно получить самый высокий доход. Методика позволяет сконцентрировать внимание на препаратах, имеющих особое коммерческое значение, выстраивая, тем самым, наиболее эффективную товарную и ценовую политику.

Скорость реализации	I. Очень высокая >5 упаковок в день (X1)	A1-I МП I	A2-I МП II	A3-I МП II	B-I МП III	C-I МП IV
	II. Высокая 1-4 упаковки в день (X2)	A1-II МП II	A2-II МП II	A3-II МП III	B-II МП IV	C-II МП V
	III. Средняя 0,14-1 упаковка в день или 1-6 упаковок в неделю (Y1)	A1-III МП II	A2-III МП III	A3-III МП IV	B-III МП V	C-III МП V
	IV. Низкая, 0,07-0,14 упаковок в день или 1-3 упаковки в месяц (Z1)	A1-IV МП III	A2-IV МП IV	A3-IV МП IV	B-IV МП V	C-IV МП V
	V. Очень низкая, 0,07 упаковок в день или 1 упаковка в месяц и менее (Z2)	A1-V МП III	A2-V МП IV	A3-V МП IV	B-V МП V	C-V МП V
	A1 Очень высокая >0,25%	A2 Высокая >0,1%, но <0,25%	A3 Средняя >0,05%, но <0,1%	B Низкая >0,01%, но <0,05%	C Очень низкая <0,01%	
	Доли в валовом доходе					

РИС.
Матрица деления аптечного ассортимента по доле в валовом доходе аптечной организации и по скорости реализации.

Результаты и их обсуждение

Сравнительный анализ ассортимента гипохолестеремических лекарственных препаратов аптечных организаций Волгоградской области за период с 2007 по 2016 г. позволил установить, что ассортимент исследуемой группы увеличился более чем в три раза и претерпел значительные изменения в качественном и количественном отношении. Так, 10 лет назад аптеки располагали лишь 19 препаратами исследуемой группы: ловастатин, флувастатин (оригинальный препарат – Лескол форте), препараты симвастатина (включая оригинальный препарат Зокор и несколько дженериков), первые препараты аторвастатина, ципрофибрат и никотиновую кислоту в таблетках и ампулах. В 2008 году ассортимент статинов значительно расширился за счет появления в аптеках препаратов аторвастатина и комбинированных препаратов (Кадуэт, Инеджи). Появление в 2009 г. оригинального препарата розувастатина (Крестор) стало началом «эры» розувастатина. С этого момента расширение аптечного ассортимента шло уже в основном за счет появления новых дженерических препаратов статинов (аторвастатина и розувастатина). В последующие годы (2010–2016 гг.) в аптеках появилось только два оригинальных препарата исследуемой группы – Ливазо (питавастатин) и Омакор (гипохолестеремический препарат Омега-3 жирных кислот), в основном же ассортимент расширялся за счет дженериков. В настоящее время крупные волгоградские сетевые аптеки располагают практически всеми имеющимися у дистрибьюторов ГЛП, что в целом говорит о востребованности группы, однако ассортимент ГЛП небольших аптек оставляет желать лучшего – отсутствует ряд препаратов, особенно в высоких дозировках и больших фасовках (по 84, 90, 100 таблеток). Причина этого – недостаток свободных средств и опасения руководителей аптек по поводу того, что препарат так и не будет реализован до окончания срока годности. Система «предзаказа» (приобретения у дистрибьютора дорогостоящих лекарств только по запросу конкретного покупателя) широко используется в небольших аптеках, однако в условиях жесткой конкуренции, чаще всего, больные имеют возможность приобрести требуемый препарат в другой, более крупной аптеке, располагающей широким ассортиментом лекарственных препаратов. При этом аптека, отказавшая препарат, теряет и прибыль, и лояльного покупателя. Данный факт делает актуальной разработку оптимального ассортиментного портфеля ГЛП для аптек Волгоградской области, обеспечивающего бездефектурный отпуск препаратов данной группы.

Анализ динамики потребления ГЛП в 2016 году показал, что верхние строки рейтинга продаж в натуральном выражении (по количеству упаковок) в 2016 году занимают отечественные препараты аторвастатина, Торвакард (Чешская Республика), никотиновая кислота в ампулах и таблетках (Россия), розувастатин отечественных производителей, Аторис (Словения), и симвастатин (различные производители). Аторвастатин и розувастатин имеют доступную цену, что, с одной стороны, делает липидснижающую терапию статинами доступной различным категориям больных, а с другой стороны, ставит на повестку дня вопрос о биоэквивалентности и безопасности данных препаратов. Препараты никотиновой кислоты находятся на третьем месте рейтинга в связи с широким спектром применения (в составе

комбинированной терапии сердечно-сосудистых и других заболеваний) и, несмотря на наличие выраженных побочных эффектов, до сих пор активно назначаются врачами региона [4]. Свойство никотиновой кислоты расширять сосуды и улучшать микроциркуляцию нашло широкое применение в профессиональной и домашней косметологии. Достаточно часто раствор никотиновой кислоты отпускается фармацевтическими специалистами без рецепта врача, что в корне неверно, тем не менее, потребление данного препарата продолжает расти (за исследуемый период прирост продаж в натуральном выражении составил 15,58%). Середину рейтинга занимают дженерические препараты статинов (аторвастатина, розувастатина, симвастатина). Самые низкие продажи в натуральном выражении в 2016 г. были у комбинированных препаратов, фибратов, препаратов эзетимиба и некоторых дженериков симвастатина.

С 2013 по 2016 г. прирост продаж в натуральном выражении в розничном звене наблюдался практически у всех препаратов аторвастатина (в 2016 г. – 7 ТН в наличии в исследуемых аптеках) и розувастатина (в 2016 г. – 10 ТН в наличии). Так, продажи аторвастатина (различных производителей) за исследуемый период выросли на 38,23%, Торвакарда – на 20,00%, Аториса – на 58,78%. Анализ потребления дженерических препаратов розувастатина показал еще более значительный, чем у аторвастатина, прирост продаж в натуральном выражении, например, Розукард – 247,55%, Акорта – 325%; Розулип – 142,71%, Роксера – 72,92%. Кроме того, с 2013 г. в аптеках появились новые дженерики Розувастатина (Розувастатин-Изварино, Розувастатин-СЗ, Розарт, Сувардио, Розистарк), обладающие на сегодняшний день пониженным или непредсказуемым спросом. Одновременно с вышесказанным в анализируемый период наблюдалось падение продаж практически у всех препаратов симвастатина (в 2016 г. – 9 ТН в наличии в исследуемых аптеках). Вероятно, это связано с переходом врачей-терапевтов и врачей-кардиологов региона на назначение более современных и эффективных препаратов аторвастатина и розувастатина. Полученные данные прироста (или падения) продаж ГЛП за четыре года лишь частично согласуются с данными российского рейтинга продаж ГЛП в натуральном выражении за 2016 год, опубликованного маркетинговым агентством DSM Group. Это говорит о наличии своей, специфической для региона, структуры потребления ГЛП, во многом обусловленной предпочтениями лечащих врачей Волгоградской области.

На следующем этапе исследования группа ГЛП была структурирована по продажам, по доле в валовом доходе (ВД) аптеки, по скорости реализации (СР), по величине маркетингового потенциала (МП). Были определены лидирующие группы гипохолестеремических препаратов и отдельные торговые наименования-лидеры внутри самих групп. Доля ГЛП в валовом товарообороте 18 исследуемых аптек в стоимостном выражении в 2016 году в среднем составила около 1,73%. В целом за исследуемый период наблюдается тенденция роста удельного веса группы ГЛП в структуре продаж анализируемых аптек (1,22% – в 2013 г.; 1,33% – в 2014 г.; 1,48% – в 2015 г.; 1,73% – в 2016 г.). Этот факт следует рассматривать как благоприятный, свидетельствующий об увеличении потребления препаратов группы.

В результате мониторинга данных розничных продаж был определен средний удельный вес отдельных групп ГЛП в

товарообороте анализируемых аптек в 2016 году. Наибольший удельный вес, как и ожидалось, имели препараты группы «Статины» (1,41%). Доля остальных групп в общем товарообороте исследуемых аптек очень мала и суммарно составляет лишь 0,30%. Доля лекарственного препарата в валовом доходе аптеки определяется долей проданных (уже с торговой наценкой) ГЛП. Согласно приведенной выше матрице, по влиянию на валовый доход аптек ГЛП распределились следующим образом: группа А1 – 3,12%, группа А2 – 12,50%; группа А3 – 15,63%, группа В – 31,25% и группа С – 37,50%. Таким образом, большинство наименований ГЛП по влиянию на валовый доход относится к группам В и С (низкая и очень низкая доля в ВД исследуемых аптек).

Ассортимент ГЛП по скорости реализации (средние продажи ГЛП в аптеке в день в натуральном выражении) показал, что повышенным спросом обладает только один препарат из 35 торговых наименований, имеющих в исследуемых аптеках, – Аторвастатин различных производителей. В целом 31,42% ГЛП относятся к группе с высокой и умеренной скоростью реализации (повышенный и умеренный спрос); 14,29% препаратов имеют замедленную скорость реализации и более половины препаратов группы (54,29%) обладают очень низкой скоростью реализации или непредсказуемым спросом. Таким образом, анализ аптечного ассортимента по СР дает необходимые сведения для оптимизации формирования товарных запасов с позиций исключения затоваривания и снижения их стоимости, с одной стороны, а с другой, исключения дефектуры и отказов. Кроме того, градация по СР позволяет разрабатывать тактику закупок с учетом более эффективного использования собственных и заемных оборотных средств.

По величине маркетингового потенциала ГЛП распределились следующим образом: очень высокий МП (I) – нет препаратов; высокий МП (II) – 3,03% препаратов; средний МП (III) – 9,09%; низкий МП (IV) – 18,18%; очень низкий МП (V) – 69,7%. Эффективность использования оборотных средств определяется не только наценкой, но и способом формирования товарного запаса, от которого зависит оборачиваемость средств. При формировании товарного ассортимента I группы можно получить самый высокий доход и самую высокую эффективность использования оборотных средств. Однако, в 2016 году нет ГЛП с очень высоким МП, так как единственный препарат (Крестор), имеющий долю в ВД больше 0,25% (группа А1), обладает низкой скоростью реализации (IV). Высокий МП имеет только Аторвастатин отечественных производителей (А2-II). На российском рынке данный препарат занимает первую строчку рейтинга по объему продаж в упаковках и пятое место по объему продаж в денежном выражении. Формирование товарного запаса на Аторвастатин, имеющий высокую скорость реализации, необходимо осуществлять по формуле «2+1», то есть запасы формируются на три дня, но пополняются каждые два дня (например, понедельник, среда, пятница). Средний МП (III) имеют лишь 9,09% ГЛП из присутствующих в волгоградских аптеках, а именно три препарата: Крестор (А1-IV), Торвакард (А2-III) и Овенкор (А2-III). Эти наименования имеют умеренную скорость реализации, но существенно влияют на товарооборот (группа А), поэтому запасы в аптеке по данным позициям рекомендуется формировать по формуле «5+3», то есть на 8 дней,

чтобы увеличить резервный запас и избежать дефектуры и отказов. Остальные 87,9% наименований ГЛП имеют низкий (18,2%) и очень низкий (69,7%) маркетинговый потенциал. Эти наименования либо не пользуются спросом, либо дают невысокий доход при реализации. Они будут обеспечивать и более низкую эффективность использования оборотных средств. Тем не менее, для сохранения положительного имиджа аптечной организации, во избежание отказов и потери лояльных покупателей они должны быть в наличии в аптеке в минимально возможном количестве (1–2 упаковки). Оптимальным для данных наименований является схема заказа «10+4» из расчета 1–2 упаковки в месяц. Необходимо учитывать, что МП лекарственного препарата не является постоянной величиной и может меняться в зависимости от стадии его жизненного цикла, рекламной политики фирмы-производителя, образовательных мероприятий, проводимых с фармацевтическими специалистами и врачами. Новый лекарственный препарат при условии активного его продвижения может за довольно короткое время стать узнаваемым, потребление его вырастет и это приведет к переходу в группу с более высоким МП.

Заключение

Структурирование гипополипидемических препаратов по маркетинговому потенциалу позволяет сконцентрировать внимание на позициях, дающих максимальный экономический эффект, более эффективно управлять аптечным ассортиментом и повысить рентабельность и оборачиваемость затраченных средств. При этом необходимо коммерческие характеристики ГЛП соотносить с такими показателями, как терапевтическая эффективность и безопасность. Наличие в аптечной организации оптимального по широте и глубине ассортиментного портфеля ГЛП, позволяющего осуществлять бездефектурный отпуск запрашиваемых препаратов и исключая затоваривание, с учетом того, что терапия ГЛП длится много лет, позволит аптеке приобрести лояльных покупателей, осуществляющих многолетнюю гипополипидемическую терапию. Учитывая расширение сфер применения ГЛЛ, а также непрерывный рост числа дженерических препаратов с доступной ценой, можно прогнозировать дальнейшее увеличение доли ГЛП в структуре продаж аптечных организаций Волгоградской области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца. М.: Триада-Х, 2009. 248 с.
Aronov D.M., Lupanov V.P. Ateroskleroz i koronarnaya bolezni serdtsa. M.: Triada-X, 2009. 248 s.
2. Евдокимова А.А., Мамедов М.Н., Шальнова С.А. Оценка распространенности факторов риска в случайной городской выборке мужчин и женщин. Профилактическая медицина. 2010. № 2. С. 3-8.
Yevdokimova A.A., Mamedov M.N., Shal'nova S.A. Otsenka rasprostranennosti faktorov riska v sluchaynoy gorodskoy vyborke muzhchin i zhenshchin. Profilakticheskaya meditsina. 2010. № 2. S. 3-8.
3. Князева Ю.С., Тюренок И.Н. Рынок гипополипидемических средств: клиническая эффективность, критерии безопасности и перспективы применения новых лекарственных препаратов для лечения дислипидемий. Ремедиум. 2016. № 9. С. 28-34.
Knyazeva Yu.S., Tyurenkov I.N. Rynok gipopolipidemicheskikh sredstv: klinicheskaya effektivnost', kriterii bezopasnosti i perspektivy primeneniya novykh lekarstvennykh preparatov dlya lecheniya dislipidemiy. Remedium. 2016. № 9. S. 28-34.

4. Князева Ю.С. Предпочтения и информированность врачей-терапевтов и врачей-кардиологов при назначении гиполипидемических лекарственных препаратов. Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2017. № 2. С. 124-127.

Knyazeva Yu.S. Predpochteniya i informirovannost' vrachey-terapevtov i vrachey-kardiologov pri naznachenii gipolipidemicheskikh lekarstvennykh preparatov. Vestnik VGU. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya. 2017. № 2. S. 124-127.

5. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата обращения: 04.03.2016).

Gosudarstvennyy reyestr lekarstvennykh sredstv [Elektronnyy resurs] URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (data obrashcheniya: 04.03.2016).

6. Князева Ю.С. Осведомленность фармацевтических специалистов Волгоградского региона о гиполипидемических лекарственных препаратах. Вестник ВолгГМУ. 2016. № 2. С. 36-40.

Knyazeva Yu.S. Osvedomlennost' farmatsevticheskikh spetsialistov Volgogradskogo regiona o gipolipidemicheskikh lekarstvennykh preparatakh. Vestnik VolgGMU. 2016. № 2. S. 36-40.

7. Мищенко М.А., Кононова С.В. Анализ факторов, влияющих на приверженность к гиполипидемической терапии. Медицинский альманах. 2014. № 1. С. 95-98.

Mishenko M.A., Kononova S.V. Analiz faktorov, vliyayushchikh na priverzhennost' k gipolipidemicheskoy terapii. Meditsinskiy al'manakh. 2014. № 1. S. 95-98.

8. Тюренков И.Н., Горшунова Л.Н. Оценка маркетингового потенциала аптечного ассортимента. Новая аптека. 2006. № 7. С. 53-57.

Tyurenkov I.N., Gorshunova L.N. Otsenka marketingovogo potentsiala aptechnogo assortimenta. Novaya apteka. 2006. № 7. S. 53-57.

9. Тюренков И.Н., Горшунова Л.Н. Товарная политика и управление ассортиментом аптечных организаций: учеб. пособие. Волгоград. 2007. 116 с.



УДК: 615.011.4:615.038:544.77.03

Код специальности ВАК: 14.04.01

ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПЛАСТИН ЛЕКАРСТВЕННЫХ НА ОСНОВЕ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ КРИОСТРУКТУРИРОВАННЫХ ПОЛИМЕРОВ

Н.А. Ковязина,

ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия»

Ковязина Наталья Анатольевна – e-mail: natanat.k@mail.ru

Дата поступления
19.06.2017

Проблема лечения ран и раневой инфекции определяет не только клиническое, но и социальное значение. Этиологически обоснованным подходом к раневой терапии является использование пластин лекарственных с иммобилизованными лекарственными средствами. Терапевтическую эффективность пластин лекарственных определяют биофармацевтические параметры полимеров. В статье отражены результаты исследований физико-химических свойств криоструктурированных биodeградируемых полимеров по показателям физиологичности, паропроницаемости, адгезии и степени абсорбции. Скрининг с использованием функции желательности Харрингтона показал, что наиболее перспективными для получения пластин лекарственных являются композиции на основе желатина аэрированного, коллагена, метилцеллюлозы и натрий-карбоксиметилцеллюлозы.

Ключевые слова: пластины лекарственные, лиофилизация, адгезия, абсорбция, паропроницаемость.

The problem of treatment of wounds and wound infection determines not only clinical, but also social value. An etiological based approach to wound therapy is the use of medicinal plates with immobilized drugs. The therapeutic efficacy of medicinal plates determines the biopharmaceutical parameters of polymers. The article features the results of the researched physico-chemical properties of the cryostructural biodegraded polymers in terms of physiology, vapour permeability, adhesion and absorption. The use of the Harrington desirability function screening has shown that the following compositions based on aerated gelatin, collagen, methyl cellulose and sodium carboxymethyl cellulose are most promising for the medicinal plates preparation.

Key words: medicinal plates, lyophilization, adhesion, absorption, vapour permeability.

Введение

Проблема восстановления обширных раневых дефектов в результате травм, ожогов, послеоперационных вмешательств была и остается одной из самых актуальных в современной медицине. В настоящее время число обожженных пациентов за год в РФ составляет в среднем 120 тыс. человек [1], а с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей – до 70% больных хирургического профиля [2]. Эти данные свидетельствуют об актуальности и нерешенности проблемы лечения длительно незаживающих ран, приобретающей все большую социальную и экономическую значимость.

В настоящее время активно внедряются в клиническую практику раневые покрытия с иммобилизованными лекарственными средствами растительного, химико-фармацевтического и биологического происхождения, позволяющими сочетать воздействие на рану полимерной основы и местную медикаментозную терапию [3]. Пластины лекарственные (Lamina medicinalis) – твердая лекарственная форма, представляющая собой пластину определенного размера, состоящую из основы и равномерно распределенного в ней действующего вещества (веществ), предназначенную для наклеивания на раневую поверхность

и оказания местного действия в течение продолжительного периода времени [4].

На фармацевтическом рынке основной ассортимент пластин лекарственных представлен на основе коллагена (пластины биодеградируемые, коллагеновые, кровеостанавливающие, ранозаживляющие, противоожоговые по ТУ 9393-001-00417467-2006; пластина биодеградируемая коллагеновая Тромбокол по ТУ 9391-002-55244568-2003; коллагеновые пластины для десен FARMADONT (ФАРМАДОНТ) по ТУ 9391-020-48783520-2012) и натрия альгината (покрытие на раны и ожоги Альгипор-А по ТУ 9393-044-00462769-2009). При разработке новых высокоэффективных лекарственных препаратов и совершенствовании составов и технологии особое значение определяют фармацевтические факторы. Одним из них являются формообразователи пластин лекарственных, которые способны обеспечить структурно-механические свойства лекарственной форме, создают оптимальную микросреду для регенерации раны, обладают абсорбционной способностью в отношении избыточного раневого экссудата, предотвращают проникновение и развитие микроорганизмов, обеспечивают газообмен (воздухообмен), способствуют созданию оптимальной влажности раневой поверхности, обладают антиадгезивными свойствами, имеют достаточную механическую прочность, эластичны, моделируют поверхность кожи со сложным рельефом [1, 5]. Для того чтобы составить оптимальную рецептуру пластин лекарственных с иммобилизованными лекарственными средствами, необходимо изучить биофармацевтические параметры формообразователей.

Цель настоящего исследования – изучение физико-химических свойств криоструктурированных биодеградируемых полимеров, перспективных для конструирования пластин лекарственных.

Материал и методы

С целью исследования физико-химических свойств получены 16 модельных образцов пластин лекарственных. В качестве формообразователей использовали биодеградирующие полимеры природного и синтетического происхождения: гидроксипропилметилцеллюлозу (ТУ 2231-001-71806407-2005), желатин пищевой (ГОСТ 23058-89), карбопол (ТУ 6-02-1181118-83), коллаген коротковолокнистый (свидетельство 77.01.13.009.У.000077.07.07), крахмал (ГОСТ Р 53876-2010), метилцеллюлозу марки 15 (ТУ 2231-107-05742755-96), метилцеллюлозу марки 35 (ТУ 2231-107-05742755-96), натрий-карбоксиметилцеллюлозу (ТУ 6-55-39-90 70-450«О»), натрия альгинат (ФС 42-3383-97), оксипропилметилцеллюлозу (ВФС 42-187-73), пектин цитрусовый (ГОСТ 29186-91), пектин яблочный (ГОСТ 29186-91), поливиниловый спирт 7/2 (ГОСТ 10779-78), полимер биорастворимый (ВФС 42-439-75 сопролимер акриламида, винилпирролидона, этилакрилата). Полуфабрикаты 3% деаэрированного геля выливали на подложки толщиной 10–12 мм в зависимости от природы полимера, криозамораживали при температуре -34...-38°C и лиофильно высушивали в течение 46±2 часа. Матричные системы на основе аэрированного желатина структурировали лиофилизацией с предварительной аэрацией геля путем хаотичного встряхивания до образования пенистой структуры.

Эластичность экспериментальных образцов криоструктурированных полимеров определяли визуально по отсутствию склеивания или хрупкого перелома при сгибе пленки на 180° («++» – эластичны; «+» – эластичны, но упругие при сгибе; «-» – эластичность отсутствует).

Геометрические размеры измеряли микрометром с ценной деления 0,01 мм по ОСТ 64-072-89.

Время растворения оценивали путем растворения при непрерывном перемешивании образца криоструктуриро-

ТАБЛИЦА 1.

Физико-химические свойства криоструктурированных полимерных систем

№	Формообразователь полимерный	Описание пластины	Эластичность	Плотность г/см ³	Время биодеградации, мин	pH водной вытяжки
1	ГПМЦ	Структурированная губчатая белого цвета	++	0,040±0,001	194,50±1,45	6,9
2	Желатин	Структурированная плотная желтоватого оттенка	-	0,035±0,007	95,33±6,46	6,7
3	Желатин	Структурированная губчатая белого цвета	+	0,029±0,005	93,33±4,99	6,7
4	Желатин аэрированный	Липкая с рыхлой поверхностью, тянется	++	1,517±0,064	97,29±10,35	5,2
5	Карбопол	Структурированная хрупкая желтоватого оттенка	-	0,185±0,017	более 200	7,3
6	Коллаген	Структурированная губчатая белого цвета	+	0,064±0,013	более 200	6,8
7	Крахмал	Структурированная губчатая белого цвета	++	0,060±0,010	более 200	6,9
8	МЦ 15	Структурированная губчатая белого цвета	++	0,047±0,006	более 200	6,8
9	МЦ 35	Структурированная губчатая белого цвета	+	0,042±0,003	72,00±2,27	7,2
10	Натрий КМЦ	Структурированная губчатая желтоватого оттенка	+	0,047±0,009	101,14±11,44	6,8
11	Натрия альгинат	Структурированная губчатая белого цвета	++	0,044±0,013	более 200	6,7
12	ОПМЦ	Структурированная губчатая бежевого оттенка	+	0,052±0,015	32,33±4,68	3,3
13	Пектин цитрусовый	Структурированная губчатая бежевого оттенка	+	0,044 ±0,016	9,0±1,90	3,5
14	Пектин яблочный	Структурированная плотная белого цвета	-	0,041±0,013	более 200	6,8
15	ПВС	Липкая с рыхлой поверхностью, тянется	++	1,702±0,075	95,29±9,21	6,5

ванного полимера размером 2×2 см в 20 мл воды очищенной (температура 37±2°C) и измеряли время полного растворения в минутах.

Реакцию среды водной вытяжки (рН) определяли потенциометрически при температуре 20°C.

Абсорбционные свойства криоструктурированных полимеров изучали гравиметрическим способом по видоизмененной методике ГОСТ 20869-75, в качестве абсорбируемого вещества использовали воду очищенную. Экспериментальный образец размером 2×2 см помещали на капроновую сетку и, определив исходную массу на аналитических весах, опускали в ванну на поверхность воды очищенной (температура 36±2°C). Повторное взвешивание сетки с образцом проводили через 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 и 120 минут после начала опыта. Параллельно определяли массу пустой сетки (контроль) до и после ее пребывания на поверхности воды в течение того же промежутка времени, что и в опыте с криоструктурированной полимерной пластиной. Количество поглощенной воды рассчитывали в процентах к первоначальной массе по формуле:

$$x = \frac{(m_x - m_y) \times 100}{m_0}$$

где: X – количество поглощенной воды, %; m_x – масса сетки с губкой, г; m_y – масса пустой сетки, г; m_0 – масса губки до начала опыта, г.

Паропроницаемость изучали путем определения количества водяного пара, проходящего через материал в течение установленного времени при заданной температуре и влажности воздуха согласно ГОСТ 21472-81 «Материалы листовые. Гравиметрический метод определения паропроницаемости». Образцы криоструктурированных полимерных пластин с ненарушенной структурой, вырезанные по шаблону площадью 4 см², помещали в климатическую камеру, которая обеспечивала температуру 25±0,5°C и отно-

сительную влажность воздуха 90±2%. Взвешивали на аналитических весах массу исходного образца, повторное взвешивание проводили через 3, 12, 24, 48 и 72 часа после начала опыта. Паропроницаемость определяли по количеству поглощенного пара, выражали в мг/см² и в процентах относительно первоначальной массы. Паропроницаемость вычисляли по формуле:

$$q = \frac{10 \times \Delta m}{S \times \Delta t}$$

где: q – паропроницаемость, мг/см²; Δm – увеличение массы образца за исследуемое время, мг; S – испытываемая площадь образца, см²; Δt – время, за которое достигнуто соответствующее увеличение массы исследуемого образца, ч.

Адгезионные свойства криоструктурированных полимеров определяли гравиметрическим способом с помощью равноплечих тарирных весов по адаптированной методике. На левой чаше весов фиксировали стеклянную пластину размером 3,0×7,5 сантиметра. Снизу под той же чашей крепили аналогичную пластину. На правую чашу помещали емкость для воды, над которой устанавливали цилиндр с краном. Перед работой весы уравнивали. Образец размером 2×2 сантиметра помещали на поверхность нижней пластины с предварительно нанесенной с помощью микропипетки каплей воды очищенной (0,05 мл) и накрывали верхней пластиной и прижимали стандартным грузом массой в 100 граммов в течение 10 секунд. Затем, сняв груз, открывали кран мерного цилиндра. При этом вода из крана должна вытекать равномерно, с постоянной скоростью. В момент отклеивания образца от стеклянной пластинки кран закрывали и измеряли массу жидкости, оторвавшей пленку от субстрата. Результаты измерений выражали силой отрыва (F) в ньютонах ($N \times 10^{-3}$), которую рассчитывали по формуле: $F = m \cdot g$, где: m – масса жидкости, оторвавшей полимер от субстрата, г; g – ускорение свободного падения, м/с².

ТАБЛИЦА 2.

Адгезионные свойства полимерных систем

№	Пленкообразователь	Сила отрыва, $N \times 10^{-3}$
1	ГПМЦ	3114,4±82,3
2	Желатин	3388,0±96,7
3	Крахмал	3012,3±73,1
4	Коллаген	2917,62±67,2
5	МЦ 15	3224,2±59,8
6	МЦ 35	3262,0±38,9
7	Натрий КМЦ	3494,4±62,6
8	Натрия альгинат	2903,6±97,2
9	ОПМЦ	3463,6±75,8
10	Пектин цитрусовый	2962,4±63,1
11	Пектин яблочный	3334,8±74,9
12	ПВС	1979,6±87,2
13	ПБР	3011,8±81,3
14	Структурированная плотная белого цвета	-
15	Липкая с рыхлой поверхностью, тянется	++

ТАБЛИЦА 3.

Результаты абсорбирующих свойств криоструктурированных полимерных систем

Состав основы	Увеличение массы, %							
	Время, мин							
	15	30	45	60	75	90	105	120
ГПМЦ	236	288	325	320	369	343	252	221
Желатин	388	452	449	437	432	427	409	391
Желатин азрированный	577	620	657	544	516	503	482	472
Коллаген	368	388	398	404	363	319	302	274
Крахмал	510	580	462	384	335	310	279	150
Метилцеллюлоза 15	238	272	303	314	279	257	234	199
Метилцеллюлоза 35	294	449	391	388	375	371	332	282
Натрия альгинат	405	613	662	618	497	398	334	232
Натрий КМЦ	458	548	434	390	362	329	290	231
ОПМЦ	298	348	358	328	308	293	250	212
Пектин цитрусовый	246	313	312	185	132	120	88	47
Петин яблочный	219	253	273	170	141	117	68	52
Поливиниловый спирт	729	975	902	871	777	733	677	638

Статистическую обработку результатов измерений проводили с использованием пакетов статистических программ MS Excel.

При статистической обработке результатов эксперимента использовали метод обобщенной функции желательности, предложенный Харрингтоном. Для построения шкалы желательности использовали метод количественных оценок с интервалом значений от нуля до единицы. Желательность для отдельного свойства обозначали через d , а для набора свойств – через D . Значение $d=0$ (или $D=0$) соответствует абсолютно неприемлемому уровню данного свойства (очень плохое качество), а $d=1$ (или $D=1$) соответствует самому лучшему значению свойства (очень хорошее качество). Шкала желательности делится в диапазоне от 0 до 1 на пять поддиапазонов: [0; 0,2] – «очень плохо», [0,2; 0,37] – «плохо», [0,37; 0,63] – «удовлетворительно», [0,63; 0,8] – «хорошо», [0,8; 1] – «очень хорошо». Полученное значение $d(i)$ для i параметра пересчитывается вместе с другими в обобщенный коэффициент желательности – D [6].

Результаты и их обсуждение

Анализ функциональной пригодности экспериментальных образцов криоструктурированных полимерных систем по физико-химическим показателям представлен в таблице 1. После высушивания гелей карбопол и полимер биорастворимый (ПБР) структурированную композицию не сформировали, что показало их непригодность к дальнейшим исследованиям физико-химических свойств. Образец на основе коллагена представлял собой рыхлую хрупкую пластину. У остальных полуфабрикатов наблюдали хорошо структурированную матричную систему.

Эластичность является одним из показателей физиологичности, способности покрытия принимать форму тела человека и соприкоснуться всей поверхностью с тканями. Хорошей эластичностью обладают покрытия на основе гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ), метилцеллюлозы (МЦ) марок 15 и 35, оксипропилметилцеллюлозы (ОПМЦ).

ТАБЛИЦА 4.

Паропроницаемость криоструктурированных полимерных систем

Полимер	Паропроницаемость (q), г/м ²					
	12 ч	24 ч	36 ч	48 ч	60 ч	72 ч
ГПМЦ	124,5	164	203,5	225	255,5	283,5
Желатин	109,25	141,75	157,75	171	178	183,5
Желатин аэрированный	111,5	146	159	214,25	270,75	319
Крахмал	63,5	76	88	102	142,5	151,5
Коллаген	426,5	604,5	747	852,5	956	1036,5
Метилцеллюлоза 15	119	169,5	191	197,5	219	242
Метилцеллюлоза 35	88,5	120,75	136,25	149	164,5	193,25
Натрий КМЦ	213,5	306,5	351	419,5	472,25	515,5
Натрия альгинат	145,7	206,75	264,5	296,5	343,75	387
ОПМЦ	98,5	151,5	166	223	238,5	273
Пектин цитрусовый	124,5	153	190	210,5	232,75	265
Пектин яблочный	153	205,25	246,25	261,25	296,25	331
ПВС	132	164,8	197,6	239,2	273,6	309,6
ПБР	85,2	116,4	150	192,4	219,2	289,2

Изучение времени биодegradации у экспериментальных криоструктурированных полуфабрикатов показало рациональность использования в качестве формообразователей для создания раневого покрытия с пролонгирующим эффектом ГПМЦ, коллагена, крахмала, метилцеллюлозы, ОПМЦ и поливинилового спирта (ПВС).

Изменение pH в кислую среду возникнет при использовании раневых покрытий на основе карбопола, пектина цитрусового и пектина яблочного, что приведет к нарушению протекания физиологии ранозаживления.

Определение зависимости адгезионных свойств полимерных систем от вида формообразователя выявило, что показатели адгезии для изученных полимеров оказались относительно близки и входили в интервал значений 3000–3500 Н×10⁻³ (таблица 2). Высокий показатель адгезии наблюдали у образцов на основе натрий карбоксиметилцеллюлозы – 3494,4 Н×10⁻³; оксипропилметилцеллюлозы – 3463,6 Н×10⁻³; желатина – 3388,0 Н×10⁻³. Наименьшие адгезионные свойства проявились у образцов на основе пектина цитрусового – 2962,4 Н×10⁻³; натрия альгината – 2903,6 Н×10⁻³; спирта поливинилового – 1979,6 Н×10⁻³.

Таким образом, в результате эксперимента по изучению адгезионных свойств было установлено, что полимерные композиции рационально получать на основе производных целлюлозы и желатина.

Исследования абсорбирующих свойств экспериментальных криоструктурированных полимерных систем выявили, что пик водопоглощения наступает через 30–60 минут (таблица 3). Данные водопоглощения показывают способность желатина аэрированного, натрия альгината и ПВС поглощать экссудат в количестве, превышающем в 6,6 и более раз собственный вес. Снижение коэффициента водопоглощения более чем в 2 раз через 120 минут наблюдали у крахмала, натрия альгината, пектина цитрусового и пектина яблочного, что говорит о нецелесообразности использования их в качестве матричных структур раневых покрытий. Полимер на основе МЦ марки 35 имеет в 1,5 раза выше

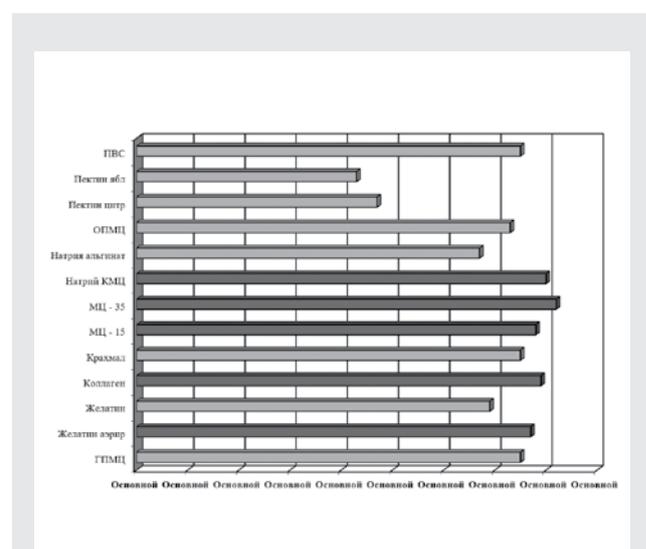


РИС.

Обобщенные функции желательности криоструктурируемых биодegradируемых полимеров.

степень абсорбции, чем образец, полученный на основе МЦ марки 15, что показывает рациональность получения раневых покрытий на основе высоковязкого полуфабриката. Кинетические данные водопоглощения показывают способность желатина, коллагена, МЦ, ОПМЦ и ПВС обеспечивать диффузионный пролонгированный релиз фармакологически активных веществ.

Таким образом, с целью создания матричной системы биodeградируемых раневых покрытий, обладающих дифференцированным терапевтическим эффектом, рационально использовать в качестве формообразователя желатин, метилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу, оксипропилметилцеллюлозу или поливиниловый спирт.

В ходе эксперимента по изучению паропроницаемости выявлено, что все изученные образцы полимерных криoструктурированных матриц характеризуются паропроницаемостью, достаточной для аэрации тканей на месте аппликации, и не будут вызывать нарушения обмена веществ слизистых оболочек (таблица 4). В течение 72 часов прирост массы образцов динамично увеличивался, максимального пика паропроницаемости не наблюдали. Наилучший показатель паропроницаемости наблюдали у композиций, структурированных на основе коллагена коротковолокнистого, натрий карбоксиметилцеллюлозы и натрия альгината. Из 14 исследованных образцов композиция на основе крахмала обладает наименьшими свойствами паропроницаемости.

По результатам обобщенной функции желательности Харрингтона выявлено, что оптимальными формообразующими полимерами для получения пластин лекарственных являются композиции на основе метилцеллюлозы, натрий карбоксиметилцеллюлозы, коллагена и желатина аэрированного (рис.).

Заключение

На основании комплекса физико-химических и технологических исследований криoструктурированных биodeградируемых полимеров перспективны для конструирования новых функциональных лекарственных пластин метилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза, коллаген и желатин аэрированный.

ЛИТЕРАТУРА

1. Большаков И.Н., Еремеев А.В., Черданцев Д.В., Каскаев А.В., Кириченко А.К., Власов А.А., Сапожников А.Н. Биodeградируемые раневые покрытия на основе полисахаридных полимеров в лечении обширной ожоговой травмы (клинические исследования). Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2011. № 3 (38). С. 56-62.

Bol'shakov I.N., Ereemeev A.V., Cherdancev D.V., Kaskaev A.V., Kirichenko A.K., Vlasov A.A., Sapozhnikov A.N. Biodegradiруемые раневые покрытия на основе polisaharidnyh polimerov v lechenii obshirnoj ozhogovoj travmy (klinicheskie issledovaniya). Voprosy rekonstruktivnoj i plasticheskoy hirurgii. 2011. № 3 (38). S. 56-62.

2. Винник Ю.С., Маркелова Н.М., Соловьева Н.С., Шишацкая Е.И., Кузнецов М.Н., Зуев А.П. Современные раневые покрытия в лечении гнойных ран. Новости хирургии. 2015. Т. 23. № 5. С. 552-558.

Vinnik YU.S., Markelova N.M., Solov'eva N.S., Shishackaya E.I., Kuznecov M.N., Zuev A.P. Sovremennye ranevye pokrytiya v lechenii gnojnyh ran. Novosti hirurgii. 2015. T. 23. № 5. S. 552-558.

3. Засорина М.А. Профилактика абсцедирования воспалительных инфильтратов мягких тканей в амбулаторной хирургии. Лечащий врач. 2007. № 5. С. 83-85.

Zasorina M.A. Profilaktika abscedirovaniya vospalitel'nyh infil'tratov myagkih tkanej v ambulatornoj hirurgii. Lechashchij vrach. 2007. № 5. S. 83-85.

4. Приказ Минздрава России от 27.07.2016 N 538н «Об утверждении Перечня наименований лекарственных форм лекарственных препаратов для медицинского применения».

Prikaz Minzdrava Rossii ot 27.07.2016 N 538n «Ob utverzhdenii Perechnya naimenovanij lekarstvennyh form lekarstvennyh preparatov dlya medicinskogo primeneniya».

5. Привольнев В.В., Каракулина Е.В. Основные принципы местного лечения ран и раневой инфекции. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2011. Т. 13. № 3. С. 214-222.

Privol'nev V.V., Karakulina E.V. Osnovnye principy mestnogo lecheniya ran i ranевой infekcii. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya. 2011. T. 13. № 3. S. 214-222.

6. Королева С.В. Практические аспекты использования функции желательности в медико-биологическом эксперименте. Современные проблемы науки и образования. 2011. № 6. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=5270> (дата обращения: 06.04.2017).

Koroleva S.V. Prakticheskie aspekty ispol'zovaniya funkcii zhelatel'nosti v mediko-biologicheskom ehksperimente. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2011. № 6. URL: https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=5270 (data obrashcheniya: 06.04.2017).





ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ДИССЕРТАЦИОННЫМ ТЕМАМ

УДК: 616.62-055.2-006.6-089.87-06-07

Код специальности ВАК: 14.01.23; 14.01.12

ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАДИКАЛЬНОЙ ЦИСТЭКТОМИИ ПРИ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У ЖЕНЩИН

В.А. Атдуев^{1,2}, Д.С. Ледяев^{1,2}, Э.В. Амоев², А.А. Данилов², Х.М. Мамедов²,
В.Э. Гасраталиев^{1,2}, Э.К. Кушаев¹, Ю.О. Любарская^{1,2},

¹ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»,

²ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России», г. Н. Новгород

Гасраталиев Вадим Эльбрусович – e-mail: Gasratalliev@pomc.ru

Дата поступления
10.05.2017

Авторами изучены отдаленные онкологические результаты радикальной цистэктомии при раке мочевого пузыря у 92 женщин. Во всех случаях выполнялись передняя экзентерация и расширенная лимфаденэктомия. Ортопический мочевой резервуар сформирован у 56 (61%) женщин. В большинстве случаев присутствовал мышечно-инвазивный рак (78%), местно-распространенные формы рака мочевого пузыря были в 45,5% случаев. Метастазы в регионарных лимфоузлах (pN+) были выявлены у 17,4% пациенток. Пятилетняя канцероспецифическая выживаемость при ранних стадиях рака мочевого пузыря pT1 и pT2 фиксировалась в 92,9% и 88,4% соответственно, а при pT3 – в 7,4%, при pT4 – в 29,2% и при наличии лимфогенных метастазов – в 45,7%. Результаты исследования указывают на необходимость раннего выполнения радикальной цистэктомии у женщин при раке мочевого пузыря. Для улучшения результатов радикальной цистэктомии при распространенных и метастатических формах рака мочевого пузыря требуется применение комбинированных методов лечения.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, цистэктомия у женщин, передняя экзентерация, общая и канцероспецифическая выживаемость.

The authors studied the long-term oncological results of radical cystectomy in bladder cancer in 92 women. In all cases, anterior exenteration and enlarged lymphadenectomy were performed. Orthotopic urinary reservoir was formed in 56 (61%) women. In most cases, there was a muscular-invasive cancer – 78%, locally advanced forms of bladder cancer were in 45,5% of cases. Metastases in regional lymph nodes (pN +) were detected in 17,4% of patients. Five-year cancer-specific survival in the early stages of bladder cancer pT1 and pT2 was 92,9% and 88,4%, respectively, and for pT3 7,4%, pT4 29,2% and 45,7% for lymphogenous metastases. The results of the study indicate the need for early implementation of radical cystectomy in women with bladder cancer. To improve the results of radical cystectomy in common and metastatic forms of bladder cancer, combined therapies are required.

Key words: bladder cancer, cystectomy in women, anterior exenteration, general and cancer-specific survival.

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) у женщин встречается значительно реже, чем у мужчин. В мире в 2012 г. было зафиксировано 430 000 новых случаев рака мочевого пузыря – 330 380 у мужчин и 99 413 у женщин, соотношение между полами составило 4:1. В том же году было зафиксировано 165 000 случаев смерти от РМП: 123 051 – у мужчин и 42 033 – у женщин, соотношение – 3:6 [1, 2]. В последнее десятилетие прирост заболеваемости РМП был на 25% выше у мужчин по сравнению с женщинами [3]. В России в 2015 г. у 12 368 мужчин и 3644 женщин выявлены новые случаи РМП, соотношение между полами составило 3:4. В то же время отмечается более высокий прирост заболе-

ваемости РМП у женщин. За последнее десятилетие абсолютный прирост заболеваемости составил 3,8% в мужской и 21% в женской популяции. В 2015 г. был зафиксирован 6371 случай смерти от РМП: 4995 – у мужчин и 1376 – у женщин, соотношение – 3:6 [4].

При мышечно-инвазивном РМП (МИ РМП) радикальная цистэктомия является единственным эффективным и радикальным методом лечения, позволяющим не только полностью удалить опухоль в пределах здоровых тканей, но и устранить потенциальный источник возникновения новых рецидивов, исходящих как из самого мочевого пузыря, так и из окружающей клетчатки и регионарных

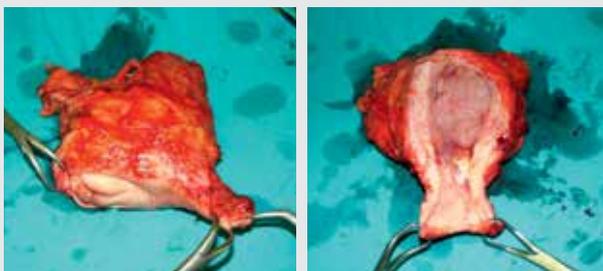


РИС. 1.
Рак мочевого пузыря с распространением на уретру.
Произведена передняя экзентерация.



РИС. 2.
Рак нижней трети левого мочеточника с распространением
в мочевой пузырь. Произведена нефруретерэктомия слева,
передняя экзентерация с расширенной тазовой
лимфаденэктомией.

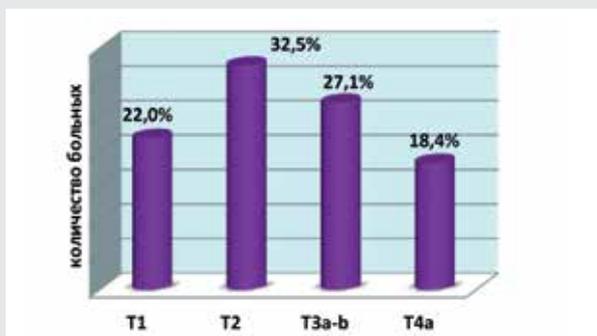


РИС. 3.
Распределение больных по стадиям системы TNM.

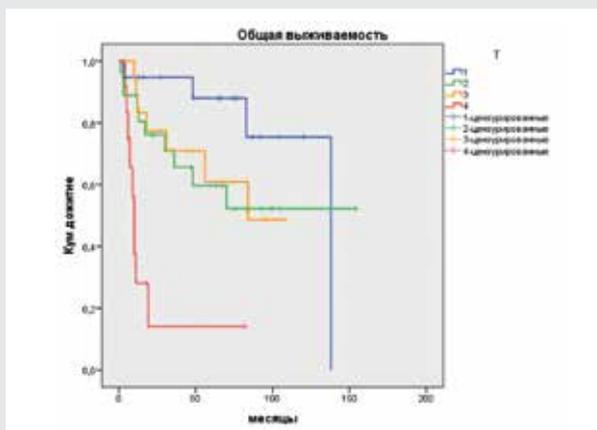


РИС. 4.
Общая выживаемость в зависимости от pT стадии рака
мочевого пузыря.

лимфоузлов [5, 6]. У женщин радикальная цистэктомия включает в себя переднюю экзентерацию: единым блоком удаляется уретра, мочевого пузыря, передняя стенка влагалища и матка с придатками, выполняется расширенная тазовая лимфаденэктомия (рис. 1, 2). Если опухоль не локализована в шейке пузыря и в проксимальной уретре, то возможно сохранение уретры и сосудисто-нервных пучков для последующего формирования ортотопического кишечного мочевого резервуара [6–8].

У сексуально активных женщин сохранение влагалища или его реконструкция должны быть обсуждены и запланированы в предоперационном периоде. Имеются исследования, оспаривающие необходимость удаления внутренних женских половых органов во всех случаях, так как уровень вовлеченности матки, шейки матки и яичников в опухолевый процесс низкий [9]. Кроме того, сохранение влагалища и матки обеспечивает лучшую поддержку для ортотопического пузыря и тазового дна, что обеспечивает хорошие функциональные результаты операции [10]. С другой стороны, важным фактором риска выполнения органосохраняющей РЦЭ является возможный рецидив рака в уретре, который, по данным литературы, составляет 0,8–4,3% [11–13].

Биологической особенностью РМП у женщин является то, что у них, по сравнению с мужчинами, чаще встречаются агрессивные (high-grade) и распространенные формы опухолей [14–22]. Эти факторы являются основными предикторами неблагоприятных исходов [23, 24], а женский пол считают независимым фактором риска снижения выживаемости после радикальной цистэктомии (РЦЭ) [17].

Цель исследования: изучить онкологические результаты радикальной цистэктомии при раке мочевого пузыря у женщин.

Материал и методы

С 2003 по декабрь 2016 года нами выполнено 145 цистэктомий у женщин по поводу различной патологии органов малого таза. Рак мочевого пузыря являлся показанием к радикальной цистэктомии у 92 женщин, и во всех этих случаях выполнялась передняя экзентерация. Ортотопический мочевой резервуар сформирован у 56 (61%) женщин. Средний возраст женщин, оперированных по поводу РМП, составил 62,4±11,5 года (29–84, медиана – 62).

У подавляющего большинства женщин был диагностирован мышечно-инвазивный РМП – 72 (78%), и только в 20 (22%) случаях РЦЭ выполнена по поводу мышечно-неинвазивного рака (рис. 3). Обращает на себе внимание большое количество местно-распространенных форм РМП – 42 (45,5%).

Во всех случаях выполнялась расширенная лимфаденэктомия. Метастазы в регионарных лимфоузлах (pN+) были выявлены у 16 (17,4%) пациенток. На основании гистологического исследования операционного материала уротелиальный рак был обнаружен у 86 (93,5%) больных, плоскоклеточный – у 3 (3,2%), аденокарцинома – у 1 (1,1%) и анапластический рак – у 2 (2,2%) больных. По степени злокачественности G-1 был выявлен в 3,2% случаев, G-2 – в 26,6% и G-3 – в 70,2%.

Для оценки выживаемости использовали метод Каплана–Майера. Расчеты проводили в компьютерной программе для статистической обработки данных SPSS Statistics 16.

Результаты исследования

Нами изучены отдаленные результаты РЦЭ у женщин при РМП в срок после операции от 3 до 154 месяцев (медиана наблюдения – 30 месяцев). В эти сроки умерла 31 пациентка: от прогрессии РМП – 14 (местный рецидив был только в 2 (2,2%) случаях), от причин, связанных с особенностями операции – 2 (почечная недостаточность – 1, перфорация резервуара при катетеризации, перитонит – 1), от других причин – 15.

Общая пятилетняя выживаемость составила 55,3% (медиана 138 мес., 95% ДИ 69,4–206,5). Выявлена достоверная разница в общей выживаемости в зависимости от рТ и рN статуса. Общая пятилетняя выживаемость при рТ1 составила 88%, при рТ2 – 59,7%, при рТ3 – 60,8%, при рТ4а – 14,1% ($p < 0,001$). Общая пятилетняя выживаемость при рN0 определена как 66,8% (медиана 138 мес., 95% ДИ 61,7–214,29), при рN1 – 23,1% (медиана 12 мес., 95% ДИ 9,17–14,82; $p = 0,02$) (рис. 4, 5).

Канцероспецифическая пятилетняя выживаемость составила 78,7%, медиана не достигнута. Канцероспецифическая пятилетняя выживаемость при рТ1 составила 92,9%, при рТ2 – 88,4%, при рТ3 – 71,4%, при рТ4 – 29,2% ($p < 0,001$). Канцероспецифическая пятилетняя выживаемость при рN0 определена как 88,3%, при рN1 – 45,7% ($p = 0,01$) (рис. 6, 7).

Обсуждение

Многие авторы указывают на то, что мужчины и женщины имеют явные различия в заболеваемости РМП, биологии опухоли и результатах лечения. В то время, как у мужчин имеется более высокий риск развития РМП, у женщин чаще встречаются более агрессивные опухоли [14–22] и, соответственно, худшие результаты лечения [23, 24]. Различия обусловлены как факторами окружающей среды, такими как канцерогены (табак, химикаты), так и генетическими, анатомическими, гормональными и социальными факторами [25]. Kluth с соавт. в крупнейшем многоцентровом исследовании, включавшем 8102 пациентов, обнаружили, что женский пол является независимым фактором риска снижения выживаемости после РЦЭ [17]. Подобные же результаты были получены в ряде других исследований [14, 19, 26–28]. В то же время другие авторы, которые скорректировали результаты с учетом сопутствующих заболеваний, стадии опухоли или способа лечения, не обнаружили связи между женским полом и худшей выживаемостью [18, 22, 23, 29–32]. Выживаемость больных после РЦЭ при стадии РМП рТ4а у женщин оказалась хуже, чем у мужчин [33–34]. В нашем материале также отмечается наличие относительно большого количества пациенток с местно-распространенными (45,5%) и лимфогенными метастатическими формами РМП (17,4%). Именно у этих категорий больных отмечаются низкие показатели выживаемости. В то же время после РЦЭ, произведенной при ранних стадиях РМП (рТ1 и рТ2), достигаются относительно высокие показатели канцероспецифической выживаемости – 92,9% и 88,4% соответственно.

Местный рецидив рака в уретре по данным литературы составляет 0,8–4,3% [11–13]. Риск рецидива выше у больных при мультифокальных и рецидивных опухолях [12], при локализации опухоли в шейке мочевого пузыря, при

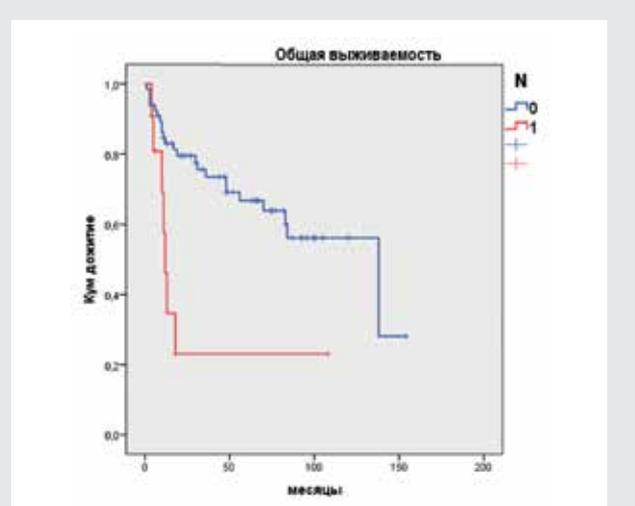


РИС. 5.
Общая выживаемость в зависимости от рN статуса рака мочевого пузыря.

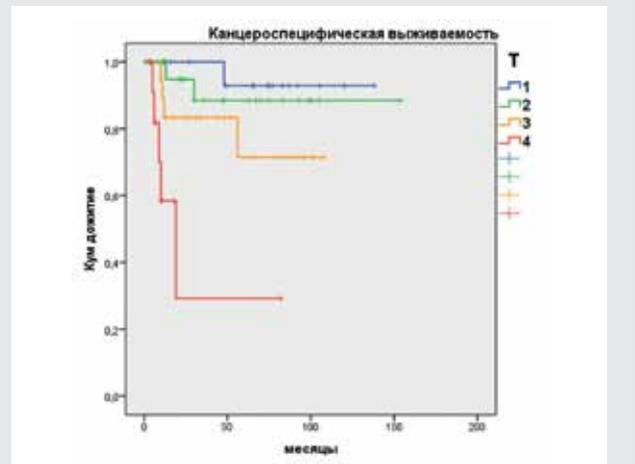


РИС. 6.
Канцероспецифическая выживаемость в зависимости от рТ стадии рака мочевого пузыря.

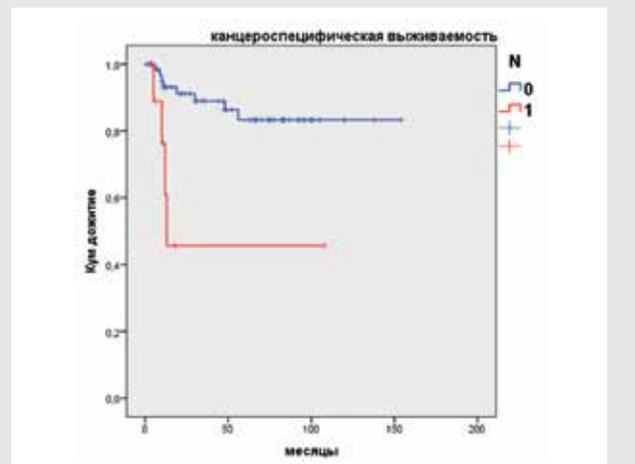


РИС. 7.
Канцероспецифическая выживаемость в зависимости от рN статуса рака мочевого пузыря.

распространении РМП во влагалище и при наличии позитивных регионарных лимфоузлов [35, 36]. При планировании сохранения уретры у женщин во время РЦЭ рекомендуется срочное интраоперационное гистологическое исследование края резекции уретры [12, 37]. По нашим данным, местный рецидив развился у 2,2% пациенток, оперированных по поводу местно-распространенных (Т3b и Т4a) форм РМП.

Заключение

Радикальная цистэктомия у женщин, произведенная при ранних стадиях (Т1 и Т2) рака мочевого пузыря, отличается высокими показателями отдаленной выживаемости. Для улучшения результатов РЦЭ при распространенных и метастатических формах РМП требуется применение комбинированных методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Antoni S., Ferlay J., Soerjomataram I., Znaor A., Jemal A., Bray F. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. *EurUrol*. 2017 Jan. № 71 (1). P. 96-108. doi: 10.1016/j.eururo.2016.06.010. Epub 2016 Jun 28.
2. GLOBOCAN 2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base № 11. International Agency for Research on Cancer Web site. <http://globocan.iarc.fr>.
3. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015. № 65. P. 5-29.
4. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. 2017. 250 с.
Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smertnost') / Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoy. M.: MNIIOI im. P.A. Gercena. 2017. 250 s.
5. Матвеев Б.П. Рак мочевого пузыря. Клиническая онкоурология. М.: АБВ-пресс, 2011. С. 265-273.
Matveev B.P. Rak mochevogo puzyrya. Klinicheskaya oncurologiya. M.: ABV-press, 2011. S. 265-273.
6. Witjes J.A. et al. EUA Guidelines on Muscle invasive and metastatic bladder cancer. *EUA Guidelines*. 2017. P. 5-64.
7. Hautmann R.E., Abol-Enein H., Hafez K., Haro I., Mansson W. et al. Urinary diversion. *Urology*. 2007. № 69 (1 Suppl). P. 17-49.
8. Stenzl A., Jarolim L., Coloby P., Golia S., Bartsch G. et al. Urethra-sparing cystectomy and orthotopic urinary diversion in women with malignant pelvic tumors. *Cancer*. 2001. № 92 (7). P. 1864-1871.
9. Chang S.S., Cole E., Smith J.A., Jr., Cookson M.S. Pathological findings of gynecologic organs obtained at female radical cystectomy. *J Urol*. Jul. 2002. № 168 (1). P. 147-149.
10. Ali-El-Dein B., Gomha M., Ghoneim M.A. Critical evaluation of the problem of chronic urinary retention after orthotopic bladder substitution in women. *J Urol*. 2002. № 168. P. 587-592.
11. Stein J.P., Penson D.F., Lee C., Cai J., Miranda G., Skinner D.G. Long-term oncological outcomes in women undergoing radical cystectomy and orthotopic diversion for bladder cancer. *J Urol*. 2009. № 181. P. 2052-2058.
12. Akkad T., Gozzi C., Deibl M., Muller T., Pelzer A.E. et al. Tumor recurrence in the remnant urothelium of females undergoing radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: long-term results from a single center. *J Urol*. 2006. № 175. P. 1268-1271.
13. Ali-El-Dein B. Oncological outcome after radical cystectomy and orthotopic bladder substitution in women. *Eur J Surg Oncol*. 2009. № 35. P. 320-325.
14. Mungan N.A., Aben K.K., Schoenberg M.P. et al. Gender differences in stage-adjusted bladder cancer survival. *Urology*. 2000. № 55. P. 876-880.
15. Scosyrev E., Noyes K., Feng C. et al. Sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. *Cancer*. 2009. № 115. P. 68-74.
16. Mallin K., David K.A., Carroll P.R. et al. Transitional cell carcinoma of the bladder: racial and gender disparities in survival (1993 to 2002), stage and grade (1993 to 2007). *J Urol*. 2011. № 185. P. 1631-1636.
17. Kluth L.A., Rieken M., Xylinas E. et al. Gender-specific differences in clinicopathologic outcomes following radical cystectomy: an international multi-institutional study of more than 8000 patients. *Eur Urol*. 2014. № 66. P. 913-919.
18. Mitra A.P., Skinner E.C., Schuckman A.K. et al. Effect of gender on outcomes following radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder: a critical analysis of 1,994 patients. *Urol Oncol*. 2014. Vol. 32. № 52. P. 1-9.
19. Messer J.C., Shariat S.F., Dinney C.P. et al. Female gender is associated with a worse survival after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder: a competing risk analysis. *Urology*. 2014. № 83. P. 863-867.
20. Fajkovic H., Halpern J.A., Cha E.K. et al. Impact of gender on bladder cancer incidence, staging, and prognosis. *World J Urol*. 2011. № 29. P. 457-463.
21. Dobruch J., Daneshmand S., Fisch M. et al. Gender and bladder cancer: a collaborative review of etiology, biology, and outcomes. *EurUrol*. 2016. № 69. P. 300-310.
22. Soave A., Dahlem R., Hansen J. et al. Gender-specific outcomes of bladder cancer patients: a stage-specific analysis in a contemporary, homogenous radical cystectomy cohort. *Eur J Surg Oncol*. 2015. № 41. P. 368-377.
23. Shariat S.F., Karakiewicz P.I., Palapattu G.S. et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol*. 2006. № 176. P. 2414-2422; discussion 22.
24. Puente D., Malats N., Cecchini L. et al. Gender-related differences in clinical and pathological characteristics and therapy of bladder cancer. *EurUrol*. 2003. № 43. P. 53-62.
25. Marks P., Soave A., Shariat S.F., Fajkovic H., Fisch M., Rink M. Female with bladder cancer: what and why is there a difference? *Transl Androl Urol*. 2016. № 5 (5). P. 668-682.
26. Tilki D., Reich O., Svatek R.S. et al. Characteristics and outcomes of patients with clinical carcinoma in situ only treated with radical cystectomy: an international study of 243 patients. *J Urol*. 2010. № 183. P. 1757-1763.
27. Otto W., May M., Fritsche H.M. et al. Analysis of sex differences in cancer-specific survival and perioperative mortality following radical cystectomy: results of a large German multicenter study of nearly 2500 patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Gend Med*. 2012. № 9. P. 481-489.
28. Liberman D., Alasker A., Sun M. et al. Radical cystectomy for patients with pT4 urothelial carcinoma in a large population-based study. *BJU Int*. 2011. № 107. P. 905-911.
29. Patafio F.M., Robert Siemens D. et al. Is there a gender effect in bladder cancer? A population-based study of practice and outcomes. *Can Urol Assoc J*. 2015. № 9. P. 269-274.
30. May M., Stief C., Brookman-May S. et al. Gender-dependent cancer-specific survival following radical cystectomy. *World J Urol*. 2012. № 30. P. 707-713.
31. Kaushik D., Frank I., Eisenberg M.S. et al. Gender-specific survival following radical cystectomy for pT4 bladder cancer. *World J Urol*. 2014. № 32. P. 1433-1439.
32. Patel M.I., Bang A., Gillett D. et al. Poor survival of females with bladder cancer is limited to those aged 70 years or over: a population-wide linkage study, New South Wales, Australia. *Cancer Med*. 2015. № 4. P. 1145-1152.
33. May M., Bastian P.J., Brookman-May S. et al. Gender-specific differences in cancer-specific survival after radical cystectomy for patients with urothelial carcinoma of the urinary bladder in pathologic tumor stage T4a. *Urol Oncol*. 2013. № 31. P. 1141-1147.
34. Aziz A., Shariat S.F., Roghmann F. et al. Prediction of cancer-specific survival after radical cystectomy in pT4a urothelial carcinoma of the bladder: development of a tool for clinical decision-making. *BJU Int*. 2016. № 117. P. 272-279.
35. Stein J.P., Esrig D., Freeman J.A., Grossfeld G.D., Ginsberg D.A. et al. Prospective pathologic analysis of female cystectomy specimens: risk factors for orthotopic diversion in women. *Urology*. 1998. № 51. P. 951-955.
36. Maralani S., Wood D.P. Jr., Grignon D., Banerjee M., Sakr W., Pontes J.E. Incidence of urethral involvement in female bladder cancer: an anatomic pathologic study. *Urology*. 1997. № 50. P. 537-541.
37. Stein J.P., Penson D.F., Wu S.D., Skinner D.G. Pathological guidelines for orthotopic urinary diversion in women with bladder cancer: a review of the literature. *JUrol*. 2007. № 178. P. 756-760.