

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

31 (368) 2018



Hospital

MEDICAL ALPHABET

Russian Professional Medical Journal

БОЛЬНИЦА

ТОМ № 2

Современная лаборатория

Поликлиника

Дерматология

Гинекология

Эндокринология

Гастроэнтерология

Педиатрия

Наш индекс в каталоге «РОСПЕЧАТЬ» 36228

www.medalfavit.ru

РАБЕПРАЗОЛ-СЗ *Радуйся жизни без изжоги!*

ингибитор протонной помпы



- Капсулы кишечнорастворимые¹
- Время суток и прием пищи не влияют на активность Рабепразола-СЗ¹
- Действие начинается в течение **1 часа** после приема, достигает **максимума через 2-4 часа** и длится до **48 часов**¹

10 мг 28 капсул

20 мг 14, 28 капсул

¹Из инструкции по медицинскому применению препарата Рабепразол-СЗ



УРСОДЕЗ®

урсодезоксихолевая кислота

250 мг 50, 100 капсул

500 мг 30 капсул

УДОБСТВО В ПРИМЕНЕНИИ: **2** капсулы **250 мг**  **1** капсула **500 мг**

Лечение печени и ЖКТ



www.ursodez.ru

ГАРАНТИЯ
КАЧЕСТВА

GMP

www.ns03.ru

Северная
ЗВЕЗДА 

Больница. Том №2

Медицинский алфавит № 31 (368) 2018

Серии журналов для специалистов

www.medalfavit.ru

Издатель: издательство медицинской литературы ООО «Альфамед»
Тел.: (495) 616-48-00, 221-76-48
E-mail: medalfavit@mail.ru

Учредитель и главный редактор издательства
Т. В. Синица

Почтовый адрес редакции:

1129515, Москва, ул. Академика Королева, д. 13,
стр. 1, подъезд 4, яч. 804А

Главный редактор серии журналов
«Медицинский алфавит» А. С. Ермолов

Объединенный редакционный совет журнала «Медицинский алфавит»

Акимкин Василий Геннадьевич, акад. РАН, д. м. н., проф.
Амхадова Малкан Абдурашидовна, д. м. н., проф.
Балан Вера Ефимовна, д. м. н., проф.
Брико Николай Иванович, д. м. н., проф.
Бутров Андрей Валерьевич, д. м. н., проф.
Вавилова Татьяна Владимировна, д. м. н., проф.
Голубев Валерий Леонидович, д. м. н., проф.
Громова Ольга Алексеевна, д. м. н., проф.
Данилов Алексей Борисович, д. м. н., проф.
Евдокимов Евгений Александрович, д. м. н., проф.
Ермолов Александр Сергеевич, д. м. н., проф.
Журавлева Марина Владимировна, д. м. н., проф.
Козлов Игорь Александрович, д. м. н., проф.
Королева Ирина Станиславовна, д. м. н., проф.
Крихели Наталья Ильинична, д. м. н., проф.
Кузнецова Ирина Всеволодовна, д. м. н., проф.
Кулаков Анатолий Алексеевич, акад. РАН, д. м. н., проф.
Малеев Виктор Васильевич, акад. РАН, д. м. н., проф.
Мартынюк Тамара Витальевна, д. м. н., проф.
Михин Вадим Петрович, д. м. н., проф.
Оганов Рафаэль Гегамович, д. м. н., проф.
Орлова Наталья Васильевна, д. м. н., проф.
Остроумова Ольга Дмитриевна, д. м. н., проф.
Плавунин Николай Филиппович, д. м. н., проф.
Проценко Денис Николаевич, д. м. н., проф.
Покровский Валентин Иванович, акад. РАН, д. м. н., проф.
Покровский Вадим Валентинович, акад. РАН, д. м. н., проф.
Скормец Александр Анисимович, акад. РАН, д. м. н., проф.
Стручков Петр Владимирович, д. м. н., проф.
Стрюк Раиса Ивановна, д. м. н., проф.
Улитовский Сергей Борисович, д. м. н., проф.
Ушаков Рафаэль Васильевич, д. м. н., проф.
Шилова Маргарита Викторовна, д. м. н., проф.
Щербо Сергей Николаевич, д. б. н., проф.
Эмануэль Владимир Леонидович, д. м. н., проф.

Руководитель отдела маркетинга и рекламы:
Т. Е. Чикмарева, medalfavit@bk.ru

Руководитель отдела продвижения,
распространения и выставочной деятельности Б. Б.
Будович, medalfavit_pr@bk.ru

Редакция оставляет за собой право сокращения и стилистической правки текста без дополнительных согласований с авторами. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов опубликованных материалов. Редакция не несет ответственности за последствия, связанные с неправильным использованием информации.

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, радиовещания и средств массовых коммуникаций.

Рег. номер ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.

Уст. тираж 12 000. Формат А4. Цена договорная.

При перепечатке ссылка на журнал «МА» обязательна. За содержание рекламы ответственность несет рекламодатель. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несет автор.

Подписан в печать 21 ноября 2018 года.

Содержание

- 5 Возможности применения высокочастотного ультразвукового исследования в диагностике заболеваний кожи
А. В. Боруков, Д. Ю. Вендиктова, А. А. Ковалев
- 9 Оценка содержания интерлейкина-31 в сыворотке крови больных тяжелыми формами псориаза
И. М. Корсунская, О. О. Мельниченко
- 12 Биохимические особенности аллоксан-индуцированного сахарного диабета
Ф. А. Биджиева
- 15 Витаминно-минеральные комплексы для взрослых с высоким содержанием витаминов
В. М. Коденцова, Д. В. Рисник
- 21 Наследственная болезнь: как своевременно поставить диагноз?
А. А. Логинова
- 25 Сократительная функция дна и труб матки: возможна ли бульбарная регуляция?
А. Э. Лычкова, Е. Н. Галейся, А. М. Пузиков
- 28 Клинико-лабораторное обоснование органосохраняющих операций при миоме матки пациенткам различных возрастных групп
Г. У. Болиева, С. М. Сафарова, Н. Дж. Абдурахманова
- 32 Морфофункциональное состояние поджелудочной железы при аллоксан-индуцированном сахарном диабете
К. С. Эльбекьян, О. Б. Сумкина, Ф. А. Биджиева
- 37 Новые аспекты в реабилитации пациенток после прерывания неразвивающейся беременности
М. И. Омарпашаева, З. А. Абукуева, Т. Х.-М. Хашаева, Б. Р. Ибрагимов, Н. А. Стефанян, С. М. Маммаева
- 41 Лабораторные векторы изменения минеральной плотности костной ткани при заболеваниях органов пищеварения
Н. А. Дорофейчик-Дрыгина, Л. Б. Дрыгина
- 45 Генетические вариации митохондриальной ДНК при отсутствии признаков гипоксической недостаточности
Н. А. Литвинова, В. С. Сухоруков, Е. А. Николаева, С. Б. Артемьева, А. С. Воронкова, С. Н. Щербо
- 50 Снижение минеральной плотности костной ткани и состояние зубочелюстной системы: клинические параллели
Н. А. Дорофейчик-Дрыгина, Л. Б. Дрыгина
- 54 Эпидемиологическая ситуация при онкологических заболеваниях в России
О. Б. Нечаева, Ю. В. Михайлова, И. Ю. Чухриенко
- 62 Подписка

Contents

- 5 Possibilities of high-frequent ultrasound diagnostics in skin diseases diagnosis
A. V. Borsukov, D. Yu. Venidiktova, A. A. Kovalyov
- 9 Evaluation of the content of interleukin-31 in serum of patients with severe psoriasis
I. M. Korsunskaya, O. O. Melnichenko
- 12 Biochemical features of alloxan-induced diabetes mellitus
F. A. Bidzhieva
- 15 Vitamin-mineral supplements for adults with increased vitamin content
V. M. Kodentsova, D. V. Risnik
- 21 Hereditary disease: how timely diagnosis?
A. A. Loginova
- 25 Contractile function of uterine bottom and tubes: is bulbar regulation possible?
A. E. Lychkova, E. N. Galeysya, A. M. Puzikov
- 28 Clinical and laboratory substantiation of organ-preserving operations for uterine myoma in patients of different age groups
G. U. Bolieva, S. M. Safarova, N. J. Abdurakhmanova
- 32 Morphofunctional state of pancreas in alloxan-induced diabetes mellitus
K. S. Elbekyan, O. B. Sumkina, F. A. Bidzhieva
- 37 New aspects in rehabilitation of patients after interruption of undeveloped pregnancy
M. I. Omarpashayeva, Z. A. Abusuyeva, T. Kh.-M. Khashayeva, B. R. Ibragimov, N. A. Stefanyan, S. M. Mammaeva
- 41 Laboratory vectors of change of bone mineral density in diseases of digestive organs
N. A. Dorofeychik-Drygina, L. B. Drygina
- 45 Genetic variations of mitochondrial DNA in absence of hypoxic deficiency signs
V. S. Sukhorukov, N. A. Litvinova, E. A. Nikolaeva, S. B. Artemyeva, A. S. Voronkova, S. N. Scherbo
- 50 Decrease in mineral density of bone tissue and condition of dentition: clinical parallels
N. A. Dorofeychik-Drygina, L. B. Drygina
- 54 Epidemiological situation in case of cancer in Russia
O. B. Nechaeva, Yu. V. Mikhailova, I. Yu. Chukhrienko
- 62 Subscription

Редакционная коллегия



Главный редактор

Ермолов Александр Сергеевич, д.м.н., проф.,
ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского» ДЗМ, г. Москва

Абдураимов Адхамжон Бахтиерович, д.м.н., зам. директора по образовательной деятельности, руководитель проекта развития маммологии ГБУЗ «Московский клинический НПЦ им. А.С. Логинова» ДЗМ, проф. кафедры лучевой диагностики ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», г. Москва

Аверин Евгений Евгеньевич, член-корр. РАЕ, д.м.н., зам. директора научно-образовательного центра ЦКБ РАН

Балан Вера Ефимовна, д.м.н., проф., рук. НДЦ ГБУЗ МО «МОНИИАГ», г. Москва

Бубнова Марина Геннадьевна, д.м.н., проф., рук. отдела реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии в ФГБУ «ГНИЦ ПМ» Минздрава России, вице-президент РосОКР, г. Москва

Верткин Аркадий Львович, д.м.н., проф., зав. кафедрой клинической фармакологии, ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет, президент Национального научно-практического общества скорой медицинской помощи, г. Москва

Воробьева Наталья Михайловна, д.м.н., с.н.с. лаборатории сердечно-сосудистого старения ОСП — Российский геронтологический научно-клинический центр ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Гуляев Андрей Андреевич, д.м.н., проф., руководитель лаборатории новых хирургических технологий отдела профилактики и лечения хирургических заболеваний ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского» ДЗМ, г. Москва

Дроздецкий Сергей Ильич, д.м.н., проф. кафедры факультетской и поликлинической терапии ГБОУ ВО «НиЖГМА», г. Нижний Новгород

Зайдиева Яна Зайдиевна, д.м.н., проф., рук. отдела гинекологической эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИИАГ», г. Москва

Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., проф. кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, г. Москва

Макаров Леонид Михайлович, д.м.н., проф., рук. Центра синкопальных состояний и сердечных аритмий у детей и подростков (ЦССА) ФМБА России, г. Москва

Нечаева Ольга Брониславовна, д.м.н., проф., рук. Федерального центра мониторинга противодействия распространению туберкулеза ФГБУ «ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, г. Москва

Пантелеева Людмила Григорьевна, к.м.н., доцент ФГБУ «НИИ дезинфектологии» Роспотребнадзора, г. Москва

Разумов Александр Николаевич, академик РАН, д.м.н., проф., дир. НПЦ медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины, г. Москва

Скворцов Всеволод Владимирович, д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВО «ВолГМУ», г. Волгоград

Стрюк Раиса Ивановна, д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГМСУ», г. Москва

Трякина Ирина Петровна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ДПО «РМАНПО», г. Москва

Editorial Board

Editor-in-Chief

Ermolov A. S.,
MD, DMSci, professor

Abduraimov A. B.
MD, DMSci, professor

Averin E. E., RANH corr. member
MD, DMSci, professor

Balan V. E., MD, DMSci, professor

Bubnova M. G.
MD, DMSci, professor

Vertkin A. I.
MD, DMSci, professor

Vorobyeva N. M.
MD, DMSci, professor

Gulyaev A. A.
MD, DMSci, professor

Drozdetkiy S. I.
MD, DMSci, professor

Zaydieva Y. Z.
MD, DMSci, professor

Kruglova L. S.
MD, DMSci, professor

Makarov L. M.
MD, DMSci, professor

Nechaeva O. B.
MD, DMSci, professor

Panteleeva L. G.
PhD, asst. professor

Razumov A. N., RASci member,
MD, DMSci, professor,

Skvortsov V. V.
MD, DMSci, asst. professor

Stryuk R. I.
MD, DMSci, professor

Tryakina I. P.
PhD, asst. professor

ВНИМАНИЮ УВАЖАЕМЫХ АВТОРОВ!

О цитировании и правилах оформления использованной литературы

Список литературы — органичная часть научной статьи. Он включает указание на конкретные прямо цитируемые или косвенно использованные в публикации материалы с указанием всех их авторов.

В связи с требованиями, предъявляемыми к публикациям Российским индексом научного цитирования (РИНЦ) в целях унификации, ссылки на источники следует оформлять согласно ГОСТ 7.1–2003 (Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления) и ГОСТ 7.0.5–2008 (Библиографическая ссылка. Общие правила и требования составления).

Фамилия И. О. Название статьи. // Медицинский алфавит. — Год. — Том X, № X. — С. XX–XX.

Например: Лобанков В. М., Фомина М. Б. Острый аппендицит. // *Медицинский алфавит.* — 2016. — Том 3 (Больница — все для ЛПУ), № 11. — С. 24–27.

Ссылки с порядковыми номерами приведенных в списке литературы источников размещаются в тексте публикации в квадратных скобках через запятые с пробелами, например: [8–11, 14, 27].

По вопросам оформления ссылок обращайтесь, пожалуйста, по адресу электронной почты medalfavit@mail.ru.

Возможности применения высокочастотного ультразвукового исследования в диагностике заболеваний кожи

А. В. Борсуков, д.м.н., проф., директор проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии»

Д. Ю. Венидиктова, клинический ординатор кафедры факультетской терапии

А. А. Ковалев, студент VI курса лечебного факультета

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Смоленск

Possibilities of high-frequent ultrasound diagnostics in skin diseases diagnosis

A. V. Borsukov, D. Yu. Venidiktova, A. A. Kovalyov

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Резюме

Цель исследования: оценка возможностей использования высокочастотного ультразвукового исследования в диагностике заболеваний кожи. **Материалы и методы:** обследованы 169 пациентов с пигментными и беспигментными образованиями кожи по единому диагностическому алгоритму, который состоял из четырех этапов: дерматологический осмотр (цифровая дерматоскопия), автоматический анализ в системе онлайн базы данных Skin Passport, высокочастотное ультразвуковое исследование, консультация хирурга и (или) онколога с патоморфологическим исследованием. **Результаты:** на основании I этапа все пациенты были разделены на клинические группы: I группа (n = 74; 43,79%) — образование доброкачественное, II группа (n = 58; 34,32%) — невозможно определить природу образования на данном этапе (сомнительное), III группа (n = 12; 7,1%) — образование злокачественное, IV группа (n = 25; 14,79%) — гнойно-воспалительное заболевание. Данные, полученные на I этапе, в 96% случаях совпали с данными в системе Skin Passport, что подтверждает возможность использования данной системы в качестве альтернативы. На основании 3 пациенты с сомнительными образованиями (n = 58) были направлены в I группу (n = 29) и III группу (n = 3), также использование этого метода позволило провести более точную дифференциальную диагностику в группе гнойно-воспалительных заболеваний кожи с следующим распределением пациентов. По результатам четвертого этапа у пациентов III группы (n = 15) и II группы (n = 2) были обнаружены злокачественные новообразования кожи. Проведен сравнительный анализ эффективности комплексного инструментального обследования, включающего в себя высокочастотное ультразвуковое исследование, по сравнению с дерматологическим осмотром. **Вывод:** комплексное использование неинвазивных инструментальных методов диагностики с применением высокочастотного ультразвукового исследования позволяет с большей эффективностью выявлять злокачественные новообразования кожи на ранних этапах, проводить дифференциальную диагностику между доброкачественными и гнойно-воспалительными образованиями и осуществлять динамический мониторинг за пациентами, имеющими пигментные и беспигментные образования кожи.

Ключевые слова: дерматоскопия, высокочастотная ультразвуковая диагностика, заболевания кожи.

Summary

Objective: to evaluate the possibilities of using high-frequency ultrasound in the diagnosis of skin diseases. **Material and methods:** 169 patients with pigment and non-pigmented skin formations were examined according to a single diagnostic algorithm, which consisted of 4 stages: dermatological examination (digital dermatoscopy), automatic analysis in the online database Skin Passport, high-frequency ultrasound, surgeon's and/or oncologist consultation with pathomorphological examination. **Results:** based on stage 1, all patients were divided into clinical groups: 1st group (n = 74, 43.79%) — benign formation, group 2nd (n = 58, 34.32%) — it is impossible to determine the nature of formation at this stage (doubtful), 3rd group (n = 12, 7.1%) — malignant formation, 4th group (n = 25, 14.79%) — purulent-inflammatory disease. Data obtained at stage 1 in 96% of cases coincided with the data in the Skin Passport system, which confirms the possibility of using this system as an alternative. Based on the results of stage 3 patients with dubious formations (n = 58) were sent to group 1 (n = 29) and group 3 (n = 3), also the use of this method allowed for more accurate differential diagnosis in the group of purulent-inflammatory skin diseases with the following distribution of patients. Based on the results of stage 4, malignant skin lesions were detected in patients of group 3 (n = 15) and 2 groups (n = 2). A comparative analysis of the effectiveness of a complex instrumental examination, including a high-frequency ultrasound, compared with dermatological examination. **Conclusion:** the complex use of non-invasive instrumental diagnostic methods with the use of high-frequency ultrasound allows for more effective detection of malignant neoplasms of the skin at early stages, differential diagnostics between benign and purulent inflammatory formations and dynamic monitoring of patients with pigmented and non-pigmented skin formations.

Key words: dermatoscopy, high-frequency ultrasound diagnostics, skin diseases.

Введение

В настоящее время высокоразрешающие неинвазивные методы диагностики пигментных и беспигментных заболеваний кожи занимают значительную нишу среди различных методов оценки морфофункционального состояния кожных покровов [1]. Проводятся исследования по определению их эффективности в диагностике как доброкачественных, так и злокачественных

новообразований, в том числе и комплексного использования данных методов. Среди них можно выделить оптическую и цифровую дерматоскопию, высокочастотное ультразвуковое исследование (в том числе с использованием ультразвуковой эластографии) и лазерную доплеровскую визуализацию микроциркуляции как доступные, неинвазивные и безболезненные методы диагностики [2–5]. Среди

доброкачественных заболеваний кожи наиболее часто встречаются сенильные кератомы, меланоцитарные невусы, дерматофибромы и липомы, среди злокачественных — базально-клеточный рак кожи. Также среди злокачественных новообразований следует отдельно выделить такую патологию, как меланома кожи, которая встречается относительно редко, однако является одной из актуальных междисциплинарных

проблем в медицине. В структуре онкозаболеваемости доля меланомы кожи составляет до 2%, но каждый четвертый заболевший имеет 3–4 стадию заболевания, следует отметить, что преимущественно это люди социально активной возрастной группы населения в возрасте 28–60 лет [6–7, 9–11]. В России меланома по статистике в последнее время обладала высокими темпами роста. Диагностировать меланому необходимо на ранних стадиях заболевания, когда риск появления метастазов минимален и имеется возможность проведения радикального оперативного вмешательства [8].

Тем не менее в практике врача терапевта, дерматолога и хирурга встречаются и сложные сомнительные случаи, которые требуют проведения дополнительной инструментальной диагностики в дополнение к стандартному дерматологическому осмотру для проведения дифференциальной диагностики материального субстрата образования и выработки дальнейшей тактики ведения пациента, особенно в случае наличия гнойно-воспалительного заболевания.

Цель: оценка возможностей высокочастотного ультразвукового исследования в диагностике заболеваний кожи.

Материалы и методы

В 2016–2018 гг. на базе проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» СГМУ было выполнено исследование пациентов в возрасте от 18 до 68 лет, средний возраст 43 ± 25 лет, имеющих пигментные и беспигментные образования кожи ($n = 169$).

Все пациенты были обследованы по единому диагностическому алгоритму, включавшему в себя четыре этапа.

I этап. Осмотр пигментных и сосудистых образований кожи специалистом-дерматологом с использованием метода оптической и цифровой дерматоскопии с постановлением заключения ($n = 169$). Первично пациенты распределялись по трем группам в зависимости от характера образования: доброкачественное, сомнительное

(на данном этапе невозможно провести оценку характера образования), злокачественное. Исследование пигментных образований кожи при помощи цифровой дерматоскопии производилось с 10- и 60-кратным увеличением с оценкой наличия признаков злокачественного новообразования ($n = 169$): хаос, более двух цветов, периферические бесструктурные области, толстые ретикулярные и разветвленные линии, серые и синие структуры, черные и серые точки и комки на периферии, сегментарные радиальные линии и псевдоподии, белые толстые линии, полиморфические сосуды.

На последующих этапах производилась уточняющая дифференциальная диагностика.

II этап. Анализ полученной на I этапе информации в онлайн-системе российской онко-дерматологической базы данных skin-passport.ru с получением автоматизированной телемедицинской оценки пигментных образований ($n = 169$).

III этап. Исследование пигментных образований кожи при помощи высокочастотного (48 МГц) ультразвукового датчика с оценкой стандартных параметров: глубина залегания (мм), его преимущественное расположение по отношению к слоям кожи, толщина эпидермиса и дермы в зоне поражения и в симметричной интактной зоне (мм), контуры образования (четкие или нечеткие, ровные или неровные), капсула (наличие или отсутствие), структура (однородная или неоднородная), экзогенность (гипо-, гипер-, изо-). Для снижения уровня субъективизма дополнительно была проведена автоматическая оценка экзогенности очагового образования с измерением пиксель-индекса (%).

IV этап. Консультация хирурга и (или) онколога с взятием прицельной биопсии с последующим исследованием гистологического препарата ($n = 36$).

Статистическая обработка данных с определением корреляционной связи проведена в программе Statistica 6.0. Выдвигались следующие статистические гипотезы: H_0 — при попарном сравнении информативность методов (количество пациентов, у которых были получены данные, идентичные гистологическому) одинаковая

в одинаковые временные периоды; H_1 — информативность методов значительно отличается. Результаты попарного сравнения информативности методов на разных этапах наблюдения за пациентом считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

На основании I этапа все пациенты ($n = 169$) были разделены на клинические группы: I группа ($n = 74$; 43,79%) — образование доброкачественное. Среди них келоидные рубцы ($n = 4$; 5,4%), дерматофибромы ($n = 17$; 23%), сенильные кератомы ($n = 24$; 32,4%), меланоцитарные невусы ($n = 17$; 23%), липомы ($n = 12$; 16,2%); II группа ($n = 58$; 34,32%) — сомнительное образование (на основании данных, полученных при помощи осмотра и оптической дерматоскопии, не удалось точно определить характер данного образования); III группа ($n = 12$; 7,1%) — образование злокачественное (среди них базальноклеточный рак кожи [БКРК]) ($n = 8$; 66,7%), меланома кожи ($n = 3$; 25%), метастаз рака в кожу и подкожную клетчатку ($n = 1$; 8,3%); IV группа ($n = 25$; 14,79%) — гнойно-воспалительные заболевания: фурункул ($n = 10$; 40%), карбункул ($n = 3$; 12%), абсцесс ($n = 6$; 24%), флегмона ($n = 2$; 8%), гидраденит ($n = 4$; 16%) (табл. 1).

На основании данных, полученных при помощи цифровой дерматоскопии, было подтверждено распределение пациентов в группах I ($n = 74$) и IV ($n = 25$), что совпадает с данными осмотра дерматологом с использованием метода оптической дерматоскопии, 12 пациентов из группы II были переведены в группу I в связи с отсутствием каких-либо признаков, позволяющих заподозрить злокачественное новообразование, также один пациент из группы II был переведен в группу III в связи с явными признаками злокачественного новообразования.

Данные, полученные на I этапе в рамках проведения автоматической телемедицинской оценки данных дерматоскопии в системе Skin Passport, совпали в 96% случаев, что подтверждает возможность использования данной системы в качестве альтернативы при отсутствии

Таблица 1
Распределение пациентов по полу и данным дерматологического осмотра пигментных образований

Клиническая группа	Мужчины		Женщины	
	Количество	Процент	Количество	Процент
Доброкачественное образование	34	39,0	40	48,7
Сомнительное образование	35	40,1	23	28,0
Злокачественное образование	5	6,1	7	8,6
Гнойно-воспалительное образование	13	14,8	12	14,7
Всего	87		82	
	169			

в лечебно-профилактическом учреждении специалиста, владеющего методикой цифровой дерматоскопии, и необходимого оборудования с 60-кратным увеличением.

На основании III этапа всем пациентам была проведена уточняющая диагностика при использовании высокочастотного (48 МГц) ультразвукового датчика с оценкой стандартных параметров, и пациенты с сомнительными образованиями ($n = 58$) были направлены в I ($n = 29$) и III группы ($n = 3$), также использование этого метода позволило провести более точную дифференциальную диагностику в группе гнойно-воспалительных заболеваний кожи с следующим распределением пациентов: фурункул ($n = 8$); карбункул ($n = 5$); абсцесс ($n = 7$); флегмона ($n = 1$); гидраденит ($n = 4$), что подтверждает необходимость применения в диагностическом комплексе высокочастотного ультразвукового исследования ввиду возможности качественно и количественно определить глубину залегания образования, его горизонтальную распространенность, преимущественное расположение в слоях кожи, наличие капсулы и связь с близлежащими образованиями (рис. 1–5).

Пациенты IV группы ($n = 25$) были направлены на консультацию к хирургу с целью подтверждения наличия гнойно-воспалительных образований и их дифференциальной диагностики, по результатам которой имело место совпадение заключения хирургов с данными, полученными при высокочастотном ультразвуковом исследовании ($n = 24$; 96 %). Пациенты II ($n = 14$) и III группы ($n = 15$) были направлены на IV этап диагностического алгоритма для последующей консультации онколога с решением о взятии соскоба (биопсии)

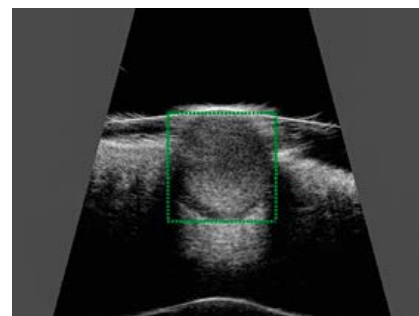


Рисунок 1. А — дерматоскопическое изображение в поляризованном свете (ув. 60x) дерматофибромы у пациентки М. 54 лет; Б — эхограмма в В-режиме (48 МГц) дерматофибромы у пациентки М. 54 лет.

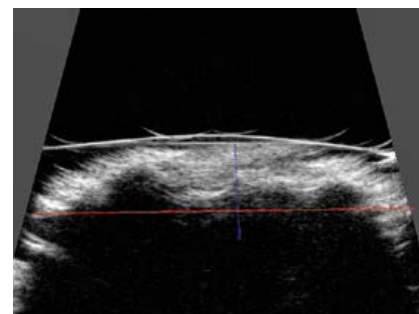
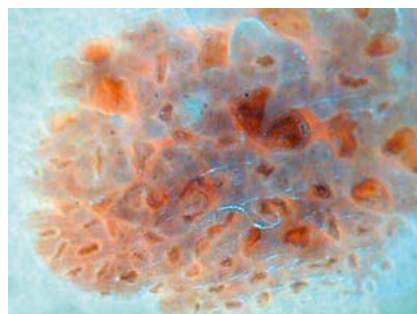


Рисунок 2. А — дерматоскопическое изображение в поляризованном свете (ув. 60x) сенильной кератомы у пациентки Л. 62 лет; Б — эхограмма в В-режиме (48 МГц) сенильной кератомы у пациентки Л. 62 лет.

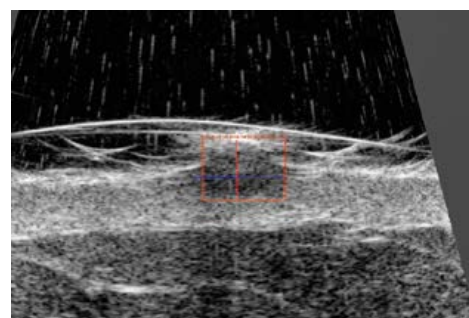
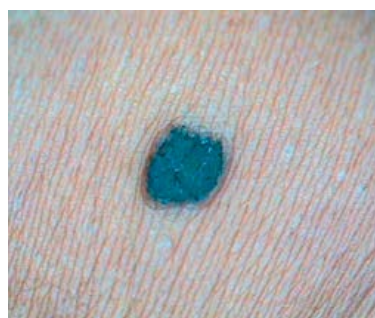


Рисунок 3. А — дерматоскопическое изображение в поляризованном свете (ув. 10x) сомнительного образования кожи (предположительно, внутридермальный невус) у пациента И. 25 лет; Б — эхограмма в В-режиме (48 МГц) сомнительного образования кожи (предположительно, внутридермальный невус) у пациента И. 25 лет.

с пораженного участка кожи или иссечения данного образования с последующим гистологическим исследованием, также на IV этап с целью повышения объективизации оценки

были направлены семь пациентов, которые по данным высокочастотного ультразвукового исследования были отнесены к группе доброкачественных образований. По результатам

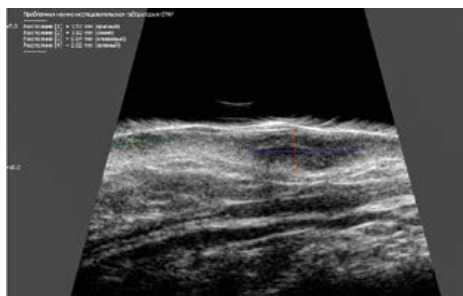


Рисунок 4. А — дерматоскопическое изображение в поляризованном свете (ув. 60х) базально-клеточного рака кожи у пациентки А. 69 лет; Б — эхограмма в В-режиме (48 МГц) базально-клеточного рака кожи у пациентки А. 69 лет.

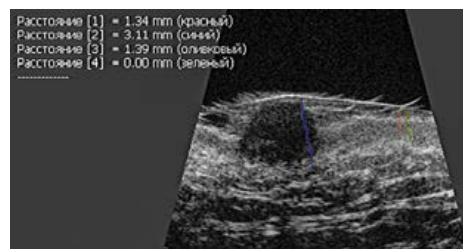
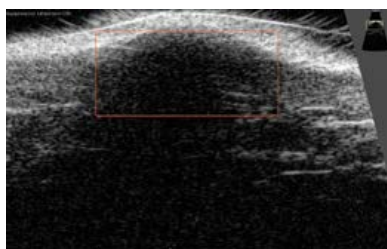


Рисунок 5. Эхограмма в В-режиме (48 МГц) гнойно-воспалительного заболевания кожи: А — воспалительный инфильтрат у пациента Т. 42 лет, Б — абсцесс у пациентки Н. 29 лет.

данного этапа у всех пациентов III группы (n = 15) и двух пациентов II группы были обнаружены злокачественные новообразования кожи, среди которых плоскоклеточный рак (n = 1; 5,9%), базальноклеточный рак (n = 12; 70,6%), меланома (n = 3; 17,6%), метастаз рака в кожу и подкожную клетчатку (n = 1; 5,9%). Таким образом, с использованием гибридного диагностического комплекса были дополнительно выявлены пациенты с злокачественными новообразованиями кожи (n = 5; 8,6%), которые были отнесены в группу сомнительных в рамках проведения дерматологического осмотра.

Пациентам I группы, имеющим, по данным комплексного исследования, доброкачественные заболевания кожи, (n = 103) рекомендовано проведение профилактического осмотра образований кожи с использованием диагностического алгоритма один раз в шесть месяцев.

Пациентам II группы (n = 22), образования кожи которых после проведения комплексного исследования также остались неясны, рекомендовано проведение профилактического осмотра с использованием диагностического алгоритма один раз в три месяца.

Пациентам III группы (n = 17) с наличием установленных злокачественных новообразований рекомендовано проведение профилактического осмотра пигментных образований кожи с использованием диагностического алгоритма через месяц после оперативного лечения и далее один раз в три месяца.

Пациентам IV группы (n = 25) рекомендовано лечение в условиях хирургического отделения амбулаторного и стационарного звена с оценкой динамического контроля с использованием высокочастотного ультразвукового исследования через 1–3–7 суток после операции или через семь дней после назначения антибактериальной терапии.

Таблица 2

Сопоставление результатов комплексного инструментального и телемедицинского исследований с результатами морфологического исследования материала в диагностике злокачественной патологии кожи и подкожной клетчатки

Метод	Чувствительность	Специфичность
Дерматологический осмотр (оптическая дерматоскопия)	59	45
Дерматологический осмотр (цифровая дерматоскопия)	74	65
База данных Skin Passport	74	64
УЗИ кожи (В-режим)	91	75

Вывод

Комплексное использование методов оптической и цифровой дерматоскопии, высокочастотного ультразвукового исследования с применением телемедицинской системы Skin Passport позволяет с большей эффективностью выявлять злокачественные новообразования кожи на ранних этапах, определять стадию развития гнойно-воспалительного процесса и осуществлять динамический мониторинг за пациентами, имеющими пигментные и беспигментные образования кожи.

Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Список литературы

- Васильев А. Ю., Курлович М. В., Лубашев Я. А. Ультразвуковое исследование высокого разрешения в дифференциальной диагностике злокачественных образований кожи и подкожной клетчатки // Радиология — практика. 2015. № 6 (54). С. 15–24.
- Ворсман Х. Ультразвук для идентификации дермальных филлеров и диагностики осложнений после их введения // Инъекционные методы в косметологии. 2016. № 2. С. 38–46.
- Малишевская Н. П., Соколова А. В. Современные методы неинвазивной диагностики меланомы кожи // Вестник дерматологии и венерологии. 2014. № 4. С. 46–53.
- Муравьев А. В., Ахапкина А. А., Михайлов П. В., Муравьев А. А. Микроциркуляция в коже при мышечной нагрузке как модель для изучения общих механизмов изменения микрокровоотока // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2014. № 2 (50). С. 64–68.
- Нефедьева Ю. В., Зиганшин О. Р., Блохина Ю. В., Кокшарова И. С. Дерматоскопия, как метод диагностики невусов с высоким риском малигнизации // Южно-уральский медицинский журнал. 2016. № 2. С. 8–11.
- Одинцова И. Н., Писарева Л. Ф., Хряпников А. В. Эпидемиология злокачественных новообразований в мире // Сибирский онкологический журнал. — 2015. — № 5. — С. 95–101.
- Червонная Л. В. Пигментные опухоли кожи. — М.: ГЭОТАР — Медиа, 2014. — 224 с.
- Mayer J. E., Swetter S. M., Fu T., Geller A. C. Screening, early detection, education, and trends for melanoma: current status (2007/2013) and future directions: Part II. Screening, education, and future directions. J. Am. Acad. Dermatol. 2014. No. 71 (4). P. 611–621.
- Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics. CA Cancer J. Clin. 2012. No. 62. P. 10–29.
- Sondak V. K., Glass L. F., Geller A. Risk stratified screening for detection of melanoma. JAMA Network. 2015. No. 313 (6). P. 616–624.
- Watts C. G., Dieng M., Morton R. L. et al. Clinical practice guidelines for identification, screening and follow up of individuals at high risk of primary cutaneous melanoma: a systematic review. Br. J. Dermatol. 2015. No. 172 (1). P. 33–47.

Оценка содержания интерлейкина-31 в сыворотке крови больных тяжелыми формами псориаза

И. М. Корсунская, д.м.н., проф., зав. лабораторией¹

О. О. Мельниченко, к.м.н., врач-дерматовенеролог²

¹ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» Российской академии наук, г. Москва

²ГБУЗ г. Москвы «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы

Evaluation of the content of interleukin-31 in serum of patients with severe psoriasis

I. M. Korsunskaya, O. O. Melnichenko

Centre for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Moscow Scientific and Practical Centre for Dermatovenereology and Cosmetology; Moscow, Russia

Резюме

В статье представлен краткий обзор иммунологической концепции развития воспалительного процесса при псориазе, приведены известные на сегодняшний день факты об участии в нем про- и противовоспалительных цитокинов. Затронут вопрос отсутствия в литературе данных об участии IL-31 в патогенезе зуда при псориазе. Представлены результаты изучения содержания уровня IL-31 в сыворотке крови больных тяжелыми формами псориаза.

Ключевые слова: интерлейкин-31, IL-31, псориаз, зуд.

Summary

The article provides a brief overview of the immunological concept of the development of the inflammatory process in psoriasis, presently known facts about the participation of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in it. The issue of the absence in the literature of data on the participation of IL-31 in the pathogenesis of pruritus in psoriasis is touched upon. The results of studying the level of IL-31 in the serum of patients with severe forms of psoriasis are presented.

Key words: interleukin-31, IL-31, psoriasis, itch.

Псориаз — это распространенный хронический воспалительный дерматоз, ассоциированный с такими системными заболеваниями и состояниями, как ожирение, гипертония, диабет, дислипидемия и метаболический синдром, а также с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, а именно инфаркта миокарда и инсульта [1]. По разным данным, псориазом страдают от 0,91 % (США) до 8,50 % (Норвегия) населения земного шара [2].

Несмотря на пристальное внимание ученых к вопросам разработки новых методов лечения и профилактики дерматоза, псориаз и сегодня остается актуальной проблемой дерматологии [3, 4]; распространенность заболевания как в России, так и за рубежом продолжает расти.

Многие исследования последних лет посвящены изучению иммунологических взаимодействий при псориазическом процессе. На сегодняшний день иммунной теории отводится

главенствующая роль в патогенезе псориаза [5, 6]. Впервые теория цитокинового взаимодействия в развитии данного заболевания была предложена Nickoloff B. J. в 1991 году [7]. Ключевая роль отводилась дендритным клеткам, продуцирующим TNF- α , который, в свою очередь, является стимулятором различных ростовых факторов, адгезивных агентов и хемокинов. Одной из основных заслуг данной теории было выделение ведущей роли указанного цитокина в иммунопатогенезе псориазического процесса.

В течение последнего десятилетия данная концепция претерпела развитие и была дополнена новыми сигнальными путями. Идентифицированы ранее неизвестные клоны Т-лимфоцитов (в частности, Th17-лимфоциты и др.), значительно расширен список цитокинов, принимающих участие в псориазическом процессе, открыты новые рецепторы, эффекты и «точки приложения»

хемокинов, цитокинов, интерлейкинов и ростовых факторов.

Интерлейкины (IL) — цитокины, ответственные за межклеточные взаимодействия между лейкоцитами. Описано свыше 35 интерлейкинов. Особенности интерлейкинов, как и других цитокинов, являются высокая идентичность их биологического эффекта и способность отдельных групп цитокинов взаимодействовать с одной и той же рецепторной субстанцией [8].

Доказана роль избыточно синтезирующихся IL-17A, IL-12/23 в развитии различных форм псориаза [9, 10]. В области псориазических высыпаний обнаружен повышенный уровень TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, IL-19, IL-20, IL-22, IL-23 и сниженный — IL-1 α , IL-4, IL-10. Отмечается повышенная экспрессия рецепторов IL-2R, IL-6R, IL-20R 2 и сниженная — IL-10R. В плазме крови больных псориазом в прогрессирующую

стадию заболевания выявлено повышенное содержание IL-6, IL-7, IL-8 и снижение IL-19, IL-20; в процессе лечения данные показатели, как правило, нормализуются [11].

Несмотря на обилие статей, монографий и диссертационных исследований, освещающих участие широкого спектра цитокинов в патогенезе псориаза, в литературе практически отсутствуют данные об уровне IL-31 у пациентов, страдающих данным заболеванием.

Вместе с тем в настоящее время активно изучается роль IL-31 в воспалительном процессе при других дерматозах. Так, проводились работы, направленные на изучение участия IL-31 в воспалительном каскаде при atopическом дерматите, пруриго, красном плоском лишае и других дерматозах, а также при Т-клеточной лимфоме кожи [12, 13, 14, 15]. Было показано повышенное содержание IL-31 как в сыворотке крови, так и в коже больных хронической крапивницей, аллергическим дерматитом, atopическим дерматитом, узловатой почесухой, мастоцитозом, первичной кожной лимфомой; в ряде случаев уровень сывороточного IL-31 коррелировал с тяжестью заболевания [16]. Недавние исследования подчеркивают роль интерлейкина-31 в качестве нового цитокина, участвующего в патогенезе зуда при atopическом дерматите и Т-клеточной лимфоме кожи.

Интерлейкин-31 продуцируется в основном Th2-лимфоцитами. Кератиноциты, моноциты и некоторые лимфоциты экспрессируют рецептор IL-31, уровень которого, как было отмечено ранее, повышен при atopическом дерматите, а также в легких при аллергии.

Цель: изучить уровень содержания IL-31 в сыворотке крови пациентов с тяжелыми формами псориаза, сопоставить полученные данные с выраженностью зуда у больных псориазом.

Материалы и методы

Нами был исследован уровень IL-31 у 29 пациентов, страдающих тяжелыми формами псориаза,



Рисунок 1. Распространенный вульгарный псориаз.



Рисунок 2. Экссудативный псориаз.

в период обострения заболевания. У 10 пациентов был диагностирован распространенный вульгарный псориаз, у 16 — экссудативный псориаз, у 4 больных — псориагическая эритродермия. Все пациенты, помимо высыпаний на коже, предъявляли жалобы на зуд той или иной интенсивности.

Клинически при вульгарной форме заболевания отмечались папулы ярко-розовой окраски плотной консистенции размером от 0,1 до 5,0 см, сливающиеся в четко очерченные инфильтрированные бляшки с шелушением на поверхности серебристо-белого цвета различной интенсивности (рис. 1). При экссудативной разновидности псориаза наблюдались экссудация, мокнутие, образование чешуйко-корочек и серозных корок (рис. 2). При псориагической эритродермии отмечалось тотальное или значительное поражение кожного покрова, который приобретал ярко-красный цвет с бурым оттенком, становился отечным, инфильтрированным, стянутым, напряженным. У ряда больных эритродермией были отмечены повышение температуры тела до 38–39 °С, увеличение периферических лимфоузлов, слабость.

Степень тяжести псориаза определялась с помощью подсчета индексов PASI (индекса распространенности и тяжести псориаза), DLQI (дерматологического индекса качества жизни) и суммарной оценки полученных данных с использованием рекомендаций Европейского консенсуса 2011 года [17]. Тяжелыми считался псориаз при значениях индексов PASI более 30 баллов и DLQI более 10 баллов, а также псориагическая эритродермия.

При оценке выраженности зуда была использована градация, предложенная Соколовой Т. В. [18], выделившей три степени зуда.

- Слабый — больной акцентирует свое внимание на зуде лишь после вопроса врача, на коже экскориаций не заметно, ногти не изменены.
- Умеренный — пациент самостоятельно отмечает его наличие, однако зуд не препятствует засыпанию и не вызывает нарушения сна. На коже отмечаются немногочисленные расчесы, некоторые из них покрыты единичными геморрагическими корочками, ногти без видимых изменений.
- Сильный — зуд препятствует засыпанию и в течение ночи часто нарушает сон, на коже множест-

венные экскориации, покрытые геморрагическими корочками, ногти могут быть сточены и иметь лакированный вид [19].

Большинство больных отмечали умеренный зуд, меньшее число пациентов — слабый или сильный зуд.

Пробы крови для исследования содержания IL-31 брали утром натощак из локтевой вены, забор материала осуществлялся в стерильные пробирки с гепарином. После образования сгустка получали сыворотку крови обычным методом.

Исследование было проведено на реактивах ELISA (Immunotech, Франция), а также с использованием реактивов «Вектор-Бест» (Россия). Вид измерений — фотометрия, метод двухволновой.

Результаты исследования

Полученные результаты представлены в таблице.

Таким образом, среднее выборочное значение содержания IL-31 в сыворотке крови больных тяжелыми формами псориаза в прогрессирующую стадию заболевания превышало верхнюю границу диапазона нормальных значений и достигало 80,32 пг/мл.

Корреляции между интенсивностью зуда и уровнем IL-31 нами выявлено не было, однако, как отмечалось выше, все больные предъявляли жалобы на зуд той или иной степени выраженности. У ряда пациентов, отмечавших сильный зуд, уровень IL-31 находился в пределах нормы, в то же время у нескольких пациентов с умеренным зудом отмечалось повышенное содержание данного цитокина в периферической крови. Возможно, необходимо большее количество обследуемых для однозначного ответа на вопрос о корреляции интенсивности зуда с уровнем IL-31 в сыворотке крови у больных псориазом.

Выводы

На наш взгляд, с учетом полученных данных, интересным представляется изучение роли IL-31 в патогенезе зуда при псориазическом процессе, что требует проведения

исследования с использованием большей выборки пациентов, а также дополнительного изучения содержания IL-31 в области псориазических высыпаний.

Список литературы

1. Torres T, Sales R, Vasconcelos C, Selores M. Psoriasis and Cardiovascular Disease // *Acta Med Port.* 2013 Sep-Oct; 26 (5): 601–607.
2. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence // *J Invest Dermatol.* 2013 Feb; 133 (2): 377–85.
3. De Oliveira M de FSP, Rocha B de O, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities // *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2015; 90 (1): 9–20.
4. О. О. Мельниченко, Н. В. Качанова, А. Ю. Васильева, Е. Н. Маляренко, О. В. Жукова, И. М. Корсунская. Опыт комплексной фармакотерапии псориаза в сочетании с плазмаферезом. // *Клиническая дерматология и венерология.* № 4, 2016, с. 102–107.
5. Roh NK, Han SH, Youn HJ, Kim YR, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Tissue and Serum Inflammatory Cytokine Levels in Korean Psoriasis Patients: A Comparison between Plaque and Guttate Psoriasis // *Ann Dermatol.* 2015 Dec; 27 (6): 738–743.
6. Zhao Y., Zhang Y, Wang F., Wu H., Luo Z., Luo D., Chen W. Developing Shingles-Induced Koebner Phenomenon in a Patient With Psoriasis // *Medicine (Baltimore).* 2015 Jul; 94 (26): e1009.
7. Nicklolf B. J., Nestle F. O. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities // *J Clin Invest.* 2004 Jun; 113 (12): 1664–1675.
8. Караулов А. В., Быков С. А., Быков А. С. Иммунология, микробиология и иммунопатология кожи. — М.: Издательство БИНОМ, 2012–328 стр.: 15–251.
9. Lee E, Zarei M, LaSenna C, Villada G, Romanelli P. Psoriasis Targeted Therapy: Characterization of Interleukin 17A Expression in Subtypes of Psoriasis // *J Drugs Dermatol.* 2015 Oct; 14 (10): 1133–6.
10. Chhabra S, Narang T, Joshi N, Goel S, Sawarkar G, Saikia B, Dogra S, Bansal F, Minz R. Circulating T-helper 17 cells and associated cytokines in psoriasis // *Clin Exp Dermatol.* 2016 Oct; 41 (7): 806–10.
11. Соболев В. В., Стародубцева Н. Л., Соболева А. Г., Рахимова О. Ю., Корсунская И. М., Пирузян Э. С., Миннибаев М. Т., Кривошапов Л., Брускин С. А., Воронько О. Е. Роль интерлейкинов в патогенезе псориаза // *Современные проблемы*

Таблица
Оценка уровня IL-31 в сыворотке крови больных псориазом

Цитокин	Норма, пг/мл	Содержание в сыворотке крови в прогрессирующую стадию псориаза (n = 29)
IL-31	31,3–74,3	80,32 ± 28,30

дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2010. Т. 5. № 12. стр. 79–84.

12. Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, Pivarcsi A, Soto H, Kemeny L, Alenius H, Dieu-Nosjean MC, Meller S, Rieker J, Steinhoff M, Hoffmann TK, Ruzicka T, Zlotnik A, Homey B. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation // *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117 (2): 411–7.
13. Park K, Mori T, Nakamura M, Tokura Y. Increased expression of mRNAs for IL-4, IL-17, IL-22 and IL-31 in skin lesions of subacute and chronic forms of prurigo // *Eur J Dermatol.* 2011 Jan-Feb; 21 (1): 135–6.
14. Welz-Kubiak K, Kobuszevska A, Reich A. IL-31 is overexpressed in lichen planus but its level does not correlate with pruritus severity // *J Immunol Res.* 2015; 2015: 854747.
15. Singer EM, Shin DB, Nattkemper LA, Benoit BM, Klein RS, Didigu CA, Loren AW, Denichev T, Wysocka M, Yosipovitch G, Rook AH. IL-31 is produced by the malignant T-cell population in cutaneous T-Cell lymphoma and correlates with CTCL pruritus // *J Invest Dermatol.* 2013; 133 (12): 2783–5.
16. Rabenhorst A., Hartmann K. Interleukin-31: a novel diagnostic marker of allergic diseases // *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014 Apr; 14 (4): 423.
17. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, Franke J, Antoniou C, Arenberger P, Balieva F, Bylaite M, Correia O, Daudén E, Gisondi P, Iversen L, Kemény L, Lahfa M, Nijsten T, Rantanen T, Reich A, Rosenbach T, Segalier S, Smith C, Talme T, Volc-Platzer B, Yawalkar N. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus // *Arch Dermatol Res.* 2011 Jan; 303 (1): 1–10.
18. Соколова Т. В., Федоровская Р. Ф., Ланге А. Б. Чесотка. М.: Медицина, 1989.
19. Потекаев Н. С., Потекаев Н. Н., Львов А. Н. Распознавание болезней кожи. М.: Групп-на МДВ, 2016. — 120 с., ил.: 28–29.



Биохимические особенности аллоксан-индуцированного сахарного диабета

Ф. А. Биджиева ассистент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ставрополь

Biochemical features of alloxan-induced diabetes mellitus

F. A. Bidzhieva

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

Резюме

Работа выполнена на экспериментальном материале. Получена экспериментальная модель сахарного диабета на 78 белых крысах-самцах путем внутрибрюшинного введения аллоксан-тетрагидрата 150 и 250 мг на 1 кг массы тела. Для опыта отбирали здоровых половозрелых крыс массой 250–300 г. Аллоксан вводили после суточного голодания, предварительно определяли уровень глюкозы в крови. Крыс содержали в оптимальных условиях, кормили согласно рациону для лабораторных животных в соответствии с ГОСТ Р 50258–92. При проведении эксперимента соблюдали международные рекомендации Европейской конвенции по защите позвоночных животных. Материал распределен на две группы: I группу составили 28 крыс, которым вводили аллоксан в дозе 150 мг/кг; II группу составили 28 крыс, которым вводили аллоксан в дозе 250 мг/кг. В качестве контроля использовали 22 крысы, которым вводили дистиллированную воду. У лабораторных животных I и II групп уровень глюкозы в крови был повышен на первые сутки и постепенно снижался до нормы на 21-е и 35-е сутки. При введении 150 мг/кг развился диабет средней тяжести, а при введении 250 мг/кг развился диабет тяжелой степени. У лабораторных животных обеих групп отмечалось уменьшение массы тела, повышение употребления воды и увеличение диуреза. Биохимические показатели крови крыс с аллоксан-индуцированным сахарным диабетом характеризовались увеличением гликированного гемоглобина, холестерина, липпротеидов низкой и высокой плотности.

Ключевые слова: сахарный диабет, глюкоза, аллоксан, гликированный гемоглобин, холестерин.

Summary

The work was carried out on experimental material. An experimental model of diabetes mellitus was obtained in 78 white male rats by intraperitoneal administration of alloxane tetrahydrate 150 and 250 mg per 1 kg of body weight. For the experiment, healthy rats of adult sex with a mass of 250–300 g were selected. Alloxan was administered after a daily starvation, previously determined the level of glucose in the blood. The rats were kept under optimal conditions, fed according to the diet for laboratory animals in accordance with GOST R 50258–92. During the experiment, the international recommendations of the European Convention for the Protection of Vertebrates were observed. The material was divided into 2 groups: the 1st group consisted of 28 rats administered with alloxan 150 mg per 1 kg, the 2nd one consisted of 28 rats administered with alloxan 250 mg per 1 kg. Twenty-two rats were injected with control to which distilled water was administered. In laboratory animals of groups I and II, the blood glucose level was increased by 1 day and gradually decreased to normal on the 21st and the 35th days. With the introduction of 150 mg per 1 kg, moderate diabetes developed, and with the introduction of 250 mg per 1 kg, severe diabetes developed. In laboratory animals of both groups, there was a decrease in body weight, increased water intake, and an increase in diuresis. Biochemical indications of blood rats with alloxan-induced diabetes mellitus were characterized by an increase in glycated hemoglobin, cholesterol, low and high density lipoproteins.

Key words: diabetes mellitus, glucose, alloxan, glycated hemoglobin, cholesterol.

Актуальность

За последние годы число больных сахарным диабетом неуклонно растет и достигает угрожающих цифр. В Российской Федерации зарегистрировано 4 млн больных сахарным диабетом, что является важнейшей медицинской и социальной проблемой [1, 2, 3, 4]. В настоящее время достигнуты определенные успехи в понимании клинического течения, возникновения осложнений, лечения и профилактики сахарного диабета. Однако недостаточно изучены некоторые аспекты патогенеза сахарного диабета. Сегодня следует констатировать, что предрасположенность к развитию сахарного диабета обусловлена патологией генетического аппарата,

инсулин-продуцирующих клеток, характерными особенностями энергетического статуса, лимитированным метаболизмом жирных кислот, доминирующим участием углеводов в реализации энергетического баланса в системе «организм — среда», окислительными реакциями в митохондриальной цепи, аутоокислением гемоглобина в метгемоглобин, аутоокислением эндогенных катехоламинов, образованием свободных радикалов. При изучении сахарного диабета для понимания патофизиологии заболевания и механизма антидиабетического действия различных препаратов можно использовать экспериментальные модели [5, 6, 7, 8, 9, 10].

Цель исследования: определить биохимические особенности аллоксан-индуцированного сахарного диабета.

Материал и методы исследования

Работа выполнена на экспериментальном материале. Получена экспериментальная модель сахарного диабета (СД I типа) на 78 белых половозрелых крысах-самцах массой тела 250–300 г путем введения раствора аллоксан-тетрагидрата внутрибрюшинного в дозе 150 и 250 мг на 1 кг массы тела. Аллоксан вводили после суточного голодания. Предварительно определяли уровень глюкозы в крови. Кровь брали из хвостовой вены и определяли уровень глюкозы на 7-е,

Таблица 1
Динамика уровня глюкозы крови при экспериментальном аллоксановом диабете

Экспериментальные группы	Уровень глюкозы крови (ммоль/л)					
	Дни эксперимента					
	1-й	7-й	14-й	21-й	28-й	35-й
Контроль	3,8 ± 0,2	4,03 ± 0,4	3,8 ± 0,3	3,7 ± 0,4	3,7 ± 0,3	3,9 ± 0,03
I экспериментальная группа	12,2 ± 0,5	9,2 ± 0,3	8,3 ± 0,4	6,5 ± 0,1	5,8 ± 0,3	4,5 ± 0,3
II экспериментальная группа	15,4 ± 0,5	3,9 ± 0,2	10,2 ± 0,3	9,6 ± 0,4	8,2 ± 0,3	7,4 ± 0,3

Примечание: $p < 0,05$ — достоверность различий при сравнении показателей опытных групп с контрольными.

14-е, 21-е, 28-е, 35-е сутки. Для проведения эксперимента отбирали здоровых крыс. Крыс содержали в оптимальных условиях, кормили согласно рациону для лабораторных животных в соответствии с ГОСТ Р 50258–92. При проведении эксперимента соблюдали международные рекомендации Европейской конвенции по защите позвоночных животных. Эксперимент проведен на базе вивария ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет».

Материал распределен на две группы: I группу составили 28 крыс, которым вводили аллоксан в дозе 150 мг/кг; II группу составили 28 крыс, которым вводили аллоксан в дозе 250 мг/кг.

В качестве контроля использовали 22 крысы, которым вводили дистиллированную воду. Оценка экспериментальной модели СД I типа проводилась на основании показателей уровня глюкозы в крови, гликированного гемоглобина, холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности (ЛПНП, ЛПВП), триглицеридов.

Результаты исследования

В I экспериментальной группе в первые 6 суток пали 3 крысы, что составило 10,7%; на 7-е сутки пали 2 крысы, что составило 7,1%. Полученные цифры свидетельствуют о том, что большинство лабораторных животных I группы пали на первой неделе эксперимента. Во II экспериментальной группе на первой неделе (1–6-е суток) пали 12 крыс, что составило 42,8%; на 7–25-е сутки пали 4 крысы, что составило 14,3%. Полученные данные свидетельствуют о том, что во II группе животных, которым вводили большие дозы аллоксана

Таблица 2
Динамика физиологических показателей лабораторных животных при аллоксановом диабете

Физиологические показатели	Экспериментальные группы		
	Контроль	I группа	II группа
Масса тела (г)	250 ± 10	180 ± 6	150 ± 5
Потребление воды (мл/сут.)	20 ± 3	32 ± 4	50 ± 6
Диурез (мл/сут.)	14 ± 2	31 ± 3	55 ± 3

Примечание: $p < 0,05$ — достоверность различий при сравнении показателей опытных групп с контрольными.

Таблица 3
Биохимические показатели крови крыс

Показатели	Контрольная группа	I экспериментальная группа	II экспериментальная группа
Глюкоза (ммоль/л)	4,36 ± 0,20	10,30 ± 0,03	13,90 ± 0,02
Гликированный гемоглобин (%)	5,16 ± 0,30	6,32 ± 0,03	6,90 ± 0,31
Холестерин (ммоль/л)	2,03 ± 0,04	2,42 ± 0,02	2,70 ± 0,03
ЛПНП (%)	29,13 ± 0,33	28,66 ± 0,23	35,40 ± 3,70
ЛПВП (%)	15,30 ± 0,04	8,60 ± 3,40	9,03 ± 0,33

(250 мг/кг) в первую неделю пали 48,2% крыс, на 7–35-й день количество павших крыс значительно уменьшилось и составило 14,8%. Таким образом, летальность лабораторных животных зависит от доз аллоксана, небольшая летальность наблюдалась при дозе 250 мг/кг. В контрольной группе летальность составила 3,7%. У лабораторных животных I группы уровень глюкозы повысился на 7-е сутки (табл. 1).

Анализ данных табл. 1 показал, что при введении аллоксана в дозе 150 мг/кг отмечено развитие экспериментального сахарного диабета средней тяжести, а в дозе 250 мг/кг — тяжелой степени. Выраженность и длительность гипергликемического периода представлена в табл. 1. Наибольший объем уровня глюкозы в крови наблюдался на 1-й день, затем отмечалось постепенное снижение. В I экспериментальной группе

уровень глюкозы приближался к норме на 21-й день, а во II группе — на 35-й день.

У лабораторных животных отмечалось уменьшение массы тела, повышение употребления воды и увеличение диуреза (табл. 2).

Согласно данным табл. 2 видно, что при аллоксан-индуцированном сахарном диабете отмечается значительное уменьшение массы тела, увеличивается суточное потребление воды и усиливается диурез. У 60% лабораторных животных диурез оставался повышенным до конца эксперимента. Биохимические показатели крови крыс представлены в табл. 3.

Уровень глюкозы в сыворотке крови крыс I контрольной группы увеличился в 2,5 раза, а во второй экспериментальной группе — в 3,5 раза. Концентрация гликированного гемоглобина в сыворотке крови у лабораторных животных в обоих

группах повышена относительно контрольной группы. Уровень холестерина в сыворотке крови в обеих экспериментальных группах повышен незначительно. Отмечается увеличение концентрации триглицеридов и атерогенных липопротеидов низкой плотности.

У животных в ходе эксперимента отмечались вялость, апатичность, потускнение шерсти, помутнение зрачка и склеры, многочисленные кровоизлияния, эрозии в области хвоста и конечностей.

Выводы

Получена экспериментальная модель сахарного диабета путем введения аллоксана-тетрагидрата. При введении 150 мг/кг развивался диабет средней тяжести, а при введении 250 мг/кг — диабет тяжелой степени. Уровень глюкозы повышался в первые же сутки эксперимента и постепенно уменьшался до нормы на 21-й день, а во II группе — на 35-й день. У лабораторных животных отмечались уменьшение массы тела,

повышение употребления воды и увеличение диуреза. Биохимические особенности аллоксан-индуцированного сахарного диабета характеризуются увеличением гликированного гемоглобина, холестерина, липопротеидов низкой и высокой плотности.

Список литературы

1. Кучерявенко А. Ф., Спасов А. А., Науменко Л. В. Влияние нового гипогликемического соединения лимиглидол на параметры гемостаза при экспериментальном сахарном диабете. Проблемы эндокринологии № 1. — 2015. — Том 61. — С. 51–56.
2. Мейрамов Г. Г., K. D. Kohnert, Кикимбаева А. А., Айткулов А. М., Кыстаубаева З. Т., Тыкежанова Г. М., O. N. Dupont, Ларюшина Е. М., Меймарова А. Г., Жузбаева Г. О., Коваленко О. Л., Шайбек А. Ж. Состояние гистоструктуры панкреатических островков при экспериментальном диабете, вызванном ксантуреновой кислотой и в условиях подавления ее эндогенного синтеза. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. № 5. — 2015. — Том 159. — С. 643–648.
3. Сухов И. Б., Чистякова О. В., Шипилов В. Н., Доильнищын А. М., Шпаков А. О. Пространственная память и регуляция аденилатциклазы серотонином и дофамином в мозге у крыс со стрептозототиновым диабетом. Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. — № 3. — 2015. — Том 101. — С. 279–290.
4. Тюренок И. Н., Куркин Д. В., Бакулин Д. А., Вологова Е. В., Шафеев М. А. Влияние агониста рецептора GPR 119 на уровень глюкозы, массу тела и потребление пищи у животных с ожирением, обусловленным высокожировой и углеводной диетой. Проблемы эндокринологии № 1. — 2016. — Том 62. — С. 44–49.
5. Микаэлян Н. П., Князев Ю. А., Гурина А. Е., Максина А. Г., Дзугоева Ф. З. Состояние цитоплазматических мембран при экспериментальном сахарном диабете. // Экспериментальная эндокринология. — 1999. — 3. — С. 48–51.
6. Снигур Г. А., Спасов А. А., Воронкова М. П. Особенности развития апоптоза-эндокриноцитов панкреатических островков при экспериментальном сахарном диабете. Морфология. — 2010. — 4. — С. 175.
7. Кветной И. М., Рыжак А. П., Костючек И. Н., Тафеев Ю. А. Влияние тетрапептидапанкреатина на функциональную морфологию поджелудочной железы крыс в условиях экспериментального сахарного диабета. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2007. — 3. — С. 340–343.
8. Алеева Г. Н., Киясов А. П., Миннебаев М. М., Бурыкин И. М., Хафизьянова Р. Х. Динамика В и А клеточной популяции поджелудочной железы и содержание глюкозы в крови крыс при аллоксановом диабете. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2002. — 2. — С. 151–153.
9. Mayaudon Herve, Garcia Cyril, Bordier Lyse, Dupuy Olivier, Doucet Jean, Bauduceau Bernard. Le diabete du sujet age. // STV: Sang, thrombose, vaisseaux. 2010. 22, № 7, 363–371.
10. Wound healing in diabetes mellitus: Traditional treatment modalities. Latiff A. A., Teoh S. L., Das S. Clin. Ter. 2010. 161, № 4, 359–364.





VIII Международная конференция
Алгоритмы диагностики и лечения
эндокринных заболеваний
7-8 декабря 2018

Здание Правительства Москвы
ул. Новый Арбат, 36



Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе VIII Международной конференции «Алгоритмы диагностики и лечения эндокринных заболеваний», которая состоится 7-8 декабря 2018 г. в здании Правительства Москвы (Новый Арбат, 36).

В программе Конференции доклады ведущих отечественных и зарубежных эндокринологов, симпозиумы, семинары, дискуссии по наиболее актуальным вопросам лечения, диагностики и профилактики сахарного диабета и его осложнений; заболеваний щитовидной железы, надпочечников, гипоталамо-гипофизарной системы; перспективам развития городской эндокринологической службы.

В работе VII Международной конференции в 2017 году участвовало около 1000 медицинских специалистов из разных регионов России, стран ближнего и дальнего зарубежья.

Онлайн трансляцию просмотрели более 600 человек.

В выставочной экспозиции VII Международной конференции были представлены 21 компания.

Информационную поддержку оказали 9 изданий и электронных средств массовой информации.

В 2018 году планируется расширение состава участников, которые уже сейчас проявляют большой интерес к Конференции и её тематике.

В рамках Конференции организована тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов лекарственных средств, медицинской техники, продукции профилактического и лечебного назначения, специализированной литературы.

Организована on-line трансляция заседаний конференции, подробная информация на сайте www.imfd.ru

Время работы: 7 декабря с 09:00 до 18.00 / 8 декабря с 09:00 до 18:00

Посещение заседаний Конференции по приглашительным билетам.



ИНФОМЕДФАРМ
ДИАЛОГ

Организационно-технические вопросы, приглашительные билеты:
Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»
127055, Москва, ул. Суцеская, д.25, стр.1
Тел./факс: (495) 797-62-92; (499) 750-07-27; (499) 750-07-47

E-mail: info@imfd.ru
Сайт: www.imfd.ru

Витаминно-минеральные комплексы для взрослых с высоким содержанием витаминов

В. М. Коденцова, д.б.н., проф., зав. лабораторией витаминов и минеральных веществ¹

Д. В. Рисник, к.б.н., ведущий научный сотрудник²

¹ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», г. Москва

²Кафедра биофизики биологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», г. Москва

Vitamin-mineral supplements for adults with increased vitamin content

V. M. Kodentsova, D. V. Risnik

Federal Research Centre for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow State University n.a. M. V. Lomonosov; Moscow, Russia

Резюме

Цель обзора. Анализ композиционных витаминно-минеральных комплексов (ВМК), обоснование целесообразности применения ВМК с полным набором витаминов и высокими дозами витаминов. Материалы и методы. Обзор существующей по проблеме литературы за последние годы осуществляли по базам данных РИНЦ, CyberLeninka, Pubmed. Результаты. Рацион питания населения России, состоящий из натуральных продуктов, избыточный по калорийности у значительной части населения, не в состоянии полностью покрыть потребность организма в целом ряде микронутриентов. Высокая частота встречаемости среди взрослого населения сочетанного дефицита витаминов (полигиповитаминоз) и минеральных веществ, особенности действия витаминов, существование межвитаминных функциональных взаимосвязей обосновывают прием витаминно-минеральных комплексов (ВМК). Представлены градации ВМК по набору и дозам витаминов. Для ликвидации сочетанного дефицита витаминов и восстановления полноценного витаминного статуса требуется прием не моновитаминов, а набор всех витаминов, а более высокие их дозы обеспечивают достижение эффекта за более короткий срок. Дано обоснование использования для устранения полигиповитаминозов ВМК с высокими дозами витаминов (200–300 % от рекомендуемого потребления). Приведены доказательства пользы для здоровья при долгосрочном применении ВМК. Выводы. ВМК, содержащие полный набор витаминов в дозах, составляющих 200–300 % от рекомендуемого суточного потребления, а также минеральные вещества, дефицит которых выявляется наиболее часто, являются предпочтительными, поскольку позволяют надежно устранить мультимикронутриентную недостаточность.

Ключевые слова: витаминно-минеральные комплексы, дефицит витаминов, полигиповитаминоз, дозы витаминов, эффективность.

Summary

The purpose of the review is analysis of composition of vitamin-mineral supplements (VMS), justification of the expediency of using VMS with a full set of vitamins and containing increased doses of vitamins. Materials and methods. A review of the literature has been carried out on the basis of the databases of RINC, CyberLeninka, Pubmed. Results. The diet of the Russian population, consisting of natural products, over-caloric in a large part of the population, is not able to fully cover the body's need for a number of micronutrients. The high incidence of combined vitamin deficiency (multimicronutrient insufficiency, polyhypovitaminosis) and minerals among adults, the peculiarities of the action of vitamins, the existence of inter-vitamin functional interrelations, justify the intake of VMS. The grades of VMS for the set and doses of vitamins are presented. To eliminate the combined deficiency of vitamins and restore the full vitamin status, it is required to take not monovitamins, but a set of all vitamins, and their higher doses ensure the achievement of the effect in a shorter period. The justification of the use of VMS supplements containing increased doses of vitamins (200–300 % RDA) for the removal of multimicronutrient insufficiency has been given. Evidence of the health benefits from long-term use of VMS supplements has been presented. Conclusions. VMS containing a full set of vitamins at doses of 200–300 % of the recommended daily intake (RDA), as well as microelements, the deficiency of which is most often detected, may reliably eliminate multimicronutrient insufficiency.

Key words: vitamin-mineral complexes, vitamin deficiency, multimicronutrient insufficiency, doses of vitamins, efficacy.

Мультимикронутриентная недостаточность и ее причины

По данным Росстата, на фоне природного йододефицита рацион жителей России содержит недостаточное количество витаминов D, витаминов группы B, каротина; кальция, ряда микроэлементов [1].

В 2015–2017 годах на основании определения концентрации витаминов в крови были актуализированы данные по обеспеченности витаминами C, A, E, B₂, B₁₂ и фолатами взрослого трудоспособного населения (всего около 1 200 человек), проживающих в Москве, Екатеринбурге, Нижнем

Новгороде, Самаре, Архангельске, Рязани, Казани, Покровске (Якутия). Оказалось, что выраженный недостаток витамина D обнаруживался в среднем у 57,5 % взрослого населения, витаминов группы B — у 12,6–34,5 %, витаминов A и E — у 5,3–10,8 %, бета-каротина — у 67,3 % [2]. Частота обнаружения полигиповитаминозных состояний среди обследованных в разных регионах колебалась от 6 до 52 %, составив в среднем 22 %. Всеми витаминами были обеспечены 14 % взрослых. В настоящее время приоритетным массовым дефицитом в России являются витамины D, B₂ и бета-каротин.

Причиной неадекватной обеспеченности витаминами и минеральными веществами являются как несбалансированные рационы питания, так и качество самих продуктов, пищевая ценность которых при использовании современных технологий производства значительно снижена. Даже в идеально сбалансированном по микронутриентам рационе для взрослых с энергетической ценностью 2 500 ккал в сутки недостаточно содержание большинства витаминов и минеральных веществ примерно на 20 %. В результате постепенно в организме развивается недостаточность как

отдельных витаминов или гиповитаминозов (выраженное снижение запасов витамина в организме, вызывающее появление неспецифических и слабо выраженных клинических симптомов), так и сочетанная недостаточность сразу нескольких витаминов (полигиповитаминоз или мультимикронутриентная недостаточность).

Среди других причин возникновения дефицита витаминов можно выделить повышение потребности в витаминах при некоторых физиологических состояниях организма (интенсивный рост, беременность, кормление грудью), в экстремальных климатических условиях и под действием вредных производственных факторов, при интенсивных физических и нервно-психических нагрузках, стрессах, инфекционных заболеваниях, антивитаминозное действие многих лекарственных препаратов и т. д. [3].

Вследствие перечисленных выше причин неоптимальная обеспеченность витаминами населения стала носить повсеместный массовый характер.

Последствия дефицита витаминов и минеральных веществ

Нарушения пищевого статуса напрямую ассоциируются с развитием целого ряда алиментарно-зависимых заболеваний: атеросклероза, гипертонической болезни, гиперлипидемии, ожирения, сахарного диабета, остеопороза, подагры, злокачественных новообразований и др. И наоборот, адекватное потребление витаминов коррелирует со сниженным риском сердечно-сосудистых заболеваний. По данным Росстата, 21,6% населения имеют два и более заболевания (состояний, связанных с питанием: артериальная гипертензия, заболевания желудочно-кишечного тракта, гиперхолестеринемия, сниженный уровень гемоглобина, гипергликемия). В РФ в 2011 году, согласно данным

Единой межведомственной информационно-статистической системы (ЕМИСС), число заболеваний, связанных с микронутриентной недостаточностью, составило 2 599 860 случаев.

С использованием современных методов анализа данных было выявлено, что недостаточная обеспеченность женщин витаминами В₆, Е и фолатами была достоверно ассоциирована с нарушениями липидного профиля крови, повышенным риском гипергомоцистеинемии, нарушениями барьерной функции кожи, эндометриозом, нарушениями иммунитета и ожирением [4].

Коррекция дефицита микронутриентов с помощью ВМК

Одним из способов восполнения недостаточного потребления витаминов с пищей является использование витаминно-минеральных комплексов (ВМК). В этой связи уместно напомнить, что витамины — это не лекарства, а компоненты пищи. Витамины применяют как специфические средства для предупреждения и лечения гипо- и авитаминозов, вызванных их дефицитом в пище. В настоящее время на потребительском рынке имеется огромное разнообразие ВМК, различающихся по набору витаминов и минеральных веществ, а также их дозам.

Классификация ВМК

В 2017 году был разработан ГОСТ Р 58040–2017 «Комплексы витаминно-минеральные. Общие технические условия» (дата введения 01.09.2018, приказ № 2094-ст от 26 декабря 2017 года). В нем были объединены основные положения всех действующих в настоящее время нормативных документов, регламентирующих композиционный состав ВМК, формы витаминов и минеральных веществ, а также разрешенные дозы для различных категорий населения.

ВМК, готовые к употреблению — это смеси витаминов и (или)

минеральных веществ, изготовленные на основе вещества-носителя, предназначенные для непосредственного употребления или добавления в блюда при их приготовлении.

В соответствии с действующей в РФ законодательной базой минимальное содержание витаминов и минеральных веществ в ВМК должно быть не менее 15% от рекомендуемого суточного потребления.

Максимальная суточная доза витаминов и минеральных веществ в составе ВМК, официально зарегистрированных в качестве биологически активных добавок к пище (БАД) для взрослых, составляет 300% от суточной физиологической потребности или рекомендуемой нормы потребления (РНП) в указанных веществах, установленной национальным законодательством государств-членов Таможенного союза ЕврАзЭС «Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)», а витаминов С и Е — 1000%.

ВМК, готовые к употреблению в соответствии с техническим регламентом ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» (ст. 24), должны иметь свидетельство о государственной регистрации с указанием разрешенной области применения.

В соответствии с ГОСТ Р 58040–2017 в зависимости от содержания витаминов ВМК подразделяют на готовые формы: с низким содержанием витаминов — от 15 до 50%; с содержанием витаминов в дозе, соответствующей физиологической потребности — около 100% от нормы потребления; и с высоким содержанием витаминов, в 3–10 раз превышающих величину рекомендуемого суточного потребления, но не превышающих верхний допустимый уровень потребления в составе БАД к пище и специализированных пищевых продуктах (табл. 1).

Таблица 1
Классификация ВМК по композиционному составу

Параметр	Тип ВМК	
Дозы витаминов	С высоким содержанием витаминов (300% РНП)	С низким содержанием витаминов (15–50% РНП)
Набор витаминов	Полный (все 13 витаминов)	Неполный (более 2, но менее 13 витаминов)
Наличие и дозы минеральных веществ	15–100% РНП	Полное отсутствие

В результате композиционный состав ВМК может быть весьма разнообразным и зачастую несбалансированным (содержание одного из витаминов может составлять около 300 % от рекомендуемого суточного потребления, тогда как другого — едва достигать 15 % от рекомендуемой возрастной нормы).

Дозозависимость эффективности ВМК

Между дозой витамина и сроком достоверного повышения его уровня в крови существует обратная зависимость: чем меньше доза витамина, тем более длительный срок требуется для ликвидации витаминной недостаточности, и наоборот, чем более высокая доза, тем более короткий срок необходим для оптимизации витаминной обеспеченности [5, 6]. Использование более высоких доз витаминов позволяет достичь оптимизации витаминного статуса организма за более короткий срок. При этом продолжительность приема, необходимая для достоверного повышения концентрации конкретного витамина в крови, весьма отличается для разных витаминов. Дозы, составляющие 30–50 % от физиологической потребности организма в витаминах, соответствуют уровням обогащения пищевых продуктов массового потребления, предназначенных для систематического, постоянного, включения в рацион. Такие дозы витаминов не могут устранить существующий дефицит в короткие сроки, а дают возможность лишь предотвратить дальнейшее ухудшение витаминной обеспеченности [6, 7]. Так, ощутимая польза (улучшение обеспеченности населения микронутриентами [по концентрации в крови], улучшение биомаркеров алиментарно-зависимых заболеваний [снижение уровня гомоцистеина в крови], снижение частоты некоторых заболеваний, а также экономическая выгода) от законодательно закрепленного обязательного обогащения витаминами пищевых продуктов массового потребления, осуществляемого во многих странах, проявилась по истечении нескольких лет [8].

Функциональное взаимодействие витаминов и композиционный состав ВМК

Прием не отдельных витаминов, а их комплексов (сочетание микронутриентов в составе ВМК) целесообразен не только потому, что в обычном рационе витамины присутствуют одновременно и у людей обнаруживается дефицит не какого-то одного витамина, а полигиповитаминозные состояния (одновременный недостаток нескольких витаминов), но и вследствие существования межвитаминных функциональных связей этих эссенциальных микронутриентов в организме.

Поступая в организм с пищей? витамины должны в организме превратиться в свою биологически или метаболически активную форму под действием ферментов, активность которых зависит от обеспеченности организма другими витаминами. Недостаточность витамина В₂ приводит к снижению активности витамин В₂-зависимых ферментов, участвующих в превращении в организме витамина В₆ в его активные коферментные формы, в свою очередь, недостаток витамина В₆ приводит к нарушению синтеза никотинамидных коферментов — биологически активных форм ниацина (витамина РР). Другими словами, при недостатке того или иного витамина в пище может возникнуть вторичный эндогенный дефицит витаминов группы В. Это означает, что невозможно ликвидировать нарушения, обусловленные дефицитом витамина В₆, если в организме существует недостаток витамина В₂.

Во многих случаях витамины взаимно усиливают оказываемые ими физиологические эффекты (влияние на кроветворение фолиевой кислоты и цианокобаламина). Синергичными, то есть усиливающими действие друг друга, являются все витамины группы В. Совместное действие витаминов группы В приводит к эффекту, которого невозможно достичь применением каждого из них.

Недостаток витаминов С, В₆, В₂, фолиевой кислоты, Е вызывает функциональную недостаточность витамина D, нарушая превращения этого витамина в его метаболически активные гормональные формы [9, 10].

Если дефицит какого-либо одного витамина устраняется просто добавлением недостающего количества витамина, то восстановить адекватную обеспеченность организма витаминами из состояния полигиповитаминоза значительно сложнее. С использованием модели глубокого хронического полигиповитаминоза на растущих крысах было показано, что восполнение в корме всех витаминов (до 100 % от физиологической потребности) даже в течение длительного времени (14 суток, что соответствует 1,3–2,5 года жизни человека) не восстановило уровень витаминов в печени животных до уровня, характерного для адекватно обеспеченных витаминами крыс, то есть оказалось недостаточным для полного устранения сочетанного дефицита всех витаминов [11]. Только использование повышенных доз (около 200 % от адекватного потребления) за такой же срок позволило ликвидировать дефицит всех витаминов за исключением витамина А [11]. Для ликвидации сочетанного дефицита витаминов и восстановления полноценного витаминного статуса требуется прием не моновитаминов, а набор всех витаминов, при этом более высокие их дозы обеспечивают достижение эффекта за более короткий срок.

Примером ВМК с высокими дозами витаминов Е, С и группы В является «Доппельгерц® актив от А до Цинка», зарегистрированный в качестве БАД к пище (свидетельство о государственной регистрации RU.77.99.11.003.Е.002233.05.17 от 17.05.2017) производства «Квайссер Фарма ГмбХ и Ко. КГ» (Queisser Pharma GmbH & Co. KG, ФРГ). Состав этого ВМК представлен в табл. 2.

Одна таблетка указанного ВМК содержит все витамины, семь микроэлементов и обеспечивает поступление витаминов С, В₁, В₂, В₆ и В₁₂ в дозе, составляющей 250 % от РНП для взрослых, 240 % витамина Е, 225 % фолиевой кислоты, 100 % витаминов А, D₃ и РР, а также 17 % витамина К, 90 % меди, 67 % йода, 45–50 % марганца и хрома, 33 % цинка, 15 % железа, а также содержит 11–14 % магния, кальция, фосфора и селена. Прием повышенных доз витаминов

Таблица 2
Состав и содержание микронутриентов в ВМК

Компонент	1 таблетка	Процент от РНП или адекватного уровня потребления для взрослых
Витамины		
С (аскорбиновая кислота)	150 мг	250
B ₆ (гидрохлорид)	5,0 мг	250
B ₂	4,0 мг	250
B1 (мононитрат)	3,5 мг	250
B ₁₂	2,5 мкг	250
Фолиевая кислота	450 мкг	225
Е (ацетат)	24 мг	240
Биотин	100 мкг	200
Пантотеновая кислота (пантотенат кальция)	12 мг	200
А (ацетат)	800 мкг	100
Никотинамид	18 мг	100
D ₃	5 мкг	100
K ₁	20 мкг	17*
Минеральные вещества		
Медь (сульфат)	0,9 мг	90*
Йод (калия йодид)	100 мкг	67
Хром (хлорид)	25 мкг	50*
Марганец (сульфат)	0,9 мг	45
Цинк (глюконат)	5 мг	33
Молибден (натрия молибдат)	20 мкг	29
Железо (фумарат)	2,1 мг	15
Селен (натрия селенат)	10 мкг	14
Фосфор (кальция фосфат)	92 мг	12
Кальций (кальция фосфат)	120 мг	12
Магний (оксид)	45 мг	11

Примечание: * — Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)» Таможенного союза ЕврАзЭС.

Таблица 3
Некоторые данные об эффектах длительного приема ВМК взрослого населения

- Предотвращение ранней возрастной дегенерации макулы у лиц с высоким риском [18]
- Умеренное уменьшение риска катаракты [19, 20]
- Связь между приемом ВМК в течение >3 лет и сниженным риском смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у женщин [21]
- Связь между приемом ВМК в течение 20 лет и уменьшением риска серьезных сердечно-сосудистых событий у мужчин [22]
- Ассоциация с более низким риском развития колоректальной аденомы у женщин [23]
- Ассоциация между приемом ВМК и большей длиной теломеров на ДНК лейкоцитов у женщин [24]
- Снижение риска ановуляторного бесплодия [25]
- Улучшение когнитивных способностей и психического благополучия [16]
- Положительное влияние на самочувствие, улучшение сна и настроения [26]
- Снижение усталости, расстройств сна, частоты и интенсивности головных болей [27]

обеспечивает быструю ликвидацию дефицита витаминов. Витамины группы В не накапливаются в организме, а их избыток выводится с мочой.

Прием ВМК с таким составом и высокими дозами некоторых микронутриентов целесообразен для лиц, работающих в экстремальных климатических условиях и (или) во вредных условиях труда, при интенсивных физических и нервно-психических нагрузках, стрессах, при туберкулезе, а также для лиц, страдающих сахарным диабетом и постоянно принимающих метформин [12, 13], после хирургического вмешательства, а также послужит хорошим фоном при лечении любого заболевания [14].

Польза от дополнительного приема ВМК

Анализ данных по использованию ВМК свидетельствует об их безопасности при использовании в течение 10 и более лет [15]. В литературе представлены умеренные и сильные доказательства того, что прием ВМК, содержащих не менее 10 или более витаминов и (или) минеральных веществ, в течение 8–16 недель является частью первой линии защиты населения против проблем психического здоровья (тревога, стресс, депрессия и когнитивные расстройства или жалобы на память) [16]. Установлено, что прием ВМК уменьшает риск развития ряда онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний [17].

В табл. 3 суммированы некоторые эффекты систематического длительного применения ВМК в дозах, близких к физиологической потребности.

К сожалению, по данным Росстата, поливитаминовые комплексы принимает около 20 % взрослого трудоспособного населения.

Заключение

Перечисленные выше особенности действия витаминов, существование межвитаминовых взаимодействий, а также высокая частота встречаемости среди населения именно полигиповитаминозных состояний служат основанием для применения ВМК. Одновременное поступление



*Доппельгерц актив
от А до Цинка!
Так просто жить
по-настоящему!*

Реклама 18 +



Сделано в Германии

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ.

витаминов более физиологично, их сочетание более эффективно по сравнению с отдельным или изолированным назначением каждого из них.

Основное требование к ВМК сводится к тому, чтобы набор витаминов в них был полным, а дозы витаминов приближались или несколько превышали физиологическую потребность или РНП. Отсутствие даже одного эссенциального микронутриента в составе ВМК снижает эффективность его применения [4, 28]

В то же время следует понимать, что назначение витаминов может скорректировать только те нарушения обмена веществ, причиной которых является недостаток этих пищевых веществ. Назначение ВМК создаст благоприятный фон для лечения любого заболевания.

При выборе композиционного состава и доз витаминов в ВМК необходимо также принимать во внимание состав рациона или его модификации. При включении в рацион, особенно в значительных количествах, в качестве источника пищевых волокон отрубей злаковых, пектина, обладающих сорбирующими способностями, или в качестве источника полиненасыщенных жирных кислот рыбьего жира или растительных масел (льняное), усиливающих процессы перекисного окисления, может ухудшаться обеспеченность организма витаминами-антиоксидантами, что нивелируется дополнительным приемом соответствующих витаминов [29].

Причинами достаточно редкого применения биологически активных добавок (БАД) к пище в профилактической и клинической медицине являются низкий уровень знаний врачей, недооценка роли пищевых компонентов в сохранении здоровья, недопонимание целей и принципов назначения БАД, отношение к витаминам в составе БАД как к лекарственным средствам, убежденность в развитии побочных эффектов при использовании любой БАД к пище [30]. Существует необходимость разработки определенных образовательных мероприятий, повышающих осведомленность как медицинских работников, так и населения о пользе витаминов и правильном выборе ВМК.

Список литературы

1. Лойкам К.Э. Государственная система наблюдения за состоянием питания населения // Федеральная служба государственной статистики. — 2014. URL: www.gks.ru/free_doc/new_site/rossstat/smi/food_1-06_2.pdf.
2. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Рисник Д.В., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Обеспеченность населения России микронутриентами и возможности ее коррекции. Состояние проблемы // *Вопр. питания*. — 2017. — Т. 86. № 4. — С. 113–124. doi: 10.24411/0042–88.
3. Коденцова В.М., Пожежева А.В., Громова О.А., Ших Е.В. Витаминно-минеральные комплексы в питании взрослого населения // *Вопр. питания*. — 2015. — Т. 84. № 6. С. 24–33.
4. Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С., Калачева А.Г., Nababpashev A., Karpuchin D., Kudrin A., Юдина Н.В., Егорова Е.Ю., Белинская А.Ю., Гришина Т.Р., Громова А.Н., Федотова Л.Э., Рудаков К.В., Громова О.А. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии* / 2014. Т. 13, № 2. С. 5–15.
5. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витаминно-минеральные комплексы: соотношение доза — эффект // *Вопр. питания*. — 2006. № 1. — С. 30–39.
6. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Типы витаминно-минеральных комплексов, способы их приема и эффективность // *Микроэлементы в медицине*. — 2006. — Т. 7, № 3. С. 1–15.
7. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Научно обоснованные подходы к выбору и дозированию витаминно-минеральных комплексов // *Традиционная медицина*. 2011. № 5. С. 351–357.
8. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Рисник Д.В. Анализ отечественного и международного опыта использования обогащенных микронутриентами пищевых продуктов и йодирования соли. // *Микроэлементы в медицине*. — 2015. Т. 16, № 4. — С. 3–20.
9. Спиричев В.Б., Громова О.А. Витамин D и его синергисты // *Земский врач*. 2012. № 2. С. 33–38.
10. Спиричев В.Б. О биологических эффектах витамина D // *Педиатрия*. — 2011. — Т. 90, № 6. — С. 113–119.
11. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Бекетова Н.А., Кошелева О.В., Сокольников А.А. Эффективность разных доз витаминов для коррекции полигиповитаминоза у крыс // *Бюлл. экск. биол. мед.* — 2014. — Т. 157, № 5. — С. 626–629. DOI 10.1007/s10517-014-2626-6.
12. Kancherla V., Garn J.V., Zakai N.A., Williamson R.S., Cashion W.T., Odewole O., Judd S.E., Oakley Jr G.P. Multivitamin use and serum vitamin B₁₂ concentrations in older-adult metformin users in REGARDS, 2003–2007 // *PLoS one*. — 2016. — 11 (8), e0160802.
13. Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Бекетова Н.А., Кошелева О.В., Ворожко И.В., Осипов С.А., Алексеев А.П., Махмутов И.Ф., Лосева М.С., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А., Некрасова Т.Э. Влияние приема витаминно-минерального комплекса с профилактическими дозами микронутриентов на обеспеченность витаминами пациентов противотуберкулезного диспансера. // *Инфекционные болезни*. — 2018. — 16 (1). — 79–86. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-1-79-86.
14. Коденцова В.М., Рисник Д.В., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Витаминно-минеральные комплексы в лечебном питании. // *Consilium Medicum*. 2017; 19 (12): 76–83. doi: 10.26442/2075-1753_19/12/76-83.
15. Biesalski H.K., Tinz J., Metrics P.X. Multivitamin / mineral supplements: Rationale and safety — A systematic review. // *Nutrition*. — 2017. 33, P. 76–82. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.02.013>.
16. Comerford K.B. Recent developments in multivitamin/mineral research. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*. — 2013. — V 4, № 6. — P. 644–656.
17. Blumberg J.B., Bailey R.L., Sesso H.D., Ulrich C.M. The evolving role of multivitamin / multimineral supplement use among adults in the age of personalized nutrition. // *Nutrients*. 2018. — 10 (2). — 248. doi: 10.3390/nu10020248.
18. Huang H. -Y., Caballero B., Chang S., Alberg A., Semba R., Schneyer C., Wilson R.F., Cheng T. -Y., Prokopowicz G., Barnes G.J 2nd, Vassy J., Bass E.B. Multivitamin / mineral supplements and prevention of chronic disease. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2006 May; (139): 1–117.
19. Christen W.G., Glynn R.J., Manson J.E., MacFadyen, Bubes V., Schvartz M., Buring J.E., Sesso H.D., Gaziano J.M. Effects of Multivitamin Supplement on Cataract and Age-Related Macular Degeneration in a Randomized Trial of Male Physicians *Ophthalmology*. 2014; 121 (2): 525–534. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.09.038.
20. Zhao L.Q., Li L.M., Zhu H. The effect of multivitamin/mineral supplements on age-related cataracts: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. — 2014. — V. 6, № 3. — P. 931–949.
21. Bailey RL, Fakhouri TH, Park Y, Dwyer JT Multivitamin-mineral use is associated with reduced risk of cardiovascular disease mortality among women in the United States // *The Journal of nutrition*. — 2015. — V. 145, № 3. — P. 572–578.
22. Rautiainen S., Rist P.M., Glynn R.J., Buring J.E., Gaziano J.M., Sesso H.D. Multivitamin use and the risk of cardiovascular disease in men. // *J Nutrition*. — 2016. — V. 146, № 6. — P. 1235–1240.
23. Massa J, Cho E, Orav EJ, Willett WC, Wu K Long-term use of multivitamins and risk of colorectal adenoma in women // *British journal of cancer*. — 2014. — V. 110, № 1. — P. 249–255.
24. Xu Q, Parks CG, DeRoo LA. Multivitamin use and telomere length in women // *The American journal of clinical nutrition*. — 2009. — P. ajcn. 26986.
25. Chavarro J.E., Rich-Edwards J.W., Rosner B.A., Willett W.C. Use of multivitamins, intake of B vitamins and risk of ovulatory infertility. // *Fertil Steril*. — 2008. — 89 (3): 668–676. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.03.089.
26. Sarris J, Cox K.H.M., Camfield D.A., Scholey A., Stough C., Fogg E., Kras M., White D.J., Sali A., Pipingas A. Participant experiences from chronic administration of a multivitamin versus placebo on subjective health and wellbeing: a double-blind qualitative analysis of a randomised controlled trial // *Nutrition journal*. — 2012. — 11, № 1. P. 110.
27. Maric D., Brkic S., Mikic A.N., Tomic S., Cebovic T., Turkulov V. Multivitamin mineral supplementation in patients with chronic fatigue syndrome // *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. — 2014. — Т. 20. — С. 47–53.
28. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетрашвили Н.К., Серов В.Н., Коденцова В.М., Малявская С.И., Гришина Т.Р., Громова А.Н., Калачева А.Г., Керимкулова Н.В., Лиманова О.А., Мозговая Е.А., Гришина Т.Р., Громова А.Н., Калачева А.Г., Керимкулова Н.В., Лиманова О.А., Громова О.Н. Интеллектуальный анализ данных по течению и исходу беременности: роли различных витаминно-минеральных комплексов. // *Медицинский алфавит. Современная гинекология*. — 2018. — 1 (6). — 11–23.
29. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Практические рекомендации по выбору витаминно-минеральных комплексов при различных типах питания // *Вопросы диетологии*. — 2012. — Т. 2, № 4. — С. 12–16.
30. Лобыкина Е.Н. К вопросу об использовании биологически активных добавок к пище во врачебной практике. *Вопросы диетологии*. — 2017. — 7 (3). — 33–43. DOI: 10.20953/2224-5448-2017-3-33-43.



Наследственная болезнь: как своевременно поставить диагноз?

А. А. Логинова, к.м.н., врач первой квалификационной категории, доцент¹, врач-неонатолог²

¹Кафедра педиатрии института профессионального образования ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара

²ГБУЗ Самарской области «Самарская городская детская клиническая больница имени Н. Н. Ивановой № 1», г. Самара

Hereditary disease: how timely diagnosis?

A. A. Loginova

Samara State Medical University; Samara City Children's Clinical Hospital; Samara, Russia

Резюме

Современное развитие генетики требует от практического врача совершенствования знаний в области наследственных болезней. В статье представлены случаи клинического наблюдения детей раннего возраста с псевдогипоальдостеронизмом, материнской фенилкетонурией, синдромом Смита-Лемли-Опица и другими заболеваниями.

Ключевые слова: наследственная болезнь, диагностика, дети.

Summary

Modern development of genetics requires that practitioners develop knowledge in the field of hereditary diseases. The article presents the clinical observation of young children with pseudo-hypoaldosteronism, maternal phenylketonuria, a syndrome of Smith-Lemley-Opitz and other diseases.

Key words: hereditary disease, diagnostics, children.

Развитие медицинской генетики в настоящее время во многом изменило представление о наследственных болезнях. Однако в практической медицине диагностика наследственных болезней часто вызывает затруднения. Основная причина ошибок диагностики связана с разнообразием наследственных болезней, сходством наследственных болезней с другими инфекционными и соматическими болезнями, а также с редкостью наследственных болезней. Таким образом, диагноз наследственной болезни может быть поставлен лишь тогда, когда врач выделит отдельные, может быть, даже незначительные признаки в единую схему и объединит их в одно заболевание, а еще тогда, когда сможет вспомнить том, что он где-то, когда-то смог получить информацию о аналогичном клиническом случае.

При написании статьи была поставлена **цель:** показать, с чего начинается формирование диагноза наследственного заболевания, как меняются терапия и прогноз для ребенка и общества в случае правильной диагностики.

Материалы, использованные в статье, являются собственными клиническими наблюдениями.

Система скрининга беременных и новорожденных существенно облегчила диагностику наследственных болезней, однако несвоевременная диагностика приводит к ошибкам. Приведем клинический пример.

Клинический пример 1

В возрасте трех месяцев в педиатрическое отделение поступила в порядке перевода из другого стационара девочка с диагнозом «врожденная дисфункция надпочечников. Реконвалесцент ОРВИ, бронхолит». Выписка из истории болезни содержала следующую информацию: ребенок родился от третьей беременности, вторых родов. Первый ребенок здоров, вторая беременность закончилась выкидышем. Настоящая беременность протекала без особенностей. Роды произошли в срок. Вес при рождении ребенка 3980 г, длина 57 см. В возрасте трех недель ребенок был госпитализирован с жалобами на вялость, потерю веса, упорные срыгивания, склонность к запорам. При обследовании обращали на себя внимание изменения в биохимическом анализе крови: гипокалийемия, гипонатриемия, гипохлоремия. Уровень кортизола повышен. При ультразвуковом исследовании желчного

пузыря обнаружены гиперэхогенные включения. Отмечено также повышение уровня трансаминаз печени. Неонатальный скрининг на муковисцидоз был положителен, но ре-тест дал отрицательный результат. В течение одного месяца состояние ребенка все еще оставалось нестабильным. Он дважды перенес острую вирусную инфекцию с развитием бронхолита. В связи с выраженными электролитными нарушениями возникло подозрение на врожденную дисфункцию коры надпочечников, поэтому ребенок был переведен в стационар, на базе которого находился Детский областной эндокринологический центр. При поступлении состояние ребенка тяжелое. Ведущим синдромом является поражение респираторного тракта: синдром бронхиальной обструкции. Дыхательная недостаточность II–III степени. Кожные покровы бледные, пастозные. Грудная клетка бочкообразной формы. В легких дыхание ослаблено. Большое количество разнокалиберных хрипов, малопродуктивный кашель.

Данные за дисфункцию коры надпочечников не подтвердились (при врожденном заболевании надпочечников уровень кортизола снижается и возникает гиперкалийемия).

Ребенку проведены «потовые пробы» (положительные трижды: 100, 103 и 106 мм/л хлорида натрия), выполнена бронхоскопия (обнаружена стекловидная густая мокрота), сделана компьютерная томография легких (выявлены явления фиброза). Диагноз «муковисцидоз» подтвержден. Назначены ингаляции дорназы альфа, антибактериальные, инфузионная терапия, выпаивание раствором хлорида натрия. Выписан в удовлетворительном состоянии.

Ложноотрицательный результат связан с нарушением сроков проведения ре-теста: он проведен на втором месяце жизни, а рекомендован в сроке 21–28 дней.

Электролитные изменения были обусловлены проявлениями синдрома «псевдо-Барттера» — это симптомокомплекс, характеризующийся гипокалиемией, гипохлоремией, метаболическим алкалозом, обезвоживанием, повышенной активностью ренина плазмы крови, повышенным содержанием альдостерона в крови. У младенцев с муковисцидозом с еще не совершенной системой терморегуляции (в жарком климате или при повышении температуры тела) происходит повышенное выделение хлорида натрия с потом, а концентрация натрия и других солей в крови снижается.

В клиническом примере основной правильной диагностики стали электролитные нарушения у младенца. В клиническом примере 2 у ребенка тоже отмечены электролитные нарушения, но результаты обследования привели к диагностике другого редкого доброкачественно наследственного заболевания у двух детей в одной семье.

Клинический пример 2

В 2009 году в педиатрическое отделение для новорожденных детей был переведен из другого отделения мальчик в возрасте одного месяца. Мать предъявляла жалобы на повышение температуры тела и появление гнойных выделений из наружного слухового прохода, отказ от еды, периодические срыгивания. Ребенок родился с массой тела при

рождении 3200 г, при поступлении в возрасте месяца — 2960 г. Течение беременности и родов у матери без особенностей, ребенок в семье первый. Наследственные заболевания мать отрицала, однако отмечала, что ее родственники по мужской линии очень любят соленую пищу. Забор крови на неонатальный скрининг был осуществлен в роддоме, но на момент поступления ребенка результат еще не был готов. При обследовании в биохимическом анализе крови выявлены гиперкалиемия, гипонатриемия и гипохлоремия. Ребенок был осмотрен детским эндокринологом. Учитывая выявленные электролитные изменения, отрицательную весовую кривую и плохой аппетит, был выставлен предварительный диагноз «адреногенитальный синдром, сольтеряющая форма». Проводилась заместительная терапия глюкокортикоидами и минералокортикоидами. Однако при наблюдении за ребенком отмечена следующая особенность: как только осуществляли перевод с парентерального на энтеральный прием гормонов (разведение препарата проводили физиологическим раствором), ребенок переставал прибавлять в весе, ухудшался аппетит, нарастали электролитные нарушения. К этому моменту были получены результаты обследования на гормоны: кортизол и его метаболиты были в пределах нормы. Проведено исследование содержания в крови альдостерона, концентрация которого составила 3527 нм/л, что в три раза выше нормы. На основании динамики заболевания и клинико-лабораторных данных был поставлен диагноз: «псевдогипоальдостеронизм». Гормональные препараты были отменены. Ребенку назначено регулярное выпаивание соленой водой.

В 2016 году в нашем отделении оказался еще один ребенок (мальчик) из этой семьи. Он был переведен из родильного дома с вегетовисцеральными нарушениями, также определялись гиперкалиемия, гипонатриемия. Неонатальный скрининг на адреногенитальный синдром: норма. Анамнестические данные о заболевании брата помогли поставить

диагноз за считанные дни, ребенок дополнительно получал солевой раствор хлорида натрия и был выписан домой. Со слов матери, старший ребенок в семье чувствует себя в настоящее время хорошо.

У детей псевдогипоальдостеронизм I типа — аутосомно-доминантный вариант, который относится к группе наследственных нарушений электролитного метаболизма и проявляется гиперкалиемией и метаболическим ацидозом при нормальном уровне гломерулярной фильтрации. Эта форма проявляется у новорожденных и характеризуется потерей соли вследствие нечувствительности клубочков почек к минералокортикоидам. При этой форме в первые 2–3 года жизни отмечается уменьшение клинических симптомов и нарушений метаболизма, что позволяет отменить терапию.

Часто в постановке диагноза наследственного заболевания врач наталкивается на препятствия в виде семейной тайны.

Клинический пример 3

В педиатрическое отделение для новорожденных детей поступает новорожденный мальчик. Ребенок родился от первой беременности, которая, со слов матери, протекала без особенностей. Вес ребенка при рождении 2400 г, рост 48 см. При обследовании выявлены врожденный порок сердца, микроцефалия, мышечная гипотония, гипорефлексия. Неонатальный скрининг на фенилкетонурию резко положительный. При обращении в медико-генетический центр оказалось, что мать ребенка наблюдалась до 15 лет у генетика с диагнозом «фенилкетонурия». Она в течение последних семи лет не соблюдала диету, при наступлении беременности информацию о своем заболевании в женской консультации скрыла, генетика не посещала. Ребенку был поставлен диагноз «материнская фенилкетонурия».

Женщинам, больным фенилкетонурией, уже на этапе планирования беременности для рождения здорового ребенка обязательно строгое соблюдение диеты. Если этого не происходит,

фенилаланин матери оказывает токсическое воздействие на плод, формируются врожденные пороки развития, внутриутробная гипотрофия, нарушается развитие нервной системы. В перспективе с вероятностью 90% регистрируется умственная отсталость у ребенка.

Приведем еще один клинический пример, когда диагностика генетического заболевания позволила избежать судебного иска.

Клинический пример 4

В педиатрическое отделение для новорожденных детей поступил новорожденный ребенок с необычной родовой травмой. В родах при плановом кесаревом сечении у ребенка происходит разрыв кожи в паховых областях. Ребенку наложены хирургические швы. Родители обвиняют акушера-гинеколога, что он допустил возникновение родовой травмы. При клиническом осмотре обращали на себя внимание мышечная гипотония гипореклексия ребенка, вялость при сосании, кожные покровы очень нежные, рваные раны заживали очень медленно. При целенаправленном сборе анамнеза было выяснено: родители из Азербайджана, являются двоюродными братом и сестрой, но этот факт при обращении в женскую консультацию и родильный дом был скрыт. При обследовании выявлен наследственный синдром Элерса-Данлоса, для которого характерны спонтанные разрывы мягких тканей.

Синдром Элерса-Данлоса — наследственная системная соединительнотканная дисплазия, обусловленная недостаточным развитием коллагеновых структур, при этом синдроме может быть выражена гипермобильностью суставов, необычайная ранимостью и растяжимостью кожи, склонностью к кровоизлияниям и кровотечениям, деформацией позвоночника и грудной клетки, миопией, косоглазием, птозом внутренних органов и проч.

Часто в диагностике наследственных болезней подозревается один генетический диагноз, а при обследовании и клиническом наблюдении устанавливается совсем другой.

Клинический пример 5

В 2013 году в педиатрическое отделение для новорожденных детей поступил ребенок с признаками дизморфии: узкое длинное туловище, микроцефалия, макроглоссия, наложение второго пальца рук на третий, анальная ямка, кожная синдактилия 2–3 на ногах, аномальное расположение пальцев на ногах, расщелина мягкого неба, врожденный сколиоз. Полидактилия правой стопы, костно-суставная форма. Полидактилия правой кисти, кожная форма. Дисплазия тазобедренных суставов. Плосковальгусная деформация стоп. Половые органы сформированы по типу интерсекс — в больших половых губах пальпируются яички, имеется вход во влагалище, клитор увеличен. Тургор тканей снижен. Гипореклексия, мышечная гипотония. Самостоятельно не сосет. Из анамнеза стало известно, что ребенок родился от второй беременности у молодой женщины (первая — выкидыш). Беременность протекала так: ОРВИ в 12–13 недель, ХФПН, многоводие. Резус-отрицательная кровь без титра антител. Высокий риск хромосомной патологии плода по синдрому Патау, проводилось кариотипирование плода — получен нормальный мужской кариотип. Первые роды в 42–43 недели самопроизвольные с массой плода 2730 г и длиной 47 см, окружность головы 31 см, окружность груди 33 см.

В динамике у ребенка реализовалась внутриутробная инфекция, отмечены эпизоды нарушения толерантности к питанию, появилась зависимость от кислорода.

Учитывая отсутствие хромосомной патологии, диагностический поиск был направлен на клиническую диагностику моногенного заболевания. Нарушение толерантности к питанию, нарушение половой дифференцировки, шестипалость позволили заподозрить у ребенка синдром Смита-Лемли-Опица, определен уровень холестерина, который оказался низким: 2,1–1,6 мкмоль/л. При молекулярно-генетическом исследовании диагноз подтвержден. Был поставлен клинический диагноз «синдром Смита-Лемли-Опица. Первичная

легочная гипертензия. Расщелина мягкого неба. Врожденный сколиоз. Полидактилия правой стопы, костно-суставная форма. Полидактилия правой кисти, кожная форма. Дисплазия тазобедренных суставов. Плосковальгусная деформация стоп. Тестикулярная феминизация, неполная форма. Урогенитальный синус. Аномалия развития трахеобронхиального дерева».

Осложнения: хроническая пневмония, буллезная форма. Сердечно-легочная недостаточность.

Фон: пре- и постнатальная гипотрофия II степени.

В возрасте четырех месяцев ребенок погиб.

Синдром Смита-Лемли-Опица — аутосомно-рецессивное заболевание, наиболее часто встречается у людей европеоидной расы (1 : 30000). Патогенез заболевания связан с нарушением метаболизма холестерина. Мутации структурного гена для микросомной D 7-стеролредуктазы, приводящие к ее недостаточности в печени, почках, тонком кишечнике, эндокринных железах. Клинический фенотип заболевания гетерогенен от крайне тяжелых к крайне легким формам. Во время беременности отмечаются снижение двигательной активности плода, внутриутробная гипотрофия. Возраст начала болезни — неонатальный период. Назначается диета, обогащенная холестерином, как мера, облегчающая течение заболевания.

Кариотипирование существенно облегчает диагностику наследственных болезней.

Клинический пример 6

В 2016 году в педиатрическое отделение для новорожденных детей из родильного дома поступила новорожденная девочка. Поводом для перевода послужило наличие стигм дисэмбриогенеза, характерных, по мнению неонатолога родильного дома, для синдрома Дауна: монголоидный разрез глаз, низкорасположенные ушные раковины, брахицефалия. При осмотре в отделении при осмотре предварительный диагноз вызвал сомнения: мышечный тонус

и рефлексы у новорожденной близки к физиологическим, каких либо иных признаков синдрома Дауна, кроме вышеописанных, не выявлено. Проведено полное обследование: данных за пороки развития не получено. При исследовании кариотипа выявлена трисомия по X-хромосоме.

Синдром трисомии по X-хромосоме (синдром «суперженщины») встречается с частотой 1 : 1 000, но в большинстве случаев без заметных признаков патологии, поэтому 90% трисомий по X-хромосоме остаются невыявленными. Девочки могут иметь умеренные лицевые аномалии: вертикальные складки кожи, охватывающие внутренние углы глаз, гипертелоризм. Большинство младенцев также имеют сниженный мышечный тонус и клинодактилию, в некоторых случаях появляются признаки дисгенезия яичников

и (или) матки, задержка или, наоборот, преждевременное половое созревание. Трисомии по X-хромосоме часто связаны с задержками в речевом и нервно-психическом развитии. Интеллект, как правило, в пределах нормы. IQ может быть лишь на 10–15 пунктов ниже нормы. Девочки начинают разговаривать в возрасте около 12–18 месяцев и в более старшем возрасте имеют логопедические проблемы.

Выводы

1. Диагностика наследственного заболевания — реальная возможность современной практической медицины.
2. Целенаправленная диагностика, даже у ребенка с заболеванием с плохим прогнозом, имеет большое значение с точки зрения генетического консультирования членов семьи.

3. Алгоритм диагностики должен начинаться с врача первичного звена, так как он должен маршрутизировать пациента на обследование и консультации в специализированный центр.

Список литературы

1. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование: атлас-справочник: учебное пособие для студентов медицинских вузов и после-дипломного образования / С. И. Козлова, Н. С. Демикова. — 3-е издание, переработанное и дополненное. — Москва: Товарищество науч. изд. КМК: Авторская академия, 2007. — 448 с.
2. Студеникин В. М. Фенилкетонурия у детей и ее лечение / В. М. Студеникин, Т. Э. Боровик, Т. В. Бушуева Т. В. // Лечащий врач. 2011. № 9. — С. 55–59.
3. Лазарева Н. Н. Случай псевдогипоальдостеронизма у новорожденного мальчика / Н. Н. Лазарева, Е. С. Жукова, А. А. Логинова и др. // Журнал педиатрии им. Г. Н. Сперанского. — 2011. — № 3, т. 90. — С. 149–150.



Чего хотят женщины: новая эпоха онлайн консультаций

Телемедицина — это инновационное направление в здравоохранении, использующее современные технологии для диагностики, обмена информацией и удаленных медицинских консультаций.

По данным ВЦИОМ, 80% россиян являются пользователями интернета, а 62% «серфят» на просторах Всемирной паутины ежедневно (среди молодежи от 18 до 24 лет эта доля превышает 95%). Поэтому нет ничего удивительного в нашем желании изучить тему, погуглить симптомы и самостоятельно проверить рекомендации врача. Женское здоровье — одна из тех сфер, где оперативная и своевременная консультация с врачом особенно актуальна.

Согласно статистике¹, наибольшее количество онлайн-запросов от женщин связано с нарушениями цикла, болям внизу живота, диагностики беременности, эмоциональным переживаниям и экстренной контрацепции. Поэтому в дополнение к личным визитам к врачу приходят другие полезные инструменты, образовательные проекты и ресурсы. Один из них — сайт smartcontraception.ru. Сайт, являющийся научно-образовательным проектом, включает в себя видеолекции, записи вебинаров, статьи и обзоры по различным вопросам, связанным с женским здоровьем и контрацепцией.

В мае 2018 года совместно с сервисом Qapsula на портале smartcontraception.ru был запущен партнерский проект: пользователи портала smartcontraception.ru получили возможность перейти на сайт Qapsula, где можно задать вопрос врачу-гинекологу. Сервис позволяет пациенту

обращаться к врачам в одном из удобных форматов: видео, почта, чат. Пациенты-пользователи могут направить врачу сообщение и узнать мнение независимого специалиста, получить более четкое представление о дальнейшем обследовании или необходимом лечении.

Даже после очной консультации с опытным специалистом и в условиях ограниченного времени не всегда удается получить ответы на все имеющиеся вопросы, касающиеся совместимости препаратов, побочных эффектов, рекомендованного обследования, советов по диете и модификации образа жизни. Например, в результате пациентка может прекратить прием КОК из-за временных побочных эффектов. При этом речь идет не столько о плохой переносимости метода, сколько о быстрых и компетентных ответах на вопросы пациентки, которые возникают после очного визита. И в большинстве таких случаев — удаленная консультация: подробное обсуждение ситуации с врачом онлайн и незначительные изменения режима применения препарата, назначенного на очном визите (или коррекция контрацептивной комбинации), способны устранить возникший дискомфорт. Для того чтобы узнать ответы на многие интересующие вопросы, нужно всего лишь иметь доступ к сети.

За время работы сервиса на Qapsula было обработано уже более 7 000 вопросов, поступивших от пользователей smartcontraception.ru.

¹По данным Qapsula.



Сократительная функция дна и труб матки: возможна ли бульбарная регуляция?

А. Э. Лычкова, д.м.н., зав. отделом¹

Е. Н. Галейся, к.м.н., и.о. зав. кафедрой²

А. М. Пузиков, сотрудник¹

¹Отдел по научной и патентно-изобретательской работе ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы

²Кафедра анатомии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Contractile function of uteral bottom and tubes: is bulbar regulation possible?

A. E. Lychkova, E. N. Galeysya, A. M. Puzikov

Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A. S. Loginov; Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov; Moscow, Russia

Резюме

Стимулировали периферический отрезок блуждающего нерва на уровне C5–C6 с регистрацией электромоторной активности гладких мышц дна матки кроликов. Устанавливали характер холинергической иннервации органа введением в периферический отдел ствола обоих блуждающих нервов толудинового синего с последующим морфологическим исследованием биоптатов. Выявили прокрашивание интрамуральных ганглиев, то есть наличие их синаптических контактов с преганглионарными холинергическими волокнами. На примере дна матки кроликов впервые показано существование холинергической иннервации из бульбарного отдела парасимпатической нервной системы. Подтвержден холинергический эффект усиления сократительной активности матки и ее труб.

Ключевые слова: матка, трубы, иннервация, блуждающий нерв.

Summary

Electromotor activity of the smooth muscles of the rabbit uteral bottom and tubes by the peripheral segment of the vagus nerve at the level of C 5–C 6 electro irritation was stimulated. The peripheral parts of the trunk of both vagus nerves were stained with the toluidine blue administration, and a morphological study of biopsy specimens was undertaken. Staining of intramural ganglia, i.e. the presence of synaptic contacts with preganglionic cholinergic fibers was revealed. Conclusion. The existence of bulbar cholinergic innervation of uterus and its tubes was demonstrated for the first time. Cholinergic enhancement of contractile activity of the uterus was confirmed.

Key words: uteral bottom and tubes, innervation, vagus nerve.

Бульбарный отдел парасимпатической нервной системы, по мнению ведущих анатомов, не иннервирует тазовые органы [1]. Однако результаты физиологических исследований свидетельствуют, что посредством блуждающего нерва осуществляется холинергическая иннервация дна матки и ее труб [2]. Холинергические нейроны формируют умеренно плотные сплетения в миометрии, микроартериальной системе маточных труб. Известно, что ацетилхолин стимулирует сокращения матки [3].

В исследованиях иннервации матки мышцей было показано, что ацетилхолин, гистамин, серотонин, фенилэпинефрин и окситацин вызывают сокращения матки, которые ингибируются блокатором АТФ-азы [5]. Ацетилхолин, норадреналин и серотонин дозозависимо регулируют моторику матки и гормональный статус. Блокада β-адренорецепторов продольных мышц предотвращает

снижение сократительной активности миометрии, в то время как блокада α-адренорецепторов циркулярных мышечных волокон предотвращает снижение мышечного тонуса, вызванного действием норадреналина.

Иммуногистохимически показано, что миометрий молодых мышей содержит P2x1-пуриновые рецепторы [5], которые играют определенную роль в механизмах сокращения гладких мышц матки и ее труб. В частности, активация P2-рецепторов приводит к сокращению небеременной матки морской свинки [6].

Сокращения гладких мышц вызываются также введением серотонина. Преинкубация матки крысы с экстрактом дихлорметана вызывает дозозависимое торможение контрактильного эффекта серотонина [7]. В гладких мышцах матки окситацин замедляет поглощение серотонина тучными клетками, оказывая потенцирующее влияние на сокращения матки [8].

Ацетилхолин, нейротензин и окситацин стимулируют подвижность маточных труб. Катехоламины оказывают как расслабляющее, так и сокращающее действие на изолированные маточные трубы. В частности, вазоконстрикторное действие катехоламинов реализуется посредством активации α-адренорецепторов [9]. В период овуляции спонтанная сократительная активность труб матки многократно возрастает под влиянием ацетилхолина, серотонина, простагландина PGF2α. Серотонин регулирует контрактильную активность матки кроликов [10].

Перистальтика маточной трубы вследствие активных сокращений ее гладких мышц наряду с активностью клеток мерцательного эпителия играет важную роль в обеспечении продвижения яйцеклетки по трубе в матку. Наиболее выражена перистальтика трубы в период овуляции. Поскольку одной из основных функций маточной

трубы является движение яйцеклетки после овуляции, воронка трубы соприкасается в момент овуляции с яичником, что обеспечивается сокращениями мышц трубы.

Характер ответной реакции матки и труб зависит от гормонального фона, от фазы эструса, в которой находится животное. Клетки Кахаля миоэпителиума человека экспрессируют рецепторы эстрогена и прогестерона. Ввиду необходимости проводить исследования холинергических механизмов регуляции сократительной активности дна матки и ее правой трубы на тестированном гормональном фоне задача выбора экспериментального животного была очень актуальной. Кролик, как известно, уникален не только тем, что блуждающий нерв и симпатический ствол проходят у него на шее раздельно и не образуют анастомозов, но и тем, что при раздельном содержании животных у самок не происходит овуляции, и у них наблюдается естественный стабильный фон I фазы эструса.

В связи с особой ролью воронки трубы и прилегающего проксимального ее отдела в сокращении мышечного слоя исследовали холинергическую регуляцию проксимального отдела правой трубы и дна матки.

Цель исследования: выявление роли бульбарных отделов холинергической системы в регуляции сокращений дна матки и ее трубы.

Материалы и методы

Опыты проводили на 10 кроликах-шиншиллах, самках, весом 3,5–4,0 кг. В щадящих условиях животных первой группы ($n = 5$) проводили стимуляцию периферического отрезка правого блуждающего нерва на уровне C5–C6, регистрировали электромиограмму (ЭМГ) гладких мышц дна матки и проксимального отдела правой маточной трубы

с помощью биполярных серебряных электродов площадью контактной поверхности 1,5–2,0 мм², размещенных на поверхности органов. Регистрацию ЭМГ проводили на полиграфе Nichon-Cohden в условиях предусиления. Второй группе кроликов ($n = 5$) в периферический отдел ствола обоих блуждающих нервов на уровне шеи вводили толудиновый синий. Аксоплазматическим током краситель переносился в иннервируемые блуждающим нервом органы и ткани в течение 9–10 часов. Затем осуществляли забор тканей дна матки и правой трубы. Биоптаты фиксировали в 9-процентно нейтральном формалине, обезживали в спиртах возрастающей концентрации 70–90 градусов, заключали в парафин и готовили гистологические срезы. Полученные срезы окрашивали гематоксилином и эозином и визуализировали на светооптическом уровне при увеличении 240–600. Контролем служили матка и правая труба матки интактных кроликов.

Статистическая обработка данных произведена на персональном компьютере с использованием программы SPSS-Statistics 17. При анализе распределений количественных данных определены меры центральной тенденции — медиана (Me), и меры дисперсии — интерквартильный размах в виде 25-го и 75-го перцентилей. Для расчета достоверности различий малых выборок использован непараметрический критерий Манна-Уитни. Критерием статистической значимости был уровень $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Раздражение правого блуждающего нерва увеличивает амплитуду и частоту медленных волн электромиографической активности гладких мышц дна матки (см. табл.).

Величина исследуемого стимуляторного эффекта составляет по частоте 30,2%, по амплитуде — 62,5%.

Следует отметить, что вагусное стимуляторное влияние на ЭМА дна матки выявляется при интактных α - и β -адренорецепторах. Изолированная стимуляция симпатического ствола ни в одном из экспериментов на кроликах массой 3,5–4,0 кг не приводила к увеличению моторики гладкомышечных клеток дна матки. Таким образом, с помощью физиологического метода установлено наличие вагусного стимуляторного влияния на ЭМА гладких мышц дна матки.

Раздражение правого блуждающего нерва приводит к увеличению моторной функции проксимального отдела правой трубы матки. Так, волновая частота медленных волн правой трубы составляет $17,0 \pm 1,1$ раза в минуту, амплитуда — $0,17 \pm 0,03$ мВ. Мощность сокращения составила 2,89. Раздражение блуждающего нерва приводит к увеличению частоты медленных волн правой трубы до $19,5 \pm 2,4$ раза в минуту (на 14,7%; $p < 0,05$), амплитуды до $0,27 \pm 0,05$ мВ (на 58,8%; $p < 0,05$) и мощности сокращения до 4,265 (на 47,8%; $p < 0,05$). То есть физиологически показана возможность регуляции правым блуждающим нервом проксимального отдела правой трубы матки.

Анатомическим доказательством наличия вагусной иннервации дна матки послужили эксперименты с прижизненным эндоневральным введением толудинового синего под миелиновую оболочку правого и левого блуждающего нервов и обнаружением последующего прокрашивания невральных структур дна матки, правой ее трубы.

Сосуды дна матки расширены, полнокровны, в субсерозном мышечном слое определяются нервные стволы. Отмечается переход пучков гладких мышц из трубы в ткань матки с незначительным разволокнением мышечных волокон. Пучки гладкомышечных клеток идут в разных направлениях. В толще мышечной ткани определяются окрашенные толудиновым синим нервные ганглии, окруженные периневрием и содержащие различное количество нейронов: от 3–4 до 15–20 клеток.

Таблица
Электромоторная активность дна матки при раздражении блуждающего нерва

Фоновая ЭМА		Стимуляция блуждающего нерва	
Частота, мин.	Амплитуда, мВ	Частота, мин.	Амплитуда, мВ
$8,6 \pm 1,1$	$0,16 \pm 0,04$	$11,2 \pm 1,5$	$0,26 \pm 0,09$

Примечание: $P < 0,05$.

Мышечный слой дна матки контрольной группы животных содержит только гладкомышечные клетки, идущие в разных направлениях. Интрамуральные ганглии не выявлены. Между пучками гладкомышечных клеток расположены соединительнотканые прослойки.

Таким образом, интрамуральные ганглии, имеющие синаптические контакты с преганглионарными холинергическими волокнами блуждающего нерва, визуализируются при окрашивании вагусных стволов. Окрашивание интрамуральных ганглиев подтверждает их пресинаптическую регуляцию холинергическими волокнами блуждающего нерва — бульбарную регуляцию дна матки и ее трубы. В исследованиях подтверждена функциональная роль блуждающего нерва в регуляции электромоторной активности дна матки.

Заключение

Раздражение блуждающего нерва приводит к увеличению сокращения гладких мышц как матки, так

и проксимального конца правой маточной трубы. Следовательно, холинергические волокна блуждающего нерва участвуют в нервной регуляции женской половой системы. При анализе хроно-инотропных взаимоотношений в системах правой трубы блуждающий нерв оказывает преимущественно инотропное влияние, тогда как в матке — хронотропное. Что касается влияния раздражения правого блуждающего нерва на мощность сокращения, то следует отметить, что влияние превалирует на гладкие мышцы дна матки, что, вероятно, обусловлено более мощным мышечным слоем в этом отделе половой системы.

Список литературы

1. Dindyaev S., Vinogradov S., Romaschin F., Uripinaev A., Sergeeva O. & Kasatkin D. Intra- and extraorganic bioamine supply in rat uterus. // *Nauka i studia*. — 2016. — № 3. — P. 338–344.
2. Collins J. J., Lin C. E., Berthoud H. R., Papka R. E. Vagal afferents flow the uterus and cervix provide direct connections to the brainstem. // *Cell Tissue Res*. — 1999. — V. 295. — № 1. — P. 43–54.
3. Ушакова Г. А., Петрич Л. Н. Современные представления о механизмах развития

родовой деятельности. Обзор // *Мать и дитя в Кузбассе*. — 2016. — № 2. С. 4–10.

4. Lee B., Cho S. I., Chang H. O., Chang M. S., Kim K. B., Lee S. B., Choi W. S. General pharmacological properties of YJA20379–8, a new H⁺/K⁺-ATPase inhibitor with anti-ulcer activities. *Arzneimittelforschung*. — 2001. — V. 51. № 8. P. 659–66.
5. Vial C., Evans R. J. Smooth muscles does not have a common P2X receptor phenotype: expression, ontogeny and function of P2X1 receptors in mouse ileum, bladder and reproductive systems. // *Auton. Neurosci.* — 2001. — V. 92. — № (1–2). P. 56–64.
6. Зиганшин А. У. P2-рецепторы как перспективные мишени действия будущих лекарств. // *Казанский медицинский журнал*. — 2016. Том 97. № 1. С. 135–141.
7. Bello R., Moreno L., Primo-Yufera E., Espluga J. Globularia alypum L. extracts reduced histamine and serotonin contraction in vitro. // *Phytother Res*. — 2002. V. 16. — № 4. — P. 389–92.
8. Theoharides T. C., Stewart J. M. Genitourinary mast cells and survival // *Translational andrology and urology*. — 2015. — V. 4. — № 5. — P. 579–586.
9. Ontsouka E. C., Reist M., Graber H., Blum J. W., Steiner A. & Hirsbrunner G. Expression of Messenger RNA Coding for 5-HT Receptor, Alpha and Beta Adrenoreceptor (Subtypes) during Oestrus and Dioestrus in the Bovine Uterus. // *Transboundary and Emerging Diseases*. 2004. — V. 51. — № (9–10). — P. 385–393.
10. Lychkova A. E., De Pasquale V., Avallone L., Pavone L. M. Serotonin regulates contractile activity of the uterus in non-pregnant rabbits. // *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. — 2014. — № 165. — P. 53–9.

Миома матки: безоперационное лечение возможно!

Каждая третья женщина репродуктивного возраста находится в зоне риска, но далеко не всем известны симптомы заболевания и способы избежать хирургического вмешательства

О возможности современного медикаментозного лечения, на примере наиболее часто встречающихся клинических случаев, рассказал врач-гинеколог, профессор Александр Тихомиров.

Миома матки является одной из наиболее распространенных опухолей женской репродуктивной системы. Ее обнаруживают у 30–35 % женщин репродуктивного возраста, то есть примерно у каждой третьей. Несмотря на то, что миома — это доброкачественная опухоль, она является основной причиной проведения гистерэктомии — операции по удалению матки, что приводит к бесплодию женщины, в то время как существуют безоперационные методики, позволяющие сохранить фертильность.

Согласно исследованию «Индекс женского здоровья «Гедеон Рихтер»-2016», уровень декларируемой информированности российских женщин о заболевании «миома матки» высок: 94 % слышали о нем, однако из них лишь 15 % хорошо известны его симптомы. Причина низкой осведомленности в том, что проявления миомы не специфичны — боль в низу живота, обильные менстру-

ации или болезненные ощущения во время половых актов могут указывать и на другие заболевания. При проявлении любого из перечисленных симптомов необходимо обратиться к врачу.

«Исследования показали, что за 13 недель применения улипристал ацетата, узел миомы теряет кровоснабжение и может уменьшиться в своём объёме до 50 %, а в диаметре на 30 %, что уже решит основную проблему — деформацию матки. А так как во время беременности миома уже не будет расти, такое лечение при планировании беременности можно считать достаточным. Зачастую узлы располагаются в мышечной ткани матки с частичным выпиранием внутрь матки и требуют неоднократного оперативного лечения. И несмотря на то, что гистерорезектоскопия считается малоинвазивным, но всё же хирургическим вмешательством, может повлечь за собой образование спаек, обилие которых, в самом худшем случае, может привести к бесплодию».

Александр Тихомиров: «Женщина с миомой матки должна быть проинформирована о всех методах лечения её заболевания: медикаментозных, хирургических и рентгенологических. Пациентка должна принимать активное участие в выборе и не откладывать лечения. Только совместно может быть принято окончательное решение».



Клинико-лабораторное обоснование органосохраняющих операций при миоме матки пациенткам различных возрастных групп

Г.У. Болиева, к.м.н., с.н.с. гинекологического отдела

С.М. Сафарова, аспирант

Н. Дж. Абдурахманова, к.м.н., председатель совета молодых ученых и специалистов

ГУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии» Минздрава Республики Таджикистан, г. Душанбе

Clinical and laboratory substantiation of organ-preserving operations for uterine myoma in patients of different age groups

G. U. Bolieva, S. M. Safarova, N. J. Abdurakhmanova

Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Perynatology, Dushanbe, Republic of Tajikistan

Резюме

Результаты исследования позволили выявить, что органосохраняющие операции у пациенток старших возрастных групп приобретают популярность, что требует проведения ряда лабораторных и инструментальных методов исследования, исключающих онкологический процесс. По-прежнему «золотым стандартом» в вопросах исключения озлокачествления остается патогистологическое исследование полученного материала.

И консервативная миомэктомия, репродуктивный возраст, перименопаузальный возраст, минилапаротомия.

Summary

The results of the study made it possible to reveal that organ-preserving operations in patients of older age groups are gaining popularity, which requires carrying out a series of laboratory and instrumental research methods that exclude the oncological process. As before, the pathological examination of the material obtained remains the gold standard in eliminating malignancy.

Isconservative myomectomy, reproductive age, age-variable age, minilaparotomy.

Актуальность

Отсутствие патогенетически обоснованных терапевтических методов воздействия на миому матки обуславливает приоритет хирургических способов ее лечения, а учитывая, что большой процент пациенток с миомой — женщины репродуктивного возраста, ведущими являются реконструктивно-пластические операции на матке [11, 12]. Принимая во внимание онкологические аспекты, для женщин перименопаузального и менопаузального возрастов наиболее приемлемым являются органосохраняющие операции. В настоящее время установлено, что радикальное лечение миомы матки (гистерэктомия) у каждой третьей женщины может сопровождаться возникновением постгистерэктомического синдрома, в основе которого лежит значительное снижение яичникового кровотока. Это обусловлено анатомическими особенностями, которые отмечаются у 30–35 % женщин, а именно: основное кровоснабжение яичника осуществляется через яичниковую ветвь маточной артерии,

которая пересекается и лигируется при удалении матки. Вследствие этого отмечается резкое уменьшение продукции стероидных гормонов [6, 7, 8, 11]. При этом возникает разнообразный спектр патологических изменений психоэмоционального, вегетативно-сосудистого и метаболического характера, наиболее серьезными проявлениями которого являются рост объема сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороз. Возникшие осложнения приводят к значительному снижению качества здоровья пациенток. В связи с этим в оперативной терминологии появилось понятие реконструкции и моделирования матки из сохраненных, свободных от миоматозной ткани подслизисто-мышечно-серозных локусов матки, что позволяет сохранить менструальную, а иногда и репродуктивную функции и, несомненно, способствует улучшению качества жизни. Проведение органосохраняющих операций не устраняет этиопатогенез заболевания и не гарантирует возможности рецидива

заболевания. Поэтому комплекс лабораторных диагностических мероприятий, используемых при подготовке пациентки для проведения органосохраняющей операции, должен оптимально исключить возможность развития онкопроцесса данной категории больных [5, 6, 7, 8].

В предшествующие годы были разработаны различные модификации миомэктомии, отличающиеся методом разреза передней брюшной стенки, доступом (лапаротомия, мини-лапаротомия, лапароскопия) и методикой ушивания раны на матке. Выбор оперативного доступа зависит от необходимости соблюдения эстетичности используемого разреза, степени ожирения, принимая во внимание возможные трудности доступа, наличия предыдущих рубцов от лапаротомий, необходимости интраоперационно расширять объем оперативного вмешательства [4, 6, 8, 9, 12].

Лабораторная и инструментальная диагностика, позволяющая исключить онкопроцесс органов гениталий

и обосновать органосохраняющую операцию, характеризуется широким спектром обязательных и дополнительных методик, требующих материальных затрат. Оптимальный и доступный объем предоперационного обследования, вопросы выбора методов лечения, использование различных оперативных доступов при миоме матки у женщин различных возрастных групп по-прежнему остаются спорными.

Цель

Изучение результатов клинических, лабораторных и инструментальных методов диагностики у пациенток репродуктивного и перименопаузального возрастов, подготовленных для проведения органосохраняющих операций, и определение оптимального объема обследования.

Материалы и методы исследования

В статистический анализ включены 33 пациентки, имеющие миому матки и настаивающие на органосохраняющем оперативном лечении в возрасте от 22 до 47 лет, проходивших обследование и лечение в гинекологическом отделении Научно-исследовательского института акушерства гинекологии и перинатологии Минздрава Республики Таджикистан. Пациентки были разделены на две группы: основная группа — 25 женщин репродуктивного возраста и группа сравнения — 8 женщин перименопаузального возраста. Перед проведением исследования у всех пациенток было получено информативное согласие.

В комплексное обследование были включены традиционные методы клинического, лабораторного обследования, измерение индекса массы тела, УЗИ органов малого таза, кольпоскопическое и цитологическое обследования шейки матки, патогистологическое обследование соскобов из полости матки и послеоперационного материала. Пациенткам с сопутствующими гиперпластическими процессами яичников проведен анализ крови на онкомаркер СА 125. По результатам

комплексного обследования после исключения возможности онкопроцесса были сформированы данные группы пациенток.

Критерием исключения явились: пациентки перименопаузального возраста, у которых по данным цитологического и патогистологического исследований были обнаружены атипия и полиморфизм клеточного материала; женщины, у которых референсные значения онкомаркеров СА 125 были выше нормы; пациентки перименопаузального возраста с размерами матки 14 недель и больше, а также при быстром росте миоматозного более 2 см в год; пациентки с экстрагенитальной патологией в стадии декомпенсации и наличием психических заболеваний.

Результаты исследования

Средний возраст обследованных в группах составил $33,1 \pm 15,7$ и $46,3 \pm 2,2$ года соответственно. Гинекологический анамнез основной группы был отягощен первичным бесплодием у 28 % (7 случаев), что явилось основным показанием для проведения органосохраняющей операции, в 72 % (18 случаев) имело место вторичное бесплодие, из них у 40 % (10 пациенток) предполагалась реализация репродуктивной функции в случае удачного выполнения консервативной миомэктомии, 32 % (8 других пациенток) настаивали на органосохранении. Во II группе первичное бесплодие установлено в 25 % (2 случая) и вторичное в 12,5 % (1 случай). Остальные пациентки настаивали на проведении органосохраняющей операции. Основной жалобой в обеих группах было нарушение менструального цикла (НМЦ). Если в первой группе преобладали нарушения по типу циклической гиперполименореи (84 %), то во второй группе в 65 % (5 случаев) отмечено НМЦ в виде ациклических кровотечений.

Практически у каждой второй пациентки (56 %) первой группы и 2,7 (36 %) второй отмечался болевой синдром. Нарушение функции смежных органов и дискомфорт, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря сопровождали 36 и 25 % пациентов в обеих группах.

По данным УЗИ, формы миомы матки в группах различались и были представлены следующим образом: узлы с интрамуральным расположением в 40 % (10) и 50 % (4), интрамурально-субмукозная форма узла с деформацией полости матки в 36,0 % (9) и 37,5 % (3), интрамурально-субсерозная локализация узла в 24 % (6) и 12,5 % (1) соответственно; $p > 0,05$. Наиболее частая локализация миоматозных узлов была в области дна матки — 24 и 50 %, в области трубных узлов — 28,0 и 37,5 %, интралигаментарное и перешеечное расположение узлов выявлено в 12,0 и 12,5 % соответственно. Размер доминирующего узла в группах варьировал от 5 до 11 см в первой и от 4 до 8 см во второй группе. Клинически миома матки в обеих группах проявлялась в виде различных НМЦ и сопровождалась снижением гемоглобина. Если в первой группе этот показатель варьировал от 41 до 132 г/л, среднее его значение составило $72,3 \pm 45,6$, то в группе сравнения от 84 до 130 г/л среднее значение — $94,9 \pm 24,5$; $p < 0,05$. Сниженные цифры гемоглобина явились показанием для проведения гемотрансфузии у 12 % (3 пациенток) в основной группе. Кровотечения, приводящие к анемизации женщины, были критерием исключения для пациенток группы сравнения. При объективном осмотре пациенток в 24 % (6) основной и у 50 % (4) группы сравнения имел место избыток массы тела. При этом ожирение первой и второй степени в группах отмечено у 12 и 8 %, а также 37,5 и 12,5 % соответственно. Варикозная болезнь установлена у 4 % (1) и у 37,5 % женщин в обеих группах.

С целью уточнения состояния шейки матки всем пациенткам обеих групп проведены кольпоскопическое и цитологическое исследования. По результатам расширенной кольпоскопии гипертрофические изменения шейки матки установлены у 25 % первой и у 37,5 % второй группы. Если в основной группе преобладали признаки реактивных изменений в виде полнокровия и ломкости сосудов, гипертрофических изменений, признаки вирусного поражения цилиндрического многослойного

Клиническая характеристика групп			
Исследуемый параметр	I группа	II группа	P
Возраст, годы	33,1 ± 15,7	46,3 ± 2,2	p < 0,01
Индекс массы тела, кг/м ²	23,2 ± 2,7	26,1 ± 5,8	p = 0,4
Бесплодие первичное, n, %	28% / 7	25% / 2	p > 0,01
Бесплодие вторичное, n, %	72% / 18	12,5% / 1	p < 0,01
Результаты исследования			
Объем матки до операции	1282,0 ± 109,7	949,0 ± 88,8	p < 0,01
Параметры СА 125	24,6 ± 2,5	29,9 ± 14,2	p < 0,01
Полип эндометрия	12,3% / 3	12,5%	p > 0,05
Хронический продуктивный эндометрит	8% / 2	–	–
Гиперплазия эндометрия	16% / 4	75,0% / 6	p < 0,05
Гипопластический эндометрит	–	12,5%	–

эпителия, 36,0 и 12,5 % соответственно, то в группе сравнения достоверно чаще отмечаются атрофия эпителия шейки матки (50 %) с появлением очагов эритроплакии, повышенной ломкости сосудов (12,5 %), варикозное расширение вен шейки матки (12,5 %); p < 0,01. Цитологическая картина в обеих группах была представлена многослойным плоским и эпителием клетками базальных и парабазальных слоев с реактивными изменениями: 65 % в первой и 50 % во второй группе, клетки сквамозного эпителия преобладали с препаратами второй группы (25 %). Признаки вирусного воздействия обнаружены в 24,0 % первой и в 12,5 % препаратов второй группы. Исследование позволило исключить наличие в образцах признаков атипии клеточного состава в обеих группах.

По результатам обследования крови на онкомаркер СА 125 полученные значения варьировали в пределах 1,4 до 28,6, среднее значение 24,6 ± 2,5 Ме/л, в основной группе, в группе сравнения в 12,5 % случаев отмечен верхненормативный показатель данного маркера 35,4, среднее значение составило 29,9 ± 14,2 Ме/л. Диагностическое выскабливание полости матки с последующим патогистологическим исследованием проведено в 36 % (9) у пациенток репродуктивного возраста и у 100 % пациенток перименопаузального возраста. Патогистологическая картина полипа эндометрия установлена у 12 % (3 случая), железистой гиперплазии

в 8 % (2 случая). Картина хронического продуктивного эндометрита с формированием полипа эндометрия и железисто-кистозной гиперплазии установлена с одинаковой частотой у 8 % (2 случая) пациенток репродуктивного возраста. При этом в группе сравнения признаки железисто-кистозной гиперплазии эндометрия наблюдалась достоверно чаще, чем в основной группе: 75,0 %; p < 0,05; лишь в 12,5 % отмечалась гистологическая картина гипопластического эндометрита. В связи с отсутствием признаков атипии гистологического состава клеток и признаков фоновых и диспластических процессов по данным кольпо-цитологического осмотра, пациентки с верхненормальными показателями в группе сравнения были включены в данное исследование.

При выборе оперативного доступа руководствовались возрастом пациентки, необходимостью использовать эстетические разрезы, наличием предыдущих рубцов от лапаротомных операций, наличием спячного процесса в малом тазу, избытком массы тела и толщиной подкожно-жирового слоя на передней брюшной стенке, что является индикатором трудного доступа при проведении лапаротомии, объемом миомы матки. В основной группе в 72 % (18 случаев) использован поперечный минилапаротомный разрез передней брюшной стенки по Джоэл-Кохену, в 16 % (4 случая) лапаротомия проведена по старому послеоперационному рубцу нижнесрединным доступом,

в 12 % (3 случая) из-за выраженного подкожно-жирового слоя произведена нижнесрединная лапаротомия. В группе сравнения лишь в 12,5 % случаев использован поперечный разрез по Джоэл-Кохену. В 75,5 % случаев использован нижнесрединный доступ по старому рубцу (12,5 %) или с целью возможного расширения объема оперативного вмешательства. Основные результаты исследования представлены в табл.

Результаты исследования и обсуждение

Средний возраст пациенток был достоверно больше во второй группе; p = 0,01. Исследование показало, что 68 % пациенток основной группы и 37,5 % из группы сравнения с первичным и вторичным бесплодием (28 % [7] и 40 % [10]) и (25,0 % [2] и в 12,5 % [1]) предполагали реализацию репродуктивной функции после проведения консервативной миомэктомии. 32,0 % (8) и 62,2 % женщин обеих групп настаивали на органосохранении, что указывает на увеличении популярности данных операций у пациенток с уже реализованной репродуктивной функцией. Локализация миоматозных узлов в области грубных углов (28,0 % и 37,5 %), а также узлы перешеечного расположения (12,0 % и 12,5 %) у пациенток обеих групп, возможно, были ведущей проблемой, обусловившей бесплодие. Лабораторное обследование крови позволило установить достоверно низкие цифры гемоглобина в группе

пациенток репродуктивного возраста, так как кровотечения, приводящие к анемизации в группе сравнения, не позволили провести данной категории больных органосохраняющие операции; $p < 0,05$. Ожирением I степени в 3,1 раза и II степени в 1,5 раза чаще страдали пациентки группы сравнения, в связи с чем минилапаротомный разрез использован только в 12,5 % случаев, тогда как в основной группе преимущественно был использован эстетичный поперечный минилапаротомный разрез. Результаты расширенной кольпоскопии установили, что у пациенток основной группы преобладали признаки реактивных изменений, обусловленные наличием воспалительного процесса и признаки вирусного поражения цилиндрического многослойного эпителия — 36,0 и 12,5 % соответственно, тогда как в группе сравнения достоверно чаще отмечаются атрофия эпителия шейки матки (50 %) с появлением очагов эритроплакии, повышенной ломкости сосудов (12,5 %), варикозное расширение вен шейки матки (12,5 %); $p < 0,01$. В цитологической картине в 50 % образцов второй группы преобладают клетки сквамозного эпителия и дистрофических изменений желез. В группе сравнения картина железисто-кистозной гиперплазии эндометрия наблюдалась достоверно чаще, чем в основной группе: 75 и 16%; $p < 0,05$. В основной группе преобладала картина полипа эндометрия. Из-за наличия сопутствующего опухолевого процесса в яичниках у 12,5 % пациенток группы сравнения были установлены верхне-нормальные

показатели онкомаркера СА 125. Это послужило основанием для проведения аднексэктомии с одной стороны и проведением биопсии второго яичника. Гистологическое исследование установило картину кисты желтого тела, позволив исключить онкопроцесс у данной пациентки.

Заключение

По-прежнему «золотым стандартом» в вопросах исключения озлокачествления остается патогистологическое исследование полученного материала. При решении вопроса о сохранении органа у пациенток перименопаузального возраста необходимо раздельное исследование соскоба цервикального канала и полости матки. Результаты исследования позволили выявить, что органосохраняющие операции у пациенток старших возрастных групп приобретают популярность. Это, в свою очередь, требует проведения ряда лабораторных и инструментальных исследований в объеме традиционных методов клинического, лабораторного обследования, измерения индекса массы тела, УЗИ органов малого таза, кольпоскопического и цитологического обследований шейки матки, патогистологического обследования соскобов из полости матки и послеоперационного материала. Пациенткам с сопутствующими гиперпластическими процессами яичников необходимо проведение анализа крови на онкомаркер СА 125. Данный объем исследования является наиболее оптимальным для обследования пациенток, планирующих проведение органосохраняющих операций.

Список литературы

1. Радзинский В.Е. и др. Миома матки: курс на органосохранение // Информационный бюллетень. М.: Status praesens. 2014. С. 22.
2. Тихомиров А.А. Миома, патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения. М.: медицина. 2013. 319 с.
3. Хушвахтова Э.Х. оперативное лечение женщин репродуктивного возраста с гиперпластическими процессами эндометрия. // Журнал Здоровоохранение Таджикистана. 2016. № 3. С. 63–67.
4. Вихляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. Медпресс, 2004.
5. Давыдов А.И., Панкратов В.В., Ягудеева И.П. Восстановительное лечение после органосберегающих операций у больных подслизистой миомой матки и аденомиозом. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2011. 10 (6): 13–21.
6. Сидорова И.С. Миома матки: современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения. МИА. 2003.
7. Стрижков А.Н., Давыдов А.И., Пашков В.М., Лебедев В.А. Доброкачественные заболевания матки. ГЭОТАР. 2011.
8. Лебедев В.А., Давыдов А.И., Пашков В.М. / Спорные и нерешенные вопросы лечения и профилактики миомы матки у больных репродуктивного периода. Журнал «Трудный пациент». М.: 2013.
9. Machado R.B., Pompei Lde M., Gribela A.G., Gribela C.G. Drospirenone/ethinylestradiol: a review on efficacy and noncontraceptive benefits // Womens Health (Lond. Engl.). 2011. 7 (1): 19–30.
10. Marret H., Chevillot M. et al. A retrospective multicentre study comparing myomectomy by laparoscopy and laparotomy in current surgical practice. What are the best patient selection criteria? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004 Nov 10. 117 (1): 82–6.
11. Maruo T., Ohara N. et al. Lessons learned from the preclinical drug discovery of asoprisnil and ulipristal for non-surgical treatment of uterine leiomyomas. Expert Opin Drug Discov. 2011. 6 (9): 897–911.
12. Melis G.B., Piras B. et al. Pharmacokinetic evaluation of ulipristal acetate for uterine leiomyoma treatment. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2012. 10. 34–38.



Лабораторная служба в современных реалиях

20–22 марта 2019 года состоится XXIV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием. Адрес: г. Москва, МВЦ «Крокус Экспо».

Председатель Оргкомитета — доктор медицинских наук, профессор Долгов Владимир Владимирович

Выставка «Лабораторная диагностика — 2019»

В дни работы конференции будет проходить выставка современного лабораторного оборудования, реактивов, расходных материалов.

В научную программу конференции войдут такие направления заседаний, мастер-классов, круглых столов и секций, как: лабораторная гематология; • цитология; • диагностика урогенитальных инфекций

кандидозно-бактериальной и вирусной этиологии; • мочевого протока; • проблемы и перспективы развития профильных кафедр, готовящих специалистов лабораторной медицины; • информатизация лабораторной службы; • лабораторная диагностика неотложных заболеваний; • лабораторная микробиология; • качество клинических лабораторных исследований в Российской Федерации и СНГ; • когнитивные заболевания; • клиническая и лабораторная характеристика; • молекулярно-генетические исследования; • маркеры опухолей в экспериментальной и клинической онкологии; • государственная регистрация медицинских изделий для *in vitro* диагностики.



Морфофункциональное состояние поджелудочной железы при аллоксан-индуцированном сахарном диабете

К. С. Эльбекян, д.м.н., проф., зав. кафедрой общей и биоорганической химии
О. Б. Сумкина, к.м.н., доцент, зав. кафедрой топографической анатомии и оперативной хирургии
Ф. А. Биджиева, ассистент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ставрополь

Morphofunctional state of pancreas in alloxan-induced diabetes mellitus

K. S. Elbekyan, O. B. Sumkina, F. A. Bidzhieva
 Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

Резюме

Работа выполнена на экспериментальном материале. 75 белым крысам-самцам массой тела 250–300 г вводили раствор аллоксан-тетрагидрата внутривентриально в дозе 150 и 250 мг на 1 кг массы тела. Перед введением аллоксана определяли концентрацию глюкозы в крови. Крыс выводили из эксперимента на 7-е, 14-е, 21-е, 28-е и 35-е сутки. Для гистологического исследования брали кусочки ткани поджелудочной железы. Кусочки фиксировали в 10-процентном забуференном формалине, проводили через спирты возрастающей крепости и заливали в парафин. Из парафиновых блоков готовили срезы толщиной 5–6 микрон. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, толуидиновым синим по Маллори. При введении аллоксана у лабораторных животных развивается сахарный диабет. Уровень глюкозы в крови повышается в первые сутки до $14,7 \pm 0,03$ ммоль/л (в контроле $4,8 \pm 0,03$ ммоль/л) и постепенно снижается на 21-е сутки до $6,0 \pm 0,03$ ммоль/л. Отмечается значительное снижение массы тела лабораторных животных. При введении 150 мг аллоксана развивается диабет средней тяжести, при введении 250 мг — диабет тяжелой степени. При гистологическом исследовании выявлено уменьшение количества и размеров островков Лангенгарса, дистрофические изменения, пикноз и некроз В-клеток, опустошение островков. Количество В-клеток уменьшается до 25% (контроль 75%).

Ключевые слова: сахарный диабет, поджелудочная железа, аллоксан, глюкоза, островки Лангенгарса, В-клетки.

Summary

The work was carried out on experimental material. 75 white male rats weighing 250–300 grams were injected a solution of alloxane tetrahydrate intraperitoneally at a dose of 150 and 250 mg per 1 kg of body weight. Before the administration of alloxan, the concentration of glucose in the blood was determined. The rats were withdrawn from the experiment on the 7th, 14th, 21st, 28th and 35th day. Piece of pancreatic tissue was taken for histological examination. Pieces were fixed in 10% buffered formalin, conducted through alcohols of increasing strength and poured into paraffin. From the paraffin blocks, sections of 5–6 microns thick were prepared. The sections were stained with hematoxylin and eosin, picrofuxine according to Van Gison, toluidine blue, according to Mallory. With the introduction of alloxan in laboratory animals develops diabetes. The glucose level in the blood rises on the first day to 14.7 ± 0.03 mmol/l (in the control 4.8 ± 0.03 mmol/l) and gradually decreases on the 21st day to 6.0 ± 0.03 mmol/l. There is a significant decrease in the body weight of laboratory animals. When 150 mg of alloxan is administered, moderate diabetes develops, with the introduction of 250 mg, severe diabetes develops. Histological examination revealed a decrease in the number and size of Langenharx islets, dystrophic changes, pycnosis and necrosis of B-cells, devastation of islets. The number of B-cells decreases to 25% (control 75%).

Key words: diabetes mellitus, pancreas, alloxan, glucose, Langenharx islets, B-cells.

Сахарный диабет (СД) — это синдром хронической гипергликемии, обусловленный абсолютным или относительным дефицитом инсулина в организме, и характеризуется нарушением всех видов обмена веществ и особенно углеводного. Сахарный диабет является медико-социальной проблемой. В настоящее время сахарный диабет принял масштабы неинфекционной эпидемии. Во всем мире, по данным ВОЗ, насчитывается 150 млн больных диабетом. Все это обусловлено рядом факторов: изменением режима питания, малоподвижным образом жизни, увеличением продолжительности жизни [2, 4, 7].

Длительная хроническая гипергликемия приводит к повреждению и нарушению функции различных органов: нервной системы, сердечно-сосудистой системы, почек, глаз. Сахарный диабет является одной из наиболее частых причин летальности и ранней инвалидизации больных, что обусловлено поражением сосудов и развитием осложнений.

За последние годы достигнуты определенные успехи в изучении клинических проявлений, течения, возникновения осложнений, лечения и профилактики сахарного диабета. Однако недостаточно изучены некоторые вопросы морфогенеза сахарного диабета, что явилось

основанием для выполнения данной работы. В настоящее время для изучения морфогенеза сахарного диабета весьма удобным является экспериментальная модель, что было использовано нами в данной работе [1, 3, 5, 6].

Цель исследования: изучить морфофункциональное состояние поджелудочной железы при аллоксан-индуцированном сахарном диабете.

Материал и методы исследования

Работа выполнена на экспериментальном материале. Разработана экспериментальная модель сахарного

диабета на 75 половозрелых крыс-самцах в возрасте 8–9 месяцев, массой тела 250–300 г. Крысам вводили раствор аллоксан-тетрагидрата внутривенно в дозе 150 и 250 мг на 1 кг массы тела. Перед введением аллоксана определяли концентрацию глюкозы в крови. Аллоксан вводили после суточного голодания. Для контроля кровь брали из хвостовой вены и определяли концентрацию глюкозы через 7, 14, 21, 28 и 35 суток. Для проведения опыта отбирали здоровых животных, их содержали в хороших условиях, кормили согласно рациону для лабораторных животных в соответствии с ГОСТ Р 50258–92. При проведении эксперимента соблюдали международные рекомендации Европейской конвенции по защите позвоночных животных. Эксперимент проведен на базе vivария ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет».

Экспериментальный материал разделен на две группы. I группу составили 25 крыс, которым вводили аллоксан в дозе 150 мг на 1 кг массы тела. II группу — 25 крыс, которым вводили аллоксан в дозе 250 мг на 1 кг массы тела. В качестве контроля использовали 25 крыс, которым вместо аллоксана вводили дистиллированную воду.

Крыс выводили из эксперимента через 7, 14, 21, 28 и 35 суток. Для гистологического исследования брали фрагменты ткани поджелудочной железы. Фрагменты ткани фиксировали в 10-процентном забуференном формалине, затем промывали в проточной воде, проводили через спирты возрастающей крепости и заливали в парафин. Из парафиновых блоков готовили срезы толщиной 5 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксин по Ван Гизону, толуидиновым синим по Маллори в модификации Генденгайна, ШИК-реакция. Окрашенные срезы просматривали в микроскоп «Лейка».

Результаты исследования

При введении аллоксана в дозе 150 мг/кг наблюдается увеличение глюкозы в крови в первые сутки

Таблица 1
Показатели уровня глюкозы в крови

Экспериментальные группы	Уровень глюкозы в крови (ммоль/л)			
	1-е сутки	7-е сутки	15-е сутки	21-е сутки
Контроль	4,80 ± 0,03	3,90 ± 0,04	4,10 ± 0,02	4,80 ± 0,03
I экспериментальная группа	11,20 ± 0,02	9,30 ± 0,03	6,50 ± 0,04	5,40 ± 0,02
II экспериментальная группа	14,70 ± 0,03	10,40 ± 0,02	7,30 ± 0,03	6,00 ± 0,03

Таблица 2
Динамика показателей массы тела лабораторных животных при экспериментальном сахарном диабете

Масса тела (г)	Экспериментальные группы		
	Контроль	I группа	II группа
	300,00 ± 0,04	230,00 ± 0,05	200,00 ± 0,03

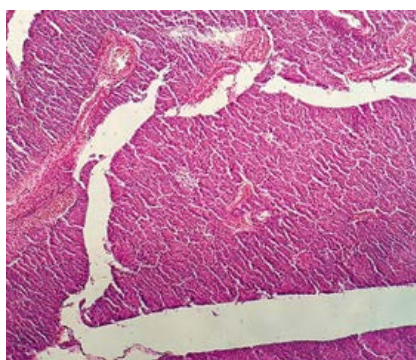


Рисунок 1. Островки Лангенгарса (контрольная группа). Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400х.

эксперимента до 11,2 ± 0,02 ммоль/л, а при введении аллоксана 250 мг/кг отмечается увеличение глюкозы до 14,7 ± 0,03 ммоль/л (табл. 1).

Сравнительный анализ данных табл. 1 показал, что уровень глюкозы значительно повышается в первые сутки в обеих экспериментальных группах. В I экспериментальной группе при введении 150 мг/кг веса тела развивается диабет средней тяжести. Во II экспериментальной группе при введении 250 мг/кг веса тела развивается диабет тяжелой степени. Постепенно уровень глюкозы уменьшается в обеих группах и к концу эксперимента возвращается к норме.

При аллоксан индуцированном сахарном диабете отмечается уменьшение массы тела (табл. 2).

Согласно данным табл. 2 отмечается значительное снижение массы

тела лабораторных животных при аллоксан-индуцированном сахарном диабете. Во II экспериментальной группе снижение массы тела более выражено, чем в I группе.

При гистологическом исследовании в поджелудочной железе крыс контрольной группы имеются два разных вида тканей — экзокринная и эндокринная. Экзокринная часть железы разделена на дольки соединительнотканнми прослойками. Дольки образованы панкреатическими ацинусами, вставочными, внутридольковыми и междольковыми протоками. Ацинусы состоят из 8–12 крупных ациноцитов, расположенных на базальной мембране. Ациноциты имеют конусовидную форму.

В паренхиме поджелудочной железы располагаются эндокринные островки (островки Лангенгарса), которые представляют собой скопления эпителиальных клеток (рис. 1).

Панкреатические островки окружены густыми сетями кровеносных капилляров. Островки Лангенгарса округлой или овальной формы, но могут быть лентовидной и звездчатой формы. Панкреатические островки состоят из эндокринных клеток или инсулоцитов. Инсулоциты меньше по размерам, чем ацинозные клетки. В цитоплазме инсулоцитов содержатся секреторные гранулы. Выделяют пять основных видов инсулоцитов: базофильные клетки (бета В-клетки), ацидофильные

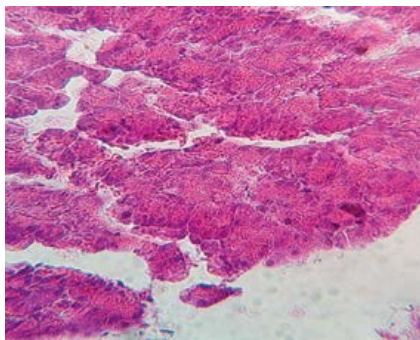


Рисунок 2. В-клетки островков Лангенгарса. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400×.

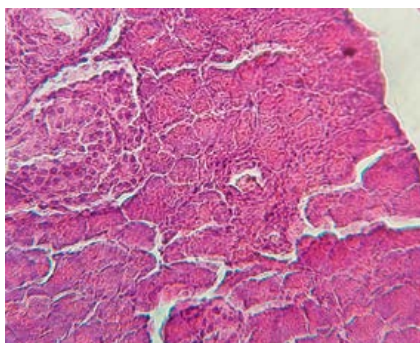


Рисунок 3. Дистрофические изменения В-клеток панкреатических островков. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400×.

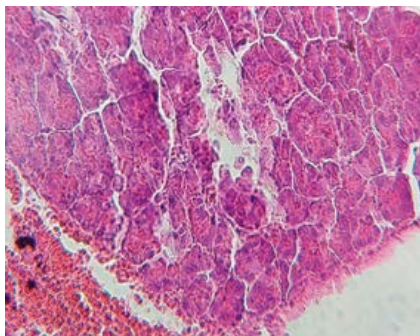


Рисунок 4. Некроз В-клеток с образованием пустот. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400×.

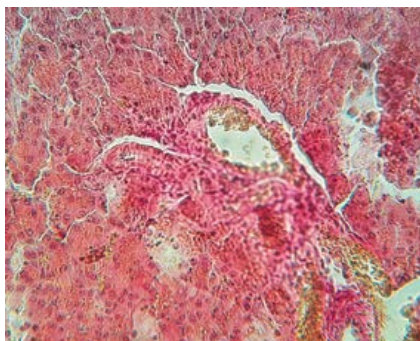


Рисунок 5. Опустошенный островок Лангенгарса. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону, ув. 400×.

(альфа А-клетки), дендратические (дельта Д-клетки), аргирофильные (Д1-клетки) и рр-клетки.

В-клетки располагаются в центре островков. Они составляют 75 % от всей массы клеток. Секреторные гранулы В-клеток окрашиваются базофильно, они состоят из инсулина. А-клетки составляют 25 % от всей массы инсулярных клеток. В островках они занимают преимущественно периферическое положение (рис. 2).

В I экспериментальной группе в поджелудочной железе обнаружены гемодинамические нарушения: полнокровие сосудов, стазы, единичные диапедезные кровоизлияния. Обнаружены признаки начинающегося отека в периваскулярных пространствах. Дольки железы обычных размеров. Экзокриноциты с дистрофическими изменениями по типу белковой гидропической дистрофии. Отмечается уменьшение количества островков Лангенгарса и значительное уменьшение их размеров. Панкреатические островки овальной формы, встречаются отдельные островки неправильной формы В-клетки островков уменьшены в размерах, отмечаются дистрофические изменения и атрофия (рис. 3).

При морфометрическом исследовании выявлено уменьшение количества В-клеток до 45 % (в контроле 75 %), а количество альфа-клеток увеличивается до 55 % (в контроле 25 %). Часть В-клеток подвергаются дегрануляции, пикнозу ядер и некрозу. На месте некротизированных клеток видны пустоты (рис. 4).

Во II экспериментальной группе после введения 250 мг аллоксана развивается диабет тяжелой степени. При гистологическом исследовании выявлено уменьшение количества панкреатических островков, уменьшение их размеров, дистрофические изменения и некроз В-клеток. Однако степень этих изменений более выражена, чем в I группе. Количество В-клеток уменьшено до 25 %, увеличено число альфа-клеток (75 %). Много некротизированных клеток, что приводит к опустошению островков (рис. 5).

Выводы

При введении аллоксан-тетрагидрата в дозе 150 мг/кг у лабораторных животных развивается сахарный диабет средней степени, при введении 250 мг/кг — диабет тяжелой степени. Уровень глюкозы повышается в первые сутки до $147,00 \pm 0,03$ ммоль/л (в контроле $4,80 \pm 0,03$ ммоль/л) и постепенно уменьшается на 21-е сутки ($6,00 \pm 0,03$ ммоль/л). При аллоксан-индуцированном сахарном диабете наблюдается значительное снижение массы тела до $200,00 \pm 0,03$ г (в контроле $300,00 \pm 0,05$ г).

При гистологическом исследовании выявлены уменьшение количества и размеров панкреатических островков, дистрофические изменения, пикноз, некроз и опустошение В-клеток. Количество В-клеток уменьшено до 25 % (в контроле 75 %).

Список литературы

1. Балаболкин М. И. Диагностика и лечение гипотиреоза в работе практического врача // *Эндокринология*. — 2008. — № 15. — с. 988–993.
2. Войнов А. В., Бедров А. Я., Воинов В. А. Синдром «Диабетической стопы». // *Вестник хирургии*. — 2012. — т. 171. — № 3. — с. 106–109.
3. Касаткина Э. П. Актуальные проблемы тиреодологии: профилактика йоддефицитных заболеваний // *Проблемы эндокринологии*. — 2006. — № 6. — с. 30–33.
4. Носков С. М. Сахарный диабет. // Учеб. пособие. — Ростов-на-Дону. — Изд-во «Феникс», 2007. — 574 с.
5. Оганян А. В. Клинико-морфологические изменения зубо-челюстной системы при гипотиреозе // *Стоматология*. — 20010. — с. 3–18.
6. Фадеев В. В. Современные концепции диагностики и лечения гипотиреоза // *Проблемы эндокринологии*. — 2004. — № 2 — с. 47–53.
7. Штильман М. Ю., Чумбуридзе И. П., Явруян О. А. Некоторые особенности интерлейкинового статуса у больных с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы. // *Кубанский научный медицинский вестник*. — 2008. — № 3–4. — с. 169–171.



Надежность и безопасность в лабораторном секторе

- Профессиональная модель, электронное управление с ЖК-дисплеем и точностью заданной температуры до 0,1 °C
- Визуальная и звуковая сигнализация изменения температуры, открытия двери и отключения питания
- Визуальная и звуковая сигнализация изменения температуры, открытия двери и отключения питания
- Интегрированная регистрация и хранение данных о температуре и случаях аварийной сигнализации
- Последовательный интерфейс RS 485 для регистрации данных о температуре и беспотенциальные контакты для дополнительной сигнализации
- Калибровка по 3 точкам обеспечивает точность температуры хранения

LKPv 6520



lab.liebherr.com



home.liebherr.com

Fresh
MAG

You
Tube

LIEBHERR

Качество, дизайн и инновации



Точная диагностика -
эффективное лечение!

Наборы реагентов

» для количественного определения цитокинов методом ИФА

№ по каталогу	определяемый цитокин	чувствительность анализа	диапазон измерений
A-8752	Гамма-Интерферон – ИФА – БЕСТ № РЗН 2017/6008 Набор реагентов для иммуноферментного определения концентрации гамма-интерферона в сыворотке крови	2 пг/мл	0-1000 пг/мл
A-8754	Интерлейкин – 4 – ИФА – БЕСТ № ФСР 2008/02120 Набор реагентов для иммуноферментного определения концентрации интерлейкина-4 в сыворотке крови	0,4 пг/мл	0-100 пг/мл
A-8756	Альфа – ФНО – ИФА – БЕСТ № РЗН 2017/5961 Набор реагентов для иммуноферментного определения концентрации фактора некроза опухолей – альфа в сыворотке крови	1 пг/мл	0-250 пг/мл
A-8758	Альфа – Интерферон – ИФА – БЕСТ № ФСР 2008/02195 Набор реагентов для иммуноферментного определения концентрации альфа-интерферона в сыворотке крови	5 пг/мл	0-500 пг/мл
A-8760	Альфа – Интерферон – аутоиммунные антитела – ИФА – БЕСТ № РЗН 2014/2056 Набор реагентов для иммуноферментного определения концентрации аутоиммунных антител к альфа-интерферону в сыворотке крови человека	0,4 нг/мл	0-100 пг/мл
A-8762	Интерлейкин – 8 – ИФА – БЕСТ № ФСР 2009/04036 Набор реагентов для иммуноферментного определения концентрации интерлейкина-8 в сыворотке крови и моче человека	2 пг/мл	0-250 пг/мл
A-8766	Интерлейкин – 1 бета – ИФА – БЕСТ № ФСР 2009/04034 Набор реагентов для иммуноферментного определения концентрации интерлейкина-1 бета в сыворотке крови и моче человека	1 пг/мл	0-250 пг/мл
A-8768	Интерлейкин – 6 – ИФА – БЕСТ № РЗН 2017/6006 Набор реагентов для иммуноферментного определения концентрации интерлейкина-6 в сыворотке крови и моче человека	0,5 пг/мл	0-300 пг/мл
A-8770	Интерлейкин – 8 – ИФА – БЕСТ № РЗН 2014/2083 Набор реагентов для иммуноферментного определения концентрации интерлейкина-8 в сыворотке крови человека	2 пг/мл	0-1000 пг/мл
A-8772	Интерлейкин – 2 – ИФА – БЕСТ № РЗН 2017/6012 Набор реагентов для иммуноферментного определения концентрации интерлейкина-2 в сыворотке крови человека	2 пг/мл	0-500 пг/мл
A-8774	Интерлейкин – 10 – ИФА – БЕСТ № ФСР 2011/11432 Набор реагентов для иммуноферментного определения концентрации интерлейкина-10 в сыворотке крови человека	1 пг/мл	0-500 пг/мл
A-8776	Эритропоэтин – ИФА – БЕСТ № ФСР 2010/09378 Набор реагентов для иммуноферментного определения концентрации эритропоэтина в сыворотке (плазме) крови	0,5 мМЕ/мл	0-200 мМЕ/мл
A-8782	МСР – 1 – ИФА – БЕСТ РУ № РЗН 2017/5969 Набор реагентов для иммуноферментного определения концентрации моноцитарного хемотоксического белка-1 в сыворотке крови.	15 пг/мл	0-2000 пг/мл
A-8784	VEGF – ИФА – БЕСТ РУ № РЗН 2017/5974 Набор реагентов для иммуноферментного определения концентрации фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке крови.	10 мЕд/мл	0-2000 мЕд/мл

Срок хранения наборов – 18 месяцев

АО «Вектор-Бест»

630117, Новосибирск, а/я 492
т.: (383) 227-73-60, 332-81-34,
т./факс: 332-67-49, 332-67-52,
e-mail: vbmarket@vector-best.ru
www.vector-best.ru

Представительства:

Москва: (495) 710-76-96
Санкт-Петербург: (812) 495-55-99
Ростов-на-Дону: (863) 295-15-61
Екатеринбург: (343) 372-90-50

Уфа: (347) 246-23-34
Нижний Новгород: (831) 270-48-53
Хабаровск: (4212) 335-946
Киев: (10 380 44) 220-04-04

Новые аспекты в реабилитации пациенток после прерывания неразвивающейся беременности

М. И. Омарпашаева, аспирант
З. А. Абусуева, д.м.н.
Т. Х.-М. Хашаева, проф.
Б. Р. Ибрагимов, к.м.н.
Н. А. Стефаниян, к.м.н.
С. М. Маммаева, к.м.н.

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Махачкала

New aspects in rehabilitation of patients after interruption of undeveloped pregnancy

M. I. Omarpashayeva, Z. A. Abusuyeva, T. Kh.-M. Khashayeva, B. R. Ibragimov, N. A. Stefanyan, S. M. Mammaeva
Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

Резюме

Целью исследования явилась оценка эффективности комплексного воздействия ультразвукового кавитационного орошения полости матки и пелоидотерапии гипосульфитными грязями на изменение уровня провоспалительных цитокинов и состояние микробиоты половых путей у женщин после прерывания неразвивающейся беременности. В исследование включены 70 женщин после прерывания неразвивающейся беременности в сроке до 12 недель. В комплексе терапии пациенткам проводилось кавитационное ультразвуковое орошение полости матки 0,05-процентным раствором хлоргексидина в сочетании с ректальным введением грязевых тампонов и аппликаций на зону «трусиков». Использование метода ультразвукового кавитационного орошения полости матки в комбинации с пелоидотерапией у женщин после прерывания регрессирующей беременности приводит к достоверному снижению уровня первичных медиаторов воспалительного ответа ИЛ-8, ИЛ-6 и ФНО-альфа, а также к нормализации микробиоценоза половых путей по сравнению с группой, в которой использовалась только стандартная антибактериальная терапия.

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, хронический эндометрит, ультразвуковое кавитационное орошение полости матки, пелоидотерапия.

Summary

The aim of the study was to assess the effectiveness of the combined effect of ultrasonic cavitation irrigation of the uterine cavity and peloid dyspepsia with hyposulfite muds on the change in the level of proinflammatory cytokines and the state of the microbiota of the genital tract in women after the interruption of the undeveloped pregnancy. The study included 65 women after the interruption of an undeveloped pregnancy in a period of up to 12 weeks. In the complex of therapy, the patients underwent cavitation ultrasonic irrigation of the uterine cavity with chlorhexidine solution 0.05% in combination with the rectal administration of mud tampons and applications to 'the panties' zone. Using the method of ultrasonic cavitation irrigation of the uterine cavity in combination with peloidotherapy in women after the interruption of the regressing pregnancy leads to a significant decrease in the level of the primary mediators of the inflammatory response of IL-8, IL-6 and TNF-alpha and normalization of the genital microbiocenosis in comparison with the group in which Only standard antibiotic therapy was used.

Key words: undeveloped pregnancy, chronic endometritis, ultrasonic cavitation irrigation of uterine cavity, peloidotherapy.

Введение

В условиях сложившейся неблагоприятной демографической ситуации в нашей стране и частых потерь планируемых желаемых беременностей проблема невынашивания беременности принимает существенное медико-социальное значение. В структуре невынашивания одно из основных мест занимает замершая или неразвивающаяся беременность [7]. На территории Российской Федерации частота данной патологии среди самопроизвольных выкидышей в ранние сроки беременности увеличилась с 10–20 % до 45–88 % в последние годы [5]. По данным многоцентровых исследований иностранных авторов, распространенность замершей

беременности составляет от 2,8 % (в Англии) до 15,0 % (в США) [6].

Этиология неразвивающейся беременности многофакторна и разнообразна, однако в ряде случаев (до 40 %) причину остановки гестации выявить не удастся. Можно выделить две основные причины остановки развития беременности на раннем сроке: 1 — состояние эмбриона (пороки развития; хромосомные мутации и генетические аномалии); 2 — состояние эндометрия (наличие инфекционно-воспалительного процесса, который связан с персистенцией различных микроорганизмов; гормональные, иммунологические, тромбофилические нарушения) [1].

Риск развития самопроизвольного состоявшегося выкидыша (СВ) и неразвивающейся беременности (НБ) значительно повышается при активации инфекционного процесса у беременной женщины, наличии иммунодефицитных состояний, генетически детерминированных тромбофилиях, развитии ауто- и аллоиммунных процессов, нарушениях иммунобиологической гестационной толерантности, эндокринопатиях. Каждая прервавшаяся беременность отрицательным образом сказывается на состоянии репродуктивной системы, что приводит к повторяющимся ранним репродуктивным потерям. [3].

В настоящее время особенно актуальными являются исследования, которые направлены на повышение эффективности лечения невынашивания беременности и профилактики бесплодия, в основе которых часто лежат инфекционно-воспалительные заболевания внутренних половых органов женщин. При этом ведущими факторами в возникновении и реализации осложнений беременности являются нарушения иммуно-эндокринной регуляции, реализующиеся в рамках дисбаланса биологически активных медиаторов иммунных и межклеточных взаимоотношений — цитокинов. [9].

Цитокины — это факторы иммунологического патогенеза воспалительных заболеваний, которые представляют собой пептиды, продуцируемые различными клетками человеческого организма. Цитокины осуществляют регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий. Они являются эндогенными медиаторами, синтезируемыми практически всеми ядросодержащими клетками организма человека. К системе цитокинов в настоящее время относят около 200 индивидуальных полипептидных веществ [9].

По мнению отечественных и иностранных авторов, инфекция является основным фактором невынашивания беременности. Персистирующая патогенная и условно патогенная флора оказывают неблагоприятное влияние на течение гестации, вызывая первичную плацентарную недостаточность и фетопатию. В последнее десятилетие серьезной медико-социальной проблемой стало повсеместное распространение оппортунистических инфекций и их неблагоприятное влияние на уровень репродуктивного и общего здоровья. Все более возрастающее внимание исследователей и врачей-клиницистов к неспецифическим инфекционно-воспалительным заболеваниям влагалища обусловлено несомненным патогенетическим значением нарушений вагинально-цервикальной микробиоты в генезе различных осложнений беременности и родов [2].

Согласно общепринятой акушерами-гинекологами концепции

во всех случаях неразвивающейся беременности необходимо ставить диагноз «хронический эндометрит». Распространенность хронического эндометрита остается до настоящего времени точно не известной.

Большинством авторов указывается, что хронический эндометрит, как неизбежное следствие несостоявшегося выкидыша, необходимо лечить в течение первых трех месяцев после прерывания замершей беременности [6]. Это позволяет сохранить последующую беременность у 67 % женщин. При отсутствии терапии благополучный исход ожидает только 18 % пациенток. Однако реабилитацию проходят лишь 4 % женщин [6].

Трудности лечения пациенток с хроническим эндометритом заключаются в сложности создания и длительного сохранения терапевтической концентрации лекарственных препаратов в очаге хронического воспаления. Эти трудности позволяют преодолеть местное использование низкочастотного ультразвука посредством аппарата ультразвуковой кавитации «Фотек» серии АК100 [4].

Метод такого воздействия основан на значительной биологической потенции ультразвуковых колебаний. Микрополости озвученной среды воздействуют на стенку бактерий, приводя к ее механическому и тепловому повреждению, чем и обуславливается бактерицидный эффект низкочастотного ультразвука, который доказан для большинства возбудителей раневой инфекции. Кроме того, ультразвуковая кавитация оказывает противовоспалительный эффект, который связан с сокращением в два раза фазы гидратации раневого процесса за счет механического некролиза, улучшения микроциркуляции и снижения микробной контаминации [10].

Бальнеогрязелечение является общепризнанным методом лечения хронических воспалительных заболеваний органов малого таза. Находящиеся в грязях минеральные соли, микроэлементы и органические вещества способствуют нормализации микробного дисбаланса, оказывают коагулирующее и кератолитическое действия, стимулируют созревание коллагеновых структур и подавляют аутоиммунные

процессы, обеспечивают бактерицидные, фунгицидные и противовоспалительные свойства [8].

Цель исследования: оценить воздействие ультразвукового кавитационного орошения полости матки и пелоидотерапии гипосульфитными грязями на изменение уровня провоспалительных цитокинов и состояние микробиоты половых путей у женщин после прерывания регрессирующей беременности.

Материал и методы

Объектом исследования явились 70 женщин после прерывания регрессирующей беременности в сроке до 12 недель.

Критерии включения в исследование: женщины с замершей беременностью до 12 недель; репродуктивный возраст; информированное добровольное согласие пациентки на проведение всех необходимых лечебно-диагностических мероприятий.

Критерии исключения: злокачественные новообразования любой этиологии; прогрессирующая маточная беременность; указания на аллергические реакции на используемые для орошения лекарственные растворы; тяжелая соматическая патология; острые инфекционные заболевания; туберкулез любой локализации.

Случайным образом женщины рандомизованы на три группы.

1 группа — 35 пациенток, которым после прерывания неразвивающейся беременности проводились в комплексе внутриматочные орошения кавитационным раствором и ректальное введение гипосульфитных грязей с грязевыми аппликациями на зону «трусиков».

2 группа — 20 пациенток, которым проводилось сочетанное ректальное введение лечебных грязей и грязевые аппликации на зону «трусиков» на фоне стандартной антибактериальной терапии.

3 группа — 15 женщин, которым после прерывания неразвивающейся беременности назначалась стандартная антибактериальная терапия.

4 группа — 10 условно здоровых женщин.

Пациенткам проведены общеклиническое, гинекологическое, лабораторное и инструментальное обследования. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Пациентками подписано информированное согласие на включение в исследование.

Стандартная антибактериальная терапия включала назначение доксициклина 100 мг два раза в день в течение пяти дней. Стандартная антибактериальная терапия включала назначение доксициклина 100 мг два раза в день в течение пяти дней.

НУЗК полости матки осуществлялось 0,05-процентным раствором хлоргексидина с помощью ультразвукового кавитационного аппарата АК100 фирмы «Фотек» с использованием усовершенствованного маточного наконечника. Орошение проводилось на второй день после прерывания регрессирующей беременности. Курс включал в себя пять процедур орошения полости матки длительностью 5–6 минут. Ректальное введение грязевых тампонов и аппликации начиналось на третий день после вакуум-аспирации непосредственно после процедуры орошения полости матки и включало 10 процедур. Через месяц на 5–7-й день менструального цикла женщинам повторяли курс кавитации и грязелечения. На второй курс для внутриматочного орошения использовали раствор Имунофана 0,005 % в разведении 1: 100 со стерильным физиологическим раствором. Кроме ректальной пелоидотерапии проводились аппликации грязью на зону «трусиков». Аналогичным образом проводили третий курс.

В сыворотках крови методом иммуноферментного анализа оценена концентрация цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- α). Концентрацию цитокинов и в сыворотке крови проводили с использованием наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) (согласно инструкции производителей).

Материал для исследования собирали с заднебоковой стенки влагалища в пробирку Эппендорф, содержащую 1 мл транспортной среды. Материал исследовали методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием наборов

реагентов «Проба НК» и «Фемофлор 16» фирмы «ДНК-Технология» (Россия). Количество ДНК искомого материала в образце определяли с помощью программного обеспечения и выражали в геном-эквивалентах (ГЭ), которое пропорционально количеству микроорганизмов.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 и программного обеспечения Microsoft Excel 2000. Результаты обрабатывались методами вариационной статистики и представлены в виде $M \pm m$. Оценка достоверности различий средних величин и относительных показателей проводилась с использованием t-критерия (критерия Стьюдента). За уровень значимости в исследовании принято $P < 0,05$.

Результаты

Возраст женщин — от 17 до 44 лет (в среднем $30,1 \pm 7,2$). Пациентки в основном проживали в городе, асоциальных беременных среди обследованных не выявлено. Первобеременные встречались в 12,6 % случаев из общего числа включенных в исследование. Повторная неразвивающаяся беременность встречалась в 80 % случаев (52 пациентки). Аборты в анамнезе имелись в 44,6 % случаев.

Чаще всего женщины предъявляли жалобы на ноющие боли внизу живота и кровянистые выделения из половых путей (45,3 %), только на боли (28 %), только на кровянистые выделения (5,0 %), на слабость (4,0 %). Не предъявляли жалоб 16,9 % женщин. Акушерско-гинекологический анамнез был отягощен бесплодием в 5,0 % случаев. Две женщины перенесли внематочную беременность и тубэктомия, 5,0 % — операцию кесарева сечения.

Соматический анамнез у 9,4 % женщин отягощен хроническим пиелонефритом, у 3,7 % — различными заболеваниями органов дыхания (хронический бронхит, ринит, тонзиллит), у 6,0 % — гипотериоидный зоб. Анемия I степени встречалась у 19,0 % женщин.

Прерывание беременности в I триместре отмечено в 100 % случаев. При

этом наиболее часто беременность регрессировала в сроке 6–7 недель (41,5 % случаев).

Лейкоцитоз в крови выявлен только в 11,3 % случаев.

При исследовании медиаторов межклеточного взаимодействия в сыворотке крови женщин основных групп до проведения лечения были выявлены характерные общие признаки. У женщин после прерывания неразвивающейся беременности выявлено повышение уровня всех провоспалительных факторов. При этом ИЛ-8 увеличен в 4,6, ИЛ-6 в 1,4, а TNF- α — в 1,2 раза по сравнению с группой контроля. Повышение в крови пациенток основных групп уровней провоспалительных цитокинов отражает инициацию каскада воспалительных реакций на системном уровне.

В результате применения комплексного подхода в реабилитации женщин после прерывания неразвивающейся беременности выявлено наиболее значимое ($p \leq 0,05$) снижение исследуемых медиаторов. Наиболее значительное снижение отмечено ИЛ-6 в 2,7 раза ($с 7,75 \pm 1,26$ до $2,825 \pm 0,330$), тогда как при использовании стандартной терапии уровень ИЛ-6 снижен только в 1,2 раза ($с 7,50 \pm 0,92$ до $5,95 \pm 0,78$), что статистически незначимо.

У большинства (45,3 %) женщин первой группы после прерывания неразвивающейся беременности в результате исследования структуры микробиоты методом ПЦР real-time был диагностирован умеренный анаэробный дисбиоз. В 15,1 % случаев был диагностирован выраженный дисбиоз. У 39,6 % пациенток с нормоценозом были выявлены условно патогенные бактерии (*Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus spp.*, *Megasphaera spp.*, *Leptotrichia spp.*) на фоне преобладания лактобацилл. После комплексного трехкратного применения метода ультразвукового кавитационного орошения полости матки в сочетании с пелоидотерапией были определены достоверные отличия в структуре микробиоценоза: снизилось содержание *Dialister spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma (ureal + parv)*, *Prevotella bivia*, *Atopobium vaginae*, *Porphyromonas spp.*, *Eubacterium spp.*,

Таблица

Уровни провоспалительных цитокинов у женщин с неразвивающейся беременностью в динамике различных методов лечения

Показатели	1 группа (n = 40)		2 группа (n = 30)		3 группа (n = 20)		4 группа (n = 15)
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
TNF-α, пг/мл	10,35 ± 1,61**	4,10 ± 0,74*	9,56 ± 1,73*	5,76 ± 1,50#	9,10 ± 1,16*	8,050 ± 1,049	2,29 ± 0,43
IL-6, пг/мл	7,75 ± 1,26*	2,825 ± 0,330*	7,800 ± 1,046**	4,70 ± 0,68##	7,50 ± 0,92*	5,95 ± 0,78#	5,40 ± 1,60
IL-8, пг/мл	73,02 ± 6,85*	36,50 ± 5,54*	77,60 ± 7,73**	52,50 ± 6,43*	69,900 ± 10,056##	57,55 ± 9,58	58,90 ± 2,50

Примечание: * — $p \leq 0,05$ до и после лечения; ** — $p \leq 0,05$ между основными группами и группой контроля, # — $p \leq 0,01$ до и после лечения; ## — $p \leq 0,01$ между основными группами и группой контроля.

Leptotrichia spp., *Peptostreptococcus spp.*, *Candida spp.*, *Fusobacterium spp.*. Не изменились количественные показатели после проведенного лечения *Veilonella spp.*, *Sneathia spp.*, *Megasphaera spp.*. Количественные показатели факультативно анаэробных микроорганизмов не имели достоверных различий до и после орошения и не превышали количественных показателей нормофлоры.

Изучение микробиоты у женщин второй группы показало наличие нормоценоза в 34,4% случаев, умеренного и выраженного дисбиоза — в 44,7 и 20,9% случаев соответственно. После применения трех курсов сочетанной ректальной и аппликационной пелоидотерапии нормоценоз был диагностирован у 39,5%, умеренный и выраженный дисбиоз — в 48,1 и 12,4% случаев соответственно.

У женщин третьей группы нормоценоз был выявлен у 42,3%, умеренный дисбиоз у 41,6%, выраженный дисбиоз у 16,1%. У данной группы пациенток применение метода стандартной антибактериальной терапии не вызывало изменений в содержании лактобактерий, факультативно анаэробных микроорганизмов, урогенитальных микоплазм, грибов рода *Candida*.

Выводы

Хронический эндометрит как неизбежное следствие несостоявшегося выкидыша необходимо лечить в течение первых трех месяцев после прерывания неразвивающейся беременности. Восстановительное лечение необходимо назначать всем женщинам после вакуум-аспирации эндометрия. Комплексный подход с применением промывания полости матки кавитированным ультразвуком раствором в сочетании пелоидотерапией позволяет значительно снизить уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и нормализовать вагинально-цервикальный микробиоценоз у женщин после прерывания неразвивающейся беременности.

Список литературы

- Буданова М.В., Спиридонова Н.В., Мелкадзе Е.В. Инфекционный фактор в структуре аномального течения беременности. // Материалы XII Российского научного форума Мать и дитя. — М., 2011. — С. 27.
- Гаджиева Ф. Р. Цитокины как патогенетические маркеры воспалительного процесса при невынашивании беременности инфекционного генеза // Проблемы репродукции. — 2011. — № 1. — С. 110–113.
- Кулаков В. И., Серов В. Н. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гине-

кологии: Руководство для практикующих врачей. // М: Литтерра, 2005; 168–172.

- Мелкозерова О. А., Башмакова Н. В., Глухов Э. Ю., Погорелко Д. В. Богданова А. М., Чистякова Г. Н. Эффект ультразвуковой кавитации в восстановлении эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом после прерывания регрессирующей беременности. // Практическая медицина. — 2015. — Т. 86. — № 1. — С. 25–32.
- Подзолкова Н. М., Истратов В. Г., Золотухина Т. В. и др. Клинические и патогенетические аспекты неразвивающейся беременности. // Российский вестник акушер-гинеколога. — 2003. — Т. 2. — С. 40–44.
- Радзинский В. Е. Неразвивающаяся беременность. Методические рекомендации МАРС. М.: StatusPraesens, 2015. Доступно по: <https://praesens.ru/bitrix/templates/praesens-index/assets/files/%D0%91%D1%80%D0%BE%D1%88%D1%8E%D1%80%D1%8B/2011/ZamBer.pdf> Ссылка активна на 27.12.2017.
- Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности. — М.: Трида-Х, 2002.
- Уткин Е. В., Артымук Н. В. Реабилитация женщин с нарушениями репродуктивной функции в условиях санатория. Методические рекомендации. Кемерово, 2007, 26 с.
- Омарпашаева М. И., Абусуева З. А., Хашаева Т. Х.-М., Эседова А. Э. Нураева Т. Ш., Курбанов К. З. Возможности реабилитации после прерывания неразвивающейся беременности: комплексное воздействие низкочастотной ультразвуковой кавитации и пелоидотерапии на состояние цитокинного статуса. // Уральский медицинский журнал. — 2018. — Т. 156. — № 1. — С. 103–108.
- Serena T. Lee SK, Lam K., Attar P., Meneses P., Ennis W. The impact of noncontact, nonthermal, low-frequency ultrasound on bacterial counts in experimental and chronic wounds // *Ostomy Wound Manage.* — 2009. — 55. — P. 22–30.



«Амбулаторный прием»

Цикл образовательных сессий для врачей поликлиник

Сессия № 24 «Парадигмы амбулаторной практики» 11 марта 2019 года
ул. Новый Арбат, д. 36., г. Москва

Руководитель сессии: Вёрткин Аркадий Львович, директор терапевтической клиники и кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи МГМСУ им. А. И. Евдокимова, руководитель Региональной общественной организации «Амбулаторный врач», Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор

Подробнее смотрите на сайте <https://www.mediexpo.ru>



Лабораторные векторы изменения минеральной плотности костной ткани при заболеваниях органов пищеварения

Н. А. Дорофейчик-Дрыгина, врач-ортодонт¹

Л. Б. Дрыгина, д.б.н., проф., зав. лабораторией²

¹ГБУЗ ЛО «Всеволожская клиническая межрайонная больница», г. Всеволожск, Ленинградская область

²ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А. М. Никифорова» МЧС России, г. Санкт-Петербург

Laboratory vectors of change of bone mineral density in diseases of digestive organs

N. A. Dorofeichik-Drygina, L. B. Drygina

Vsevolozhsk Clinical Interdistrict Hospital, Vsevolozhsk, Leningrad Region; All-Russian Centre for Emergency and Radiation Medicine n.a. A. M. Nikiforov, Saint Petersburg; Russia

Резюме

На основании анализа современной литературы показана взаимосвязь снижения минеральной плотности костной ткани и заболеваний органов пищеварения. Снижение секреции лактозы, мальабсорбция и атрофический гастрит и др. болезни органов пищеварения являются теми состояниями, которые приводят к значительному уменьшению поступления кальция в организм человека, нарушению минерального гомеостаза и процессов костного ремоделирования. К вторичному остеопорозу приводят панкреатит, длительный прием ингибиторов протонной помпы. Продemonстрирована взаимосвязь изменения минеральной плотности костной ткани с функциональной активностью слизистой желудка и тонкой кишки. Рассмотрены биохимические принципы, лежащие в основе изменения минерализации костной ткани при заболеваниях органов пищеварения. Показана актуальность поиска новых возможностей прогнозирования, оценки риска, диагностики, профилактики и лечения сочетанной гастроэнтерологической патологии и изменений со стороны костной ткани с помощью широкого внедрения в практику целого ряда биохимических и иммунологических показателей.

Ключевые слова: минеральная плотность костной ткани, заболевания пищеварительной системы, остеопенический синдром, минеральный гомеостаз, витамин D.

Summary

On the basis of the analysis of modern literature the interrelation of decrease of mineral density of bone tissue and diseases of digestive organs is shown. The secretion of lactose malabsorption and atrophic gastritis and other diseases of the digestive system are the conditions, which lead to a significant reduction in the absorption of calcium by the human body, disruption of mineral homeostasis and bone remodeling processes. Secondary osteoporosis causes pancreatitis, long-term use of proton pump inhibitors. The interrelation of change of bone mineral density with functional activity of gastric mucosa and small intestine is demonstrated. Biochemical principles underlying the changes in bone mineralization in diseases of digestive organs are considered. The urgency of search of new opportunities of forecasting, risk assessment, diagnostics, prevention and treatment of the combined gastroenterological pathology and changes from bone tissue by means of wide introduction in practice of a number of biochemical and immunological indicators is shown.

Key words: bone mineral density, diseases of digestive system, osteopenic syndrome, mineral homeostasis, vitamin D.

Хронические заболевания органов пищеварения негативно отражаются на метаболизме кальция, вызывая состояние недостатка кальция и, как следствие, формируя процесс снижения минеральной плотности кости (МПК) всего скелета. Это связано с тем, что в органах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), печени и почках осуществляются основные звенья обмена кальция, а в процессах регуляции кальциевого гомеостаза участвует костная система, где депонируется кальций [17].

Одним из заболеваний, приводящих к снижению МПК является хронический панкреатит (ХП) [9, 13]. Обычно при ХП появляется выраженная стеаторея вследствие нарушения

экзокринной функции поджелудочной железы. Стеаторея приводит к мальабсорбции жирорастворимых витаминов, в том числе витамина D. Нарушение всасывания витамина D и гипокальциемия, обусловленная избыточным выделением кальция в связи с образованием мыл в толстой кишке, лежат в основе развития остеопенического синдрома (ОПС) у больных ХП. Поражение скелета при ХП подтверждается данными гистологического исследования, проведенного после резекции поджелудочной железы [18]. При обследовании пациентов с ХП авторы показали достоверное повышение концентрации кальция и понижение уровня паратгормона (ПТГ) по сравнению с контрольной

группой. Корреляционный анализ выявил сильную обратную связь между концентрациями ПТГ и кальцием в сыворотке крови, что дало авторам основание утверждать о влиянии этого процесса на нарушение процесса минерализации костной ткани. Снижение МПК наблюдается у больных ХП с длительностью заболевания более шести лет [13]. Именно за этот промежуток времени гипокальциемия из адаптационно-компенсационного процесса трансформируется в патологический, приводящий к усилению процесса резорбции.

Установлена взаимосвязь между снижением МПК и таких болезней, как целиакия, хронические воспалительные заболевания кишечника,

болезнь Крона, язвенный колит [16, 34]. При этих заболеваниях уменьшается всасывание кальция и фосфора, часто сочетающееся с нарушением обмена витамина D и дефицитом белка [18, 19]. Гипокальциемия ведет к повышению секреции ПТГ паращитовидной железой и вторичному гиперпаратиреозу. Дефицит витамина D вызывает нарушение минерализации органического матрикса. В результате этих комплексных изменений очень часто возникают остеопения и остеопороз (ОП). У 30 % пациентов с целиакией и сниженной МПК регистрируются переломы периферических костей [39].

Распространенность случаев снижения МПК у пациентов с болезнью Крона и хроническим язвенным колитом варьирует в широких пределах, но обычно поражает около 25 % таких пациентов [21, 23, 34]. Важную роль в развитии ОП у пациентов с заболеваниями кишечника играет использование глюкокортикоидов [24]. По данным [37], потеря костной массы составляет 3 % в год у пациентов с заболеваниями кишечника, не принимающих глюкокортикоиды, и 6 % в год у тех пациентов, которые принимают данные препараты. У 30–50 % постоянно принимающих препараты глюкокортикоидов имеются переломы, причем относительный риск возникновения переломов костей остается равным для мужчин и женщин. Распространенность и выраженность ОП или остеопении у пациентов с язвенным колитом меньше, чем у пациентов с болезнью Крона [23]. В отличие от пациентов с болезнью Крона, у пациентов с язвенным колитом ОП при диагностическом обследовании обычно отсутствует, но часто встречается у тех пациентов, которые принимают глюкокортикоиды.

Причины нарушения МПК у больных с билиарной патологией многофакторны. Одним из патогенетических звеньев развития ОП при билиарной патологии является нарушение окисления витамина D в печени [8]. Как известно, желчные кислоты эмульгируют жиры и облегчают всасывание жирорастворимых витаминов, к числу которых относится

витамин D. Основная часть синтеза витамина D происходит в печени. При изменении концентрации панкреатической липазы и желчных кислот, которое часто наблюдается при желчнокаменной болезни, снижается всасывание жиров и витамина D. По данным В. Н. Дроздова (2008) наиболее высокая доля гиповитаминоза D выявлена у больных с заболеваниями печени — 87,5 % [6]. В то же время сегодня нет убедительных сообщений о роли дефицита витамина D у молодых пациентов [4, 12].

При болезнях печени снижается процесс образования костной ткани и увеличивается процесс ее резорбции [31, 38]. Особенно выражены эти процессы при хронических заболеваниях печени с холестазом — первичном билиарном циррозе, первичном склерозирующем холангите. В этом случае развитие остеопороза и остеопении может составлять от 10 до 60 % [31].

Снижение МПК связывают с гемохроматозом, злоупотреблением алкоголем, аутоиммунным гепатитом [37], трансплантацией печени [5]. У 20 % пациентов возникают переломы в течение первого года после трансплантации печени [32]. При обследовании пациентов обоего пола с хроническим панкреатитом, желчнокаменной болезнью, циррозом печени, целиакией достоверной корреляции МПК с возрастом не выявлено [18, 19]. При целиакии и циррозе печени снижение МПК может происходить в молодом возрасте на этапе формирования пика костной массы [38]. По данным Ю. В. Эмбунтнекс и соавт. (2011), снижение МПК у женщин с гастроэнтерологической патологией встречалось в 66,7 % случаев, у мужчин в 58, %. Достоверно чаще выявлялось снижение МПК при продолжительности болезни более пяти лет.

Фактором риска развития ОП является гастроэктомиа, и пациенты, подвергнутые этому хирургическому вмешательству, имеют больший риск переломов костей [34]. Считается, что вследствие гипохлоргидрии при гастроэктомии возникает дефицит кальция, т. к. кислота необходима для абсорбции кальция, поступающего с пищей. С другой стороны, слизистой

оболочкой желудка (СОЖ) продуцируется пептидэргический гормон гастрокальцин, который может активировать костный метаболизм. У пациентов после гастроэктомии гастрокальцин практически не вырабатывается.

Распространенным заболеванием среди населения является хронический гастрит (ХГ), который очень часто трансформируется в атрофическую форму [10, 11]. Секреция кислоты в желудке напрямую зависит от концентрации париетальных клеток, количество которых уменьшается при атрофии СОЖ. Можно предположить, что атрофия СОЖ будет влиять на изменение минеральной плотности костной ткани. Однако имеется лишь единичное исследование [33], в котором показано, что у пожилых пациенток с ОП количество париетальных клеток было больше, чем у пациенток без ОП. Таким образом, ожидаемое понижение выработки кислоты в желудке при хроническом атрофическом гастрите не является фактором, способствующим развитию ОП у женщин в постменопаузе.

В последние годы наблюдается рост заболеваемости ХГ среди лиц молодого возраста. Его течение часто бывает без выраженной клинической картины, при этом у большинства пациентов выявляется повышение продукции пепсиногена II и антитела к *Helicobacter pylori*, подчас случайно при проведении диспансерного обследования или обследования по поводу других заболеваний.

В ряде исследований обсуждаются вопросы взаимосвязи между хеликобактерной инфекцией и остеопорозом [3, 33]. По данным одного исследования, Нр-инфекция не сопровождается значительными изменениями в уровнях маркеров костного метаболизма у детей, таких как эстрадиол, ПТГ, щелочная фосфатаза и ее костный изофермент, фрагменты коллагена I типа, остеокальцин, кальций и фосфат [36]. В другом исследовании инфекция CagA+ штаммов *Helicobacter pylori* (Нр) была более распространена среди мужчин с остеопорозом по сравнению с общим населением [26]. Поэтому Нр-инфекцию CagA+ штаммов можно считать фактором риска развития ОП у мужчин.

В.П. Мудров и соавт. (2010) при анализе биохимических параметров метаболизма костной ткани у 50 % женщин и 43 % мужчин, инфицированных *Helicobacter pylori*, показали повышение уровня ПТГ и маркера резорбции β -Cross-Laps связанное с титром антител к возбудителю [3]. Авторы установили, что у пациентов, инфицированных *Helicobacter pylori* и имеющих жалобы на функцию ЖКТ, в высоком проценте случаев обнаруживаются изменения в структуре генов, контролирующих костный обмен, повышенный генетический риск развития ОП был у 63 % женщин и 100 % мужчин.

При обследовании 100 пациентов с язвенной болезнью желудка и ХГ снижение МПК было выявлено в 58 % случаев в L2–L4 и в 65 % случаев в проксимальном отделе бедра [14]. Показано влияние уровня витамина D на изменение МПК (трабекулярная и кортикальная кость) у данных пациентов. Показана высокая распространенность ОПС при язвенной болезни и ХГ в детском возрасте [1] и у пациентов 50-летнего возраста [14, 15].

В мировой литературе активно изучается вопрос влияния ингибиторов протонной помпы (ИПП) на минеральную плотность костной ткани [25, 35, 41, 42]. ИПП широко используются в лечении кислотозависимых заболеваний желудка. Большинство побочных эффектов ИПП связывают с прямым и сильным подавлением продукции хлористоводородной кислоты париетальными клетками желудка. К числу побочных эффектов при длительном приеме ИПП относят риск мальабсорбции, ОП и переломы костей. Относительный риск переломов костей при приеме ИПП более 1 года составляет 1,44. Длительная терапия ИПП в течение четырех лет увеличивает риск до 1,59, а при приеме ИПП в высоких дозах — до 2,65 [27, 42]. Хлористоводородная кислота способствует растворению кальция в желудке в виде ионов кальция. Если кислота в желудке не вырабатывается, соли кальция не могут быть эффективно растворены и ионизированы и, следовательно, будут плохо всасываться в проксимальном отделе тонкого

кишечника. В норме в желудке функционирует так называемый кислотный механизм, превращающий плохо растворимые соли кальция (включая карбонат кальция) в хлорид кальция. Последний диссоциирует на ионы кальция, растворяется в воде даже в рН-нейтральной среде кишечника. Биодоступность пищевого кальция зависит не только от уровня соляной кислоты, но и других факторов, включая физиологическую функцию желудка и кишечника, уровень витамина D в тканях и крови, питание, химическую структуру и количество потребленных соединений кальция [30, 40].

Очень часто гастроэнтерологическая патология связана со стрессом. Стрессиндуцированные изменения оказывают влияние на функционирование сигнальной системы рецептора и активатора ядерного фактора каппа-B (RANK) и его лиганда (RANKL), выполняющую ключевую роль в процессах функционирования и апоптоза остеокластов. Как известно, остеокласты участвуют в резорбции костной ткани и в процессах высвобождений кальция из кости. RANKL относится к суперсемейству лигандов фактора некроза опухоли и продуцируется остеобластами и активированными Т-лимфоцитами. Его специфический рецептор RANK расположен на остеокластах. Лиганд-рецепторное взаимодействие запускает процесс дифференциации предшественников в зрелые многоядерные остеокласты, осуществляющие резорбцию костной ткани. Параллельно этому тормозится апоптоз зрелых остеокластов. Остеопротегерин, синтезируемый остеобластами и В-лимфоцитами, действует как эндогенная ловушка для RANKL и снижает активность костной резорбции. При стрессе продукция остеопротегерина понижается [20]. Таким образом, все эффекты на состояние метаболизма костной ткани реализуются через основные регуляторные системы остеобласто- и остеокластогенеза.

Как известно, при стрессе повышается артериальное давление. В условиях психоэмоционального стресса и интенсивных физических

нагрузок выделение клубочковой зоной коры надпочечников альдостерона способствует задержке натрия и воды. Потеря калия и задержка натрия приводят к нарушению оптимального соотношения содержания этих ионов в организме и их внутри- и внеклеточному перераспределению. Почки активируют свои механизмы стабилизации артериального давления через активацию ренин-ангиотензин и выводят избыток H^+ с мочой. Нейтрализация избытка H^+ осуществляется карбонатом костной ткани, что сопровождается выходом кальция из кости во внеклеточную жидкость [7]. Потеря кальция костной тканью способствует развитию ОП, а его диффузия во внеклеточное пространство — образованию кальциатов. Таким образом, ОП, особенно у молодых лиц, подверженных высокому психоэмоциональному воздействию, можно рассматривать как стресс-индуцированную патологию. Вероятно, аналогичные изменения декальцификации могут развиваться и в тканях зубов [2].

Анализ литературы показал безусловную взаимосвязь патологии органов пищеварительной системы и состояния костного минерала. При ХП гипокальциемия, обусловленная избыточным выделением кальция в связи с образованием мыл в толстой кишке и синдромом мальабсорбции, считается основным патогенетическим фактором развития ОП. При желчнокаменной болезни изменяется всасывание жиров и жирорастворимых витаминов, в том числе витамина D. Уровень активных метаболитов витамина D снижен при хронических заболеваниях печени. При ряде заболеваний печени развивается гипокальциемия, нарушается клиренс цитокинов печенью, что оказывает существенное влияние на костную ткань. Основные патогенетические факторы снижения МПК при целиакии — вторичный гиперпаратиреоз на фоне снижения всасывания кальция, витамина D и высокая иммунологическая активность заболевания. При воспалительных заболеваниях кишечника основная негативная роль при изменении МПК обусловлена приемом глюкокортикоидов. Таким

образом, убедительно доказано, что костная ткань выступает органом-мишенью при патологии желудочно-кишечного тракта, а лабораторные биохимические и иммунологические показатели выполняют маркерную роль направленности изменений в ней. Общие и более специфичные лабораторные методы для дифференциальной диагностики причин снижения МПК и метаболических изменений не могут иметь строгой констатации, их набор определяется клинической картиной.

Список литературы

- Богданова А. В. Оценка факторов риска снижения минеральной плотности кости у школьников г. Казани / А. В. Богданова, Н. Н. Архипова, С. В. Мальцев
- Бузунов А. Ф. Формирование соматических последствий адаптационного синдрома. Цена цивилизации. — М.: практическая медицина, 2010. — 352 с.
- Генетическая и биохимическая диагностика остеопороза / В. П. Мудров [и др.] // Лаборатория. — 2010. — № 2. — С. 12.
- Головач И. Ю. Нарушение минеральной плотности костной ткани и вторичный остеопороз при патологии гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта: на перекрестке проблем / И. Ю. Головач // Боль. Суставы. Позвоночник. — 2012. — № 3 (7). — С. 49–60.
- Динамика минеральной плотности кости у реципиентов после пересадки печени / И. П. Ермакова [и др.] // Остеопороз и остеопатии. — 2009. — № 2. — С. 2–4.
- Дроздов В. Н. Дефицит витамина D в гастроэнтерологии // Фарматека. — 2008. — № 12. — С. 53–57.
- Карпищенко А. И. Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы). — СПб.: Интермедика, 2001. — с. 257.
- Коричева Е. С. Нарушение минеральной плотности костной ткани у больных желчнокаменной болезнью и постхолецистическим синдромом / Е. С. Коричева, А. А. Ильченко [и др.] // Экспер. и клин. Гастроэнтерол. — 2010. — № 4. — С. 14–20.
- Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу / под ред. О. М. Лесняк, Л. И. Беневоленской — М: ГОЭТАР-Медиа, 2010. — 171 с.
- Пасечников В. Д. Морфофункциональные проявления атрофии слизистой оболочки желудка при *Helicobacter pylori* — ассоциированном гастрите / В. Д. Пасечников, С. М. Котелевещ, С. З. Чуков, А. Н. Мостовов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2004. — № 1. — С. 26–32.
- Пиманов С. И. Возможности диагностики атрофического гастрита серологическим методом / С. И. Пиманов, Е. В. Макаренко // Тер. архив. — 2008. — № 2. — С. 15–21.
- Применение кальция и витамина D3 для профилактики остеопороза у женщин в постменопаузе / Л. Я. Рожинская, А. К. Дзеранова, Е. И. Марова [и др.] // Остеопороз и остеопатии. — 2001. — № 1. — С. 29–33.
- Роль экзокринной недостаточности поджелудочной железы в снижении минеральной плотности костной ткани у больных хроническим панкреатитом / В. Н. Дроздов и др. // Эксп. и клин. Гастроэнтерология. — 2010. — № 8. — С. 17–22.
- Слохова Н. К. Изменения костной ткани при хронических заболеваниях желудка и тонкой кишки / Н. К. Слохова, И. Н. Токров // Вестник молодого ученого. — 2014. — № 3–4. — С. 13–15.
- Слохова Н. К. Коррекция минеральной плотности костной ткани у больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта / Н. К. Слохова // Кубанский науч.-мед. вестник. — 2014. — № 4, (146). — С. 106–109.
- Факторы риска остеопороза и переломов / О. Б. Ершова [и др.] // Остеопороз и остеопатии. — 2009. — № 1. — С. 33–38.
- Щеплягина А. А. Кальций и кость: профилактика и коррекция нарушений минерализации костной ткани / А. А. Щеплягина, Т. Ю. Моисеева // Consilium medicum (педиатрия). — 2003. — № 1. — С. 29–32.
- Эмбунтиекс Ю. В. Нарушение минеральной плотности костной ткани у больных с заболеваниями органов пищеварения / Ю. В. Эмбунтиекс, В. Н. Дроздов // Экспер. и клин. гастроэнтерология. — 2011. — № 10. — С. 41–47.
- Эмбунтиекс Ю. В. Роль популяционных факторов риска в генезе нарушений костного метаболизма у больных с хроническими заболеваниями органов пищеварения / Ю. В. Эмбунтиекс, В. Н. Дроздов // Экспер. и клин. гастроэнтерология. — 2011. — № 11. — С. 59–63.
- ASBMR. Proposed standard nomenclature for new tumor necrosis factor family members involved in the regulation of bone resorption. American Society for Bone and Mineral Research Presidents Committee on Nomenclature / J. Bone Miner. Res. — 2000. — Vol. 15. — P. 2293–2296.
- American Gastrointestinal Association Medical Position Statement: Guidelines on Osteoporosis in Gastrointestinal Diseases // Gastroenterology. — 2003. — Vol. 124. — P. 791–794.
- Andersen B. N. Proton pump inhibitors and osteoporosis / B. N. Andersen [et al.] // Curr. Opin. Rheumatol. — 2016. — № 28 (4). — P. 420–425.
- Bernstein C. N. AGA Technical Review on Osteoporosis in Gastrointestinal Diseases / C. N. Bernstein, W. D. Leslie, M. S. Leboff // Gastroenterology. — 2003. — Vol. 124. — P. 795–841.
- De Nijs R. N. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D3 analogues: a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies / R. N. De Nijs [et al.] // Osteoporos Int. — 2004. — Vol. 15, № 8. — P. 589–602.
- Fatuzzo P. Proton pump inhibitors and symptomatic hypomagnesemic hypoparathyroidism // J. Fatuzzo // J. Nephrol. — 2016.
- Figura N. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in male patients with osteoporosis and controls / N. Figura [et al.] // Dig. Dis. Occup. Sci. — 2005. — Vol. 50, № 5. — P. 847–852.
- Fournier M. R. Proton pump inhibitors, osteoporosis and osteoporosis-related fractures / M. R. Fournier [et al.] // Maturitas. — 2009. — Vol. 64 (1). — P. 9–13.
- Garnero P. Biochemical markers of bone turnover / P. Garnero, P. D. Delmas // Ann. Biol. Clin. — 1999. — Vol. 57, № 2. — P. 137–148.
- Garnero P. Biomarkers for osteoporosis management: utility in diagnosis, fracture risk prediction and therapy monitoring / P. Garnero // Mol. Diagn. Ther. — 2008. — Vol. 12, № 3. — P. 157–170.
- Gloss S., Rafferty P., Prushko J., Gorman E., Taub M., Bogner R. Exploration of intestinal calcium precipitation as a barrier to absorption at high calcium doses // Pharmacol Res 2008; 25: 2760–8.
- Hay J. E. Bone disease in cholestatic liver disease / J. E. Hay // Gastroenterology. — 1995. — Vol. 108. — P. 276–283.
- Eastell R. Rates of vertebral bone loss before and after liver transplantation in women with primary biliary cirrhosis / R. Eastell [et al.] // Hepatology. — 1991. — Vol. 14. — P. 296–300.
- Kakehasi A. M. The presence of *Helicobacter pylori* in postmenopausal women is not a factor to the decrease of bone mineral density / A. M. Kakehasi [et al.] // Arg. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 44, № 3. — P. 266–270.
- Katz S. Osteoporosis and gastrointestinal disease / S. Katz, S. Weinman // Gastroenterol. Hepatol. (NY) — 2010. — Vol. 6, № 8. — P. 506–517.
- Maleth J. Chronic use of proton pump inhibitors is the risk osteoporosis an fractures real? / J. Maleth // Gastroenterol. hepatol. — 2011. — № 34 (4). — P. 271–277.
- Nielsen H. *Helicobacter pylori* seropositivity is increased in osteoporosis / H. Nielsen [et al.] // Gut. — 2001. — Vol. 47, Suppl 1. — P. 89–90.
- OMGE Практическое руководство Всемирной организации гастроэнтерологов. Остеопороз и гастроэнтерологические заболевания от 7 октября 2003, пересмотр июнь 2004. / A. Tomson [et al.].
- Rouillard S. Hepatic osteodystrophy / S. Rouillard, N. E. Lane // Hepatology. — 2001. — Vol. 33, № 1 — P. 301–307.
- Scott E. M. Guidelines for osteoporosis in celiac disease and inflammatory bowel disease / E. M. Scott, B. B. Gaywood, B. B. Scott // British Society of Gastroenterology. Gut. — 2000. — Vol. 46. — Suppl. 1: 1. — P. 1–8.
- Straub D. A. Calcium supplementation in clinical practice: a review of forms, doses, and indications / D. A. Straub // Nutr. Clin. Pract. — 2007. — Vol. 22. — P. 286–96.
- Targownik L. E. The relationship between proton pump inhibitor use and longitudinal change in bone mineral density: a population-based from the Canadian multicentre osteoporosis study // Am. J. Gastroenterol. — 2012. — Vol. 107 (9). — P. 1361–1369.
- Wright M. J. The effect of proton pump-inhibiting drugs on mineral metabolism / M. J. Wright // Nutr. Rev. — 2008. — № 66 (2). — P. 103–108.



Генетические вариации митохондриальной ДНК при отсутствии признаков гипоксической недостаточности

Н. А. Литвинова, научный сотрудник¹

В. С. Сухоруков, д.м.н., проф.²

Е. А. Николаева, д.м.н.¹

С. Б. Артемьева, к.м.н.¹

А. С. Воронкова, к.б.н.¹

С. Н. Щербо, д.б.н., проф.²

¹ОСП — научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Genetic variations of mitochondrial DNA in absence of hypoxic deficiency signs

V. S. Sukhorukov, N. A. Litvinova, E. A. Nikolaeva, S. B. Artemyeva, A. S. Voronkova, S. N. Scherbo

Scientific Research Institute of Pediatrics of Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov; Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov; Moscow, Russia

Резюме

Митохондриальный геном крайне вариабелен, даже при отсутствии патологических мутаций он несет в себе важные индивидуальные черты. Некоторые полиморфизмы митохондриальной ДНК закреплены наследованием на протяжении тысяч лет, они филогенетически развивались по мере расселения человечества. Несмотря на сообщения о широком распространении гетероплазмы мтДНК в здоровой популяции, до сих пор остаются вопросы: какие варианты мтДНК болезнетворные, а какие просто популяционные вариации. Распространенность патогенных вариаций мтДНК, гетероплазмы и их патогенный потенциал у здорового населения не были хорошо охарактеризованы и могут быть недооценены, особенно в современном ожидании восстановления нормальной клеточной функции за счет трансплантации функционально жизнеспособных митохондрий.

Ключевые слова: мтДНК, мутации, митохондрии, митохондриальные заболевания.

Summary

The mitochondrial genome is extremely variable, even in the absence of pathological mutations, it carries important individual traits. Some mitochondrial DNA polymorphisms have been fixed by inheritance for thousands of years; they developed phylogenetically as humanity moved. Despite reports of widespread mtDNA heteroplasmy in a healthy population, there are still questions on which variants of mtDNA are pathogenic and which are just population variations. The prevalence of pathogenic variations of mtDNA, heteroplasmy and their pathogenic potential in a healthy population have not been well characterized and may be underestimated, especially in the modern expectation of the restoration of normal cellular function due to transplantation of functionally viable mitochondria.

Key words: mtDNA, mutations, mitochondria, mitochondrial diseases.

Внутриклеточные органеллы митохондрии занимают около четверти объема клетки и присутствуют практически во всех эукариотических клетках, продуцируя клеточную энергию путем окислительного фосфорилирования. Кроме того, митохондрия является ключевым компонентом кальциевой сигнализации, регуляции клеточного метаболизма, синтеза гема и стероидов, апоптоза [1]. Они играют ключевую роль в распространенных нейродегенеративных заболеваниях и гипоксических процессах и содержат свой собственный геном: митохондриальную ДНК (мтДНК). По данным литературы, при полисистемной митохондриальной недостаточности разного генеза одной

из причин могут быть вариации генов мтДНК в различном тканевом материале [2]. Также хорошо известно, что митохондриальный геном крайне вариабелен, даже при отсутствии патологических мутаций он несет в себе важные индивидуальные черты. Некоторые полиморфизмы митохондриальной ДНК закреплены наследованием на протяжении тысяч лет, они филогенетически развивались по мере расселения человечества. В настоящее время эти полиморфизмы систематизированы в так называемые гаплогруппы [3].

Митохондриальная генетика отличается от менделевской почти во всех аспектах. Так, кодон АУА кодирует метионин вместо изолейцина. Кодоны

АГА и АГГ, обычно кодирующие аргинин, в митохондриях являются стоп-кодонами. Кодон УГА, стандартно являющийся стоп-кодоном, кодирует триптофан [4, 5]. По сравнению с ядерным митохондриальный геном высокоэффективен — около 93 % его являются кодирующими генами. В мтДНК отсутствуют интроны, а некоторые гены, к примеру, МТАТР6 и МТАТР8, перекрываются. Большинство генов являются смежными и разделены одной-двумя некодирующими парами нуклеотидов. В мтДНК петля смещения или D-петля — это единственный некодирующий регион. Согласно последним данным, митохондриальный протеом состоит из приблизительно 15 тысяч

белков [6]. Очевидно, что значительная часть митохондриальных белков кодируется в ядре: большая часть белков системы окислительного фосфорилирования, компоненты транспорта белков в митохондрии, митохондриальные транслоказы, а также факторы, необходимые для транскрипции, трансляции и репликации мтДНК. Кроме того, существует нуклеарное влияние на динамику митохондриальных сетей [7]. мтДНК имеет материнское наследование и полиплоидную природу, то есть содержится в тысячах копий внутри каждой клетки, однако копии мтДНК могут различаться между собой (гетероплазмия) в силу наследственности или по причине соматических мутаций. При этом гетероплазмия может наблюдаться как на внутриклеточном, так и на межклеточном или межтканевом уровне. Распределение вариантов мтДНК в тканях неоднородно [8, 36]. Известно, что в митохондриальной репликации используется только полимераза γ , все гены транскрибируются как большие полицистроны, при этом имеются данные о том, что рекомбинация происходит на клеточном уровне, но мало доказательств того, что она происходит на уровне популяции [9]. Различия между двумя генетическими системами, которые находятся в клетках человека, вероятно, являются реликтом эволюции и влекут функциональные последствия в виде вариаций мтДНК. Так например, митохондриальная теория старения предполагает, что прогрессирующее накопление соматических мутаций в мтДНК в течение жизни приводит к неизбежному снижению митохондриальной функции, но не понятно, когда они начинают накапливаться. Известно, что соматические мутации мтДНК способствуют старению, но не подтверждено, что соматические мутации мтДНК являются причинами в процессе старения [8].

Ученые все чаще сообщают, что митохондриальная гетероплазмия встречается и у здорового населения. В большинстве исследований основное внимание уделялось контрольной области мтДНК и было показано, что у 6,0–11,6% населения выявлена гетероплазмия [10–12]. Еще несколько исследований показали, что 25–65% общей популяции имеют по крайней

мере одну гетероплазмия по всему митохондриальному геному [13–15]. Более того, исследование с ультра-глубоким секвенированием двух зон мтДНК ~ 300 п. о. позволило найти гетероплазмия с очень низкой частотой (выше 0,2%) во всех тестируемых здоровых образцах [16]. Опубликованы данные, что митохондриальная гетероплазмия по геному увеличивается с возрастом [17, 18–20] и приобретает уникальные закономерности в опухолях [21, 22]. При анализе данных из проекта «1000 геномов» было исследовано 10 распространенных патогенных мутаций мтДНК у более чем 3 тысяч здоровых людей и показано, что минимум у одного из 200 человек имеется гетероплазматическая мутация высокой патогенности и в большинстве случаев с низкой частотой, ассоциированы данные варианты с возможным развитием заболевания и могут приводить к митохондриальной дисфункции [23]. Известно, что гетероплазматические мутации мтДНК могут быть матерински унаследованы, но было показано, что доля мутированных аллелей значительно отличается между потомством в течение одного поколения. Это привело к гипотезе генетического узкого места для объяснения быстрых изменений частоты аллелей, наблюдаемых во время передачи от одного поколения к другому. Физическое уменьшение уровня мтДНК было продемонстрировано у нескольких видов, но до сих пор нет полного понимания молекулярных механизмов данного явления, что, возможно, объяснит, почему разные ткани в одном организме содержат разные уровни мутантной мтДНК (24). Stephen P. Butt (2018) с соавт. предполагают, что существует баланс между появлением новых гетероплазматических мутаций мтДНК и последующим отбором против наиболее патогенных вариантов [25]. В работе 2018 года Floros V. и соавт. показывают, что мутации мтДНК присутствуют в первичных зародышевых клетках у здоровых эмбрионов женщины [26]. Также описаны данные, что у здорового человека в различных органах и тканях уровень митохондриальной гетероплазмии может быть разным [27]. Stefano и соавт. (2016) сформулировали гипотезу о том, что биологическое значение гетероплазмии мтДНК отражается на способности

клетки эффективно регулировать зависящие от митохондрий состояния изменения энергетических потребностей посредством согласованных транскрипционных и трансляционных механизмов [28]. Необходимо также отметить, что большинство генетических вариантов, обнаруженных в мтДНК, были связаны с одинарными нуклеотидными полиморфизмами ~ 79% (SNP), ~ 15% — с соответствующими делециями, ~ 3% — с копированиями числовых вариаций (CNV), ~ 2% — с инсерциями и еще ~ 1% — с проблемами репликации мтДНК и генетическими перестройками [31].

Несмотря на сообщения о широком распространении гетероплазмии мтДНК в здоровой популяции, до сих пор остаются вопросы: какие варианты мтДНК безвредны, а какие просто популяционные вариации. Понимание того, что эталонная митохондриальная ДНК от человека европейского происхождения также может внести дополнительный вклад в назначение вариаций мтДНК [29]. Распространенность патогенных вариаций мтДНК, гетероплазмии и их патогенный потенциал у здорового населения не были хорошо охарактеризованы и могут быть недооценены, особенно в современном ожидании восстановления нормальной клеточной функции за счет трансплантации функционально жизнеспособных митохондрий.

Надо отметить, что данные по обследованию мтДНК здорового населения России с целью выявить патогенные варианты гетероплазмии не найдены. Все опубликованные данные сосредоточены в области популяционных исследований генетических маркеров мтДНК или судебных экспертиз, что не позволяет объективно говорить о здоровье исследуемого населения. Поэтому перед исследованием мтДНК пациентов с полисистемной митохондриальной недостаточностью разного генеза, одной из причин которой могут быть вариации генов митохондриальной ДНК (мтДНК) в различном тканевом материале, мы исследовали людей без признаков гипоксической недостаточности с первой группой здоровья разного возраста и пола, чтобы понять, насколько гетероплазмия и какие-либо

варианты, кроме популяционных, могут еще быть вариантами нормы или вариантами без каких-либо фенотипических проявлений, широко распространенные и характерные для здоровых людей без учета гаплогрупповых особенностей, и есть ли накопление возрастных изменений мтДНК.

Материалом для исследования выбрана цельная кровь, из которой получали методом капиллярного электрофореза по Сэнгеру первичную последовательность мтДНК. Полученные данные были проанализированы с индексом качества Q20 (по ABI, Applied Biosystems, США) и выровнены по отношению к пересмотренной Кембриджской эталонной последовательности (rCRS) (номер в GenBank NC_012920.1) [29] с помощью программного обеспечения SeqScape (Applied Biosystems, США). Значения 5, 10 и 20% в опции смешанной базовой идентификации были рассмотрены в анализе последовательности. Этот порог использовался как параметр в детектировании программного обеспечения для скрининга прежде всего для отбрасывания последовательностей с фоном и, во-вторых, для автоматического определения предполагаемых гетероплазматических положений, присутствующих на низких частотах. Были рассмотрены только последовательности с удовлетворительной пиковой интенсивностью и без фона. Все последовательности были дополнительно визуально проверены и сравнивались с другими из того же прогона, чтобы установить присутствие и уровень гетероплазмии.

Мы обследовали 13 человек без проявления каких-либо гипоксической недостаточности в возрасте от 2 до 58 лет (среднее 35,9 года, s 16,8), ежегодно проходящих диспансеризацию. При сравнении с контрольной последовательностью мтДНК среднее отличие вариантов составило 25 вариантов ($\pm 8,13$), в данном случае большой разброс объясняется гаплогрупповыми особенностями. Так, встречаемость гаплогрупп (ГГ) составила U (38%), K (15%), H (31%), W (8%), T (8%), что соответствует среднеевропейской распространенности [30]. Часто встречающиеся варианты мтДНК в нашем исследовании были выявлены в процентном соответствии с вариантами частоты

в гаплогрупповой линии N: A73G (62,00 и 66,68%), A263G (77,00 и 96,20%), A750G (100 и 98,27%), A1438G (77,00 и 96,78%), A2706G (67,00 и 70,65%), A4769G (91,00 и 96,85%), C 7028T (69,00% и 70,93%), A8860G (100 и 98,46%), A10398G (11,00 и 17,09%), G11719A (50,00 и 65,90%), C 12705T (8,00 и 12,72%), C 14766T (54,00 и 66,25%), A15326G (100 и 98,34%) и в процентном соответствии с вариантами частоты, как и дополнительные варианты, представленные в более 50% случаев в гаплогрупповых линиях L, M или N: T16189C (46,00 и 23,69%), T16311C (15,00 и 14,66%), T16519C (31,00 и 64,78%) [30].

Варианты, значение которых мы не смогли отнести к гаплогрупповым особенностям транскрипции:

- G7697A (ГГ H5a1a) приводит к несинонимичной замене в гене *MT-CO2* и к аминокислотной замене в белке в позиции 38 (Val → Ile) и, вероятно, является полиморфизмом, частота распространенности которого менее 0,003264, ген кодирует цитохромоксид-оксидазу 2, которая является компонентом дыхательной цепи и катализирует восстановление кислорода в воде. Субъединица 2 переносит электроны из цитохрома-с через его бинарный комплекс меди А в биметаллический центр каталитической субъединицы 1 [32];
- A8767T (ГГ H6a1a4) приводит к несинонимичной замене в гене *MT-ATP6* и к аминокислотной замене в белке в позиции 81 (Thr → Ser) и, вероятно, является полиморфизмом, частота распространенности которого менее 0,003264. Белок *MT-ATP6* образует одну часть (субъединицу) большого фермента, называемого АТФ-синтазой. Этот фермент, который также известен как комплекс V, ответственен за конечную стадию окислительного фосфорилирования. В частности, один сегмент АТФ-синтазы позволяет положительно заряженным частицам, называемым протонами, проходить через специализированную мембрану внутри митохондрий. Другой сегмент фермента использует энергию, создаваемую этим

потоком протонов, для превращения молекулы аденозиндифосфата (ADP) в АТФ [32];

- T10992C (ГГ H6a1a4). Данный вариант находится в гене *MT-ND 4* и приводит к аминокислотной замене в белке в позиции 78 (Met → Thr) и, вероятно, является полиморфизмом, частота распространенности которого менее 0,003264, но необходимо отметить, что белок этого гена — основная субъединица митохондриальной мембраны дыхательной цепи NADH-дегидрогеназы (комплекс I), которая, как полагают, принадлежит к минимальной сборке, необходимой для катализа. Комплекс I функционирует при переносе электронов из NADH в дыхательную цепь. Считается, что немедленным акцептором электронов для фермента является убихинон [32];
- T11547C (ГГ T1a). Данный вариант находится в гене *MT-ND 4* и приводит к аминокислотной замене в белке в позиции 263 (Val → Ala) и, вероятно, является полиморфизмом, частота распространенности которого менее 0,003264 (32);
- T14180C (ГГ U 5a1) приводит к несинонимичной замене в гене *MT-ND 6* и к аминокислотной замене в белке в позиции 165 (Tyr → Cys) и, вероятно, может быть патогенным вариантом по HmtDB (34), частота распространенности которого менее 0,003264. Ген кодирует белок NADH дегидрогеназу 6. Этот белок является частью большого ферментного комплекса, известного как комплекс I, который активен в митохондриях. Комплекс I является одним из нескольких ферментных комплексов, необходимых для окислительного фосфорилирования. Внутри митохондрий эти комплексы внедряются в плотно сложенную специализированную мембрану, называемую внутренней мембраной митохондрий. Во время окислительного фосфорилирования митохондриальные ферментные комплексы осуществляют химические реакции, приводящие к производству АТФ. В частности, они

создают неравный электрический заряд по обе стороны внутренней мембраны митохондрий через поэтапную передачу отрицательно заряженных частиц, называемых электронами. Эта разница в электрическом заряде обеспечивает энергию для производства АТФ. Комплекс I отвечает за первый шаг в процессе переноса электронов, перенос электронов из молекулы, называемой НАДГ, в другую молекулу, называемую убихиноном. Затем электроны пропускают из убихинона через несколько других ферментных комплексов, чтобы обеспечить энергию для образования АТФ [32];

- *T15456G* (ГГ W6a). Данный вариант находится в гене *MT-CYB* и приводит к аминокислотной замене в белке в позиции 237 (Leu → Arg) и, вероятно, патогенный по HmtDB [34], частота распространённости менее 0,003264, ген кодирует цитохром b. Этот белок играет ключевую роль в митохондриях, так как он является одним из 11 компонентов группы белков, называемых комплексом III. В митохондриях комплекс III выполняет одну из стадий окислительного фосфорилирования. Во время окислительного фосфорилирования белковые комплексы, включая комплекс III, приводят к образованию АТФ через поэтапный перенос отрицательно заряженных частиц. Цитохром b участвует в переносе этих частиц через комплекс III. Цитохром b является единственным компонентом комплекса III, который кодируется только геном митохондриальной ДНК;
- *C16076T* (ГГ U 5a1). Данный вариант находится в некодируемой зоне генов *MT-ATT* — место крепления мембраны, *MT-HVI* — гипервариабельный сегмент 1, *MT-CR* — весь регион управления, включая цикл смещения;
- *C16261T* (ГГ H6a1a4). Ранний вариант находится в некодируемой зоне генов *MT-HVI* — сайты инициации для репликации и транскрипции, *MT-ATT* — место крепления мембраны, *MT-CR* —

весь регион управления, включая цикл смещения, *MT-7SDNA*;

- *C16488T* (ГГ U 5b1e1). Распространённость в группе 0,12%. Данный вариант находится в некодируемой зоне *MT-ATT* — место крепления мембраны, *MT-CR* — весь регион управления, включая цикл смещения, *MT-7SDNA*, встречается в Азии и Европе у здоровых людей.

В нашем исследовании из 327 выявленных вариантов в 13 полных первичных последовательностях ДНК однонуклеотидные замены составили 308 (94,2%), из них 8 (2,5%) не соотносятся с гаплогрупповыми, остальные варианты — это инсерции 4 (1,2%) и делеции 15 (4,6%). Гаплогруппы определены полностью от 4-го до 6-го знаков, что демонстрирует хорошее разрешение при секвенировании, то есть оптимально подобранные условия реакции на всех стадиях исследования. Гетероплазмия не выявлена, как показывают исследования последних лет, ее либо не было у группы сравнения, либо она в таком мизерном количестве, что не произошло накопления за несколько десятков лет до индекса качества Q20, что соответствует отсутствию гипоксической недостаточности у исследуемых и данным, полученным в проекте «1000 геномов» [14]. Несмотря на гаплогрупповую принадлежность варианта *523insCA AA Wani* и соавт. (2006) сообщали, что он может быть маркером рака яичников, но в нашем случае вариант определен у мужчины и нет возможности выяснить подробности о здоровье родственников по материнской линии. Вариант *G7697A* может быть ассоциирован с гипертрофической кардиомиопатией [35], а вариант *T10992C* (ГГ H6a1a4) не описан, включая mitomap.org.

В заключение нужно отметить, что набор реагентов для определения первичной последовательности мтДНК с применением метода Сэнгера и детекцией капиллярным электрофорезом был оптимизирован в лаборатории общей патологии с высоким разрешением и далее успешно применен при исследовании мтДНК у пациентов детского возраста при обычном клеточном

цикле. На данном этапе исследования затруднительно было оценить вклад вышеуказанных митохондриальных вариаций, так как до сих пор неизвестны все биохимические пути от гена до белкового обмена мтДНК. Все собранные в мире данные базируются на статистическом расчете описанных случаев, и не могут достаточно точно описать реальные биохимические изменения и вклад в них митохондриальных вариаций, хотя, несомненно, эти данные очень важны.

Список литературы

1. Van der Giezen M., Tovar J. Degenerate mitochondria. *EMBO Rep* 2005; 6: 525–530.
2. Литвинова Н. А., Воронкова А. С., Сухоруков В. С. Патогенные точечные мутации митохондриальной ДНК. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2014. — Т. 59 (2). — С. 88–93. <https://elibrary.ru/item.asp?id=21672887>.
3. Сухоруков В. С., Воронкова А. С., Литвинова Н. А. Клиническое значение индивидуальных особенностей митохондриальной ДНК. // Российский вестник перинатологии и педиатрии — 2015 — Т. 60 (2). — С. 10–20. <https://elibrary.ru/item.asp?id=23650756>.
4. Hungry codons promote frameshifting in human mitochondrial ribosomes. Temperley R, Richter R, Dennerlein S, Lightowlers RN, Chrzanoska-Lightowlers ZM *Science*. 2010 Jan 15; 327 (5963): 301.
5. Barrell, B.G., Bankier, A.T., and Drouin, J. 1979. A different genetic code in human mitochondria. *Nature* 282 (5735): 189–194.
6. Calvo S, Jain M, Xie X, et al. Systematic identification of human mitochondrial disease genes through integrative genomics. *Nat Genet*. 2006; 38: 576–82.
7. Patrick Francis Chinnery and Gavin Hudson Mitochondrial genetics *Br Med Bull*. 2013 June; 106 (1): 135–159.
8. Литвинова Н. А., Воронкова А. С., Сухоруков В. С., Николаева Е. А. Тканевые особенности полиморфизмов митохондриальной ДНК. // Российский вестник перинатологии и педиатрии — 2015 — Т. 60 (5). — С. 76–79.
9. Robert W. Taylor and Doug M. Turnbull Mitochondrial Dna Mutations In Human Disease. *Nat Rev Genet*. 2005 May; 6 (5): 389–402.
10. Calloway CD, Reynolds RL, Herrin GL, Jr, Anderson WW. The frequency of heteroplasmy in the HVII region of mtDNA differs across tissue types and increases with age. *Am J Hum Genet*. 2000; 66 (4): 1384–1397. [PMC free article] [PubMed].
11. de Camargo MA, et al. No relationship found between point heteroplasmy in mitochondrial DNA control region and age range, sex and haplogroup in human hairs. *Mol Biol Rep*. 2011; 38 (2): 1219–1223. [PubMed]
12. Irwin JA, et al. Investigation of heteroplasmy in the human mitochondrial DNA control region: A synthesis of observations from more than 5000 global population samples. *J Mol Evol*. 2009; 68 (5): 516–527. [PubMed]
13. Abecasis GR, et al. 1000 Genomes Project Consortium A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature*. 2010; 467 (7319): 1061–1073. [PMC free article] [PubMed]

14. Li M, et al. Detecting heteroplasmy from high-throughput sequencing of complete human mitochondrial DNA genomes. *Am J Hum Genet.* 2010; 87 (2): 237–249. [PMC free article] [PubMed]
15. Sosa MX, et al. Next-generation sequencing of human mitochondrial reference genomes uncovers high heteroplasmy frequency. *PLOS Comput Biol.* 2012; 8 (10): e1002737. [PMC free article] [PubMed]
16. Goto H, et al. Dynamics of mitochondrial heteroplasmy in three families investigated via a repeatable re-sequencing study. *Genome Biol.* 2011; 12 (6): R 59. [PMC free article] [PubMed]
17. Calloway CD, Reynolds RL, Herrin GL, Jr, Anderson WW. The frequency of heteroplasmy in the HVII region of mtDNA differs across tissue types and increases with age. *Am J Hum Genet.* 2000; 66 (4): 1384–1397. [PMC free article] [PubMed]
18. Sondheim N, et al. Neutral mitochondrial heteroplasmy and the influence of aging. *Hum Mol Genet.* 2011; 20 (8): 1653–1659. [PMC free article] [PubMed]
19. Ross JM, et al. Germline mitochondrial DNA mutations aggravate ageing and can impair brain development. *Nature.* 2013; 501 (7467): 412–415. [PMC free article] [PubMed]
20. Kennedy SR, Salk JJ, Schmitt MW, Loeb LA. Ultra-sensitive sequencing reveals an age-related increase in somatic mitochondrial mutations that are inconsistent with oxidative damage. *PLoS Genet.* 2013; 9 (9): e1003794. [PMC free article] [PubMed]
21. He Y, et al. Heteroplasmic mitochondrial DNA mutations in normal and tumour cells. *Nature.* 2010; 464 (7288): 610–614. [PMC free article] [PubMed]
22. Larman TC, et al. Cancer Genome Atlas Research Network Spectrum of somatic mitochondrial mutations in five cancers. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012; 109 (35): 14087–14091. [PMC free article] [PubMed]
23. Kaixiong Ye, a,1 Jian Lu, a, b Fei Ma, c Alon Keinan, d and Zhenglong Gao. Extensive pathogenicity of mitochondrial heteroplasmy in healthy human individuals. *Genetics Proc Natl Acad Sci USA.* 2014 Jul 22; 111 (29): 10654–10659. Published online 2014 Jul 7. doi: 10.1073/pnas.1403521111
24. Zhang H, Burr S, Chinnery P. The mitochondrial DNA genetic bottleneck: inheritance and beyond. *Essays Biochem.* 2018 Jul 20; 62 (3): 225–234. doi: 10.1042/EBC 20170096. Print 2018 Jul 20.
25. Stephen P. Burr, Mikael Pezet and Patrick F. Chinnery. Mitochondrial DNA Heteroplasmy and Purifying Selection in the Mammalian Female Germ Line Develop. *Growth Differ.* (2018) 60, 21–32 doi: 10.1111/dgd.12420
26. Floros V, Pyle A, Dietmann S, Wei W, Tang WCW, Irie N, Payne B, Capalbo A, Noli L, Coxhead J, Hudson G, Crosier M, Strahl H, Khalaf Y, Saitou M, Ilic D, Surani MA, Chinnery PF. Segregation of mitochondrial DNA heteroplasmy through a developmental genetic bottleneck in human embryos. *Nat Cell Biol.* 2018 Feb; 20 (2): 144–151. doi: 10.1038/s41556-017-0017-8. Epub 2018 Jan 15.
27. Синева В. В., Карагодин В. П., Собенини И. А., Постнов А. Ю., Сазонова М. А., Орехов А. Н.. Мутационная нагрузка митохондриального генома в различных органах и тканях человека. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2017; 61 (1), стр. 114–120.
28. George B. Stefano Richard M. Kream. Mitochondrial DNA heteroplasmy in human health and disease. Spandidos Publications. Published online on: February 4, 2016. Pages: 259–262.
29. Andrews RM, Kubacka I, Chinnery PF, Lightowlers RN, Turnbull DM, Howell N. Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA. *Nat Genet* 1999 Oct; 23 (2): 147.
30. www.mitomap.org.
31. Ana Carolina P. Cruz, Adriano Ferrasa, Alysson R. Muotri, c Roberto H. Herai. Frequency and association of mitochondrial genetic variants with neurological disorders. *Mitochondrion.* 2018 Sep 13. pii: S 1567–7249 (18) 30113–2. doi: 10.1016/j.mito.2018.09.005.
32. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene>.
33. AA Wani, N Sharma, YS Shouche and SA Bapat. Nuclear-mitochondrial genomic profiling reveals a pattern of evolution in epithelial ovarian tumor stem cells. *Oncogene* (2006) 25, 6336–6344.
34. <https://www.hmtvar.uniba.it>.
35. Longli Kang, Hong-Xiang Zheng, Menghan Zhang, Shi Yan, Lei Li, Lijun Liu, Kai Liu, Kang Hu, Feng Chen, Lifeng Ma, Zhendong Qin, Yi Wang, Xiaofeng Wang and Li Jinb. MtDNA analysis reveals enriched pathogenic mutations in Tibetan highlanders. *Sci Rep.* 2016; 6: 31083.
36. Vladimir S. Sukhorukov, Anastasia S. Voronkova, Natalia A. Litvinova, Tatiana I. Baranich, Dmitry A. Kharlamov. Significance of mitochondrial individuality. *Adaptation Biology and Medicine*, Narosa Publishers, New Delhi — 2017.

16+

13-15

марта 2019

ОТЕЛЬ
MARRIOTT
ВОРОНЕЖ

www.veta.ru



**46-я межрегиональная
специализированная
форум-выставка**

ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

2019

+7(473) 2-512-012

Вета-экспо

ТОРГОВО-ПРОМЫШЛЕННАЯ ПАЛАТА ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ

Снижение минеральной плотности костной ткани и состояние зубочелюстной системы: клинические параллели

Н. А. Дорофейчик-Дрыгина, врач-ортодонт¹

Л. Б. Дрыгина, д.б.н., проф., зав. лабораторией²

¹ГБУЗ ЛО «Всеволожская клиническая межрайонная больница», г. Всеволожск, Ленинградская область

²ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, г. Санкт-Петербург

Decrease in mineral density of bone tissue and condition of dentition: clinical parallels

N. A. Dorofeichik-Drygina, L. B. Drygina

Vsevolozhsk Clinical Interdistrict Hospital, Vsevolozhsk, Leningrad Region; All-Russian Centre for Emergency and Radiation Medicine n.a. A. M. Nikiforov, Saint Petersburg; Russia

Резюме

Представленный в обзоре анализ современной литературы убедительно показал, что нарушение фосфорно-кальциевого обмена играет ключевую роль при возникновении ряда стоматологических заболеваний, может приводить к осложнениям хирургического лечения после реконструктивной остеопластики, применения ортопедических механических конструкций, а также при ортодонтическом перемещении зубов. Революционными стали сообщения, что минеральная плотность альвеолярных костей напрямую связана с минеральной плотностью костной ткани остального скелета. Определено значение патологии твердых тканей зубов как маркера снижения минерализации кости.

Ключевые слова: патология твердых тканей зубов, снижение минеральной плотности костной ткани.

Summary

The analysis of the modern literature presented in the review convincingly showed that impaired phosphorus-calcium metabolism plays a key role in the occurrence of a number of dental diseases and can lead to complications of surgical treatment after reconstructive osteoplasty, the use of orthopedic mechanical structures, as well as orthodontic movement of teeth. The revolutionary have become the reports that the mineral density of the alveolar bones is directly related to the mineral density of the bone tissue of the rest of the skeleton. The significance of the pathology of hard tissues of teeth as a marker of reduced bone mineralization was determined.

Key words: pathology of hard dental tissues, decrease in bone mineral density.

В результате остеопороза (ОП) происходит не только снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) скелета, но и с большой частотой выявляются нарушения со стороны зубочелюстной системы [29]. Изучение связи минерализации скелета и стоматологической патологии носит принципиальный характер, так как позволяет провести параллели между изменением в костной ткани зуба и состоянием минерализации скелета [11, 17, 28].

Наиболее часто при ОП встречается генерализованный пародонтит [17]. В комплексе тканей пародонта альвеолярная кость является одной из составляющих. По данным [41, 44] при системном ОП вне зависимости от пола установлена прямая корреляционная зависимость изменения плотности альвеолярных костей и МПК остального скелета. При генерализованном пародонтите происходит резкая убыль костной ткани, в том

числе альвеолярной кости, и основная задача стоматолога — замедлить ее разрушение.

При ОП остается высоким процент осложнений после ортодонтического и ортопедического лечения [20]. Происходит замедленное заживление послеоперационных костных ран, в некоторых случаях с отторжением биоконпозиционного материала [23, 34].

Постменопаузальный ОП является фактором риска стоматологических заболеваний [1, 44]. У женщин в возрасте 50–60 лет, в период, когда происходит естественное угасание функции яичников, показана высокая распространенность некариозных поражений в виде эрозий, клиновидных дефектов, патологической стираемости (вертикальная форма) или сочетания этих клинических проявлений [31, 32]. В этот же период жизни у женщин чаще отмечается вторичная адентия с различной степенью

выраженности атрофии альвеолярной кости [8, 33, 35]. Развивающаяся у них гипопаратиреоз обуславливает интенсивную потерю костной массы за счет не только снижения минерального компонента, но и изменения белкового матрикса. При дефиците эстрогенов имеют место истончение и атрофия слизистой рта, сглаженность сосочков языка, отмечается парестезия, обнажаются шейки зубов, вследствие резорбции межзубных перегородок страдают твердые ткани зубов — формируются клинические признаки некариозных поражений [2, 31, 32].

У мужчин и женщин старшей возрастной группы вне зависимости от пола атрофия челюстей в 50–61 % случаев служит противопоказанием к проведению дентальной имплантации [13, 35]. Эти наблюдения указывают на связь развития патологии зубочелюстной области с изменением гормонального фона,

в частности, с наличием дисбаланса половых гормонов [25, 26]. По данным С. Д. Арутюнова и сотр., костная ткань альвеолярного гребня также, как и скелета, высокочувствительна к гормональным регулирующим механизмам организма [11].

Известно, что половые гормоны оказывают влияние на регуляцию фосфорно-кальциевого обмена и ремоделирование костной ткани [1, 5]. Снижение функции яичников, недостаток эстрогенов и прогестерона ухудшает всасывание ионов кальция в кишечнике и реабсорбцию его в почках. В результате чего у женщин повышается костный обмен и снижается МПК. Уже на ранних этапах снижения МПК может проявляться нарушением минерализации твердых тканей зубов, сопровождающейся гиперестезией — повышенной чувствительностью зубов к раздражителям и прогрессирующей убылью тканей зуба [32]. При этом у мужчин вопрос о характере влияния андрогенов на костную ткань окончательно не решен [17].

Одной из серьезных проблем, приводящих к развитию ОП и высокой частоте возникновения стоматологических заболеваний, является дефицит кальция и витамина D. Доказано, что дефицит витамина D не только затрудняет депонирование кальция твердыми тканями зубов, но и вызывает увеличение объема органического матрикса дентина вследствие нарушения его минерализации, задержку развития и формирования эмали, приводит к гипопластическим изменениям в ней [12, 14].

Все вышесказанное убедительно показывает, что проблема остеопороза имеет важное значение для врачей-стоматологов.

Этиология ОП и пародонтита имеет много общих патогенетических моментов, что предполагает взаимосвязь этих заболеваний.

Как известно, ОП развивается при дисбалансе процессов костной резорбции и костеобразования, которые вызывают изменение прочности костной ткани. Прочность кости зависит от МПК и от качества кости — соотношения компактного и губчатого слоев [3, 30]. Количество и качество

кости влияет на ее прочность [27]. Пародонтит также характеризует себя убылью костной массы, однако в альвеолярной кости процессы внутренней перестройки протекают более активно, чем в других костях скелета [17].

Важная составляющая прочности кости — это функция костного ремоделирования. Процесс ремоделирования костной ткани обеспечивает ее прочность при механических нагрузках, регулирует минеральный гомеостаз за счет запасов кальция, депонированных в костной ткани. При высокой скорости костного метаболизма резорбтивная фаза ремоделирующего цикла может критически ослабить прочность кости и делает ее уязвимой для повреждения при стандартных нагрузках [30].

В настоящее время при различных формах адентии с различной степенью выраженности атрофии альвеолярной кости активно применяются внутрикостные дентальные импланты [33]. От качества и объема костной ткани в области предполагаемой операции зависит продолжительность функционирования ортопедических конструкций. Поэтому плотность костной ткани является определяющим фактором при проведении дентальной имплантации.

При системном ОП происходит снижение минеральной плотности и высоты альвеолярных костей, которые способствуют преждевременной потере зубов [42]. Сегодня установлены одинаковые факторы риска развития ОП и пародонтита — это курение, прием лекарственных препаратов, влияющих на метаболизм костной ткани, возрастное снижение МПК, активация цитокинов и лизосомальных ферментов, ответственных за резорбтивный процесс [7, 17].

Многие авторы [1, 2, 19, 25, 32] связывают высокую частоту стоматологических нарушений с различными эндокринными заболеваниями. Считается, что рост числа больных ОП обусловлен не только старением населения, но и омоложением ряда болезней. У лиц молодого возраста чаще имеет место вторичный ОП на фоне эндокринопатий и заболеваний внутренних органов, который

протекает системно во всех частях скелета, в том числе в челюстных костях [35].

Альвеолярный отросток — это часть верхней и нижней челюстей, в которой имеются альвеолы, принимающие форму зуба и поддерживающие его [17]. Реакцию костной ткани на применение стоматологических конструкций при постановке имплантата или проведении ортодонтического лечения можно рассматривать как частный случай репаративной регенерации. Белковый состав костной ткани верхних и нижних челюстей различен [4]. Альвеолярный отросток верхней челюсти содержит около 30% компактного и 70% губчатого слоя, в нижней челюсти это соотношение одинаково [9]. Эти биологические особенности костной ткани необходимо учитывать при планировании стоматологического лечения и прогнозировании возможных осложнений.

В процессе остеоинтеграции после постановки дентальных имплантов образуется тонкая зона из протеогликанов, которая лишена коллагена. Затем под действием механической нагрузки начинает расти активность ферментов коллагеназы и кислой фосфатазы, которые приводят к убыли костной ткани в зоне постановки имплантов [27, 35, 38]. Ранняя дезинтеграция внутрикостных дентальных имплантов происходит на фоне сниженного количества в кости фибронектина, Gla-белка, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ. Таким образом, остеоинтеграция — важное условие для стабильного функционирования дентального импланта, которое зависит от динамического процесса ремоделирования костной ткани. Аналогичные изменения биохимического состава костной ткани наблюдаются в ответ на воздействие механических конструкций при ортодонтическом перемещении зубов [20].

В то же время форма, размеры, химический состав и прочность кости зависят от множества местных и гуморальных факторов, которые регулируют функцию остеобластов-остеокластов [40]. Примером

влияния местных факторов служит хронический периодонтит, когда цитокины блокируют рецепторы остеобластов, лишая клетки возможности функционирования на фоне воспаления при кислой pH-среде, способствуя резорбции кости и формированию костного дефекта [36].

Процесс ремоделирования в альвеолярной кости выполняет две функции. Во-первых, он обеспечивает тесную взаимосвязь между зубами и альвеолярным краем и сохраняется в течение всей жизни, так как по закону Вольфа (J. Wolf, 1892) структура костной ткани прямо пропорционально зависит от действующих на нее нагрузок [43]. При постоянной физической нагрузке на кость развивается ее рабочая гипертрофия, а иммобилизация, наоборот, приводит к истончению кости, ее ослаблению. Таким образом, резорбция альвеолярных отростков является неизбежным результатом уменьшения функциональной нагрузки на кость. Это важное качество альвеолярной кости используется при проведении ортодонтического перемещения зуба [20]. Во-вторых, ремоделирование в альвеолярной кости осуществляет контроль за гомеостазом кальция и минералов. При воспалительном процессе, длительном снижении микроциркуляции нарушается минерализация и, как следствие, развивается атрофия альвеолярной костной ткани, которая становится необратимой [16]. При данном состоянии процесс резорбции начинает преобладать над процессом синтеза новой кости [22].

Таким образом, сегодня можно утверждать, что снижение минерализации скелета усиливает патологические изменения в пародонте и твердых тканях зубов. Однако в доступной литературе отсутствуют четкие представления о развитии остеопатий и механизмах поражения тканей зубочелюстного аппарата. Активно обсуждается вопрос о взаимосвязи между плотностью альвеолярной кости и скоростью ортодонтического перемещения зубов. Также дискутируется вопрос о степени влияния плотности костной ткани на вероятность развития резорбции корней. В ряде экспериментальных

исследований показано, что перемещение зубов по костной ткани низкой плотности происходит быстрее и с меньшим риском резорбции корней [8]. Это обстоятельство делает перспективным применение при ортодонтическом лечении препаратов, способных локально снижать плотность костной ткани. В настоящее время недостаточно ясны механизмы стимуляции роста и костеобразования, связанные с ремоделированием, что обеспечивает актуальность исследования в этом направлении. Предметом научных дискуссий является вопрос взаимосвязи кариеса и минерализации костной ткани. Сегодня нет единого мнения, является кариес местным процессом или локальным проявлением системного остеопороза [15].

Установление взаимосвязи процессов минерализации костной ткани всего скелета и состояния зубочелюстной системы открывает новые перспективы в диагностике сочетанной патологии и проведении эффективного стоматологического лечения.

Список литературы

1. Белоус А. М. Гормоны и вопросы физиологической и репаративной регенерации костей / А. М. Белоус, Е. Я. Панков // Ортопедия, травматология и протезирование. — 1997. — № 11. — С. 111–118.
2. Беляков Ю. А. Зубочелюстная система при эндокринных заболеваниях. / Ю. А. Беляков — М.: Медицина, 1983. — 208 с.
3. Беневоленская Л. И. Остеопороз: проблема остеопороза в современной медицине (Роль кальция в профилактике остеопороза) / Л. И. Беневоленская // Consilium medicum. — 2004. — № 2. — С. 96–99.
4. Боровский Е. В. Биология полости рта. / Е. В. Боровский, В. К. Леонтьев. — М.: Медицинская книга, 2001. — 304 с.
5. Брикман А. Нарушение обмена кальция и фосфора у взрослых / А. Брикман // Эндокринология. — М.: Медицина, 1999. — С. 413–419.
6. Булкина Н. В. Некоторые механизмы возникновения и прогрессирования воспалительных заболеваний пародонта у больных с сочетанной патологией желудочно-кишечного тракта / Н. В. Булкина, М. А. Осадчук // Пародонтология. — 2007. — № 2 (43). — С. 24–29.
7. Ганковская Л. В. Роль факторов врожденного иммунитета в патогенезе пародонтита / Л. В. Ганковская, Н. М. Хелминская [и др.] // ЖМЭИ. — 2016. — № 1. — С. 100–107.
8. Гистоморфометрическая оценка качества альвеолярной кости челюстей

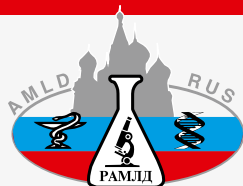
у пациентов с остеопеническим синдромом / М. В. Козлова [и др.] // Стоматология. — 2007. — Т. 8. — С. 573–578.

9. Григорян А. С. Болезни пародонта / А. С. Григорян, А. И. Грудянов, Н. А. Рабухина. — М.: МИА, 2004. — 75 с.
10. Заболевания пародонта / под общей ред. А. Ю. Ореховой. — М.: Поли Медиа Пресс, 2004. — 432 с.
11. Заболевания пародонта и системные болезни: известное прошлое, многообещающее будущее / С. Д. Арутюнов, Н. В. Плещановская, А. В. Наумов [и др.] // Пародонтология. — 2009. — № 1. — С. 3–6.
12. Зазулевская Л. Я. Применение препарата «Кальций-Д3Никомед» для профилактики и лечения заболеваний пародонта: метод. пособие. / Л. Я. Зазулевская, С. В. Климов — Алматы, 2000. — 20 с.
13. Кандейкин Н. В. Определение показаний к дентальной имплантации лиц пожилого возраста с полным отсутствием зубов. / Н. В. Кандейкин // Съезд Стоматологической ассоциации России, 6-й: Труды. — М., 2000. — С. 365–366.
14. Кобясова И. В. Выбор препаратов кальция для эндогенной профилактики и лечения основных стоматологических заболеваний / И. В. Кобясова // Terra Medica: специальный выпуск стоматология. — 2002. — С. 8–9.
15. Кузьмина Д. А. Маркеры костного метаболизма и минеральная плотность костной ткани у детей с кариесом разной степени тяжести / Д. А. Кузьмина [и др.] // Вест. СПб университета. — 2011. — Сер. 11, вып. 2. — С. 164–171.
16. Куприянов В. В. Микроциркуляторное русло. / В. В. Куприянов, Я. К. Караганов, В. И. Козлов. — М.: Медицина. — 1975. — 216 с.
17. Максьюков С. Ю. Возрастные и гендерные аспекты изменения минеральной плотности опорно-двигательного аппарата, зубов и пародонта / С. Ю. Максьюков // Medical Sains. Fundamental Research. — 2012. — № 5. — С. 74–78.
18. Машенко И. С. Оценка остеопоротического процесса в альвеолярной кости / И. С. Машенко // Вісник стоматології (укр.). — 2002. — № 2. — С. 20–24.
19. Мошиль А. И. Состояние минерализованных тканей пародонта у женщин с нарушениями функции яичников. / А. И. Мошиль, А. И. Воложин, В. П. Сметник // Акушерство и гинекология. — 1991. — № 10. — С. 71–74.
20. Нанда Р. Биомеханика и эстетика в клинической ортодонтии. / Р. Нанда. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 388 с.
21. Нейзберг Д. М. Комплексный подход в прогнозировании течения и результатов лечения хронического генерализованного пародонтита, сочетающегося с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки: автореф. дис... канд. мед. наук. / Д. М. Нейзберг. — СПб, 2004. — 18 с.
22. Нидельман Х. Применение имплантатов в современной стоматологии / Х. Нидельман // Новое в стоматологии. — 1993. — № 2, Спец. вып. — С. 36–42.
23. Никитин А. А. Диагностика и лечение кистозных образований челюстей при

- остеопорозе: (пособие для врачей). / А. А. Никитин, Р. С. Тишенина, Н. В. Титова. — М., 2005. — 20 с.
24. Основы стоматологической биохимии: (учеб. пособие). — 2-е изд. / Т. П. Вавилова [и др.]. — М.: МГМСУ, 2001. — 139 с.
 25. Особенности стоматологического статуса при дефиците половых стероидов у женщин с естественной и хирургической менопаузой / О. В. Орешака [и др.] // Институт стоматологии. — 2003. — № 3. — С. 38–40.
 26. Остеопороз зубочелюстной системы на фоне постменопаузального системного остеопороза (обзор литературы) / В. М. Гринин, Ю. А. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу / под ред. О. М. Лесняк, А. И. Беневоленской. — М.: ГОЭТАР-Медиа, 2010. — 171 с.
 27. Параскевич В. А. Усовершенствованный хирургический подход для внутрикостной имплантации при значительной атрофии нижней челюсти / В. А. Параскевич // Новое в стоматологии. — 2000. — № 8, Спец. вып. — С. 60–67.
 28. Пародонтит / под ред. проф. Л. А. Дмитриевой. — М.: МЕДпрессинформ, 2007. — 504 с.
 29. Поворознюк В. В. Остеопороз и заболевания пародонта / В. В. Поворознюк, И. П. Мазур // Пародонтология. — 2005. — № 3. — С. 14–19.
 30. Рожинская Л. Я. Концепция качества кости: влияние антирезорбтивных препаратов на параметры качества кости на примере Миокальцика / Л. Я. Рожинская // Симпоз. компании «Новаartis Фарма» Миокальцику 25 лет. — М., 2003. — С. 4–13.
 31. Рубежова Н. В. Особенности клинического течения и лечения больных с эрозиями, клиновидными дефектами и повышенной стираемостью зубов: автореф. дис... канд. мед. наук. / Н. В. Рубежова. — СПб, 2000. — 18 с.
 32. Соловьева-Савоярова Г. Е. Эстрогены и некариозные поражения зубов. Новый взгляд на патогенез заболевания, методы обследования и лечение / Г. Е. Соловьева-Савоярова, В. А. Дрожжина. — 2012. — СПб: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова. — 140 с.
 33. Стрюкова Р. А. Клинико-диагностические особенности течения стоматологических заболеваний у женщин в перименопаузе: автореф. дис... канд. мед. наук. / Р. А. Стрюкова. — М., 2006. — 23 с.
 34. Титова Н. В. Клиника, дифференциальная диагностика и лечение кистозных образований челюстей при остеопорозе: автореф. дис... канд. мед. наук. / Н. В. Титова. — М., 2006. — 27 с.
 35. Ушаков Р. В. Отдаленные результаты дентальной имплантации и оценка минеральной плотности костной ткани у женщин постменопаузального периода / Р. В. Ушаков, Л. В. Мельникова, В. Н. Осадчий // Стоматология для всех. — 2001. — № 3. — С. 18–20.
 36. Bicker M. Cytokine gene expression in chronic periodontitis. / M. Bicker [et al.] // J. Clin. Periodontol. — 2001. — Vol. 28, № 19. — P. 840–47.
 37. Embery G., Hall R., Waddington R. Pro-teoglycans in dentinogenesis / G. Embery, R. Hall, R. Waddington // Crit. Rev. Oral. Biol. Med. — 2001. — Vol. 12. — P. 331–349.
 38. Farzad P. Treatment with using of dental implantants patients with diabets / P. Farzad, L. Andersson, J. Nyberg // Implant Dent. — 2002. — Vol. 11. — P. 262–267.
 39. Graziani F. Comparison of implant survival following sinus floor augmentation procedures with impnts placed in pristine posterior maxillary bone: a systematic review / F. Graziani, N. Donos, I. Needleman, M. Gabriele // Clin. Oral. Implants. Res. — 2004. — Vol. 15. — P. 677–682.
 40. Kotsovilis S. A comprehensive and critical review of dental implant placement in diabetic animals and patients / S. Kotsovilis, I. K. Karousis, I. A. Fourmousis // Clin. Oral. Implants. Res. — 2006. — Vol. 17, № 5. — P. 587–599.
 41. Ruskin J. D. Medical risk factors — myth and reality // Forum implantologicum. — 2007. — Vol. 3, № 2. — P. 114–117.
 42. Straka M. Parodontitis and osteoporosis / M. Straka // Progresdent. — 2001. — Vol. 2. — P. 6–8.
 43. Wolff J. (1892) The laws of bone remodeling. / J. Wolff. — Berlin: Springer, 1986. — 59 p.
 44. Taguchi A. Validation of dental panoramic radiography for identifying postmenopausal women with spinal osteoporosis / A. Taguchi [et al.] // — 2004. — 132 p.



РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ



План мероприятий, проводимых Российской ассоциацией медицинской лабораторной диагностики в 2019 году

Конференции и выставки

14–15 марта

Научно-практический образовательный форум «Диагностическая лаборатория — клиника: значимость инновационных и традиционных лабораторных тестов» и специализированная выставка «Клиническая лаборатория-2019». Место проведения: г. Казань. Организатор: РАМЛД.

24–25 апреля

Научно-практический образовательный форум «Эффективность лабораторной медицины: новации, совершенствование традиционных лабораторных тестов, вклад в клиническую практику» и специализированная выставка «Диагностика-2019». Место проведения: г. Элиста. Организатор: РАМЛД.

05–06 июня

Научно-практический образовательный форум «Новые лабораторно-клинические решения, усовершенствованные и инновационные аналитические технологии как основополагающие компоненты современной лабораторной медицины» и специализированная выставка «МедЛабТех – 2019». Место проведения: г. Симферополь. Организатор: РАМЛД.

11–12 сентября

Научно-практический образовательный форум «Современная лабораторная медицина: инновационные технологии, консолидация с клинической практикой, тенденции развития» и специализированная выставка «ЛабМедицина-2019». Место проведения: г. Хабаровск. Организатор: РАМЛД.

23–24 октября

Научно-практический образовательный форум «Новые лабораторно-клинические решения, усовершенствованные и инновационные аналитические технологии как основополагающие компоненты современной лабораторной медицины» и специализированная выставка «Лабораторная медицина – 2019». Место проведения: г. Киров. Организатор: РАМЛД.

20–21 ноября

Научно-практический образовательный форум «Достоверность лабораторных исследований и применение современных технологий — основа эффективности клинических лабораторий» и специализированная выставка «Лаборатория-2019». Место проведения: г. Екатеринбург. Организатор: РАМЛД.

18–19 декабря

Научно-практический образовательный форум «Диагностическая лаборатория — клиника: значимость инновационных и традиционных лабораторных тестов» и Специализированная выставка «Лабораторная диагностика-2019». Место проведения: г. Псков. Организатор: РАМЛД.

**Российская ассоциация
медицинской лабораторной диагностики:**

119526, Россия, Москва, а/я 117

E-mail: ramld@ramld.ru.

Эпидемиологическая ситуация при онкологических заболеваниях в России

О. Б. Нечаева, д.м.н., проф., рук.¹, проф. кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья, медицинского страхования и государственного контроля в сфере здравоохранения³

Ю. В. Михайлова, д.м.н., проф., первый зам. директора², засл. деятель науки России

И. Ю. Чухриенко, зам. зав. отделением мониторинга информационной активности населения в сфере здравоохранения²

¹Федеральный центр мониторинга противодействия распространению туберкулеза в Российской Федерации ²ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, г. Москва

³ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, г. Москва

Epidemiological situation in case of cancer in Russia

O. B. Nechaeva, Yu. V. Mikhailova, I. Yu. Chukhrienko

Central Research Institute for Health Organization and Informatics; Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia; Moscow, Russia

Резюме

Анализ результатов деятельности медицинских организаций по активному выявлению, своевременной диагностике и лечению злокачественных новообразований показывает, что существенно изменить ситуацию пока не удается — темпы изменения показателей, являющихся индикаторами реализуемых противораковых мероприятий, не соответствуют запланированным в значительном числе регионов России, хотя в целом по России качественные показатели работы здравоохранения выполняются. Показатели активного выявления злокачественных новообразований в России неадекватны современным возможностям. Тем не менее надо отметить, что ситуация начинает меняться в лучшую сторону. Перевыполнение качественных показателей работы системы здравоохранения не привело к выполнению основного показателя — индикатора «смертность от новообразований» (индикатор на 2017 г. — 194,4 на 100 тыс. человек, выполнение — 200,6 на 100 тыс. человек). Отмечается высокая доля злокачественных новообразований в структуре общей смертности населения (2010 г. — 14,3%; 2016 г. — 15,6%, 2017 г. — 15,9%). Материально-техническая база онкологических медицинских учреждений не соответствует современным требованиям к диагностике и лечению. Для выполнения Указа Президента Российской Федерации от 7 мая 2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» в части мероприятия «Совершенствование системы оказания медицинской помощи больным онкологическими заболеваниями» (2018–2025 гг.) потребуются значительные организационные изменения по оказанию онкологической помощи населению России.

Ключевые слова: новообразования, злокачественные новообразования, эпидемиологическая ситуация, индикаторы качества онкологической помощи населению.

Summary

Analysis of the performance of medical organizations in the active detection, timely diagnosis and treatment of malignant neoplasms shows that it is not yet possible to significantly change the situation: the rates of change of indicators that are indicators of anti-cancer measures implemented do not correspond to those planned in a significant number of Russian regions, although in general Russia, the quality indicators of the work of health care are performed. Indicators of active detection of malignant neoplasms in Russia are inadequate to modern opportunities. Nevertheless, it should be noted that the situation is beginning to change for the better. The overfulfilment of the quality indicators of the health care system did not lead to the fulfillment of the main indicator indicator "mortality from neoplasms" (indicator for 2017 is 194.4 per 100 thousand people, performance is 200.6 per 100 thousand people). There is a high proportion of malignant neoplasms in the structure of total mortality (in 2010 14.3%; in 2016 15.6%, in 2017 15.9%). The material and technical base of oncological medical institutions does not meet modern requirements for diagnosis and treatment. To implement the Decree of the President of the Russian Federation dated May 7, 2018 No. 204 'On the national goals and strategic objectives of the development of the Russian Federation for the period up to 2024' in terms of the event 'Improving the system of medical care for cancer patients' (2018–2025) significant organizational changes will be required to provide oncological assistance to the population of Russia.

Key words: neoplasms, malignant neoplasms, epidemiological situation, indicators of the quality of oncological assistance to the population.

Введение

В соответствии с Указом Президента Российской Федерации от 7 мая 2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» [1] Правительству Российской Федерации

при разработке национального проекта в сфере здравоохранения исходить из того, что в 2024 году необходимо обеспечить достижение целевого показателя «снижение смертности от новообразований, в том числе от злокачественных» (до 185 случаев на 100 тыс. населения).

На выполнение указа будут направлены: национальная стратегия по борьбе с онкологическими заболеваниями, несовершенный проект которой опубликован в интернете [5]; ежегодно утверждаемая программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам

медицинской помощи [2] и последующее письмо Минздрава России «О формировании и экономическом обосновании территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи [3]; государственная программа Российской Федерации «Развитие здравоохранения» [4], включающая подпрограмму «Совершенствование системы оказания медицинской помощи больным онкологическими заболеваниями» (2018–2025 гг.), на выполнение которой выделяются существенные средства федерального бюджета.

Главная цель проекта национальной стратегии: разработка и реализация комплекса мер государственной политики в области борьбы с онкологическими заболеваниями, направленных на снижение общей и преждевременной смертности лиц трудоспособного возраста от онкологических заболеваний, а также профилактику и снижение уровня инвалидизации при онкологических заболеваниях на основе обеспечения ранней выявляемости, повышения доступности и качества медицинской помощи, включая лекарственное обеспечение, высокотехнологичную специализированную помощь, медицинскую реабилитацию и паллиативную помощь, с целью сохранения трудовых и человеческих ресурсов, укрепления человеческого капитала на долгосрочный период. В проекте национальной стратегии ставятся 10 задач и предлагается использовать 33 целевых показателя ее выполнения.

В данной работе мы представляем состояние эпидемиологической ситуации по злокачественным новообразованиям (ЗНО) перед началом выполнения национального проекта в сфере здравоохранения до 2024 г. в соответствии с указом Президента России.

Материалы и методы

Изучены данные форм Федерального статистического наблюдения (ФГСН) № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями» (утверждена приказом Росстата от 30.12.2015

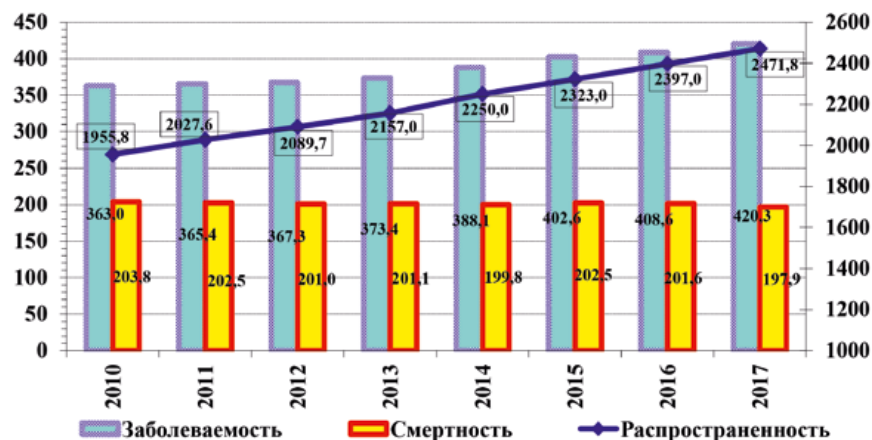


Рисунок 1. Заболеваемость, распространенность и смертность от злокачественных новообразований в 2010–2017 гг. в Российской Федерации, на 100 тыс. населения.

№ 672; действует с 2016 г.) и № 35 «Сведения о больных со злокачественными новообразованиями» (до 2015 г. включительно). Данные о смертности представлены Росстатом.

Действующая форма ФГСН № 7 не позволяет подсчитать пораженность злокачественными новообразованиями (ЗНО) в расчете на численность населения, так как везде — случаи ЗНО, а не люди, болеющие ЗНО. Показатели заболеваемости, рассчитанные на случаи, несколько завышены, так как из общего числа случаев ЗНО невозможно убрать лиц с зарегистрированными множественными локализациями ЗНО. В 2017 г. выявлено 50 100 (8,1 % от числа всех выявленных случаев ЗНО) первично-множественных ЗНО, выявленных у пациентов, состоящих на учете независимо от времени взятия на учет. Из них 13 213 случаев выявлены у пациентов, впервые взятых на учет в отчетном году с впервые выявленным заболеванием: 26,4 % от первично-множественных опухолей и 2,1 % от всех впервые зарегистрированных случаев со ЗНО. Форма ФГСН № 7 требует корректировки, добавления строк с физическими лицами.

Результаты и обсуждение

В Российской Федерации ежегодно растет заболеваемость злокачественными новообразованиями (расчеты сделаны на случаи, а не на людей): 1995 г. — 280,3; 2000 г. — 307,7; 2010 г. — 363,0; 2016 г. — 408,6; 2017 г. — 420,3 на 100 тыс. населения.

На рис. 1 представлены основные показатели по ЗНО за 2010–2017 гг.

В 2017 г. в Российской Федерации впервые в жизни выявлено 617 177 случаев ЗНО, в том числе 281 902 (45,7 %) и 335 275 (54,3 %) у пациентов мужского и женского пола соответственно. Прирост данного показателя по сравнению с 2016 г. составил 2,9 %. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в 2017 г. по сравнению с 2016 -м выросла: среди городского населения — на 3,1 % (с 422,3 до 435,3 на 100 тыс. человек); среди сельского — на 2,1 % (с 369,3 до 376,9 на 100 тыс. человек); у мужчин — на 2,9 % (с 402,6 до 414,2 на 100 тыс. мужчин); у женщин — на 2,8 % (с 413,9 до 425,6 на 100 тыс. женщин); у детей в возрасте 0–14 лет — на 0,8 (с 13,0 до 13,1 на 100 тыс. детей), у детей в возрасте 15–17 лет — на 0,0 % (с 14,6 до 14,6 на 100 тыс. детей), детей в возрасте 0–17 лет — на 0,8 % (с 13,2 до 13,3 на 100 тыс. детей).

Злокачественными новообразованиями редко болеют в молодом возрасте до 44 лет (8,3 % от впервые зарегистрированных случаев в 2017 г.). Пациенты заболевают в среднем возрасте — от 45 до 64 лет (40,3 %), более половины — в старшем возрасте от 65 лет и более (51,4 %). Значительное большинство пациентов регистрируется в пенсионном и предпенсионном возрасте: в возрасте 55 лет и более — 80,2 % пациентов; среди мужчин — 83,8 %; среди женщин — 77,2 %.

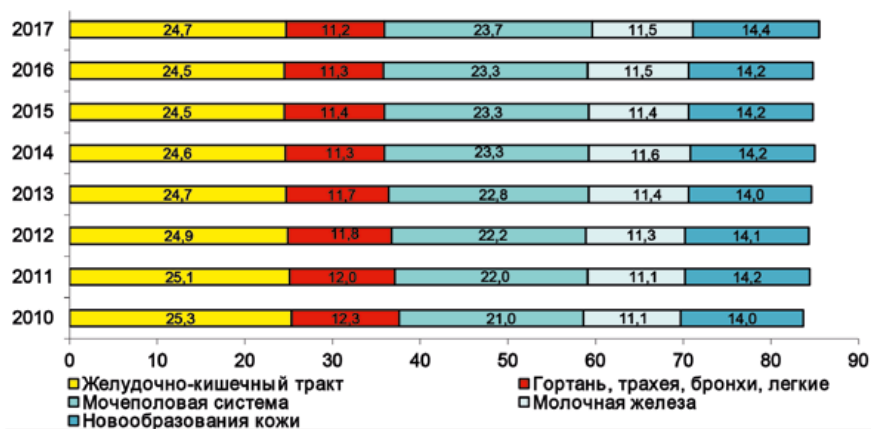


Рисунок 2. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями в Российской Федерации в 2010–2017 гг. (проценты).

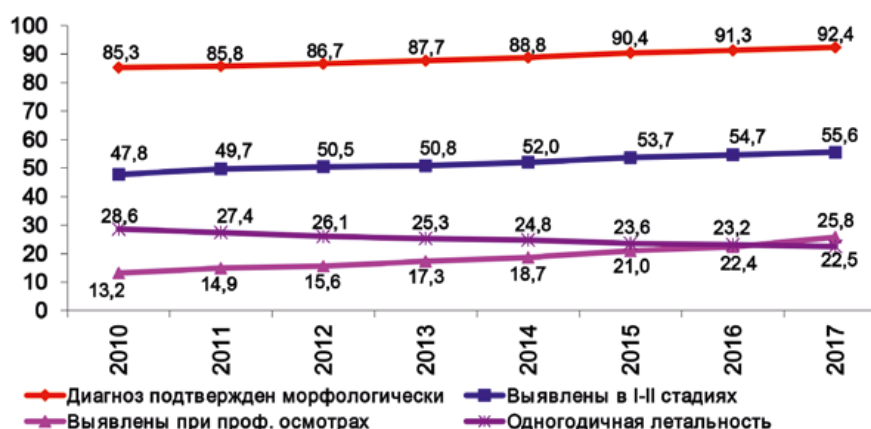


Рисунок 3. Индикаторы выявления злокачественных новообразований в 2010–2017 гг.: постоянное население России (проценты).

Мужчины в 2,2 раза реже болеют в возрасте 25–44 лет (2017 г.: 61,2 против 135,4 на 100 тыс. человек соответствующего пола) и в 1,5 раза чаще, чем женщины, в возрасте 55 лет и старше (1 500,9 против 998,8 тыс. человек).

При росте общей заболеваемости ЗНО с 2010 по 2017 г. на 15,8 % наиболее существенный рост показателя произошел при следующих локализациях: кожа (на 19,0 % — с 51,0 до 60,7 на 100 тыс. человек), молочная железа (на 19,8 % — с 74,8 до 89,6 на 100 тыс. женщин), женские половые органы (на 24,1 % — с 62,3 до 77,3 на 100 тыс. женщин), мужские половые органы (на 47,8 % — с 42,9 до 63,4 на 100 тыс. мужчин), мочевые органы (на 25,4 % — с 22,8 до 28,6 на 100 тыс. человек). Снижается доля поражений органов пищеварения (с 25,3 % до 24,7 %). Растет доля поражения мочеполовой системы

(с 21,0 % до 23,7 %). Но в целом структура заболеваемости меняется не существенно (рис. 2).

У мужчин наиболее часто (2017 г.) поражаются органы пищеварения (27,3 %) и дыхания (19,7 %), кожа (11,9 %), мужские половые органы (15,3 %), мочевой пузырь и почки (9,5 %). У женщин наиболее часто поражаются органы пищеварения (22,4 %), молочная железа (21,0 %), кожа (16,6 %), женские половые органы (18,2 %), мочевой пузырь и почки (4,5 %).

У детей (2017 г.) в возрасте 0–14 лет (3 352 детей) наиболее часто отмечаются лейкомии (35,2 %) и злокачественные лимфомы (11,5 %); поражаются нервная система (16,8 %), кости и мягкие ткани (9,9 %), мочеполовая система (9,1 %). У детей в возрасте 15–17 лет (587 детей) наиболее часто отмечаются лейкомии (16,9 %) и злокачественные лимфомы (26,4 %);

поражаются нервная система (10,2 %), кости и мягкие ткани (15,0 %), мочеполовая система (8,9 %), щитовидная железа (10,9 %). У детей в возрасте 0–17 лет поражение лимфатической и кроветворной систем было выявлено у 1 820 детей, что составило 46,2 % от всех зарегистрированных 3 939 процессов. На втором месте — злокачественные новообразования нервной системы (15,8 %). На третьем месте — поражение костей и мягких тканей (10,7 %). На четвертом месте — поражение мочеполовой системы (9,1 %).

Прогноз развития любого заболевания определяет уровень организации своевременности выявления и диагностики. Индикаторы выявления ЗНО представлены на рис. 3.

В 2017 г. доля пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом ЗНО несколько выше (92,4 %), чем в 2016-м (91,3 %) и существенно выше, чем в 2010-м (85,3 %). Хотя в последние годы наблюдается рост показателя морфологической верификации, низким остается доля морфологически верифицированного диагноза рака поджелудочной железы — 64,1 %; печени и внутрипеченочных желчных протоков — 66,3 %; органов дыхания — 79,8 %; почек — 84,8 %.

Одним из основных показателей, определяющих прогноз онкологического заболевания, является степень распространенности опухолевого процесса на момент диагностики. В 2017 г. 55,6 % ЗНО были диагностированы в I–II стадиях заболевания; 18,8 % — в III стадии; 20,2 % — в IV стадии; 5,4 % — без указания стадии.

Наиболее часто в ранних I–II стадиях ЗНО выявлялись при поражениях кожи — 95,3 %; щитовидной железы — 75,8 %; молочной железы — 69,9 %; женских половых органов — 67,5 %; мужских половых органов — 57,0 %; почки — 63,9 %; мочевого пузыря — 75,0 %. Редко в ранних I–II стадиях ЗНО выявлялись при поражении печени и внутрипеченочных желчных протоков — 14,2 %; поджелудочной железы — 17,7 %.

В 2017 г. было выявлено 7 768 случаев рака в стадии in situ, что соответствует 1,3 (2016 г. — 1,2)

случаев на 100 всех впервые выявленных случаев рака. Рак шейки матки в стадии *in situ* диагностирован в 4435 случаях (25,2 на 100 случаев впервые выявленных злокачественных новообразований шейки матки; 2016 г. — 25,1); молочной железы — 1033 (1,5 случаев на 100 впервые выявленных злокачественных новообразований молочной железы; 2016 г. — 1,3).

Показатель активного выявления злокачественных новообразований в 2017 г. составил 25,8 % (2016 г. — 22,4 %). Из 139604 пациентов, выявленных активно, 76,2 % имели I–II стадии заболевания. Опухоли визуальных локализаций I–II стадии заболевания составили 48,8 % от всех новообразований, выявленных активно. Активно выявлено только 5,2 % детей в возрасте 0–14 лет и 8,9 % детей в возрасте 15–17 лет.

Наиболее часто активно выявляются поражения кожи — 42,3 %; молочной железы — 43,5 %; щитовидной железы — 32,8 %; мужских половых органов — 30,7 %; женских половых органов — 30,6 %. Редко выявляются активно поражения поджелудочной железы — 6,0 %; печени и внутрипеченочных желчных протоков — 7,0 %; пищевода, желудка и кишечника — 13,8 %; костей и мягких тканей — 11,9 %; мочевого пузыря — 17,2 %; а также злокачественные лимфомы — 9,6 % и лейкомии — 9,5 %.

Доля пациентов, умерших в течение первого года после установления диагноза из взятых на учет в предыдущем году, составила в 2017 г. 22,5 % (2016 г. — 23,2 %). В течение последних 10 лет наметилась положительная тенденция к снижению показателя годовичной летальности.

Высокий уровень годовичной летальности отмечается при поражении органов дыхания — 46,7 %; пищевода, желудка и кишечника — 34,0 %; губы, полости рта и глотки — 30,4 % (2016 г. — 31,8 %). Наиболее низкий уровень годовичной летальности при поражении кожи — 1,7 %; печени и внутрипеченочных желчных протоков — 7,3 %; щитовидной железы — 3,5 %; молочной железы — 6,0 %.

Показатели годовичной летальности отражают качество работы как первичного звена, так и онкологической службы. Высокие показатели годовичной летальности, неудовлетворительное состояние диагностики злокачественных новообразований в ряде территорий России по-прежнему свидетельствуют о необходимости разработки и проведения современных мероприятий по организации профилактики и лечебно-диагностической помощи онкологическим больным. В целом показатели активного выявления злокачественных новообразований в России неадекватны современным возможностям. Тем не менее надо отметить, что ситуация начинает меняться в лучшую сторону.

Общая летальность пациентов со злокачественными новообразованиями, состоявших на учете в онкологических медицинских организациях, в 2017 г. составила 9,0 % (2016 г. — 9,0 %), в том числе от других причин — 2,1 %, от злокачественных новообразований — 6,9 %. Летальность от других причин в 2017 г. составила от общей летальности пациентов 23,2 % (2016 г. — 21,9 %).

Наибольшая летальность от злокачественных новообразований отмечается при поражении печени и внутрипеченочных желчных протоков — 72,7 %; поджелудочной железы — 71,2 %; органов дыхания — 24,5 %. Наименьшая летальность при поражении кожи — 1,1 %; щитовидной железы — 0,7 %; молочной железы — 3,4 %; женских половых органов — 3,6 %.

Осложнения специального противоопухолевого лечения явились причиной смерти 745 пациентов (2016 г. — 941 пациент), что составляет 0,14 на 100 умерших пациентов со злокачественными новообразованиями (2016 г. — 0,18).

Из 1958 223 пациентов или 53,9 % (2016 г. — 53,3 %) всех пациентов со ЗНО, находившихся под наблюдением онкологических медицинских организаций на окончание 2017 г., состояли на учете пять лет и более с момента установления диагноза. Существенно

не меняется доля среди детей в возрасте 0–14 лет — 41,7 % (2016 г. — 39,4 %); детей в возрасте 15–17 лет — 59,7 % (2016 г. — 60,2 %). Самые низкие показатели при поражении поджелудочной железы — 29,7 %; печени и внутрипеченочных желчных протоков — 31,5 %; кожи — 36,8 %; мужских половых органов — 39,6 %; органов дыхания — 45,7 %. Наибольшие показатели при поражении щитовидной железы — 69,2 %; женских половых органов — 63,1 %; костей и мягких тканей — 65,7 %; губы, полости рта и глотки — 60,8 %.

На конец отчетного 2017 г. контингент пациентов со ЗНО составил 3630 567 человек, т.е. 2,5 % населения страны. Из них сельские жители составили 20,6 %. Показатель распространенности злокачественных новообразований в массиве населения России достиг в 2017 г. 2471,8 на 100 тыс. человек, что выше уровня 2016 г. на 3,1 % (2397,0 на 100 тыс. человек); выше уровня 2010 года на 26,4 % (1955,8 на 100 тыс. человек). Рост данного показателя обусловлен как ростом заболеваемости и выявляемости ЗНО, так и увеличением выживаемости онкологических пациентов.

Распространенность злокачественными новообразованиями выросла: детей в возрасте 0–14 лет — до 79,7 на 100 тыс. детей, детей в возрасте 15–17 лет — до 135,0 на 100 тыс. детей, детей в возрасте 0–17 лет — до 87,2 на 100 тыс. детей; городского населения — до 2637,1 на 100 тыс. жителей городов, сельского населения — до 1990,4 на 100 тыс. жителей сельской местности.

Показатель заболеваемости ЗНО сельского населения в 2017 г. был ниже показателя среди городского населения на 13,4 % (376,9 против 435,3 на 100 тыс. человек), а показатель распространенности ЗНО сельских жителей был ниже жителей городов на 24,5 % (1990,4 против 2637,1 на 100 тыс. человек). Это может свидетельствовать о меньшей доступности к специализированной онкологической медицинской помощи для сельского населения.

Контингент пациентов с первично-множественными опухолями на окончание 2017 г. составил

191095 пациентов, что соответствует 5,3 % от общего числа пациентов, состоящих на учете на конец года (2016 г. — 4,7 %).

И наконец, показатель смертности от злокачественных новообразований. Показатель не имел тенденции к улучшению до 2010 г.: 1995 г. — 200,9; 2000 г. — 202,9; 2010 г. — 203,8 на 100 тыс. населения. В 2016–2017 гг. показатель незначительно снизился: 2016 г. — 201,6; 2017 г. — 197,9 на 100 тыс. человек. Смертность от новообразований (НО) и ЗНО не имеет достоверной тенденции к росту или снижению, отмечаются колебания по годам.

Доля злокачественных новообразований в структуре общей смертности населения России растет (2010 г. — 14,3 %; 2016 г. — 15,6 %; 2017 г. — 15,9 %).

В 2017 г. у 25738 человек злокачественное новообразование установлено посмертно, что составило 17,5 на 100 тыс. человек (2016 г. — у 25771 человека; 17,6 на 100 тыс. человек). Выросла доля посмертного установления диагноза при вскрытии — с 85,7 % в 2005 г. до 99,1 % в 2017 г. (2016 г. — 97,5 %).

На диспансерном учете в 2010 г. состояло 88,2 % от всех умерших от злокачественных новообразований пациентов, в 2016 г. — 81,9 %; в 2017 г. — 85,2 % пациентов. Достаточно низкий показатель указывает на недостатки в организации диспансерного наблюдения в онкологических медицинских организациях, а также на посмертную диагностику злокачественных новообразований, о которой не знает онкологическая сеть системы здравоохранения.

Всего от злокачественных новообразований в 2017 г. умерло 290662 человека, а медицинским организациям было известно о 274208 людях (94,3 % от данных Росстата), состоявших на учете в учреждениях здравоохранения всех ведомств и пациентах, которым диагноз был установлен только на вскрытии. В 2016 г. умерло от ЗНО 295729 человек, а медицинским организациям было известно о 268934 умерших (90,9 %).

Растет соотношение показателей заболеваемости ЗНО и смертности

от ЗНО: 2010 г. — 1,78; 2016 г. — 2,03; 2017 г. — 2,12. Показатель соотношения заболеваемости и смертности может говорить как о качестве проведения профилактических осмотров, так и о качестве лечения пациентов.

Злокачественные новообразования являются причиной смерти в 98,7 % (2016 г.) — 98,7 % (2017 г.) от случаев смерти от всех новообразований. Смертность от новообразований (злокачественных и доброкачественных) в 2017 г. составила 200,6 на 100 тыс. человек (2016 г. — 204,3).

На окончание 2017 г. в административных территориях России функционировали 96 онкологических диспансеров (2015–2016 гг. — 98), из которых 92 имеют стационары со средним числом коек 304,7. Кроме того, есть две онкологические больницы со средним числом коек 445,5 и центры в крупных городах. Кроме того, онкологическую помощь оказывают федеральные учреждения системы Минздрава России.

На 31.12.2017 в субъектах Российской Федерации имелось также 2499 онкологических кабинетов, 34 радиологических кабинета и 17 радиотерапевтических кабинетов. Всего 2550 кабинетов онкологического профиля (2016 г. — 2559).

Число стационарных коек онкологического профиля в онкологических медицинских организациях и федеральных учреждениях системы Минздрава России на 31.12.2017 составило: всего 42895 коек (2016 г. — 43179 коек); в том числе онкологических коек для взрослых 32831 (2016 г. — 33236 коек); онкологических для детей — 2104 (2016 г. — 2020 коек); радиологических — 960 (2016 г. — 7923 коек). В 2017 г. по сравнению с 2016-м численность стационарных коек онкологического профиля сократилась на 284 койки (на 0,7 %). Скорее всего, это связано с заниженными нормативами коек онкологического профиля на 2017 г., что и привело к сокращению коечного фонда.

Из 42895 стационарных онкологических и радиологических коек в больницах разных уровней

находится 8707 коек (20,3 %); в клиниках вузов и НИИ — 2187 коек (5,1 %); в центрах — 4956 коек (11,6 %); в онкологических больницах — 855 коек (2,0 %); в онкологических диспансерах — 26190 коек (61,1 %).

Число коек онкологического профиля без коек федерального подчинения — 40708 (2016 г. — 40648). На одну койку в онкологических медицинских организациях приходится 90,1 пациента со злокачественными новообразованиями (2016 г. — 86,6).

Структура 32831 онкологических коек для взрослых следующая: торакальные — 5,6 %; абдоминальные — 9,5 %; урологические — 6,3 %; гинекологические — 8,0 %; паллиативные койки — 3,6 %, прочие койки — 67,0 %.

Работа онкологической койки для взрослых в 2017 г. составила 331,8 дня (2016 г. — 334,2 дня), онкологической койки для детей — 335,2 дня (2016 г. — 329,3 дня), радиологической койки — 345,9 дня (2016 г. — 344,7 дня). Таким образом, койки работают с большой нагрузкой.

Средняя длительность госпитализации на онкологической койке для взрослых в 2017 г. составила 9,3 дня (2016 г. — 9,8 дня), на онкологической койке для детей — 15,2 дня (2016 г. — 15,8 дня), на радиологической койке — 22,5 дня (2016 г. — 22,4 дня), в среднем на онкологической и радиологической койке — 10,7 дня (2016 г. — 11,2 дня).

В соответствии с письмом Минздрава России от 13.12.2017 № 11-7/10/2-8616 [3] нормативная численность стационарных коек по профилям «онкология, радиология и радиотерапия» на 2018 г. составляет 45111 коек, в том числе для детей — 2079, для взрослых — 43032 (при работе койки 320 дней, расчеты сделаны на население на 01.01.2018). Данный норматив отражает объективную потребность в стационарных койках онкологического профиля в отличие от норматива, утвержденного на 2017 г.

Кроме того, имеются койки, не относящиеся к онкологическому профилю: в онкологических диспансерах — 1840 коек; в онкологических больницах — 36 коек.

Число коек дневного стационара онкологического профиля в медицинских организациях на 31.12.2017 г. составило: оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях — 5067; оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях — 3455; всего 8522 коек (2016 г. — 7642 коек). Таким образом, численность коек дневного стационара увеличилась на 11,5%.

В 98 медицинских организациях (2 онкологических больницы и 96 онкологических диспансеров) на 31.12.2017 имелось: 31 кабинет магнито-резонансной томографии (31,6%); 63 кабинета компьютерной томографии (64,3%); 44 кабинета радиологических (44,9%); 82 кабинета или отделения рентгенологических (83,7%); 4 кабинета флюорографических (4,1%); 84 кабинета ультразвуковой диагностики (85,7%); 66 кабинетов функциональной диагностики (67,3%); 84 кабинета эндоскопии (85,7%); 10 кабинетов физиотерапевтических (10,2%); 51 патологоанатомическое отделение (52,0%); 7 лабораторий микробиологических-бактериологических (7,1%); 3 лаборатории биохимические (3,1%); 88 лабораторий клинико-диагностических (89,8%); 52 лаборатории цитологические (53,1%); 5 лабораторий иммунологических-серологических (5,1%); 26 АСУ (26,5%); 47 аптек (48,0%). При таком состоянии онкологических медицинских организаций невозможно выполнить полноценную диагностику ЗНО.

Обеспеченность врачами на 100 тыс. человек по России в целом на окончание 2017 г. составила: онкологи — 5,2, радиологи — 0,8, радиотерапевты — 0,3; всего 6,3 (2016 г. — 6,0). На 31.12.2017 в онкологических учреждениях России работали 7657 врачей-онкологов; 1149 врачей-радиологов и 421 врач-радиотерапевт; всего 9227 врачей (2016 г. — 8832 врачей).

На окончание 2017 г. сертификаты имеют 99,5 % врачей-онкологов; 99,5 % врачей-радиологов и 99,5 % врачей-радиотерапевтов. Врачебную категорию имеют 44,3 %

врачей-онкологов; 59,6 % врачей-радиологов и 50,8 % врачей-радиотерапевтов. Высшую врачебную категорию имеют 28,2 % врачей-онкологов; 43,1 % врачей-радиологов и 41,1 % врачей-радиотерапевтов.

В онкологических организациях на 31.12.2017 занято 10 106,5 должности врачей-онкологов, что составляет 88,2 % от штатных должностей; 1506,0 должности врачей-радиологов, что составляет 88,2 % от штатных должностей и 568,5 должности врачей-радиотерапевтов, что составляет 88,4 % от штатных должностей. Коэффициент совмещения должностей составил в 2017 г. для врачей-онкологов — 1,3; врачей-радиологов — 1,3; врачей-радиотерапевтов — 1,4.

В 2017 г. взяты на лечение и закончили радикальное лечение 315081 пациент с впервые выявленным ЗНО (2016 г. — 306 733 пациента), что составило 58,2 % (2016 г. — 57,8%). Продолжает лечение 15,3 % пациентов. Пациенты отказались от лечения в 2,0 % случаев. В 7,4 % случаев имелись противопоказания к лечению. Не взяты на радикальное лечение 17,0 % пациентов (2016 г. — 18,3 %). Это не означает, что пациенты не лечились (проводилось паллиативное, симптоматическое лечение).

Среди пациентов, которые имели I–II стадии, отказались от лечения в 2017 г. 5312 человек — в 1,6 % случаев (2016 г. — 1,7 %). Имелись противопоказания к лечению у 14618 пациентов — в 4,5 % случаев (2016 г. — 4,4 %).

Только хирургическое лечение в 2017 г. было применено в 55,4 % случаев (2016 г. — 54,3 %); только лучевое — в 9,5 % (2016 г. — 9,8 %); только лекарственное — 3,1 % (2016 г. — 3,2 %); комбинированное или комплексное — 30,5 % (2016 г. — 31,2 %); химиолучевое — 1,5 % (2016 г. — 1,5 %).

В среднем по России доля злокачественных новообразований, радикально пролеченных в 2017 году только амбулаторно, составила 12,9 % всех пациентов с впервые выявленными ЗНО, лечение которых закончено (в 2016 году — 12,3 %).

Заключение

В соответствии с постановлением Правительства Российской Федерации от 15 апреля 2014 г. № 294 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения» в 2017 году должны были быть выполнены следующие индикаторы:

- смертность от новообразований, в том числе злокачественных: норматив — 194,4 на 100 тыс. человек, выполнение — 200,6 на 100 тыс. человек;
- доля больных злокачественными новообразованиями на I–II стадиях: норматив — 54,3 %, выполнение — 55,6 %;
- одногодичная летальность больных со злокачественными новообразованиями: норматив — 23,0 %, выполнение — 22,5 %;
- удельный вес пациентов со злокачественными новообразованиями, состоящих на учете с момента установления диагноза пять лет и более: норматив — 53,2 %, выполнение — 53,9 %.

Перевыполнение качественных показателей работы системы здравоохранения не привело к выполнению основного показателя-индикатора — «смертность от новообразований». При этом медицинским организациям России известно только о 94,3 % умерших от ЗНО (2016 г. — 90,9 %), а на учете в онкологической службе состояло всего 85,2 % умерших от ЗНО по данным Росстата (2016 г. — 81,9 %).

Высокая доля злокачественных новообразований в структуре общей смертности населения (2010 г. — 14,3 %; 2016 г. — 15,6 %, 2017 г. — 15,9 %).

Анализ результатов деятельности медицинских организаций по активному выявлению, своевременной диагностике и лечению злокачественных новообразований показывает, что существенно изменить ситуацию пока не удастся — темпы изменения показателей, являющихся индикаторами реализуемых противораковых мероприятий, не соответствуют запланированным в значительном числе регионов России,

хотя в целом по России качественные показатели работы здравоохранения выполняются.

В 2017 г. по сравнению с 2016-м:

- численность стационарных коек онкологического профиля (онкологические и радиологические) сократилась на 0,7% (с 43 179 до 42 895; — 284 койки);
- численность коек дневного стационара онкологического профиля (в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в стационарных и амбулаторных условиях) увеличилась на 11,5% (7 642 до 8 522; +880 коек);
- увеличилась доля пациентов с впервые выявленными злокачественными новообразованиями после окончания лечения, у которых радикальное лечение проводилось только амбулаторно (с 12,3 до 12,9%);
- увеличилась доля взятых на лечение и закончивших радикаль-

ное лечение пациентов с впервые выявленными злокачественными новообразованиями (с 57,8 до 58,2%);

- уменьшилась доля пациентов, которым проводилось только паллиативное и симптоматическое лечение (с 18,3 до 17,0%).

Материально-техническая база онкологических медицинских учреждений не соответствует современным требованиям к диагностике и лечению ЗНО.

Список литературы

1. О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года: указ Президента Российской Федерации от 7 мая 2018 г. № 204. [Интернет]. 2018. URL: <https://nangs.org/docs/prezident-rf-ukaz-ot-07-05-2018-g-o-natsionalnykh-tselyakh-i-strategicheskikh-zadachakh-razvitiya-rossijskoj-federatsii-na-period-do-2024-goda> (Дата обращения 17 мая 2018 г.).
2. О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам меди-

цинской помощи на 2018 год и плановый период 2019 и 2020 годов: Постановление Правительства Российской Федерации от 8 декабря 2017 г. № 1492. [Интернет]. 2017. URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71729300/> (Дата обращения 17 мая 2018 г.).

3. О формировании и экономическом обосновании территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов: письмо Минздрава России от 13 декабря 2017 г. № 11-7/10/2-8616. [Интернет]. 2017. URL: <http://docs.cntd.ru/document/556169470> (Дата обращения 17 мая 2018 г.).
4. Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения»: постановление Правительства Российской Федерации от 26 декабря 2017 г. № 1640. [Интернет]. 2018. URL: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=292189&fld=134&dst=1000000001,0&rnd=0.6893034796267969#09612530498117695> (дата обращения 25.03.2018 г.).
5. Проект Национальной стратегии по борьбе с онкологическими заболеваниями на долгосрочный период до 2030 года. [Интернет]. URL: <http://oncology-association.ru/files/national-strategy.pdf> (Дата обращения 17 мая 2018 г.).



Планы Российской гастроэнтерологической ассоциации на 2018–2019 год*

2018

22 ноября

Выездная сессия

Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии, г. Омск.

6 декабря

Научно-практическая монотематическая конференция
Intestinum – 2018, г. Москва

2019

7 февраля

Научно-практическая монотематическая конференция
Желудок – 2019, г. Москва

1–3 марта

Весенняя сессия

Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии, г. Москва

Май

Выездная сессия

Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии, г. Казань

6 июня

Научно-практическая монотематическая конференция
Pancreas – 2019, г. Москва

12 сентября

Научно-практическая монотематическая конференция
Пищевод – 2019, г. Москва

4–6 октября

Осенняя сессия

Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии, г. Москва

7–9 октября

25 Юбилейная Российская Гастроэнтерологическая Неделя – 2019, г. Москва

Ноябрь

Выездная сессия

Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии, г. Екатеринбург.

5 декабря

Научно-практическая монотематическая конференция
Intestinum – 2019, г. Москва

* Даты могут быть скорректированы по мере подготовки мероприятий, вся информация на сайте РГА www.gastro.ru.

www.gastro.ru
www.liver.ru

Почтовый адрес для переписки и справок: 127282, Москва, а/я 84 «Гастро».
Телефоны для справок: +7 926 213-25-52.
Электронная почта: fin.fin@ru.net, rga-org@yandex.ru.
Адреса в интернете: www.gastro.ru, www.liver.ru.

26

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

www.chelovekilekarstvo.ru



Уважаемые коллеги, приглашаем Вас принять участие в работе
XXVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство».

Конгресс состоится в Центре Международной Торговли г. Москвы (Конгресс-центр ЦМТ)

8 - 11 апреля 2019 года.

Идёт формирование **научной программы**.

Вы можете подать заявку на включение Вашего доклада в научную программу.

Открыт прием заявок на **публикацию тезисов** в сборнике Конгресса.

От одного первого автора принимается не более 3-х заявок. Подача заявок производится через личный кабинет.

Тезисы принимаются до 01 марта 2019

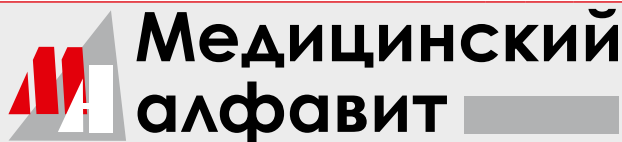
Предстоящее научно-образовательное мероприятие пройдет под эгидой Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Российской Медицинской Академии Непрерывного Постдипломного Образования. Идейным организатором Конгресса является национальное Общество Усовершенствования врачей им. С.П. Боткина

www.chelovekilekarstvo.ru

Секретариат организационного комитета Российского Национального Конгресса «Человек и Лекарство»

Тел./факс: +7 (499) 584-45-16 общие вопросы info@chelovekilekarstvo.ru

БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2019 год



Название организации (или Ф.И.О.) _____
 Адрес (с почтовым индексом) _____
 Телефон: _____ E-mail: _____ Контактное лицо: _____

- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Стоматология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная лаборатория» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Эпидемиология и гигиена» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Больница» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неотложная медицина» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Диагностика и онкотерапия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная поликлиника» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Кардиология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Практическая гастроэнтерология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неврология и психиатрия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная гинекология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная функциональная диагностика» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Артериальная гипертензия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

Извещение	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348
	(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
Кассир	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2019 год
	(наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____
	Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____
Квитанция	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348
	(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
Кассир	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2019 год
	(наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____
	Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____

Как подписаться

1. Заполнить прилагаемый бланк-заказ и квитанцию об оплате. 2. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются по указанному в квитанции или бланке адресу. 3. Отправить бланк-заказ и скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка на e-mail: medalfavit_pr@bk.ru, или podpiska.ma@mail.ru. Оплата через банки-онлайн издательством временно не принимается и будет возвращена на Ваш счет.



КОМПЛЕКС СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ЭКГ И АД

СОМНОЗ



Design by
DMS WORLD ①

- » мониторы для регистрации ЭКГ
- » мониторы для регистрации АД
- » мониторы для одновременной регистрации ЭКГ и АД

ДМС ПЕРЕДОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ
РАЗРАБОТКА ■ ПРОИЗВОДСТВО ■ РЕАЛИЗАЦИЯ ■ СЕРВИС
7(499) 501-34-35, 7(495) 746-80-22, info@dms-at.ru, www.dms-at.ru



БИОФИЗИЧЕСКАЯ АППАРАТУРА

Оборудование для службы крови и трансфузиологии

Размораживатели плазмы РП 2-01 и РП 4-02 предназначены для быстрого оттаивания и подогрева свежемороженой плазмы и криопреципитата после хранения в замороженном состоянии непосредственно перед трансфузией пациенту, а также для подогрева эритроцитсодержащих компонентов и растворов в контейнерах или флаконах.

Приборы используют технологию "Бережное оттаивание", исключая механические воздействия на размораживаемый объект, оборудованы системой защиты от перегрева, световой и звуковой индикацией.



РП 2-01, РП 4-02

Инновационная технология
«Бережное оттаивание»



РАЗРАБОТКА ◉ ПРОИЗВОДСТВО ◉ СЕРВИС

Компания «Биофизическая аппаратура» – лидер в производстве приборов для определения числа падения зерновых ПЧП-7, лабораторных медицинских центрифуг, центрифуг для молочной промышленности ЦЛМ 1-12, размораживателей плазмы крови.

Москва, улица Дубнинская, дом 79 Б, строение 2

E-mail: market@biap.ru

Сайт: www.biap.ru