ISSN 2541-9420 (Print)
ISSN 2587-9596 (Online)

18+

ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

2020

Том 5 № 3

ISSN 2541-9420 (Print)
ISSN 2587-9596 (Online)

18+

ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Том 5 N3 2020

ИРКУТСК

Главный редактор
Колесников С.И., академик РАН (Россия, Иркутск – Москва)
Зам. главного редактора
Рычкова Л.В., член-корр. РАН (Россия, Иркутск)
Сороковиков В.А., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)
Щуко А.Г., д.м.н., профессор, (Россия, Иркутск)
Ответственный секретарь
Карпова Т.Г. (Россия, Иркутск)
Редакционная коллегия
Балахонов С.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)
Григорьев Е.Г., член-корр. РАН (Россия, Иркутск)
Колесникова Л.И., академик РАН (Россия, Иркутск)
Мадаева И.М., д.м.н. (Россия, Иркутск)
Малов И.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)
Муамар Аль-Джефут, доктор медицины, профессор (Иордания, Карак)
Никитенко Л.Л., д.б.н. (Великобритания. Оксфорд)
Нямдаваа П., академик Монгольской академии медицинских наук (Монголия, Улан-Батор)
Савилов Е.Д., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)
Такакура К., доктор наук, профессор (Япония, Токио)
Шпрах В.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)
Юрьева Т.Н., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)
Янагихара Р. доктор наук, профессор (США, Гавайи)

Редакционный совет

Агаджанян В.В., д.м.н., профессор (*Россия, Ленинск-Кузнецкий*); Айзман Р.И., д.б.н. (*Россия, Новосибирск*); Атшабар Б.Б., д.м.н., профессор (*Казахстан, Алматы*); Белов А.М., д.м.н., профессор (*Россия, Москва*); Белокриницкая Т.Е., д.м.н., профессор (*Россия, Чита*), Бохан Н.А., академик РАН (*Россия, Томск*); Данчинова Г.А., д.б.н. (*Россия, Иркутск*); Дзятковская Е.Н., д.б.н.. профессор (*Россия, Москва*); Дубровина В.И., д.б.н. (*Россия, Иркутск)*; Дыгай А.М. академик РАН (*Россия, Томск*); Колосов В.П., академик РАН (Россия, Благовещенск); Константинов Ю.М., д.б.н., профессор (*Россия, Иркутск*); Кожевников В.В., д.м.н., профессор (*Россия, Улан-Удэ*); Кривошапкин А.Л., член-корр. РАН. (*Россия, Москва*); Мазуцава Т., доктор наук, профессор (*Япония, Чиба*); Макаров Л.М., д.м.н., профессор (*Россия, Москва*); Малышев В.В., д.м.н., профессор (*Россия, Иркутск*); Манчук В.Т., член-корр. РАН (*Россия, Красноярск*); Огарков О.Б., д.м.н. (*Россия, Иркутск*); Осипова Е.В., д.б.н., профессор (*Россия, Иркутск*); Петрова А.Г., д.м.н., профессор (*Россия, Иркутск*); Плеханов А.Н., д.м.н. (*Россия, Улан-Удэ*); Погодина А.В., д.м.н. (*Россия, Иркутск*); Протопопова Н.В., д.м.н., профессор (*Россия, Иркутск*); Прохоренко В.М., д.м.н., профессор (*Россия, Новосибирск*); Савченков М.Ф., академик РАН (*Россия, Иркутск*); Саляев Р.К., член-корр. РАН (*Россия, Иркутск*); Сутурина Л.В., д.м.н., профессор (*Россия, Иркутск*); Сэргэлэн О., д.м.н. профессор (*Монголия, Улан-Батор*); Такакура К., доктор наук, профессор (*Япония, Токио*); Уварова Е.В., д.м.н., профессор (*Россия, Москва*); Хохлов А.Л., член–корр. РАН (*Россия, Ярославль*); Эпштейн О.И., член-корр. РАН (*Россия, Москва*); Янг Йонгхонг, иностранный член РАН (*Китай, Пекин*).

Авторы опубликованных материалов несут ответственность за подбор и точность приведенных фактов, цитат, статистических данных и прочих сведений, а также за то, что в материалах не содержится данных, не подлежащих открытой публикации.

Мнение автора может не совпадать с мнением редакции.

Адрес издателя и редакции: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16. ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ.
Тел. (3952) 20-90-48.
http://actabiomedica.ru E-mail: journalirk@gmail.com

Журнал «Acta Biomedica Scientifica» зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации СМИ – ПИ № ФС 77-69383 от 06 апреля 2017 г.

До апреля 2017 года журнал имел название «Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук».

Основан в 1993 году.

Соучредители – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ) (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16), Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (ФГБНУ ИНЦХТ) (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, д.1), Федеральное государственное автономное учреждение «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (127486, г. Москва, Бескудниковский б-р, д. 59А).

Журнал включен в Реферативный журнал и базу данных ВИНИТИ. Сведения о журнале публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory».

Журнал «Acta Biomedica Scientifica» входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук».

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ 2018 г. – 0,384.

Подписной индекс 24347. Цена издания свободная.
ISSN 2541-9420 (Print)
ISSN 2587-9596 (Online)

Ключевое название: Acta Biomedica Scientifica

© ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», 2020 г.
© Оригинал-макет РИО ИНЦХТ, 2020 г.

ISSN 2541-9420 (Print)
ISSN 2587-9596 (Online)

18+

ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Vol. 5 N3 2020

IRKUTSK

Chief Editor
Kolesnikov S.I., Academician of RAS (Russia, Irkutsk – Moscow)
Deputy Chief Editor
Rychkova L.V., Corresponding Member of RAS (Russia, Irkutsk)
Sorokovikov V.A., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)
Shchuko A.G., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)
Executive secretary
Karpova T.G. (Russia, Irkutsk)
Editorial board
Balakhonov S.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)
Grigoryev E.G., Corresponding Member of RAS (Russia, Irkutsk)
Kolesnikova L.I., Academician of RAS (Russia, Irkutsk)
Madaeva I.M., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Irkutsk)
Malov I.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)
Moamar Al-Jefout, MD, Professor (Jordan, Karak)
Nikitenko L.L., Dr. Sc. (Biol.) (UK, Oxford)
Nyamdavaa P., Academician of Mongolian Academy of Sciences (Mongolia, Ulaanbaatar)
Savilov E.D., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)
Takakura K., MD, Professor (Japan, Tokyo)
Shprakh V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)
Iureva T.N., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)
Yanagihara R., MD, Professor (USA, Hawaii)

Editorial Council
Agadzhanyan V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (*Russia, Leninsk-Kuznetskiy*); Aizman R.I., Dr. Sc. (Biol.) (*Russia, Novosibirsk*); Atshabar B.B., Dr. Sc. (Med.), Professor (*Kazakhstan, Almaty*); Belov A.M., Dr. Sc. (Med.), Professor (*Russia, Moscow*); Belokrinitskaya T.E., Dr. Sc. (Med.), Professor (*Russia, Chita*); Bokhan N.A., Academician of RAS (*Russia, Tomsk*); Danchinova G.A., Dr. Sc. (Biol.) (*Russia, Irkutsk*); Dzyatkovsksaya E.N., Dr. Sc. (Biol.), Professor (*Russia, Moscow*); Dubrovina V.I., Dr. Sc. (Biol.) (*Russia, Irkutsk*); Dygai A.M., Academician of RAS (*Russia, Tomsk*); Kolosov V.P., Academician of RAS (Russia, Blagoveshchensk); Konstantinov Yu.M., Dr. Sc. (Biol.), Professor (*Russia, Irkutsk*); Kozhevnikov V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (*Russia, Ulan-Ude*); Krivoshapkin A.L., Corresponding Member of RAS (*Russia, Moscow*) Mazutsava T., MD, Professor (*Japan, Chiba*); Makarov L.M., Dr. Sc. (Med.), Professor (*Russia, Moscow*); Malyshev V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (*Russia, Irkutsk*); Manchouk V.T., Corresponding Member of RAS (*Russia, Krasnoyarsk*); Ogarkov O.B., Dr. Sc. (Med.) (*Russia, Irkutsk*); Osipova E.V., Dr. Sc. (Biol.), Professor (*Russia, Irkutsk*); Petrova A.G., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Plekhanov A.N., Dr. Sc. (Med.) (*Russia, Ulan-Ude*); Pogodina A.V., Dr. Sc. (Med.) (*Russia, Irkutsk*); Protopopova N.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (*Russia, Irkutsk*); Prokhorenko V.M., Dr. Sc. (Med.), Professor (*Russia, Novosibirsk*); Savchenkov M.F., Academician of RAS (*Russia, Irkutsk*); Salyajev R.K., Corresponding Member of RAS (*Russia, Irkutsk*); Suturina L.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (*Russia, Irkutsk*); Sergelen O., Dr. Sc. (Med.), Professor (*Mongolia, Ulaanbaatar*); Takakura K., MD, Professor (*Japan, Tokyo*); Uvarova E.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (*Russia, Moscow*); Khokhlov A.L., Corresponding Member of RAS (*Russia, Yaroslavl*); Epshtein O.I., Corresponding Member of RAS (*Russia, Moscow*); Yang Yonghong, Foreign Member of the RAS, (*China, Beijing*).

The authors of the published articles account for choice and accuracy of presented facts, quotations, historical data and other information; the authors are also responsible for not presenting data which are not meant for open publication.

The opinion of the authors may not coincide with that of editorial board.

Address of publisher and editorial board: SC FHHRP. 16 Timiryazev str., Irkutsk, Russia, 664003
Tel. (3952) 20-90-48.
http://actabiomedica.ru E-mail: journalirk@gmail.com

Acta Biomedica Scientifica is registered in Federal Service of Supervision in communication sphere, information technologies and mass media. Certificate of Mass Media Registration – ПИ № ФС 77-69383 d.d. 06 April 2017.

Title before April 2017 – "Bulletin of Eastern-Siberian Scientific Center of Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences".

Acta Biomedica Scientifica has been founded in 1993.

Co-founders – Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems (16 Timiryazev str., Irkutsk, Russia, 664003), Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology (1 Bortsov Revolyutsii str., Irkutsk, Russia, 664003), Interbranch Scientific and Technical Complex «Eye Microsurgery» named after Academician S.N. Fyodorov (59A Beskudnikovskiy blvd, Moscow, 127486).

Acta Biomedica Scientifica is included in Abstract Journal and Data base of All-Russian Institute of Scientific and Technical Information. Information about Acta Biomedica Scientifica is published in international question-answering system of periodicals and continued publications «Ulrich's Periodicals Directory».

Acta Biomedica Scientifica is included in «List of Russian reviewed scientific periodicals where main scientific results of dissertations for a degree of Candidate and Doctor of Science should be published»

Two-year impact factor by Russian Science Citation Index in 2018 – 0,384.

Subscription index 24347. Free price.
ISSN (Print) 2541-9420
ISSN (Online) 2587-9596

Key title: Acta Biomedica Scientifica

© Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems, 2020
© Compart performed by Publishing Department of ISCST, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Циклооксигеназа 2 как маркер невынашивания беременности ранних сроков при цитомегаловирусной инфекции. *Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Герман М.Н.* 7

ГЕНЕТИКА, ПРОТЕОМИКА И МЕТАБОЛОМИКА

Фармакогенетические аспекты в терапии сахарного диабета 2-го типа. *Поздняков Н.О., Каграманян И.Н., Мирошников А.Е., Емельянов Е.С., Груздева А.А., Сироткина А.М., Духанина И.А., Милкина А.А., Хохлов А.А., Поздняков С.О.* 13

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Динамика уровня миелопероксидазы и сывороточного кальпротектина при местной холодовой травме. *Михайличенко М.И., Шаповалов К.Г., Мудров В.А., Груздева О.С.* 24

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Разработка и применение математической модели в прогнозировании инсульта у лиц, подвергающихся воздействию токсико-пылевого фактора на производстве. *Яшникова М.В., Потеряева Е.Л., Доронин Б.М., Максимов В.Н., Смирнова Е.Л.* 29

ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ

Клинический случай синдрома Гольденхара в психиатрической практике. *Ковалева А.В.* 36

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительная оценка изменений в свёртывающей системе крови крыс при воздействии органических соединений бора различной химической структуры. *Юшков Г.Г., Игуменьщева В.В., Краснова А.Р.* 41

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Мобильные технологии сопровождения больных туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией на амбулаторном этапе лечения. *Жданова С.Н., Огарков О.Б., Хейселл С.К.* 46

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Клинический случай формирования адгезивного арахноидита на фоне эпидурального фиброза как причина повторных хирургических вмешательств. *Животенко А.П., Сороковиков В.А., Кошкарева З.В.* 54

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ И ЮБИЛЕИ

Сергей Иванович Колесников (к 70-летию со дня рождения) 62

CONTENTS

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Cyclooxygenase 2 as a Marker of Early Pregnancy Loss in Cytomegalovirus Infection. *Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., German M.N.*

GENETICS, PROTEOMICS AND METABOLOMICS

Pharmacogenetic Aspects of Type 2 Diabetes Treatment. *Pozdnyakov N.O., Kagarmanyan I.N., Miroshnikov A.E., Emelyanov E.S., Gruzdeva A.A., Sirotkina A.M., Dukhanina I.A., Milkina A.A., Khokhlov A.A., Pozdnyakov S.O.*

MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

Dynamics of the Level of Myeloperoxidase and Serum Calprotectin in Local Cold Injury. *Mikhailichenko M.I., Shapovalov K.G., Mudrov V.A., Gruzdeva O.S.*

PREVENTIVE MEDICINE

Development and Application of a Mathematical Model in the Prediction of Stroke in People Exposed to Toxic Dust Factors in the Workplace. *Yashnikova M.V., Poteryaeva E.L., Doronin B.M., Maksimov V.N., Smirnova E.L.*

PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY

Clinical Case of Goldenhar Syndrome in Psychiatric Practice. *Kovaleva A.V.*

EXPERIMENTAL RESEARCHES

Comparative Assessment of Changes in the Blood Coagulation System in Rats When Exposed to Organic Boron Compounds of Various Chemical Structures. *Yushkov G.G., Igumenshcheva V.V., Krasnova A.R.*

EPIDEMIOLOGY

Mobile Health Intervention for Outpatient Treatment of Tuberculosis and HIV Infection. *Zhdanova S.N., Ogarkov O.B., Heysell S.K.*

HISTORY OF MEDICINE AND ANNIVERSARIES

Formation of Adhesive Arachnoiditis with Epidural Fibrosis as a Cause of Repeated Surgical Interventions (Clinical Case). *Zhivotenko A.P., Sorokovikov V.A., Koshkareva Z.V.*

HISTORY OF MEDICINE AND ANNIVERSARIES

Sergey Kolesnikov (to the 70th Anniversary)

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ
OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2020-5.3.1

Циклооксигеназа 2 как маркер невынашивания беременности ранних сроков при цитомегаловирусной инфекции

Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Герман М.Н.

ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»
(675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Ишутина Наталия Александровна, e-mail: ishutina-na@mail.ru

Резюме

Обоснование. *В настоящее время установлено, что повышение экспрессии циклооксигеназы 2 в плаценте играет существенное значение в формировании плацентарных нарушений при патологическом течении беременности. Показано, что высокий уровень экспрессии циклооксигеназы 2 приводит к избыточному синтезу простагландинов, которые являются стимуляторами сократительной активности миометрия матки и запускают механизм прерывания беременности. Однако анализ современной литературы показал отсутствие данных, доказывающих вовлечение циклооксигеназы 2 в патогенез ранних выкидышей при цитомегаловирусной инфекции.*

Цель исследования. *Установить патогенетическую роль циклооксигеназы 2 в невынашивании беременности ранних сроков при обострении цитомегаловирусной инфекции.*

Методы. *В обследование были включены 86 женщин на сроке гестации 8–12 недель, из них 46 женщин с самопроизвольным абортом (O03) и обострением цитомегаловирусной инфекции (основная группа) и 40 – с медицинским абортом (O04) без цитомегаловирусной инфекции (контрольная группа). Материалом для исследования служили: сыворотка периферической крови, моча, гомогенат ворсинчатого хориона плацентарной ткани. Анализировали содержание циклооксигеназы 2, уровень антител IgM и IgG к цитомегаловирусу, низкоавидные антитела IgG к цитомегаловирусу (индекс авидности) методом иммуноферментного анализа; содержание арахидоновой кислоты – методом капиллярной газожидкостной хроматографии.*

Результаты. *В ходе исследования у женщин основной группы установлено повышение концентрации арахидоновой кислоты на 59 % ($p < 0,001$) и активности липолитического фермента циклооксигеназы 2 – на 58 % ($p < 0,001$) в гомогенате ворсинчатого хориона плаценты.*

Заключение. *При обострении цитомегаловирусной инфекции в гомогенате ворсинчатого хориона плаценты беременных с самопроизвольным абортом наблюдается увеличение содержания арахидоновой кислоты и уровня циклооксигеназы 2. Повышенный уровень циклооксигеназы 2 указывает на развитие осложнений беременности и может использоваться в качестве неспецифического маркера-предиктора угрозы прерывания беременности при обострении цитомегаловирусной инфекции.*

Ключевые слова: *циклооксигеназа 2, арахидоновая кислота, невынашивание беременности, цитомегаловирусная инфекция*

Для цитирования: Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Герман М.Н. Циклооксигеназа 2 как маркер невынашивания беременности ранних сроков при цитомегаловирусной инфекции. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(3): 7-12. doi: 10.29413/ABS.2020-5.3.1.

Cyclooxygenase 2 as a Marker of Early Pregnancy Loss in Cytomegalovirus Infection

Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., German M.N.

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration
(Kalinina str. 22, Blagoveshchensk 675000, Russian Federation)

Corresponding author: Natalia A. Ishutina, e-mail: ishutina-na@mail.ru

Abstract

Background. *Increased expression of cyclooxygenase 2 in the placenta plays a significant role in the formation of placental disorders in the pathological course of pregnancy. It was shown that a high level of expression of cyclooxygenase 2 leads to excessive synthesis of prostaglandins, which stimulate the contractile activity of the uterine myometrium and trigger the abortion mechanism. An analysis of modern literature has shown a lack of data proving the involvement of cyclooxygenase 2 in the pathogenesis of early miscarriages in cytomegalovirus infection.*

Objective. *To establish the pathogenetic role of cyclooxygenase 2 in early pregnancy in the course of miscarriage dur-*

ing exacerbation of cytomegalovirus infection.
Materials and methods. *The study included 86 women with a gestational age of 8–12 weeks, of which 46 women with spontaneous abortion (O03) and exacerbation of cytomegalovirus infection (main group) and 40 women with medical abortion (O04) without cytomegalovirus infection (control group). The material for the study was peripheral blood serum, urine, homogenate of the villous chorion of the placental tissue. The content of cyclooxygenase 2, the level of IgM and IgG antibodies to cytomegalovirus, low-type IgG antibodies to cytomegalovirus (avidity index) were analyzed by enzyme-linked immunosorbent assay; the content of arachidonic acid – by capillary gas-liquid chromatography.*
Results. *During the study, women of the main group found an increase in the concentration of arachidonic acid by 59 % (p < 0.001) and the activity of the lipolytic enzyme cyclooxygenase 2 – by 58 % (p < 0.001) in the placenta villous chorion homogenate.*
Conclusion. *With an exacerbation of cytomegalovirus infection in the homogenate of the villous placenta chorion of pregnant women with spontaneous abortion, an increase in the content of arachidonic acid and the level of cyclooxygenase 2 is observed. An increased level of cyclooxygenase 2 indicates the development of pregnancy complications and can be used as a non-specific marker predictor of pregnancy termination during exacerbation of cytosis.*

Key words: *cyclooxygenase 2, arachidonic acid, miscarriage, cytomegalovirus infection*

For citation: Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., German M.N. Cyclooxygenase 2 as a Marker of Early Pregnancy Loss in Cytomegalovirus infection. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(3): 7-12. doi: 10.29413/ABS.2020-5.3.1.

ОБОСНОВАНИЕ

Проблема невынашивания беременности весьма актуальна в медицинском аспекте. Согласно данным литературы, около 20 % клинически диагностированных беременностей заканчиваются спонтанным прерыванием, при этом на долю первого триместра приходится до 80 % [1, 2]. Одной из наиболее частых причин невынашивания беременности является урогенитальная инфекция. В последние годы изменилась структура генитальной инфекции. Резко возросла роль возбудителей, передаваемых половым путём (хламидии, микоплазма, уреаплазма), вирусной инфекции (вирус простого герпеса, цитомегаловирус (ЦМВ)) [3].

Для ЦМВ характерно непосредственное эмбриотоксическое воздействие на эмбрион, вызываемое повреждение трофобласта и эндотелия сосудов путём усиления выработки провоспалительных цитокинов, протромбиназы, свободных радикалов [4]. Повышенный синтез повреждающих факторов способствует неправильной инвазии и повреждению трофобласта на ранних сроках беременности с последующим развитием плацентарной недостаточности и, как следствие, приводит к угрозе выкидыша [5, 6].

В последние годы с целью диагностики патологии беременности активно изучается гиперэкспрессия циклооксигеназы 2 (COX-2). Так, зарубежные исследования указывают на важную роль простагландинов в регуляции функции репродуктивной системы, биосинтез которых в свою очередь находится под контролем COX-2 [7, 8]. Литературные сведения убедительно доказывают связь индукции COX-2 и развития оксидативного стресса в плаценте, что является причиной избыточной выработки простагландинов [9], которые оказывают стимулирующее действие на мускулатуру матки [10]. Повышение ферментативной активности COX-2 оказывает существенное влияние на формирование плацентарных нарушений при патологии беременности [11]. Активность COX-2 индуцируется медиаторами воспаления (фактор некроза опухолей α (TNFα), интерлейкин-1 (IL-1)), митогенами, трансформирующими факторами роста, гормонами, что обусловливает вовлечение COX-2 в ангиогенез, воспаление [12, 13].

От экспрессии гена COX-2, контролируемого TNFα, зависит имплантация бластоцисты, проницаемость сосудов эндометрия и децидуализация матки; повышенный уровень TNFα увеличивает секрецию гена COX-2 и, следовательно, синтез простагландинов, способствуя преждевременным родам [14]. Избыточная экспрессия COX-2 ассоциирована с высокой концентрацией провоспалительных цитокинов в крови и эндометрии и нарушением процессов имплантации [15].

Экспрессия COX-2 в амнионе увеличивает концентрацию простагландина F_2, что приводит к сокращению миометрия и может быть причиной начала родовой деятельности [16]. В эндотелиальных клетках высокая активность COX-2 способствует сосудистому тонусу через продукцию вазоактивных простаноидов, является активатором запрограммированной эндотелиальной дисфункции [17]. В свою очередь развитие эндотелиальной дисфункции у беременных сопровождается изменениями эндотелия сосудов плода, что может лежать в основе развития нарушений беременности и её прерывания [18].

Анализ данных литературы позволяет сделать вывод о том, что высокий уровень экспрессии COX-2 приводит к избыточному синтезу простагландинов, которые являются стимуляторами сократительной активности миометрия и запускают механизм прерывания беременности. Таким образом, изучение фермента COX-2 может служить неспецифическим маркером-предиктором невынашивания беременности. Вместе с тем, в литературе отсутствуют данные, доказывающие вовлеченность COX-2 в патогенез ранних выкидышей при цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции. В связи с этим совершенно очевидна необходимость исследований, которые могут расширить представление о вкладе COX-2 в патогенез невынашивания беременности при обострении цитомегаловирусной инфекции, что в свою очередь позволит снизить процент репродуктивных потерь. Эти научные гипотезы получили дальнейшее развитие в нашем исследовании.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить патогенетическую роль COX-2 в невынашивании беременности ранних сроков при обострении ЦМВ-инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проспективное исследование по типу случай-контроль.

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование: подтверждённое лабораторными данными обострение ЦМВ-инфекции на сроке 8–12 недель беременности; клиническая ремиссия герпес-вирусной инфекции.

Из исследования исключались женщины с первичной ЦМВ-инфекцией, обострением других экстрагенитальных заболеваний и инфекций, передающихся половым путём.

Клинический диагноз первичной ЦМВ-инфекции устанавливали по наличию в периферической крови антител IgM к ЦМВ, низкоавидных IgG (индекс авидности < 50 %), а также ДНК ЦМВ, выявляемой методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови или моче; обострение хронической ЦМВ-инфекции – по наличию IgM к ЦМВ, высокоавидных IgG (индекс авидности > 65 %), а также ДНК ЦМВ в соскобах с буккального эпителия и слизистой оболочки шейки матки.

Условия проведения

Обследование беременных и набор материала осуществлялся на базе ГАУЗ Амурской области «Городская клиническая больница» (г. Благовещенск). Биохимические исследования выполнялись в лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях лёгких ДНЦ ФПД.

Продолжительность исследования

Обследование пациентов и набор материала проводили в 2017–2019 гг.

Описание медицинского вмешательства

Для исследования использовали:

– периферическую кровь, забор которой осуществлялся в утреннее время, натощак в стандартные вакуумные пробирки с коагулянтом и без него в количестве 5 мл;

– гомогенат плаценты, взятый в первые 15 минут после проведения медицинского аборта на 8–12-й неделе гестации;

– соскобы с буккального эпителия, содержимое цервикального канала, мочу.

Исходы исследования

Основной исход исследования

В процессе обработки крови получены результаты исследования уровня антител IgM и IgG к ЦМВ, низкоавидных антител IgG к ЦМВ (индекс авидности).

Исследование гомогената ворсинчатого хориона позволило получить результаты исследования содержания арахидоновой кислоты и COX-2.

При обработке крови, мочи, соскобов с буккального эпителия и содержимого цервикального канала получены данные о наличии ДНК ЦМВ.

Дополнительных исходов исследования нет.

Методы регистрации исходов

Методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли антитела IgM и IgG к ЦМВ, низкоавидные IgG (индекс авидности) с использованием наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Измерение содержания COX-2 проводили при помощи тест-систем «Assay Designs, COX-2» (США). Методом ПЦР-анализа в режиме реалтайм выявляли ДНК ЦМВ на аппарате ДТ-96 («НПО ДНК-технология», Россия).

Содержание арахидоновой кислоты анализировали с помощью метода капиллярной газожидкостной хроматографии по методу, описанному J.P. Carreau, J.P. Dubacq [19]. Мононуклеарные клетки выделяли из периферической крови методом седиментации в одноступенчатом градиенте плотности фиколл-урографина (1,077 г/мл), согласно рекомендациям фирмы-производителя (ООО «НПО ДНК-технология», Россия). Полученные мононуклеары хранили при температуре –20 °C в течение 30 суток.

Сбор средней части утренней порции мочи осуществлялся в стерильный контейнер объёмом 60 мл. Образец буккального эпителия и содержимого цервикального канала забирали стерильным тупфером в стандартные пластиковые пробирки с физиологическим раствором объёмом 0,5 мл.

Забор плацентарного материала для приготовления гомогената проводился в течение первых 15 минут после проведения медицинского аборта на 8–12-й неделе беременности. Кусочки ткани помещали в 200 мл физиологического раствора, отмывали от клеток крови, перемешивая на магнитной мешалке в течение 15 мин. Для получения экстрактов отмытые кусочки ткани слегка подсушивали на фильтровальной бумаге, взвешивали, растирали пестиком в фарфоровой ступке и гомогенизировали до однородной массы. К полученному образцу ткани добавляли физиологический раствор в объёме, равном изначальному весу ткани (на 1 г – 1 мл физиологического раствора). Взвесь помещали в пластиковые пробирки Falcon, замораживали при –20 °C в течение суток. Далее полученные образцы ткани размораживали и центрифугировали при 4000 g при температуре +4 °C. Надосадочную жидкость разливали мелкими аликвотами и хранили при –20 °C.

Этическая экспертиза

При работе с пациентами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki) (1964, 2013 ред.)) и Правилами клинической практики в РФ, утверждёнными приказом Министерства здравоохранения РФ № 200н от 1.04.2016 г. Получение письменного информированного согласия на участие в исследовании – обязательная процедура для включения женщин в группы наблюдения. Исследование было одобрено Этическим комитетом ДНЦ ФПД (протокол № 134 от 06.02.2020 г.).

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов произведена с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Предварительно размер выборки не рассчитывался. Использовали критерии согласия Колмогорова – Смирнова, Шапиро – Уилка для проверки близости выборочного распределения признаков к нормальному распределению. Проводили анализ межгрупповых различий для двух независимых выборок по каждому из количественных признаков, используя критерии в зависимости от вида распределения: непараметрический критерий Манна – Уитни (U-test) и критерий Стьюдента (T-test). В случае подчинения распределения признака закону нормального распределения данные представляли в виде средней величины (M) и стандартной ошибки (m). Уровень значимости принимался за 5 % ($p \leq 0{,}05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Участники исследования

В исследование включены 86 женщин на сроке гестации 8–12 недель, из них 46 женщин с самопроизвольным абортом (O03) и обострением ЦМВ-инфекции

(основная группа) и 40 – с медицинским абортом (O04) без ЦМВ-инфекции (контрольная группа). Средний возраст женщин основной группы был сопоставим с возрастом женщин контрольной группы и составил 23,9 ± 0,5 и 24,4 ± 0,6 года соответственно (p > 0,05).

Основные результаты исследования

Обострение ЦМВ-инфекции в I триместре гестации обусловливает высокую или быстро изменяющуюся концентрацию активных форм кислорода, что в конечном итоге приводит к активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) на фоне угнетения антиоксидантного потенциала с развитием оксидативного стресса [20] и оказывает пагубное действие на ткань ранних ворсин [21]. Персистирующие антигены ЦМВ, продукты пероксидации липидов, провоспалительные цитокины (TNFα, IL-1, интерферон-γ) стимулируют экспрессию фосфолипазы A_2, способствуют гидролизу фосфолипидов в плазматических мембранах с выбросом свободного арахидоната и тем самым активируют каскад продукции эйкозаноидов типа простагландин F и E, которые являются важным звеном в гормонально-ферментативной системе, участвуют в родовой деятельности [10].

Действительно, в результате анализа полученных данных у женщин основной группы установлено повышение концентрации арахидоновой кислоты на 59 % ($p < 0,001$) в гомогенате ворсинчатого хориона плаценты по сравнению с контрольной группой (табл. 1).

Таблица 1

Показатели содержания арахидоновой кислоты, циклооксигеназы 2 в гомогенате ворсинчатого хориона в основной и контрольной группах (M ± m)

Table 1

The content of arachidonic acid, cyclooxygenase 2 in the villous chorionic homogenate in the main and control groups (M ± m)

Показатель	Контрольная группа (*n* = 40)	Основная группа (*n* = 46)
Арахидоновая кислота, %	3,94 ± 0,28	6,28 ± 0,18 ($p < 0,001$)
COX-2, нг/мл	11,0 ± 0,36	17,35 ± 0,40 ($p < 0,001$)

Примечание. *n* – число наблюдений; *p* – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой.

Высвободившаяся из мембран фосфолипидов арахидоновая кислота в цитоплазме клеток трофобласта посредством COX-2 конвертируется в простагландин E_2 (PG E_2), либо в 8-изопростагландин F_2 (изопростан). Равномерное соотношение концентраций этих двух эйкозаноидов сдерживает сокращение матки, предотвращая выкидыши на ранних сроках гестации [10]. В физиологических условиях COX-2 экспрессируется во время раннего эмбрионального развития и способствует выработке простагландина E_2, который необходим для дифференцировки и имплантации эмбриона [22]. Однако при ЦМВ-инфекции COX-2/PG E_2 сигнальный каскад модулируется, способствуя репликации вируса посредством повышения уровня COX-2/PGEH$_2$ [16].

Было установлено, что уровень фермента COX-2 в гомогенате ворсинчатого хориона плаценты у беременных основной группы был на 58 % ($p < 0,001$) выше, чем у женщин контрольной группы (табл. 1).

Следовательно, обострение ЦМВ-инфекции в период 8–12 недель сопровождается повышением концентрации арахидоновой кислоты и индукции COX-2 в ворсинчатом хорионе плаценты.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Полученные данные свидетельствуют о роли COX-2 в патогенезе невынашивания беременности у женщин с обострением ЦМВ-инфекции в I триместре гестации. Значительное увеличение уровня COX-2 при нарастании концентрации арахидоновой кислоты доказывает участие данного фермента в нарушении имплантации эмбриона.

Обсуждение основного результата исследования

Развивающийся в условиях ЦМВ-инфекции оксидативный стресс [20] способствует повышению метаболизма арахидоновой кислоты и тем самым инициирует индукцию COX-2. При анализе результатов исследования у беременных с обострением ЦМВ-инфекции и самопроизвольным абортом было установлено увеличение содержания арахидоновой кислоты и фермента COX-2 в ворсинчатом хорионе плаценты. Индукция COX-2 связана с окислительным стрессом за счёт активации p38MAPK и NF-kB семейства транскрипционных факторов [23].

Как отмечает C. Burdon et al. (2007), в ответ на оксидативный стресс в плаценте синтезируется PG E_2, который высвобождается в кровоток матери и индуцирует процесс родов путём увеличения сократительной способности матки [24].

Следовательно, обострение ЦМВ-инфекции в период 8–12 недель сопряжено с развитием оксидативного стресса [20], нарушением метаболизма арахидоновой кислоты и индукцией COX-2, опосредующей синтез простагландинов [24]. COX-2 через синтез простагландинов влияет на регуляцию важнейших физиологических процессов во время беременности. Повышенная экспрессия COX-2 во время раннего эмбриогенеза при ЦМВ-инфекции будет способствовать выработке простагландинов, тем самым нарушая дифференцировку и имплантацию эмбриона, инициируя невынашивание беременности.

Таким образом, анализ проведённого исследования в сопоставлении с данными литературы позволяет заключить, что изучение липолитической активности COX-2 обладает высокой предикторной значимостью в отношении риска невынашивания беременности ранних сроков при обострении ЦМВ-инфекции.

Нежелательные явления

В ходе проведения исследования какие-либо нежелательные явления отсутствовали.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При обострении ЦМВ-инфекции в гомогенате ворсинчатого хориона плаценты беременных с самопроизвольным абортом наблюдается увеличение содержания арахидоновой кислоты и уровня COX-2. Повышенный уровень COX-2 указывает на развитие осложнений беременности и может использоваться в качестве неспецифического маркера-предиктора угрозы невынашивания беременности при обострении ЦМВ-инфекции.

Источник финансирования

Исследование выполнено при финансовом обеспечении Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демина Т.Н., Воронова И.И. Диагностика угрозы невынашивания беременности ранних сроков. *Медико-социальные проблемы семьи.* 2013; 18(1): 12-15.

2. Ткаченко Л.В., Костенко Т.И., Углова Н.Д., Шкляр А.Л. Невынашивание беременности. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2015; (1): 3-9.

3. Боровкова Л.В., Колобова С.О. Современный взгляд на проблему невынашивания беременности инфекционного генеза. *Ремедиум Приволжье.* 2016; (3): 19-24.

4. Eggert-Kruse W, Reuland M, Johannsen W, Strowiitzki T, Schlehofer JR. Cytomegalovirus infection-related to male and/or fetale infertile factors? *Fertil Steril.* 2009; 91(1): 67-82. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.11.014

5. Савченко Т.Н., Агаева М.И., Дергачева И.А. Особенности иммунопатогенеза герпесвирусной инфекции во время беременности. *Вестник Российского государственного медицинского университета.* 2014; (4): 18-21.

6. Chou D, Ma Y, Zhang J. Cytomegalovirus (CMV) infection of trophoblast cell elicits an inflammatory response: a possible mechanism of placental dysfunction. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 194(2): 534-541. doi:10.1016/j.ajog.2005.07.073

7. Li H, Zhou J, Wei X, Chen R, Geng J, Zhehg R., et al. MiR-144 and targets, c-fos and cyclooxygenase-2 (COX2), modulate synthesis of PGE2 in the amnion during pregnancy and labor. *Sci Rep.* 2016; 6: 27914. doi: 10.1038/srep27914

8. Phillips RJ, Fortier MA, López Bernal A. Prostaglandin pathway gene expression in human placenta, amnion and choriodecidua is differentially affected by preterm and term labour and by uterine inflammation. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;(14): 241. doi: 10.1186/1471-2393-14-241.

9. Malek A, Sager R, Schneider H. Effect of hypoxia, oxidative stress and lipopolysaccharides on the release of prostaglandins and cytokines from human term placental explants. *Placenta.* 2001; 22 (Suppl A): S45–S50. doi: 10.1053/plac.2001.0635

10. Саидова М.А., Юсуфи С.Д., Рафиева З.Х., Мухиддинова З.Т. Использование простагландинов в акушерской практике. *Вестник Авиценны.* 2016; (4) 83-87. doi: 10.25005/2074-0581-2016-18-4-74-83

11. Hu S, Li J, Tong M, Li Q, Chen Y, Lu H, et al. MicroRNA1443p may participate in the pathogenesis of preeclampsia by targeting Cox2. *Mol Med Rep.* 2019; 19(6): 4655-4662. doi: 10.3892/mmr.2019.10150

12. Li X, Ballantyne LL, Crawford MC, Fitzgerald GA, Funk CD. Isoform-specific compensation of cyclooxygenase (Ptgs) genes during implantation and late-stage pregnancy. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 12097. doi: 10.1038/s41598-018-30636-x

13. Dennis EA, Norris PC. Eicosanoid storm in infection and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2015; 15(8): 511-528. doi: 10.1038/nri3859

14. Tiagu V, Mustafa MD, Sharma T, Banerjee BD, Ahmed RS, Tripathi AK, et al. Association of organochlorine pesticides with the mRNA expression of tumour necrosis factor-alpha (TNF-α) & cyclooxygenase-2 (COX-2) genes in idiopathic preterm birth. *Indian J Med Res.* 2016; 143(6): 731-738. doi: 10.4103/0971-5916.191986

15. Куликова Н.В., Коваленко И.И., Байбуз Д.В., Лебедева Я.А. Роль генетических полиморфизмов генов VEGF, COX-2, MUC в развитии эндометриозассоциированного бесплодия. *Гинекология.* 2019; 21(2): 34-37. doi: 10.26442/20795696.2019.2.190344

16. Lin CK, Tseng CK, Wu YH, Liaw CC, Lin CY, Huang CH, et al. Cyclooxygenase-2 facilitates dengue virus replication and serves as a potential target for developing antiviral agents. *Sci Rep.* 2017; 7: 44701. doi: 10.1038/srep44701

17. Sallam NA, Palmgren VAC, Singh RD, John CM, Thompson JA. Programming of vascular dysfunction in the intrauterine milieu of diabetic pregnancies. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(11): e3665. doi: 10.3390/ijms19113665

18. Миронов А.В., Галачиев О.В., Филиппов А.В. Диагностика патологии хориона в первом триместре беременности. *Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал).* 2019; (1): 71-78. doi: 10.24411/2075-4094-2019-16051

19. Carreau JP, Dubacq JP. Adaptation of a macro-scale method to the micro-scale for fatty acid methyl transesterification of biological lipid extracts. *J Chromatography.* 1978; 151(3): 384-390. doi: 10.1016/S0021-9673(00)88356-9

20. Ишутина Н.А., Андриевская И.А. Изменение показателей свободно-радикального статуса, антиоксидантной защиты и морфологические изменения эритроцитов периферической крови беременных первого триместра с цитомегаловирусной инфекцией. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2018; (68): 57-62. doi: 10.12737/article_5b18ba014d2d06.81485843

21. Прокопенко В.М., Павлова Н.Г. Роль про- и антиоксидантной систем в развитии дисфункции плаценты. *Физиология человека.* 2017; 43(6): 115-123. doi: 10.7868/S0131164617060091

22. Herington JL, O'Brien C, Robuck MF, Lei W, Brown N, Slaughter JC, et al. Prostaglandin-endoperoxide synthase 1 mediates the timing of parturition in mice despite unhindered uterine contractility. *Endocrinology.* 2018; 159(1): 490-505. doi: 10.1210/en.2017-00647

23. Kitanaka N, Nakano R, Kitanaka T, Namba S, Konno T, Nakayama T, et al. NF-κB p65 and p105 implicate in interleukin 1β-mediated COX-2 expression in melanoma cells. *PLoS One.* 2018; 13(12): e.0208955. doi: 10.1371/journal.pone.0208955

24. Burdon C, Mann C, Cindrova-Davies T, Ferguson-Smith AC, Burton GJ. Oxidative stress and the induction of cyclooxygenase enzymes and apoptosis in the murine placenta. *Placenta.* 2007; 28(7): 724-733. doi: 10.1016/j.placenta.2006.12.001

REFERENCES

1. Demina TN, Voronova II. Diagnosis of the threat of miscarriage of early pregnancy. *Mediko-sotsialnye problemy semyi.* 2013; 18(1): 12-15. (In Russ.)

2. Tkachenko LV, Kostenko TI, Uglova ND, Shklyar AL. Miscarriage. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2015; (1): 3-9. (In Russ.)

3. Borovkova L.V., Kolobova S.O. A modern view of the problem of miscarriage of infectious origin. Ремедиум Приволжье. 2016; (3): 19-24. (In Russ.)

4. Eggert-Kruse W, Reuland M, Johannsen W, Strowiitzki T, Schlehofer JR. Cytomegalovirus infection-related to male and/or fetale infertile factors? *Fertil Steril.* 2009; 91(1): 67-82. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.11.014

5. Savchenko TN, Agaeva MI, Dergacheva IA. Features of the immunopathogenesis of herpes virus infection during pregnancy. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2014; (4): 18-21. (In Russ.)

6. Chou D, Ma Y, Zhang J. Cytomegalovirus (CMV) infection of trophoblast cell elicits an inflammatory response: a possible mechanism of placental dysfunction. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 194(2): 534-541. doi:10.1016/j.ajog.2005.07.073

7. Li H, Zhou J, Wei X, Chen R, Geng J, Zhehg R., et al. MiR-144 and targets, c-fos and cyclooxygenase-2 (COX2), modulate synthesis of PGE2 in the amnion during pregnancy and labor. *Sci Rep.* 2016; 6: 27914. doi: 10.1038/srep27914

8. Phillips RJ, Fortier MA, López Bernal A. Prostaglandin pathway gene expression in human placenta, amnion and choriodecidua is differentially affected by preterm and term labour and by uterine inflammation. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;(14): 241. doi: 10.1186/1471-2393-14-241.

9. Malek A, Sager R, Schneider H. Effect of hypoxia, oxidative stress and lipopolysaccharides on the release of prostaglandins

and cytokines from human term placental explants. *Placenta.* 2001; 22 (Suppl A): S45–S50. doi: 10.1053/plac.2001.0635

10. Saidova MA, Yusufi SD, Rafieva ZKh, Mukhiddinova ZT. The use of prostaglandins in obstetric practice. *Vestnik Avitsenny*. 2016; (4) 83-87. doi: 10.25005/2074-0581-2016-18-4-74-83. (In Russ.)

11. Hu S, Li J, Tong M, Li Q, Chen Y, Lu H, et al. MicroRNA1443p may participate in the pathogenesis of preeclampsia by targeting Cox2. *Mol Med Rep*. 2019; 19(6): 4655-4662. doi: 10.3892/mmr.2019.10150

12. Li X, Ballantyne LL, Crawford MC, Fitzgerald GA, Funk CD. Isoform-specific compensation of cyclooxygenase (*Ptgs*) genes during implantation and late-stage pregnancy. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 12097. doi: 10.1038/s41598-018-30636-x

13. Dennis EA, Norris PC. Eicosanoid storm in infection and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2015; 15(8): 511-528. doi: 10.1038/nri3859

14. Tiagu V, Mustafa MD, Sharma T, Banerjee BD, Ahmed RS, Tripathi AK, et al. Association of organochlorine pesticides with the mRNA expression of tumour necrosis factor-alpha (TNF-α) & cyclooxygenase-2 (COX-2) genes in idiopathic preterm birth. *Indian J Med Res*. 2016; 143(6): 731-738. doi: 10.4103/0971-5916.191986

15. Kulikova NV, Kovalenko II, Baybuz DV, Lebedeva YA. The role of genetic polymorphisms of the VEGF, COX-2, MUC genes in the development of endometriosis-associated infertility. *Ginekologiya.* 2019; 21(2): 34-37. doi: 10.26442/20795696.2019.2.190344. (In Russ.)

16. Lin CK, Tseng CK, Wu YH, Liaw CC, Lin CY, Huang CH, et al. Cyclooxygenase-2 facilitates dengue virus replication and serves as a potential target for developing antiviral agents. *Sci Rep*. 2017; 7: 44701. doi: 10.1038/srep44701

17. Sallam NA, Palmgren VAC, Singh RD, John CM, Thompson JA. Programming of vascular dysfunction in the intrauterine milieu of diabetic pregnancies. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(11): e3665. doi: 10.3390/ijms19113665

18. Mironov AV, Galachiev OV, Filippov AV. Diagnosis of the pathology of chorion in the first trimester of pregnancy. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (elektronnyy zhurnal).* 2019; (1): 71-78. doi: 10.24411/2075-4094-2019-16051. (In Russ.)

19. Carreau JP, Dubacq JP. Adaptation of a macro-scale method to the micro-scale for fatty acid methyl transesterification of biological lipid extracts. *J Chromatography.* 1978; 151(3): 384-390. doi: 10.1016/S0021-9673(00)88356-9

20. Ishutina NA, Andrievskaya IA. Changes in indicators of free-radical status, antioxidant defense, and morphological changes in peripheral blood red cells of pregnant women with cytomegalovirus infection in the first trimester. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya.* 2018; (68): 57-62. doi: 10.12737/article_5b18ba014d2d06.81485843. (In Russ.)

21. Prokopenko VM, Pavlova NG. The role of pro- and antioxidant systems in the development of placental dysfunction. *Fiziologiya cheloveka.* 2017; 43(6): 115-123. doi: 10.7868/S0131164617060091. (In Russ.)

22. Herington JL, O'Brien C, Robuck MF, Lei W, Brown N, Slaughter JC, et al. Prostaglandin-endoperoxide synthase 1 mediates the timing of parturition in mice despite unhindered uterine contractility. *Endocrinology*. 2018; 159(1): 490-505. doi: 10.1210/en.2017-00647

23. Kitanaka N, Nakano R, Kitanaka T, Namba S, Konno T, Nakayama T, et al. NF-κB p65 and p105 implicate in interleukin 1β-mediated COX-2 expression in melanoma cells. *PLoS One.* 2018; 13(12): e.0208955. doi: 10.1371/journal.pone.0208955

24. Burdon C, Mann C, Cindrova-Davies T, Ferguson-Smith AC, Burton GJ. Oxidative stress and the induction of cyclooxygenase enzymes and apoptosis in the murine placenta. *Placenta.* 2007; 28(7): 724-733. doi: 10.1016/j.placenta.2006.12.001

Сведения об авторах

Ишутина Наталия Александровна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях лёгких, ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», e-mail: ishutina-na@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-1024-1532

Андриевская Ирина Анатольевна – доктор биологических наук, заведующая лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях лёгких, ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru, https://orcid.org/0000-0003-0212-0201

Герман Марина Николаевна – лаборант-исследователь лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях лёгких, ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», e-mail: marina.german.1975@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-9112-5896

Information about the authors

Natalia A. Ishutina – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, e-mail: ishutina-na@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-1024-1532

Irina A. Andrievskaya – Dr. Sc. (Biol.), Head of the Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru, https://orcid.org/0000-0003-0212-0201

Marina N. German – Research Assistant at the Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, e-mail: marina.german.1975@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-9112-5896

Статья получена: 14.02.2020. Статья принята: 09.04.2020. Статья опубликована: 26.06.2020.
Received: 14.02.2020. Accepted: 09.04.2020. Published: 26.06.2020.

ГЕНЕТИКА, ПРОТЕОМИКА И МЕТАБОЛОМИКА
GENETICS, PROTEOMICS AND METABOLOMICS

DOI: 10.29413/ABS.2020-5.3.2

Фармакогенетические аспекты в терапии сахарного диабета 2-го типа

Поздняков Н.О. [1], Каграманян И.Н. [2], Мирошников А.Е. [1], Емельянов Е.С. [3], Груздева А.А. [4], Сироткина А.М. [1], Духанина И.А. [1], Милкина А.А. [5], Хохлов А.А. [1], Поздняков С.О. [1]

[1] ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5, Россия); [2] Институт лидерства и управления здравоохранением (109004, г. Москва, ул. Александра Солженицына, 28, стр. 1, Россия); [3] ГБУЗ Ярославской области «Клиническая больница № 2» (150030, г. Ярославль, Суздальское шоссе, 39, Россия); [4] ОГБУЗ «Окружная больница Костромского округа № 1» (156002, г. Кострома, ул. Спасокукоцкого, 29/62, Россия); [5] ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Ярославль» (150030, г. Ярославль, Суздальское шоссе, 21, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Поздняков Николай Олегович, e-mail: pozdnyakov.niko@yandex.ru

Резюме

Значимую роль в развитии заболевания и в эффективности фармакотерапии сахарного диабета 2-го типа играют генетические факторы. Представляют интерес полиморфизмы генов, как ответственных за метаболизм (гены цитохрома P450), транспортировку препаратов (SLC22A1), так и за фармакодинамический ответ (TCF7L2, KCNJ11). В работе проанализирована роль полиморфизмов генов KCNJ11, TCF7L2, SLC22A1, SLC22A3, CYP2C9, CYP2C8, PPARγ в эффективности фармакотерапии сахарного диабета 2-го типа. Аллель T полиморфизма гена KCNJ11 rs2285676 и аллель G полиморфизма rs5218 ассоциированы с ответом на терапию иДПП-4, а наличие аллеля A полиморфизма rs5210 выступает предиктором плохого ответа терапию иДПП-4.

Оценивалось значение полиморфизма rs7903146 гена TCF7L2 у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, принимающих линаглиптин. Линаглиптин значимо снижал уровень HbA1c при всех трёх генотипах rs7903146 (CC: –0,82 %; CT: –0,77 %; TT: –0,57 %). Значимо меньший эффект от терапии наблюдался при генотипе TT.

Изучен полиморфизм rs622342 гена SLC22A1 и его связь с эффективностью метформина. Исследования показали, что носители варианта AA имели среднее снижение HbA1c на 0,53 %, гетерозиготные пациенты – снижение на 0,32 %, а носители минорного варианта CC имели увеличение на 0,2 % уровня HbA1c.

*Отмечено значимое влияние полиморфизмов CYP2C9 на фармакокинетические параметры препаратов сульфонилмочевины. Носительство аллеля *2 значимо снижает метаболизм глибенкламида: гомозиготные носители имели клиренс на 90 % ниже, чем гомозиготные носители дикого варианта.*

Исследования подтвердили связь аллельных вариантов Thr394Thr и Gly482Ser гена PPARγ с более высокой эффективностью препарата росиглитазон.

В настоящей статье представлены различные полиморфизмы генов, способных влиять как на кинетику препарата, так и на фармакодинамический ответ. Именно персонализированный поход, основанный, в том числе, на знании вариантов полиморфизмов, позволит выбрать наиболее эффективный препарат с транспарентной кинетикой для каждого конкретного пациента.

Ключевые слова: *сахарный диабет, фармакогенетика, KCNJ11, TCF7L2, SLC22A1, SLC22A3, CYP2C9, CYP2C8, PPARγ*

Для цитирования: Поздняков Н.О., Каграманян И.Н., Мирошников А.Е., Емельянов Е.С., Груздева А.А. Сироткина А.М., Духанина И.А., Милкина А.А., Хохлов А.А., Поздняков С.О. Фармакогенетические аспекты в терапии сахарного диабета 2-го типа. *Acta biomedica scientifica.* 2020; 5(3): 13-23. doi: 10.29413/ABS.2020-5.3.2.

Pharmacogenetic Aspects of Type 2 Diabetes Treatment

Pozdnyakov N.O. [1], Kagarmanyan I.N. [2], Miroshnikov A.E. [1], Emelyanov E.S. [3], Gruzdeva A.A. [4], Sirotkina A.M. [1], Dukhanina I.A. [1], Milkina A.A. [5], Khokhlov A.A. [1], Pozdnyakov S.O. [1]

[1] Yaroslavl State Medical University (Revolutsionnaya str. 5, Yaroslavl 150000, Russian Federation); [2] Institute of Leadership and Health Management (Alexander Solzhenitsyn str. 28, build. 1, Moscow 109004, Russian Federation); [3] Clinical Hospital N 2 (Suzdal Highway 39, Yaroslavl 150030, Russian Federation); [4] District Hospital N 1 of the Kostroma District (Spasokukotskiy str. 29/62, Kostroma 156002, Russian Federation); [5] Clinical Hospital "RZhD-Meditsina" of Yaroslavl (Suzdal Highway 21, Yaroslavl 150030, Russian Federation)

Corresponding author: Nikolay O. Pozdnyakov, e-mail: pozdnyakov.niko@yandex.ru

Abstract

In this article, we analyze the role of different variants of the KCNJ11, TCF7L2, SLC22A1, SLC22A3, CYP2C9, CYP2C8, PPARγ genes polymorphisms in efficacy of diabetes mellitus pharmacotherapy.

T allele of the KCNJ11 rs2285676 gene polymorphism and G allele of KCNJ11 rs5218 gene polymorphism are associated with the response to IDPP-4 therapy; the presence of KCNJ11 gene rs5210 polymorphism A allele is a predictor of poor response.

The effect of rs7903146 polymorphism of TCF7L2 gene was evaluated on the response to treatment of patients taking linagliptin. Linagliptin significantly reduced HbA1c levels for all three rs7903146 genotypes (CC: –0.82 %; CT: –0.77 %; TT: –0.57 %). A significantly smaller effect of therapy was observed with the genotype with TT.

The rs622342 polymorphism of SLC22A1 gene was studied in effectiveness of metformin. The researches demonstrated that carriers of variant AA had an average decrease of HbA1c of 0.53 %, heterozygous – decrease of 0.32 %, and carriers of a minor variant of SS had an increase of 0.2 % in the level of HbA1c.

*A significant effect of CYP2C9 polymorphisms on the pharmacokinetic parameters of PSM was noted. When studying the kinetics of glibenclamide, it was found that carriage of the allele *2 significantly reduces glibenclamide metabolism: homozygous carriers had clearance 90 % lower than homozygous carriers of the wild variant.*

The studies confirmed the association of the allelic variants of Thr394Thr and Gly482Ser of PPARγ gene with higher efficacy of the rosiglitazone. The data obtained from the analysis of the association of the Pro12Ala polymorphism of PPARγ gene and the response to therapy is contradictory.

Thus the personalized approach, based on the knowledge of polymorphism options, will allow choosing the most effective drug with transparent kinetics for each individual patient.

Key words: diabetes mellitus, pharmacogenetics, KCNJ11, TCF7L2, SLC22A1, SLC22A3, CYP2C9, CYP2C8, PPARγ

For citation: Pozdnyakov N.O., Kagarmanyan I.N., Miroshnikov A.E., Emelyanov E.S., Gruzdeva A.A., Sirotkina A.M., Dukhanina I.A., Milkina A.A., Khokhlov A.A., Pozdnyakov S.O. Pharmacogenetic aspects of type 2 diabetes treatment. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(3): 13-23. doi: 10.29413/ABS.2020-5.3.2.

Сахарный диабет (СД) является метаболическим заболеванием, характеризующимся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов [1]. СД 2-го типа является гетерогенным заболеванием, причём значимую роль играют генетические факторы [2].

Современные достижения науки и внедрение большого количества новых препаратов не снижают важности проблем эффективного и безопасного лечения [3–7]. Актуальным вопросом остаётся эффективная фармакотерапия СД 2-го типа, способная нормализовать уровни глюкозы и HbA1c до целевых значений. Генетические полиморфизмы помимо того, что могут повышать риск развития сахарного диабета, также могут повышать вариативность фармакодинамического ответа в популяции пациентов с изучаемой нозологией.

С позиций фармакогенетики представляют интерес полиморфизмы генов, как ответственных за метаболизм (гены цитохрома P450) и транспортировку препаратов (SLC22A1), так и за фармакодинамический ответ (TCF7L2, KCNJ11). Особенно важность этих полиморфизмов подчёркивается широким их распространением в популяции, в частности, встречаемость полиморфных вариантов TCF7L2 и KCNJ11 составляет порядка 30 % [8–10].

В настоящей статье представлены данные по влиянию генетических полиморфизмов на эффект основных лекарственных средств, применяемых для лечения СД 2-го типа: ингибиторы дипептидилпептидазы-4, бигуаниды, препараты сульфонилмочевины, тиазолидиндионы.

Для поиска информации использовались электронные медицинские базы данных MEDLINE, PubMed Central, BioMed Central, DRUGBANK, Киберленинка.

ИНГИБИТОРЫ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4

Данный класс относится к инкретиномиметикам, которые повышают чувствительность В-клеток к глюкозе, так как последнее время эта группа активно используется в лечении СД 2-го типа. Препараты обладают низким риском развития гипогликемии, подавляют повышенную секрецию глюкагона, имеют нейтральное действие на массу тела и хорошо переносятся [11, 12]. В своей работе J.L. Jamaluddin et al. на примере полиморфизма rs2285676 гена *KCNJ11* (ген, кодирующий белок, регулирующий поток ионов калия через клеточную мембрану в В-клетках) доказали, что последний является показателем эффективного ответа на лечение иДПП-4 у пациентов с СД 2-го типа [13].

Роль этого гена важна в развитии СД 2-го типа. Известно, что секрецию инсулина В-клетками поджелудочной железы регулирует аденозинтрифосфат (АТФ)-зависимый калиевый канал посредством влияния на метаболизм глюкозы на уровне мембран клеток. Ген АТФ-зависимого калиевого канала подсемейства J, член 11, официальный символ *KCNJ11*, кодирует синтез белка Kir6.2, являющегося одной из двух субъединиц, которые образуют этот канал. При гипергликемии и высокой концентрации АТФ внутри β-клеток канал закрыт, и калий не выходит из клетки. За счёт этого создаётся мембранный потенциал, способствующий открытию кальций-зависимых каналов, и ионы кальция (необходимые для секреции гранул, содержащих инсулин) проникают в клетку [14]. Именно поэтому мутации в гене *KCNJ11* могут привести к изменениям в структуре белка Kir6.2 и нарушениям функционирования канала.

В малазийском исследовании приняли участие 662 пациента с СД 2-го типа. Исследуемую группу составил 331 человек, принимающих иДПП-4 (ситаглиптин, вилдаглиптин или линаглиптин) как минимум последние 3 месяца. Суточные дозировки составляли 100 мг (ситаглиптин), 50–200 мг (вилдаглиптин), 5 мг (линаглиптин). Терапия иДПП-4 могла сопровождаться приёмом метформина, либо метформином и препаратами сульфонилмочевины (ПСМ) или тиазолидиндионом или ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа. Контрольную группу составлял 331 пациент, принимающий любую сахароснижающую терапию за исключением иДПП-4.

В группе хороших ответчиков на терапию иДПП-4 распространённость аллелей CC, CT, TT полиморфизма гена *KCNJ11* rs2285676 составила 37,8 %, 42,6 %, 19,6 %, а в группе плохих ответчиков частота встречаемости была 25,1 %, 53,6 % и 21,3 % соответственно. Было выдвинуто предположение, что аллель T ассоциирован с ответом на терапию иДПП-4 (T vs C: OR: 1,3 [95% ДИ: 0,749–1,390]; $p = 0,128$).

Частота встречаемости аллелей AA, AG и GG полиморфизма rs5218 гена *KCNJ11* составила 11,5 %, 52,7 %, 35,8 % в группе хороших ответчиков на терапию иДПП-4, и 14,8 %, 41,5 %, 43,7 % – в группе плохих ответчиков. Было выдвинуто предположение, что аллель G ассоциирован с ответом на терапию иДПП-4 (G vs A, OR: 1,1 [95% ДИ: 0,733–1,384]; $p = 0,538$).

Для полиморфизма rs5210 гена *KCNJ11* частота встречаемости аллелей AA, AG и GG была 16,2 %, 56,8 %, 27 % *в* группе хороших ответчиков на терапию иДПП-4, и 20,8 %, 51,9 %, 27,3 % – в группе плохих ответчиков. Было выдвинуто предположение, что аллель A выступает предиктором плохого ответа терапию иДПП-4 (A vs G, OR: 0,9 [95% ДИ: 0,731–1,352]; $p = 0,585$) [13].

Регрессионная модель выявила, что генотип CC полиморфизма KCNJ11 rs2285676 является предиктором хорошего ответа на терапию (OR: 2,1; 95% ДИ: 1,094–3,923; $p = 0,025$).

Важным фактом является заинтересованность научного сообщества в значении полиморфизмов гена *KCNJ11* в предрасположенности к развитию СД 2-го типа. Одним из наиболее изученных полиморфных маркеров является rs5219, в котором происходит замена цитозина на тимин в позиции 67, приводящая к замене глутаминовой кислоты в позиции 23 аминокислотной последовательности белка на лизин [15–18]. Была показана ассоциация этого полиморфизма с риском развития СД 2-го типа у европейцев и американцев европейского происхождения [19, 20]. Вместе с тем во Франции и Швейцарии статистически значимой ассоциации с СД 2-го типа выявлено не было [21].

В японской популяции продемонстрирована более выраженная ассоциация этого полиморфизма с риском развития СД 2-го типа, чем в европейских странах [22]. Другими авторами в исследовании по типу «случай – контроль» показано наличие связи полиморфизма rs5219 гена *KCNJ11* с риском развития СД 2-го типа у жителей арабских государств. У жителей Японии и Южной Кореи обнаружена связь также и с риском развития артериальной гипертензии [23–26].

Проводилось исследование по изучению ассоциации полиморфизма rs5219 гена *KCNJ11* с риском развития СД 2-го типа у жителей Московского региона. Всего были обследованы 1050 взрослых людей европеоидной расы в возрасте от 25 до 65 лет, проживающих в Москве и Московской области, в том числе 311 мужчин и 739 женщин [27]. Среди всех пациентов 64 % имели индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м^2. При этом 139 человек (17 мужчин и 122 женщины, средний возраст – 57,1 ± 0,45 года) страдали СД 2-го типа (диагноз верифицирован в медицинских организациях по месту жительства). Из них 3,6 % имели избыточную массу тела, а 96,4 % – абдоминальное ожирение разной степени тяжести. Средний уровень глюкозы в сыворотке крови пациентов с СД 2-го типа составлял 7,9 ± 0,23 ммоль/л, содержание гликированного гемоглобина – 7,04 ± 0,26 %. Для оценки ассоциации изучаемого генетического полиморфизма с ожирением и СД 2-го типа из всех обследованных были сформированы группы для проведения анализа по типу «случай – контроль». Оценку ассоциации с ожирением изучали у 672 человек с ИМТ > 30 кг/м^2 (случай) и 378 человек с ИМТ < 30 кг/м^2 (контроль), связь с СД 2-го типа – у 139 человек, страдающих СД 2-го типа, группа сравнения (контроль) составила 140 человек.

Данные исследования полиморфизма rs5219 гена *KCNJ11* показали, что 14,2 % обследованных имели генотип TT, 44,8 % – генотип CT, 41 % – генотип CC. Частота встречаемости аллеля T составляла 36,6 %, аллеля C – 63,4 %.

Результаты исследования состояния энергетического обмена у обследованных пациентов показали: величина энерготрат в покое, рассчитанная на 1 кг массы скелетной мускулатуры, была статистически значимо ниже у мужчин, имеющих генотип TT полиморфизма rs5219 гена *KCNJ11*, как при гомо-, так и при гетерозиготном типе, а также в целом по группе у людей с генотипом CT частота встречаемости аллеля T у пациентов с СД 2-го типа была выше, чем в группе сравнения на 7,6 %, однако это увеличение не было статистически значимым. Не наблюдалось также существенной разницы по частоте встречаемости аллеля T (45,4 и 44,4 % соответственно) между мужчинами и женщинами с этим заболеванием, но ОШ для аллеля T было выше у мужчин.

Вместе с тем генотип TT у пациентов с СД 2-го типа выявлялся на 13 % чаще, чем в группе сравнения, и соотношение шансов для генотипов TT относительно генотипа CC было статистически значимым (ОШ 2,35, 95% ДИ: 1,018–5,43, $p = 0,04$) [27].

П.Б. Шорохова с соавт. выявили, что при генотипировании пациентов по полиморфизму rs5219 гена *KCNJ11* генотип CC имели 20 (41,7 %) пациентов, генотип CT – 18 (37,5 %) пациентов и генотип TT – 10 (20,8 %) пациентов. Частота аллеля T составила при этом 40 %. Все пациенты с аллельными вариантами гена *KCNJ11*, получавшие монотерапию вилдаглиптином, достигли целевого уровня HbA1c через 3 месяца от начала лечения. Различий в динамике лабораторных показателей в зависимости от дозы препарата (50 или 100 мг в сутки) выявлено не было ($p > 0,05$).

Среди пациентов без полиморфизма rs5219 в гене *KCNJ11* более половины больных (55,6 %) не достигли целевого уровня гликемического контроля, что привело к необходимости коррекции сахароснижающей терапии. В группах больных с вариантами аллельных генов *KCNJ11*, у которых проводилась коррекция терапии, были обнаружены различия. У пациентов-носителей полиморфного аллеля T, которым потребовалось повышение дозы вилдаглиптина до 100 мг/сут. или же назначение комбинированной терапии, оказалось значимо меньше в сравнении с пациентами, имеющими генотип CC ($p < 0,001$) [28].

Другим важным фармакогенетическим аспектом являются полиморфизмы гена *TCF7L2*. *TCF7L2* представляет собой транскрипторный фактор, который активно участвует в процессах пролиферации и дифференциации клетки. Этот фактор необходим для глюкоз-стимулированной секреции инсулина. Он регулирует инсулинзависимый метаболизм глюкозы, синтез проинсулина и его превращение в инсулин. Соответственно, различные вариации в данном гене могут привести к нарушению

секреции инсулина. Имеются полиморфизмы *TCF7L2*, которые повышают риск развития СД 2-го типа. К примеру, в японской популяции носители вариантов rs7903146, rs12255372 и rs11196205 имеют высокий риск развития данного заболевания [29].

Изучалось влияние полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2* в ответ на терапию пациентов с СД 2-го типа, принимающих линаглиптин. Исследование проводилось как плацебо-контролируемое, оценка эффективности проводилась через 24 недели [30].

В исследовании принял участие 961 пациент с СД 2-го типа. Линаглиптин значимо снижал уровень HbA1c при всех трёх генотипах rs7903146 (CC (n = 356): –0,82 % [–9,0 ммоль/моль], p < 0,0001; CT (n = 264): –0,77 % [–8,4 ммоль/моль], p < 0,0001; TT (n = 73): –0,57 % [–6,2 ммоль/моль], p < 0,0006). Никаких значимых различий в лечении между пациентами с вариантами CC и CT не отмечалось. Значимо меньший эффект от терапии (снижение уровня HbA1c) наблюдался при генотипе с TT (~ 0,26 % [~ 2,8 ммоль/моль], p = 0,0182) [30].

БИГУАНИДЫ

Метформин, относящийся к классу бигуанидов, является препаратом первой линии в лечении СД 2-го типа [31]. Его сахароснижающее действие осуществляется через активацию 5-АМФ-активируемой протеинкиназы, что приводит к уменьшению инсулинорезистентности и подавлению глюконеогенеза. Ещё одно положительное влияние заключается в снижении абсорбции глюкозы в кишечнике. Дополнительные эффекты: снижение уровня свободных жирных кислот, подавление липогенеза, активация фибринолиза, снижение агрегационных свойств тромбоцитов [32, 33]. R. Prager et al. показали, что добавление метформина к малым концентрациям инсулина, не оказывающим самостоятельного эффекта на внутриклеточный транспорт глюкозы, значительно повышает её утилизацию клетками. В то же время метформин не влияет на этот процесс при полном отсутствии инсулина, что свидетельствует о том, что инсулин и метформин в процессе утилизации глюкозы являются синергистами. Метформин усиливает действие инсулина в инсулинозависимых тканях. Инсулин же в свою очередь повышает эффективность метформина даже в низких концентрациях [34].

Переносчиками через мембрану для метформина являются белки – транспортёры органических катионов (ОСТ). ОСТ1 (переносчик на гепатоцитах) – один из основных белков, определяющих фармакокинетику препарата. В последние годы наблюдается тенденция к изучению гена *SLC22A1*, кодирующего ОСТ1, в фармакогенетике метформина.

В 2002 г. Kerb et al. описали 25 полиморфных вариантов гена *SLC22A1* у европеоидов [35]. С тех пор было идентифицировано более 1000 однонуклеотидных полиморфизмов [36]. Гетерогенность гена *SLC22A1* является этнически-специфичной: например, вариабельность аллелей у европейцев, африканцев и американцев (пуэрториканцы, колумбийцы и мексиканцы) значительно выше, чем у азиатов и жителей Океании.

Becker et al. в роттердамском исследовании изучали распространённость полиморфизмов гена *SLC22A1* и их связь с эффектом на терапию метформином (через 14–39 дней от начала лечения). Было изучено 12 полиморфизмов, их распространённость отвечала закону Харди – Вайнберга [37].

Носители варианта AA имели среднее снижение HbA1c на 0,53 %, у гетерозиготных пациентов отмечено снижение на 0,32, а носители минорного варианта CC имели увеличение на 0,2 % уровня HbA1c [37].

Малоизученным полиморфизмов гена *SLC22A1*, является rs622342. Он находится в зоне интрона гена и может снижать экспрессию ОСТ1. Имеются неоднозначные результаты относительно клинического значения данного полиморфизма. К примеру, Tkáč и соавт., изучив данные 148 пациентов с впервые выявленным СД 2-го типа, в течение шести месяцев получавших метформин, не выявили никакого влияния rs622342 на уровень HbA1c [38]. В Индии G. Umamaheswaran и соавт., учитывая данные 122 пациента с впервые выявленным СД 2-го типа, которым также был назначен метформин, но уже на протяжении 12 недель обнаружили связь данного полиморфизма с показателями HbA1c [39]. А согласно результатам исследований, было доказано, что полиморфизм rs622342 в гене *SLC22A1* может снижать экспрессию этого белка. По итогам данного исследования, 67,3 % с диким типом rs622342 (AA-генотип) и 37,7 % с полиморфными вариантами гена *SLC22A1* (AC- и CC-генотип) получали монотерапию метформином и имели уровень HbA1c менее 7,0 %. У остальных пациентов потребовалось назначение второго сахароснижающего препарата, либо уровень HbA1c, по результатам исследования, был 7,0 % и более. Расчёты показали, что наличие генотипов AC и CC rs622342 в гене *SLC22A1* повышают риск недостаточного эффекта метформина [33].

Помимо изучения ОСТ1 проводились исследования и других белков-переносчиков, а также изучение эффектов метформина с учётом полиморфизма некоторых ферментов. Так, L. Chen et al. определяли роль переносчика органических катионов 3 (ОСТ3 – переносчик на гепатоцитах и на нефронах) (SLC22A3) и его миссенс-вариантов в фармакологическом действии метформина. Результаты их исследований говорят о том, что генетические варианты ОСТ3 могут модулировать действие метформина [40].

ПРЕПАРАТЫ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ

Препараты этой группы относятся к секретогогам. Наиболее широко применяемыми препаратами являются гликлазид, глимепирид и глибенкламид. Изучена связь полиморфизмом гена *TCF7L2* с эффективностью препаратов сульфонилмочевины (ПСМ).

Доказано, что полиморфизм rs7903146 гена *TCF7L2* влияет на секрецию инсулина, стимулированную ПСМ, что приводит к вариабельности терапевтического ответа на гликлазид у пациентов, имеющих данный вариант гена. К примеру, в своей работе П.Б. Шорохова и соавт. исследовали влияние данного полиморфизма гена *TCF7L2* на терапевтический эффект гликлазида у больных с впервые выявленным СД 2-го типа. После изучения показателей гликемического контроля у 68 пациентов, которые на протяжении 6 месяцев принимали препарат гликлазид в качестве монотерапии, было выявлено, что среди данных пациентов с CC-генотипом rs7903146 гена *TCF7L2* значения целевого уровня гликированного гемоглобина достигли 96,2 % пациентов; а среди носителей полиморфного варианта (CT- и TT-генотип) процент пациентов, достигших целевых уровней гликированного гемоглобина, был значительно ниже: 72 % [41, 42].

Holstein A. и соавт. в своей работе также изучал данный полиморфизм (rs7903146 гена *TCF7L2*) и его влияние на терапевтически ответ ПСМ (препараты сульфонилмочевины). После обследования 189 пациентов с СД 2-го типа и HbA1c выше 7 %, которые также принимали препараты данного класса в течение 6 месяцев, было доказано, что именно этот генотип приводит к неэффективному лечению данного заболевания. Было также выявлено, что Т-аллель в точке rs7903146 гена *TCF7L2* чаще обнаруживаются у лиц со сниженным ответом на препараты сульфонилмочевины [43].

Проводилось изучение эффективности применения гликлазида в течение 6 месяцев, добавленного к метформину, у 101 пациента с СД 2-го типа и с различными аллельными вариантами полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2* [44].

Пациенты были разделены на 2 группы: первая получала гликлазид, вторая – другие препараты сульфонилмочевины (глимепирид – 29 человек, глибенкламид – 14 пациентов, глипизид – 3 человека). Исследуемые группы были сравнимы по антропометрическим и лабораторным показателям.

После 6 месяцев терапии ПСМ значимая разница между носителями генотипов по отношению к HbA1c наблюдалась как во всей исследуемой группе, так и в подгруппе гликлазида (группа 1), тогда как в группе 2 не наблюдалось значимого различия в эффекте. Наибольшее снижение HbA1c наблюдалось в группе генотипа CC, тогда как снижение было одинаковым в группах генотипа CT и TT, что указывает на возможный доминантный способ наследования.

Дальнейший анализ с использованием доминантной генетической модели показали значительно более высокий эффект гликлазида в группе генотипа CC на снижение HbA1c по сравнению с комбинированной группой генотипа CT + TT (1,32 ± 0,15 % против 0,73 ± 0,11 %, P = 0,003, p_{adj} = 0,005). В отличие от этого, во группе 2 не наблюдалось значительного различия в ΔHbA1c между пациентами с генотипом CC и носителями Т-аллеля [44].

Изучалась эффективность терапии ПСМ у европейской популяции пациентов с СД 2-го типа с различными вариантами полиморфизма rs5219 гена *KCNJ11*. В исследовании принимали участие пациенты СД 2-го типа, которые принимали метформин в течение предшествующих 6 месяцев и не достигли уровня HbA1c < 7,0 % на максимально переносимых дозировках. Пациентам дополнительно назначали ПСМ и оценивали снижение HbA1c через 6 месяцев. В результате исследования обнаружен более выраженный ответ на терапию у пациентов-носителей K аллеля [45].

Необходимо отметить, что метаболизм ПСМ осуществляется за счёт ферментов системы цитохромов. CYP2C9 входит в семейство цитохрома P450, который участвует в окислении ксенобиотических и эндогенных соединений [46]. Были найдены полиморфизмы гена *CYP2C9:* CYP2C9*2 (*rs1799853)* и CYP2C9*3 (*rs1057910*), связанные с клиренсом ПСМ. Данные варианты аллелей приводят к снижению клиренса препаратов этого класса, могут способствовать повышению их концентрации, выраженному сахароснижающиму эффекту и увеличивают риск возникновения гипогликемии. Исследования Zhou K. и соавт. [47] и Swen J.J. и соавт. [48] подтверждают данный факт.

МЕТАБОЛИЗМ ОТДЕЛЬНЫХ ПСМ

Глибенкламид

Препарат метаболизируется в печени до двух активных метаболитов. Длительная элиминация и высокая концентрация в крови могут приводить к продолжительному гипогликемическому эффекту. Как и для других ПСМ, *CYP2C9* играет значимую роль в биотрансформации глибенкламида. У гомозиготных носителей *CYP2C9**3 клиренс на 50 % медленнее, чем у гомозиготных носителей дикого варианта. Значимая разница в AUC отмечалась при исследовании носителей генотипов *CYP2C9**1/*3 или *CYP2C9**2/*3 по сравнению с *CYP2C9**1/*1 или *1/*2 [49]. Носительство аллеля*2 значимо снижает метаболизм глибенкламида: гомозиготные носители имели клиренс на 90 % ниже, чем гомозиготные носители дикого варианта [50].

Kirchheiner et al. изучали вариабельность фармакокинетических параметров у носителей аллельных вариантов *CYP2C9*. Участники исследования получали 3,5 мг глибенкламида и 75 мг глюкозы перорально [50]. Фармакокинетика препарата существенно зависела от генотипов *CYP2C9*. У гомозиготных носителей генотипа *3/*3 общий клиренс составлял менее половины показателя, по сравнению с диким типом *1/*1 ($P < 0,001$). Соответственно, секреция инсулина, измеренная в течение 12 часов после приёма глибенкламида, была выше у носителей генотипа *3/*3 по сравнению с другими генотипами ($P = 0,028$)

Глимепирид

В одном из исследований сообщалось, у гетерозиготных носителей *CYP2C9**3 размер AUC более чем на 100 % больше, чем у гомозиготных носителей диких аллелей и гетерозигот *CYP2C9**2 [49]. В другом исследовании с большей выборкой удалось обнаружить, что носители *CYP2C9**1/*3 имеют клиренс препарата ниже на 75 % по сравнению с *CYP2C9**1/*1 носителями [51]

В связи со значительным влиянием генетических полиморфизмов на параметры фармакокинетики, заслуживающим внимания становится вопрос эффективности и безопасности ПСМ у пациентов с различными аллельными вариантами гена *CYP2C9*.

Тиазолидиндионы

Препараты этой группы повышают чувствительность тканей-мишеней (печень и мышечная ткань) к инсулину, тем самым увеличивая захват глюкозы клетками данных органов. В первую очередь интерес представляет ген *PPAR*γ, который является регулятором метаболизма углеводов, гомеостаза липидов и процессов дифференцировки адипоцитов. Он также является одним из ключевых медиаторов в сигнальном пути инсулина. Исследования Zhang et al. подтвердили связь аллельных вариантов Thr394Thr и Gly482Ser гена *PPAR*γ с более высокой эффективностью препарата росиглитазон, относящегося к классу тиазолидиндионов [52].

Однако данные, получаемые при анализе ассоциации полиморфизма Pro12Ala гена *PPAR*γ и ответа на терапию, противоречивы. Bluher и соавт. исследовали в Германии 131 пациента с СД 2-го типа, которые получали пиоглитазон 45 мг в течение 26 недель. Частота хорошего ответа на терапию (снижение HbA1 > 15 % и/или снижение более чем на 20 % глюкозы натощак после 12-й или 26-й недели терапии) не отличалась в группах пациентов с Pro/Pro

и Ala аллельными вариантами [53]. С другой стороны, в корейском исследовании на 198 пациентах с СД 2-го типа отмечено, что эффективность на терапию росиглитазоном (4 мг/сут.) в течение 12 недель была значимо выше у пациентов с аллелями Pro/Ala по сравнению с Pro/Pro (86,7 % против 43,7 %, соответственно, $p = 0{,}002$) [54]. В исследовании TRIPOD не было отмечено ассоциации ответа на терапию троглитазоном (400 мг/сут.) и полиморфизмом Pro12Ala гена *PPAR*γ у 93 женщин с гестационным сахарным диабетом [55].

На примере работы Singh S. и соавт. можно видеть, как полиморфизм фермента цитохром P450, а именно *CYP2C8**3, нарушает клиренс препарата розиглитазона (класс тиазолидиндионов), тем самым изменяя его терапевтическую эффективность [56]. Касательно роли полиморфизма CYP2C8 также получены противоречивые данные в трёх исследованиях, проведённых на здоровых добровольцах, получающих 4–8 мг росиглитазона в сутки [41, 57, 58].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По информации Международной диабетической Федерации, количество пациентов с сахарным диабетом в возрасте от 20 до 79 лет в мире достигла 425 млн человек. Другим негативным фактором являются сохраняющиеся тенденции к росту заболеваемости и смертности на фоне сахарного диабета: прогнозируется увеличение численности больных на 48 % к 2045 г., что составит около 629 млн человек.

Гетерогенность сахарного диабета заключается в различных патофизиологических причинах, которые вызывают развитие заболевания, в клинических проявлениях болезни, генетических полиморфизмах, обусловливающих метаболические нарушения, а также в значительной межиндивидуальной вариабельности клинического ответа на лекарственную терапию.

Фармакологическое лечение СД 2-го типа активно развивается более 70 лет. На данный момент в арсенале врача имеется много групп препаратов, способных оказывать сахароснижающий эффект. Однако, несмотря на широкое разнообразие лекарственных средств, не всегда достигается желаемый терапевтический эффект.

Важным аспектом эффективной терапии является адекватность назначаемой терапии [59, 60, 61]. Именно верный поход выбора наиболее эффективного препарата позволит обеспечить должную безопасность фармакотерапии и, следовательно, достаточную комплаентность и комфортное качество жизни, что позволит избежать развития депрессии и социальной дезадаптации [62–66]. Высокая приверженность пациента к лечению позволит избежать развития артериальной гипертензии, ИБС и других микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета [5, 61, 67, 68]. Рациональная терапия является важным аспектом и с точки зрения фармакоэкономики, учитывая длительность заболевания и разного рода затраты [60, 69, 70–72]. Однако не всегда пациенты одинаково реагируют на одно и то же лечение. Разнообразие фармакодинамического ответа обусловлено различиями нуклеотидных последовательностей генов, кодирующих белки, участвующих в фармакокинетике и фармакодинамике сахароснижающих препаратов.

Одним из направлений медицины, которые может помочь врачу с выбором стартовой терапии или комбинации препаратов, является фармакогенетика. В настоящей статье были представлены различные полиморфизмы генов, способные влиять как на кинетику препарата, так и на фармакодинамический ответ. Именно персонализированный поход, основанный, в том числе, на знании вариантов полиморфизмов, позволит выбрать наиболее эффективный препарат с транспарентной кинетикой для каждого конкретного пациента.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Мельниченков Г.А., Фадеев В.Ф. *Эндокринология.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
2. Буряковская А.А., Исаева А.С. Сахарный диабет: роль генетических факторов в развитии заболевания. *Международный эндокринологический журнал.* 2017; 13(1): 85-94. doi: 10.22141/2224-0721.13.1.2017.96763
3. Астахова А.В., Афанасьев В.В., Бабак С.В., Батищева Г.А., Батурин В.А., Белоусов Ю.Б., и др. *Клиническая фармакология: национальное руководство.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
4. Хохлов А.Л., Яворский А.Н., Игнатьев В.С., Синицина О.А., Степанов И.О., Воронина Е.А., и др. *Культура безопасности лекарственной терапии.* Ярославль: Ремдер; 2011.
5. Стародубов В.И., Каграманян И.Н., Хохлов А.Л., Лошаков Л.А., Борисенко О.В., Коробов Н.В., и др. *Оценка медицинских технологий. Международный опыт.* М.: Ассоциация международных фармацевтических производителей; 2012.
6. Хохлов А.Л., Лилеева Е.Г., Синицина О.А., Спешилова С.А., Демарина С.М., Шитов Л.Н. Проблемы проведения биоаналитической части исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в России. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2014; (1): 37-43.
7. Хохлов А.Л., Рыска М., Кукес В.Г., Писачкова М., Печена М., Яворский А.Н., и др. *Теоретические и практические основы проведения исследований воспроизведённых лекарственных препаратов.* Москва, Ярославль, Прага: ООО Фотолайф; 2017.
8. Herzberg-Schafer S, Heni M, Stefan N, Häring HU, Fritsche A. Impairment of GLP1-induced insulin secretion: role of genetic background, insulin resistance and hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14(s3): 85-90. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01648.x
9. Fatehi M, Raja M, Carter C, et al. The ATP-sensitive K (+) channel ABCC8 S1369A type 2 diabetes risk variant increases MgATPase activity. *Diabetes.* 2012; 61(1): 241-249. doi: 10.2337/db11-0371
10. Шорохова П.Б., Загородникова К.А., Баранов В.Л., Ворохобина Н.В. Значение полиморфизма в генах KCNJ11, ABCC8 и TCF7L2 для ответа на терапию основными группами пероральных сахароснижающих препаратов. *Фармакогенетика и фармакогеномика.* 2018; (1): 9-14. doi: 10.24411/2588-0527-2018-10002
11. Inzucchi SE, McGuire DK. New drugs for the treatment of diabetes: part II: Incretin-based therapy and beyond. *Circulation.* 2008; 117(4): 574-584. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.735795
12. Chacra AR, Tan GH, Apanovitch A, Ravichandran S, List J, Chen R. Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with uptitration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract*. 2009; 63(9): 1395-1406. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02143.x
13. Jamaluddin JL, Huri HZ, Vethakkan SR. Clinical and genetic predictors of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor treatment response in Type 2 diabetes mellitus. *Pharmacogenomics.* 2016; 17(8): 867-881. doi: 10.2217/pgs-2016-0010

14. Bennett K, James C, Hussain K. Pancreatic β-cell KATP channels: hypoglycaemia and hyperglycaemia. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010; 11(3): 157-163. doi: 10.1007/s11154-010-9144-2

15. Mao H, Li Q, Gao S. Meta-analysis of the relationship between common type 2 diabetes risk gene variants with gestational diabetes mellitus. *PLoS One.* 2012; 7(9): e45882. doi: 10.1371/journal.pone.0045882

16. Ali O. Genetics of type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 2013; 4(4): 114-123. doi: 10.4239/wjd.v4.i4.114

17. Qiu L, Na R, Xu R, Wang S, Sheng H, Wu W, et al. Quantitative assessment of the effect of KCNJ11 gene polymorphism on the risk of type 2 diabetes. *PLoS One.* 2014; 9(4): e93961. doi: 10.1371/journal.pone.0093961

18. Qin LJ, Lv Y, Huang QY. Meta-analysis of association of common variants in the KCNJ11-AB-CC8 region with type 2 diabetes. *Genetics and Molecular Research.* 2013; 12(3): 2990-3002. doi: 10.4238/2013. August.20.1

19. Cejkova P, Novota P, Cerna M, Kolostova K, Novakova D, Kucera P, et al. KCNJ11 E23K polymorphism and diabetes mellitus with adult onset in Czech patients. *Folia Biol (Praha).* 2007; 53(5): 173-175.

20. Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, Pulizzi N, Isomaa B, Tuomi T, et al. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 359(21): 2220-2232. doi: 10.1056/NEJMoa0801869

21. Cauchi S, Nead KT, Choquet H, Horber F, Potoczna N, Balkau B, et al. The genetic susceptibility to type 2 diabetes may be modulated by obesity status: implications for association studies. *BMC Med Genet*. 2008; 9: 45. doi: 10.1186/14712350-9-45

22. Chauhan G, Spurgeon CJ, Tabassum R, Bhaskar S, Kulkarni SR, Mahajan A, Chavali S, et al. Impact of common variants of PPARG, KCNJ11, TCF7L2, SLC30A8, HHEX, CDKN2A, IGF2BP2, and CDKAL1 on the risk of type 2 diabetes in 5,164 Indians. *Diabetes*. 2010; 59(8): 2068-2074. doi: 10.2337/db09-1386

23. Takeuchi F, Serizawa M**,** Yamamoto K**,** Fujisawa T**,** Nakashima E**,** Ohnaka K**,** et al. Confirmation of multiple risk loci and genetic impacts by a genome-wide association study of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes.* 2009; 58(7): 1690-1699. doi: 10.2337/db08-1494

24. Alsmadi O, Al-Rubeaan K, Wakil SM, Imtiaz F, Mohamed G, Al-Saud H, et al. Genetic study of Saudi diabetes (GSSD): significant association of the KCNJ11 E23K polymorphism with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008; 24(2): 137-140. doi: 10.1002/dmrr.777

25. Ezzidi I, Mtiraoui N, Cauchi S, Vaillant E, Dechaume A, Chaieb M, et al. Contribution of type 2 diabetes associated loci in the Arabic population from Tunisia: a case-control study. *BMC Med Genet.* 2009; 10: 33. doi: 10.1186/1471-2350-10-33

26. Koo BK, Cho YM, Park BL, Cheong HS, Shin HD, Jang HC, et al. Polymorphisms of KCNJ11 (Kir6.2 gene) are associated with Type 2 diabetes and hypertension in the Korean population. *Diabet Med.* 2007; 24(2): 178-186. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.02050.x

27. Сорокина Е.Ю., Погожева А.В., Пескова Е.В., Макурина О.Н., Батурин А.К. Изучение ассоциации полиморфизма rs5219 гена KCNJ11 с риском развития сахарного диабета 2-го типа. *Альманах клинической медицины.* 2016; 44(4); 414-421. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-414-421

28. Шорохова П.Б., Баранов В.Л., Ворохобина Н.В., Матезиус И.Ю., Башнина Е.Б., Яковенко К.А. Фармакогенетические аспекты терапии вилдаглиптином у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа. Медицинский вестник Юга России. 2019; 10(3): 83-90. doi: 10.21886/2219-8075-2019-10-3-83-90

29. Miyazaki Y, Mahankali A, Matsuda M, Mahankali S, Hardies J, Cusi K, et al. Effect of pioglitazone on abdominal fat distribution and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(6): 2784-2791. doi: 10.1210/jcem.87.6.8567

30. Zimdahl H, Ittrich C, Graefe-Mody U, Boehm BO, Mark M, Woerle HJ, et al. Influence of TCF7L2 gene variants on the therapeutic response to the dipeptidylpeptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diabetologia*. 2014; 57(9): 1869-1875. doi: 10.1007/s00125-014-3276-y

31. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.) *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации. 9-й выпуск.* Москва; 2019. doi: 10.14341/DM221S1

32. Аметов А.С. *Сахарный диабет 2 типа проблемы и решения.* Т. 8. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.

33. Баранов В.Л., Ворохобина Н.В., Абулула М., Загородникова К.А., Топанова А.А. Клиническое значение полиморфизма rs622342 гена slc22a1 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при терапии метформином. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* 2015; 7(1): 22-27.

34. Prager R, Shernthaner G, Graf H. Effect of metformin on peripheral insulin sensitivity in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabete Metab*. 1986; 12(6): 346-350.

35. Kerb R, Brinkmann U, Chatskaia N, Gorbunov D, Gorboulev V, Mornhinweg E, et al. Identification of genetic variations of the human organic cation transporter hOCT1 and their functional consequences. *Pharmacogenetics* 2002; 12(8): 591-595. doi: 10.1097/00008571-200211000-00002

36. Arimany-Nardi C, Koepsell H, Pastor-Anglada M. Role of SLC22A1 polymorphic variants in drug disposition, therapeutic responses and drug–drug interactions. *Pharmacogenomics Journal.* 2015; 15(6): 473-487. doi: 10.1038/tpj.2015.78

37. Becker ML, Visser LE, van Schaik RHN, Hofman A, Uitterlinden AG, Stricker BHC. Genetic variation in the organic cation transporter 1 is associated with metformin response in patients with diabetes mellitus. *Pharmacogenomics Journal.* 2009; 9(4): 242-247. doi: 10.1038/tpj.2009.15

38. Tkáč I, Klimcakova L, Javorsky M, Fabianová M, Schroner Z, Hermanová H, et al. Pharmacogenomic association between a variant in SLC47A1 gene and therapeutic response to metformin in Type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2013; 15(2): 189-191. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01691.x

39. Umamaheswaran G, Praveen RG, Damodaran SE, Das AK, Adithan C. Influence of SLC22A1 rs622342 genetic polymorphism on metformin response in South Indian type 2 diabetes mellitus patients. *Clin Exp Med.* 2015; 15(4): 511-517. doi: 10.1007/s10238-014-0322-5

40. Chen L, Pawlikowski B, Schlessinger A, More SS, Stryke D, Johns SJ, et al. Role of organic cation transporter 3 (SLC22A3) and its missense variants in the pharmacologic action of metformin. *Pharmacogenet Genomics*. 2010; 20(11): 687-699. doi: 10.1097/FPC.0b013e32833fe789

41. Pedersen RS, Damkier P, Brosen K. The effects of human CYP2C8 genotype and fluvoxamine on the pharmacokinetics of rosiglitazone in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2006; 62(6): 682-689. doi: 10.1111/j.1365-2125.2006.02706.x

42. Шорохова П.Б., Загородникова К.А., Баранов В.Л., Ворохобина Н.В., Мурзина А.А., Абулула М., и др. Влияние полиморфизма RS7903146 гена TCF7L2 на терапевтический эффект гликлазида у больных сахарным диабетом 2 типа. *Биомедицинский журнал Medline.ru.* 2018; 19: 743-756.

43. Holstein A, Hahn M, Korner A, Stumvoll M, Kovacs P. TCF7L2 and therapeutic response to sulfonylureas in patients with type 2 diabetes. *BMC Med Genet.* 2011; 12: 30. doi: 10.1186/1471-2350-12-30

44. Javorský M, Babjaková E, Klimčáková L, Schroner Z, Židzik J, Štolfová M, et al. Association between TCF7L2 Genotype and Glycemic Control in Diabetic Patients Treated with Gliclazide. *Int J Endocrinol.* 2013; 2013: 374858. doi: 10.1155/2013/374858

45. Javorsky M, Klimcakova L, Schroner Z, Zidzik J, Babjakova E, Fabianova M, et al. KCNJ11 gene E23K variant and therapeutic response to sulfonylureas. *Eur J Intern Med.* 2012; 23(3): 245-249. doi: 10.1016/j.ejim.2011.10.018

46. Suzuki K, Yanagawa T, Shibasaki T, Kaniwa N, Hasegawa R, Tohkin M. Effect of CYP2C9 genetic polymorphisms on the efficacy and pharmacokinetics of glimepiride in subjects with type 2 dia-

betes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006; 72(2): 148-154. doi: 10.1016/j.diabres.2005.09.019

47. Zhou K, Donnelly L, Burch L, Tavendale R, Doney AS, Leese G, et al. Loss-of-Function CYP2C9 Variants Improve Therapeutic Response to Sulfonylureas in Type 2 Diabetes: A Go-DARTS Study. *Clin Pharmacol Ther.* 2010; 87(1): 52-56. doi:10.1038/clpt.2009.176

48. Swen JJ, Wessels JA, Krabben A, Assendelft WJ, Guchelaar HJ. Effect of CYP2C9 polymorphisms on prescribed dose and time-to-stable dose of sulfonylureas in primary care patients with Type 2 diabetes mellitus. *Pharmacogenomics.* 2010; 11(11): 1517-1523. doi: 10.2217/pgs.10.121

49. Niemi M, Cascorbi I, Timm R, Kroemer HK, Neuvonen PJ, Kivistö KT. Glyburide and glimepiride pharmacokinetics in subjects with different CYP2C9 genotypes. *Clin Pharmacol Ther.* 2002; 72(3): 326-332. doi: 10.1067/mcp.2002.127495

50. Kirchheiner J, Brockmoller J, Meineke I, Bauer S, Rohde W, Meisel C, et al. Impact of CYP2C9 amino acid polymorphisms on glyburide kinetics and on the insulin and glucose response in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 2002; 71(4): 286-296. doi: 10.1067/mcp.2002.122476

51. Rosenkranz B. Pharmacokinetic basis for the safety of glimepiride in risk groups of NIDDM patients. *Horm Metab Res.* 1996; 28(9): 434-439. doi: 10.1055/s-2007-979833

52. Dawed AY, Zhou K, Pearson ER. Pharmacogenetics in type 2 diabetes: influence on response to oral hypoglycemic agents. *Pharmgenomics Pers Med.* 2016; 9: 17-29. doi: 10.2147/PGPM.S84854

53. Blüher M, Lübben G, Paschke R. Analysis of the relationship between the Pro12Ala variant in the PPAR-gamma2 gene and the response rate to therapy with pioglitazone in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26(3): 825-831. doi: 10.2337/diacare.26.3.825

54. Kang ES, Park SY, Kim HJ, Kim CS, Ahn CW, Cha BS, et al. Effects of Pro12Ala polymorphism of peroxisome proliferator- activated receptor gamma2 gene on rosiglitazone response in type 2 diabetes. *Clin Pharmacol Ther.* 2005; 78(2): 202-208. doi: 10.1016/j.clpt.2005.04.013

55. Snitker S, Watanabe RM, Ani I, Xiang AH, Marroquin A, Ochoa C, et al. Changes in insulin sensitivity in response to troglitazone do not differ between subjects with and without the common, functional Pro12Ala peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene variant: results from the Troglitazone in Prevention of Diabetes (TRIPOD) study. *Diabetes Care*. 2004; 27(6): 1365-1368. doi: 10.2337/diacare.27.6.1365

56. Singh S, Usman K, Banerjee M. Pharmacogenetic studies update in type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2016; 7(15): 302-315. doi: 10.4239/wjd.v7.i15.302

57. Kirchheiner J, Thomas S, Bauer S, Tomalik-Scharte D, Hering U, Doroshyenko O, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rosiglitazone in relation to CYP2C8 genotype. *Clin Pharmacol Ther.* 2006; 80(6): 657-667. doi: 10.1016/j.clpt.2006.09.008

58. Hruska M, Cheong JA, Amico JA, Langaee TY, Frye RF. Effect of CYP2C8 genotype on rosiglitazone pharmacokinetics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2005; 77(2): P36-P36. doi: 10.1016/j.clpt.2004.12.029

59. Лилеева Е.Г., Хохлов А.Л Фармакоэпидемиологическое исследование лечения и профилактики гипертонических кризов на догоспитальном этапе. *Качественная клиническая практика.* 2006; (1): 46-50.

60. Mancia G, Omboni S, Chazova I, Bokarev I, Libov I, Stryuk R, et al. Effects of the lercanidipine – enalapril combination vs. the corresponding monotherapies on home blood pressure in hypertension: evidence from a large database. *J Hypertens.* 2016; 34(1): 139-148. doi: 10.1097/HJH.0000000000000767

61. Курочкина О.Н., Спасский А.А., Хохлов А.Л. Течение инфаркта миокарда с позиций гендерных различий: результаты ретроспективного исследования. *Проблемы женского здоровья.* 2012; 7(3): 18-23.

62. Хохлов А.Л., Жилина А.Н., Буйдина Т.А. Взаимосвязь показателей качества жизни и особенностей психологического статуса с клиническими проявлениями метаболического синдрома. *Качественная клиническая практика.* 2006; (2): 19-23.

63. Герасимов В.Б., Хохлов А.Л., Карпов О.И., Раков А.А., Лисенкова Л.А., Малыгин А.Ю., и др. *Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология – практика приемлемых решений.* М.: Медицина; 2005.

64. Раков А.А., Хохлов А.Л., Федоров В.Н., Данилова О.В., Осипова Н.Н., Лисенкова Л.А. Фармакоэпидемиология хронической сердечной недостаточности у амбулаторных больных. Качественная клиническая практика. 2003; (2): 40-43.

65. Levy R, Khokhlov A, Kopenkin S, Bart B, Ermolova T, Kantemirova R, et al. Efficacy and safety of flavocoxid compared with naproxen in subjects with osteoarthritis of the knee – a subset analysis. *Adv Ther*. 2010; 27(12): 953-962. doi: 10.1007/s12325-010-0083-9

66. Хохлов Л.К., Хохлов А.Л. О некоторых современных тенденциях патоморфоза экзогенно-органических расстройств психики. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2000; 10(3): 79-82.

67. Хохлов А.Л., Федоров В.Н., Раков А.А., Лисенкова Л.А. *Сердечно-сосудистые средства: от клинической практики к доказательной медицине.* Ярославль: «Ярославль: Ремдер»; 2003.

68. Хохлов А.Л., Лилеева Е.Г., Рыбачкова Ю.В., Сироткина А.М., Воронина Е.А. Значение определения полиморфизмов генов, отвечающих за активность ангиотензинпревращающего фермента у больных с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью для оптимизации стандартов лечения больных артериальной гипертензией. *Проблемы стандартизации в здравоохранении.* 2012; (3-4): 41-44.

69. Хохлов А.Л., Лисенкова Л.А. Фармакоэпидемиологическое исследование антигипертензивной терапии в пожилом возрасте. *Клиническая геронтология.* 2003; 9(7): 31-34.

70. Weinstein SF, Corren J, Murphy K, Nolte H, White M, Study Investigators of P04431. Twelve-week efficacy and safety study of mometasone furoate/formoterol 200/10 *μg* and 400/10 *μg* combination treatments in patients with persistent asthma previously receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2010; 31(4): 280-289. doi: 10.2500/aap.2010.31.3381

71. Шуникова М.И., Хохлов А.Л., Соснин А.Ю. Обратимость ремоделирования сердца и сосудов у пожилых пациентов на фоне гипотензивной терапии. Клиническая геронтология. 2008; (3): 17-21.

72. Шуникова М.И., Хохлов А.Л., Соснин А.Ю. Сравнительная оценка органопротективных свойств фозиноприла, амлодипина и метопролола у больных артериальной гипертонией. *Consilium Medicum.* 2008; 10(11): 30-35.

REFERENCES

1. Dedov II, Melnichenkov GA, Fadeev VF. *Endocrinology.* Moscow: GEOTAR-Media; 2007. (In Russ.)

2. Buryakovskaya AA, Isaeva AS. Diabetes mellitus: the role of genetic factors in the onset of the disease. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskiy zhurnal.* 2017; 13(1): 85-94. doi: 10.22141/2224-0721.13.1.2017.967663 (In Russ.)

3. Astakhova AV, Afanasyev VV, Babak SV, Batishcheva GA, Baturin VA, Belousov YuB, et al. *Clinical pharmacology: national guidance*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (In Russ.)

4. Khokhlov AL, Yavorskij AN, Ignatyev VS, Sinitsina OA, Stepanov IO, Voronina EA, et al. *Safety culture of drug therapy*. Yaroslavl: Yaroslavl: Remder; 2011. (In Russ.)

5. Starodubov VI., Kagramanyan IN, Khokhlov AL, Loshakov LA, Borisenko OV, Korobov NV, et al. *Assessment of medical technologies. International experience*. Moscow: Association of nternational pharmaceutical manufacturers; 2012. (In Russ.)

6. Khokhlov AL, Lileeva EG, Sinitsina OA, Speshilova SA, Demarina SM, Shitov LN. Problems of bioanalytical part of drug

bioequivalence studies in Russia. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2014; (1): 37-43. (In Russ.)

7. Khokhlov AL, Ryska M, Kukes VG, Pisachkova M, Pechena M, Yavorsky AN, et al. *Theoretical and practical principles for conducting research on reproduced drugs*. Moscow, Yaroslavl, Prague: Photolife LLC; 2017. (In Russ.)

8. Herzberg-Schafer S, Heni M, Stefan N, Häring HU, Fritsche A. Impairment of GLP1-induced insulin secretion: role of genetic background, insulin resistance and hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14(s3): 85-90. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01648.x

9. Fatehi M, Raja M, Carter C, et al. The ATP-sensitive K (+) channel ABCC8 S1369A type 2 diabetes risk variant increases MgATPase activity. *Diabetes.* 2012; 61(1): 241-249. doi: 10.2337/db11-0371

10. Shorokhova PB, Zagorodnikova KA, Baranov VL, Vorokhobina NV. The importance of polymorphism in the KCNJ11, ABCC8, and TCF7L2 genes for the response to therapy with the main groups of oral hypoglycemic drugs. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2018; (1); 9-14. doi: 10.24411/2588-0527-2018-10002. (In Russ.)

11. Inzucchi SE, McGuire DK. New drugs for the treatment of diabetes: part II: Incretin-based therapy and beyond. *Circulation.* 2008; 117(4): 574-584. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.735795

12. Chacra AR, Tan GH, Apanovitch A, Ravichandran S, List J, Chen R. Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with uptitration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract*. 2009; 63(9): 1395-1406. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02143.x

13. Jamaluddin JL, Huri HZ, Vethakkan SR. Clinical and genetic predictors of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor treatment response in Type 2 diabetes mellitus. *Pharmacogenomics.* 2016; 17(8): 867-881. doi: 10.2217/pgs-2016-0010

14. Bennett K, James C, Hussain K. Pancreatic β-cell KATP channels: hypoglycaemia and hyperglycaemia. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010; 11(3): 157-163. doi: 10.1007/s11154-010-9144-2

15. Mao H, Li Q, Gao S. Meta-analysis of the relationship between common type 2 diabetes risk gene variants with gestational diabetes mellitus. *PLoS One.* 2012; 7(9): e45882. doi: 10.1371/journal.pone.0045882

16. Ali O. Genetics of type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 2013; 4(4): 114-123. doi: 10.4239/wjd.v4.i4.114

17. Qiu L, Na R, Xu R, Wang S, Sheng H, Wu W, et al. Quantitative assessment of the effect of KCNJ11 gene polymorphism on the risk of type 2 diabetes. *PLoS One.* 2014; 9(4): e93961. doi: 10.1371/journal.pone.0093961

18. Qin LJ, Lv Y, Huang QY. Meta-analysis of association of common variants in the KCNJ11-AB-CC8 region with type 2 diabetes. *Genetics and Molecular Research*. 2013; 12(3): 2990-3002. doi: 10.4238/2013. August.20.1

19. Cejkova P, Novota P, Cerna M, Kolostova K, Novakova D, Kucera P, et al. KCNJ11 E23K polymorphism and diabetes mellitus with adult onset in Czech patients. *Folia Biol (Praha).* 2007; 53(5): 173-175.

20. Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, Pulizzi N, Isomaa B, Tuomi T, et al. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 359(21): 2220-2232. doi: 10.1056/NEJMoa0801869

21. Cauchi S, Nead KT, Choquet H, Horber F, Potoczna N, Balkau B, et al. The genetic susceptibility to type 2 diabetes may be modulated by obesity status: implications for association studies. *BMC Med Genet*. 2008; (9): 45. doi: 10.1186/14712350-9-45

22. Chauhan G, Spurgeon CJ, Tabassum R, Bhaskar S, Kulkarni SR, Mahajan A, Chavali S, et al. Impact of common variants of PPARG, KCNJ11, TCF7L2, SLC30A8, HHEX, CDKN2A, IGF2BP2, and CDKAL1 on the risk of type 2 diabetes in 5,164 Indians. *Diabetes*. 2010; 59(8): 2068-2074. doi: 10.2337/db09-1386

23. Takeuchi F, Serizawa M, Yamamoto K, Fujisawa T, Nakashima E, Ohnaka K, et al. Confirmation of multiple risk loci and genetic impacts by a genome-wide association study of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes.* 2009; 58(7): 1690-1699. doi: 10.2337/db08-1494

24. Alsmadi O, Al-Rubeaan K, Wakil SM, Imtiaz F, Mohamed G, Al-Saud H, et al. Genetic study of Saudi diabetes (GSSD): significant association of the KCNJ11 E23K polymorphism with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008; 24(2): 137-140. doi: 10.1002/dmrr.777

25. Ezzidi I, Mtiraoui N, Cauchi S, Vaillant E, Dechaume A, Chaieb M, et al. Contribution of type 2 diabetes associated loci in the Arabic population from Tunisia: a case-control study. *BMC Med Genet.* 2009; 10: 33. doi: 10.1186/1471-2350-10-33

26. Koo BK, Cho YM, Park BL, Cheong HS, Shin HD, Jang HC, et al. Polymorphisms of KCNJ11 (Kir6.2 gene) are associated with Type 2 diabetes and hypertension in the Korean population. *Diabet Med.* 2007; 24(2): 178-186. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.02050.x

27. Sorokina EYu, Pogozheva AV, Peskova EV, Makurina ON, Baturin AK. A study of the association of rs5219 polymorphism of the KCNJ11 gene with the risk of type 2 diabetes mellitus. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2016; 44(4): 414-421. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-414-421 (In Russ.)

28. Shorokhova PB, Baranov VL, Vorokhobina NV, Matesius IYu, Bashnina EB, Yakovenko KA. Pharmacogenetic aspects of vildagliptin therapy in patients with newly diagnosed diabetes mellitus 2 type. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii*. 2019; 10(3): 83-90. doi: 10.21886/2219-8075-2019-10-3-83-90 (In Russ.)

29. Miyazaki Y, Mahankali A, Matsuda M, Mahankali S, Hardies J, Cusi K, et al. Effect of pioglitazone on abdominal fat distribution and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(6): 2784-2791. doi: 10.1210/jcem.87.6.8567

30. Zimdahl H, Ittrich C, Graefe-Mody U, Boehm BO, Mark M, Woerle HJ, et al. Influence of TCF7L2 gene variants on the therapeutic response to the dipeptidylpeptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diabetologia*. 2014; 57(9): 1869-1875. doi: 10.1007/s00125-014-3276-y

31. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYu. (eds.) *Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Clinical guidelines.* 9th ed. Moscow; 2019. doi: 10.14341/DM221S1 (In Russ.)

32. Ametov *AS*. *Diabetes mellitus type 2 problems and solutions.* Vol. 8, 3rd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. (In Russ.)

33. Baranov VL, Vorokhobina NV, Abulula M, Zagorodnikova KA, Topanova AA. Clinical significance of slc22a1 rs622342 genetic polymorphism in type 2 diabetes mellitus patients, taking metformin. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova.* 2015; 7(1): 22-27. (In Russ.)

34. Prager R, Shernthaner G, Graf H. Effect of metformin on peripheral insulin sensitivity in non insulin dependent diabetes mellitus. *Diabete Metab*. 1986; 12(6): 346-350.

35. Kerb R, Brinkmann U, Chatskaia N, Gorbunov D, Gorboulev V, Mornhinweg E, et al. Identification of genetic variations of the human organic cation transporter hOCT1 and their functional consequences. *Pharmacogenetics* 2002; 12(8): 591-595. doi: 10.1097/00008571-200211000-00002

36. Arimany-Nardi C, Koepsell H, Pastor-Anglada M. Role of SLC22A1 polymorphic variants in drug disposition, therapeutic responses and drug-drug interactions. *Pharmacogenomics Journal.* 2015; 15(6): 473-487. doi: 10.1038/tpj.2015.78

37. Becker ML, Visser LE, van Schaik RHN, Hofman A, Uitterlinden AG, Stricker BHC. Genetic variation in the organic cation transporter 1 is associated with metformin response in patients with diabetes mellitus. *Pharmacogenomics Journal.* 2009; 9(4): 242-247. doi: 10.1038/tpj.2009.15

38. Tkáč I, Klimcakova L, Javorsky M, Fabianová M, Schroner Z, Hermanová H, et al. Pharmacogenomic association between a variant in SLC47A1 gene and therapeutic response to metformin in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2013; 15(2): 189-191. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01691.x

39. Umamaheswaran G, Praveen RG, Damodaran SE, Das AK, Adithan C. Influence of SLC22A1 rs622342 genetic polymorphism on metformin response in South Indian type 2 diabetes mellitus

patients. *Clin Exp Med.* 2015; 15(4): 511-517. doi: 10.1007/s10238-014-0322-5

40. Chen L, Pawlikowski B, Schlessinger A, More SS, Stryke D, Johns SJ, et al. Role of organic cation transporter 3 (SLC22A3) and its missense variants in the pharmacologic action of metformin. *Pharmacogenet Genomics*. 2010; 20 (11): 687-699. doi: 10.1097/FPC.0b013e32833fe789

41. Pedersen RS, Damkier P, Brosen K. The effects of human CYP2C8 genotype and fluvoxamine on the pharmacokinetics of rosiglitazone in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2006; 62(6): 682-689. doi: 10.1111/j.1365-2125.2006.02706.x

42. Shorokhova PB, Zagorodnikova KA, Baranov VL, Vorokhobina NV, Murzina AA, Abulula M, et al. Influence of RS7903146 TCF7L2 polymorphism on the therapeutic response to gliclazide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Biomeditsinskiy zhurnal Medline.ru.* 2018; 19: 743-756. (In Russ.)

43. Holstein A, Hahn M, Korner A, Stumvoll M, Kovacs P. TCF7L2 and therapeutic response to sulfonylureas in patients with type 2 diabetes. *BMC Med Genet.* 2011; 12: 30. doi: 10.1186/1471-2350-12-30

44. Javorský M, Babjaková E, Klimčáková L, Schroner Z, Židzik J, Štolfová M, et al. Association between TCF7L2 Genotype and Glycemic Control in Diabetic Patients Treated with Gliclazide. *Int J Endocrinol.* 2013; 2013: 374858. doi: 10.1155/2013/374858

45. Javorsky M, Klimcakova L, Schroner Z, Zidzik J, Babjakova E, Fabianova M, et al. KCNJ11 gene E23K variant and therapeutic response to sulfonylureas. *Eur J Intern Med.* 2012; 23(3): 245-249. doi: 10.1016/j.ejim.2011.10.018

46. Suzuki K, Yanagawa T, Shibasaki T, Kaniwa N, Hasegawa R, Tohkin M. Effect of CYP2C9 genetic polymorphisms on the efficacy and pharmacokinetics of glimepiride in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006; 72(2): 148-154. doi: 10.1016/j.diabres.2005.09.019

47. Zhou K, Donnelly L, Burch L, Tavendale R, Doney AS, Leese G, et al. Loss-of-function CYP2C9 variants improve therapeutic response to sulfonylureas in type 2 diabetes: a Go-DARTS study. *Clin Pharmacol Ther.* 2010; 87(1): 52-56. doi:10.1038/clpt.2009.176

48. Swen JJ, Wessels JA, Krabben A, Assendelft WJ, Guchelaar HJ. Effect of CYP2C9 polymorphisms on prescribed dose and time-to-stable dose of sulfonylureas in primary care patients with Type 2 diabetes mellitus. *Pharmacogenomics.* 2010; 11(11): 1517-1523. doi: 10.2217/pgs.10.121

49. Niemi M, Cascorbi I, Timm R, Kroemer HK, Neuvonen PJ, Kivistö KT. Glyburide and glimepiride pharmacokinetics in subjects with different CYP2C9 genotypes. *Clin Pharmacol Ther.* 2002; 72(3): 326-332. doi: 10.1067/mcp.2002.127495

50. Kirchheiner J, Brockmoller J, Meineke I, Bauer S, Rohde W, Meisel C, et al. Impact of CYP2C9 amino acid polymorphisms on glyburide kinetics and on the insulin and glucose response in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 2002; 71(4): 286-296. doi: 10.1067/mcp.2002.122476

51. Rosenkranz B. Pharmacokinetic basis for the safety of glimepiride in risk groups of NIDDM patients. *Horm Metab Res.* 1996; 28(9): 434-439. doi: 10.1055/s-2007-979833

52. Dawed AY, Zhou K, Pearson ER. Pharmacogenetics in type 2 diabetes: influence on response to oral hypoglycemic agents. *Pharmgenomics Pers Med.* 2016; 9: 17-29. doi: 10.2147/PGPM.S84854

53. Blüher M, Lübben G, Paschke R. Analysis of the relationship between the Pro12Ala variant in the PPAR-gamma2 gene and the response rate to therapy with pioglitazone in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26 (3): 825-831. doi: 10.2337/diacare.26.3.825

54. Kang ES, Park SY, Kim HJ, Kim CS, Ahn CW, Cha BS, et al. Effects of Pro12Ala polymorphism of peroxisome proliferator- activated receptor gamma2 gene on rosiglitazone response in type 2 diabetes. *Clin Pharmacol Ther.* 2005; 78(2): 202-208. doi: 10.1016/j.clpt.2005.04.013

55. Snitker S, Watanabe RM, Ani I, Xiang AH, Marroquin A, Ochoa C, et al. Changes in insulin sensitivity in response to troglitazone do not differ between subjects with and without the common, functional Pro12Ala peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene variant: results from the Troglitazone in Prevention of Diabetes (TRIPOD) study. *Diabetes Care*. 2004; 27(6): 1365-1368. doi: 10.2337/diacare.27.6.1365

56. Singh S, Usman K, Banerjee M. Pharmacogenetic studies update in type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2016; 7(15): 302-315. doi: 10.4239/wjd.v7.i15.302

57. Kirchheiner J, Thomas S, Bauer S, Tomalik-Scharte D, Hering U, Doroshyenko O, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rosiglitazone in relation to CYP2C8 genotype. *Clin Pharmacol Ther.* 2006; 80(6): 657-667. doi: 10.1016/j.clpt.2006.09.008

58. Hruska M, Cheong JA, Amico JA, Langaee TY, Frye RF. Effect of CYP2C8 genotype on rosiglitazone pharmacokinetics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2005; 77(2): P36-P36. doi: 10.1016/j.clpt.2004.12.029

59. Lileeva EG, Khokhlov AL. Pharmacoepidemiological study of the treatment and prevention of hypertensive crises at the prehospital stage. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2006; (1): 46-50. (In Russ.)

60. Mancia G, Omboni S, Chazova I, Bokarev I, Libov I, Stryuk R, et al. Effects of the lercanidipine - enalapril combination vs. the corresponding monotherapies on home blood pressure in hypertension: evidence from a large database. *J Hypertens.* 2016; 34(1): 139-148. doi: 10.1097/HJH.0000000000000767

61. Kurochkina ON, Spassky AA, Khokhlov AL. The course of myocardial infarction from the perspective of gender differences: the results of a retrospective study. *Problemy zhenskogo zdorovya*. 2012; 7(3): 18-23. (In Russ.)

62. Khokhlov AL, Zhilina AN, Buydina TA. The relationship of quality of life indicators and characteristics of psychological status with the clinical manifestations of the metabolic syndrome. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2006; (2): 19-23. (In Russ.)

63. Gerasimov VB, Khokhlov AL, Karpov OI, Rakov AA, Lisenkova LA, Malygin AYu, et al. *Pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology – the practice of acceptable solutions.* Moscow: Meditsina; 2005. (In Russ.)

64. Rakov AA, Khokhlov AL, Fedorov VN, Danilova OV, Osipova NN, Lisenkova LA. Pharmacoepidemiology of chronic heart failure in ambulatory patients. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2003; (2); 40-43. (In Russ.)

65. Levy R, Khokhlov A, Kopenkin S, Bart B, Ermolova T, Kantemirova R, et al. Efficacy and safety of flavocoxid compared with naproxen in subjects with osteoarthritis of the knee – a subset analysis. *Adv Ther*. 2010; 27(12): 953-962. doi: 10.1007/s12325-010-0083-9

66. Khokhlov LK, Khokhlov AL. About some modern tendencies of pathomorphosis of exogenously organic mental disorders. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya.* 2000; 10(3): 79-82 (In Russ.)

67. Khokhlov AL, Fedorov VN, Rakov AA, Lisenkova LA. *Cardiovascular agents: from clinical practice to evidence-based medicine.* Yaroslavl: Yaroslavl: Remder; 2003. (In Russ.)

68. Khokhlov AL, Lileeva EG, Rybachkova YuV, Sirotkina AM, Voronina EA. The value of determining the polymorphisms of genes responsible for the activity of the angiotensin converting enzyme in patients with arterial hypertension and chronic heart failure to optimize the treatment standards for patients with arterial hypertension. *Problemy standartizatsii v zdravookhranenii*. 2012; (3-4): 41-44. (In Russ.)

69. Khokhlov AL, Lisenkova LA. Pharmacoepidemiological study of antihypertensive therapy in old age. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2003; 9(7); 31-34. (In Russ.)

70. Weinstein SF, Corren J, Murphy K, Nolte H, White M, Study Investigators of P04431. Twelve-week efficacy and safety study of mometasone furoate/formoterol 200/10 µg and 400/10 µg combination treatments in patients with persistent asthma previously receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Allergy and Asthma Proceedings.* 2010; 31(4): 280-289. doi: 10.2500/aap.2010.31.3381

71. Shunikova MI, Khokhlov AL, Sosnin AYu. Reversibility of heart and vascular remodeling in elderly patients with antihypertensive therapy. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2008; (3): 17-21. (In Russ.)

72. Shunikova MI, Khokhlov AL, Sosnin AYu. Comparative assessment of organ-protective properties of fosinopril, amlodipine and metoprolol in patients with arterial hypertension. *Consilium Medicum*. 2008; 10(11): 30-35. (In Russ.)

Сведения об авторах

Поздняков Николай Олегович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: pozdnyakov.niko@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-8035-8288

Каграманян Игорь Николаевич – доктор медицинских наук, директор, Институт лидерства и управления здравоохранением, e-mail: kirova.yulia@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2139-6847

Мирошников Алексей Евгеньевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: miraleff@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-6657-3950

Груздева Анна Андреевна – кандидат медицинских наук, заведующая кардиологическим отделением первичного сосудистого центра, ОГБУЗ «Окружная больница Костромского округа № 1», e-mail: gruzdeva-anna@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0779-7003

Сироткина Альфия Михайловна – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой терапии педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: a.sirotkina@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-6994-7153

Емельянов Евгений Сергеевич – кандидат медицинских наук, врач-эндокринолог, ГБУЗ ЯО «Клиническая больница № 2», e-mail: 9109703511@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-6365-5467

Духанина Инесса Александровна – сотрудник кафедры клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: duk.inessa27@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0119-6290

Милкина Анна Анатольевна – врач-терапевт, ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Ярославль», e-mail: annamilkina@bk.ru, https://orcid.org/0000-0002-2439-0985

Хохлов Александр Александрович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: aa_khokhlov@cphinvest.ru, https://orcid.org/0000-0002-6684-4199

Поздняков Станислав Олегович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры нервных болезней, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: sopozdnyakov@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-8826-4590

Information about the authors

Nikolay O. Pozdnyakov – Cand. Sc. (Med.), Teaching Assistant of the Department of Clinical Pharmacology, Yaroslavl State Medical University, e-mail: pozdnyakov.niko@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-8035-8288

Igor N. Kagramanyan – Dr. Sc. (Med.), Director, Institute for Leadership and Health Management, e-mail: kirova.yulia@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2139-6847

Alexei E. Miroshnikov – Cand. Sc. (Med), Teaching Assistant of the Department of Clinical Pharmacology, Yaroslavl State Medical University, e-mail: miraleff@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-6657-3950

Anna A. Gruzdeva – Cand. Sc. (Med.), Head of the Cardiology Department of the Primary Vascular Center, District Hospital of the Kostroma District N 1, e-mail: gruzdeva-anna@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0779-7003

Alfiya M. Sirotkina – Cand. Sc. (Med.), Head of the Department of Therapy of Pediatric Faculty, Yaroslavl State Medical University, e-mail: a.sirotkina@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-6994-7153

Evgeny S. Emelyanov – Cand. Sc. (Med.), Endocrinologist at Clinical Hospital N 2 of Yaroslavl region, e-mail: 9109703511@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-6365-5467

Inessa A. Dukhanina – Officer at the Department of Clinical Pharmacology, Yaroslavl State Medical University, e-mail: duk.inessa27@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0119-6290

Anna A. Milkina – Primary Care Physician, Clinical Hospital "RZhD-Meditsina" of Yaroslavl, e-mail: annamilkina@bk.ru, https://orcid.org/0000-0002-2439-0985

Alexander A. Khokhlov – Cand. Sc. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Clinical Pharmacology, Yaroslavl State Medical University, e-mail: aa_khokhlov@cphinvest.ru, https://orcid.org/0000-0002-6684-4199

Stanislav O. Pozdnyakov – Cand. Sc. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Nervous Diseases, Yaroslavl State Medical University, e-mail: sopozdnyakov@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-8826-4590

Вклад авторов

Поздняков Н.О. – поиск литературы, обработка данных, написание статьи.
Каграманян И.Н. – консультации по дизайну статьи.
Мирошников А.Е. – обработка данных, поиск литературы.
Груздева А.А. – консультации по презентации данных, редакционные правки.
Сироткина А.М. – консультации по дизайну статьи.
Емельянов Е.С. – поиск литературы, написание статьи.
Духанина И.А. – поиск литературы, написание статьи.
Милкина А.А. – редакционные правки.
Хохлов А.А. – консультации по дизайну статьи.
Поздняков С.О. – поиск литературы, написание статьи.

Статья получена: 07.02.2020. Статья принята: 25.05.2020. Статья опубликована: 26.06.2020.
Received: 07.02.2020. Accepted: 25.05.2020. Published: 26.06.2020.

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ
MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2020-5.3.3

Динамика уровня миелопероксидазы и сывороточного кальпротектина при местной холодовой травме

Михайличенко М.И., Шаповалов К.Г., Мудров В.А., Груздева О.С.

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672000, г. Чита, ул. Горького, 39А, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Михайличенко Максим Игоревич, e-mail: angelo999@yandex.ru

Резюме

Актуальность. *Холодовое поражение определяется как комплекс изменений, возникающих вследствие охлаждения макроорганизма. Формирующаяся эндотелиальная дисфункция провоцирует каскад межклеточных взаимодействий с выраженной экскреторной активностью, что в конечном итоге приводит к ремоделированию микроциркуляции и затяжному процессу воспаления в очаге альтерации.*

Цель исследования*. Установить динамику уровня миелопероксидазы и кальпротектина в сыворотке крови у пациентов с местной холодовой травмой.*

Материалы и методы. *В исследование включено 80 пациентов в возрасте 38 ± 8 лет с отморожениями III–IV степени в позднем реактивном периоде и периоде гранулирования и эпителизации. Измерение уровня миелопероксидазы (МРО) и сывороточного кальпротектина выполнялось на 5-е и 30-е сутки с момента криоповреждения с помощью мультиплексного анализа сыворотки крови набором реагентов фирмы Biomedical (США).*

Результаты. *При глубоких отморожениях конечностей в крови возрастает уровень миелопероксидазы и сывороточного кальпротектина. В позднем реактивном периоде (5-е сутки) у пациентов с местной холодовой травмой уровень МРО в 7,3 раза выше контроля, в периоде гранулирования и эпителизации (на 30-е сутки) значение МРО остаётся повышенным и в 3,6 раза превышает показатели контрольной группы. В позднем реактивном периоде уровень кальпротектина в сыворотке крови в 4,6 раза выше относительно группы контроля, а на 30-е сутки криоповреждения – в 4,5 раза.*

Изменения уровня миелопероксидазы и сывороточного кальпротектина отражают течение деструктивных и репаративных механизмов в тканях при местной холодовой травме и могут использоваться в прогнозировании неблагоприятного затяжного течения раневого процесса.

Ключевые слова: *местная холодовая травма, дисфункция эндотелия, миелопероксидаза, сывороточный кальпротектин, микроциркуляция*

Для цитирования: Михайличенко М.И., Шаповалов К.Г., Мудров В.А., Груздева О.С. Динамика уровня миелопероксидазы и сывороточного кальпротектина при местной холодовой травме. Acta biomedica scientifica. 2020; 5(3): 24-28. doi: 10.29413/ABS.2020-5.3.3.

Dynamics of the Level of Myeloperoxidase and Serum Calprotectin in Local Cold Injury

Mikhailichenko M.I., Shapovalov K.G., Mudrov V.A., Gruzdeva O.S.

Chita State Medical Academy (Gorky str. 39A, Chita 672000, Russian Federation)

Corresponding author: Maksim I. Mikhailichenko, e-mail: angelo999@yandex.ru

Abstract

Relevance*. Cold injury is defined as a complex of pathophysiological and pathomorphological changes arising as a result of local or general cooling of the human body. Endothelial dysfunction provokes a powerful cascade of cellular interactions with expressed excretory activity, which ultimately leads to a pronounced remodeling of microcirculation and a protracted process of inflammation in the focus of alterations.*

Aim of the study. *To establish the dynamics of the level of myeloperoxidase and calprotectin in the serum of patients with local cold injury.*

Materials and methods*. The study included 80 patients with III–IV degree lesions in the late reactive period and the period of granulation and epithelialization. The average age of patients was 38 ± 8 years. The myeloperoxidase level was measured on the 5th and 30th days from the moment of cryopreservation using multiplex analysis of blood serum.*

Results. *The level of myeloperoxidase and serum calprotectin increases. In late reactive period (day 5), MPO level in patients with frostbite is 7.25 times higher in comparison with control values, in the period of granulation and epithelialization (day 30), it remains elevated, but only 3.63 times higher than in the control group.*

In the late reactive period, the level of calprotectin in the blood serum of patients with local cold injury was 4.6 times higher in comparison with control values, and on the 30th day of cryopreservation, the value of calprotectin was 4.5 times higher than in the control group.
Changes in the level of myeloperoxidase and serum calprotectin reflect the flow of destructive and reparative mechanisms in tissues during local cold trauma and can be used in predicting an unfavorable prolonged course of the wound process.

***Key words**: local cold injury, endothelial dysfunction, myeloperoxidase, serum calprotectin, microcirculation*

For citation: Mikhailichenko M.I., Shapovalov K.G., Mudrov V.A., Gruzdeva O.S. Dynamics of the Level of Myeloperoxidase and Serum Calprotectin in Local Cold Injury. Acta biomedica scientifica. 2020; 5(3): 24-28. doi: 10.29413/ABS.2020-5.3.3.

Холодовое поражение определяется как комплекс патофизиологических и патоморфологических изменений, возникающих вследствие местного или общего охлаждения организма человека, нередко приводящих к временной или необратимой утрате трудоспособности. Подходы к оценке развивающихся изменений дискутабельны, а выяснение механизмов гибели клеток при холодовых поражениях остаётся актуальным [1, 2, 3, 4]. Выявление новых маркеров криоповреждения способствует более ранней диагностике глубины поражения тканей, созданию новых подходов к хирургическому лечению глубоких отморожений конечностей и ускоренной реабилитации пострадавших [1, 2, 3, 5].

Местная холодовая травма (МХТ) имеет большое количество форм: от типичных – широко известных – до редко встречаемых, а общим для всех видов является понижение тканевой температуры. Скорость, с которой идёт охлаждение тканей, имеет существенное значение в развитии патологического процесса. Несмотря на активное изучение холодовой травмы, многие вопросы патогенеза, оказания первой помощи остаются несовершенными и недостаточно изученными [1, 3].

Повреждённый холодовым фактором и продуктами вторичной альтерации эндотелий, а также иммунокомпетентные клетки инкретируют огромное количество биологически активных субстанций [1, 3, 4, 6]. Необходимо отметить, что работы, описывающие феномен лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА), указывают на биологическую целесообразность миграции клеточных коагрегатов в межуточное пространство для реализации процессов воспаления и создания фундамента для стабилизации клеточных структур [5, 7]. Однако некоторая группа биологически активных веществ, выделяемых лейкоцитами, провоцирует выраженное повреждение тканевых структур. К ним, в частности, относятся миелопероксидаза (МРО) и сывороточный кальпротектин (L-протеин) [9, 10, 11, 12].

Исследование динамики уровня миелопероксидазы и сывороточного кальпротектина у пациентов с местной холодовой травмой может являться важным звеном как патогенеза криоповреждения, так и прогнозирования исходов местной холодовой травмы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить динамику уровня миелопероксидазы и кальпротектина в сыворотке крови у пациентов с местной холодовой травмой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 80 пациентов с отморожениями III–IV степени в позднем реактивном периоде и периоде гранулирования и эпителизации. Средний возраст пострадавших составил 38 ± 8 лет. Измерение уровня МРО и сывороточного кальпротектина выполнялось на 5-е и 30-е сутки с момента криоповреждения с помощью мультиплексного анализа сыворотки крови набором реагентов фирмы Biomedical (США). Все пострадавшие с местной холодовой травмой дистальных сегментов стоп проходили лечение в краевом центре термической травмы на базе ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Чита в период с 2017 по 2018 гг. Контрольную группу составили относительно здоровые люди в возрасте 27 ± 10 лет (n = 15).

Все пациенты и добровольцы, участвовавшие в исследовании, дали на это письменное добровольное информированное согласие. Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.).

Критерии исключения: возрасте пациентов менее 18 лет и более 50 лет; наличие кахексии различной этиологии, тяжёлого коморбидного фона, синдрома зависимости от алкоголя, облитерирующих заболеваний сосудов конечностей, преморбидных нарушений сердечного ритма, острых воспалительных заболеваний, атеросклероза, острого нарушения мозгового кровообращения.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics v. 25.0. Полученные данные представлены в виде медианы, средней величины и доверительного интервала. Учитывая численность контрольной группы менее 50 человек, оценка нормальности распределения признаков проводилась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Оценка статистической значимости различий показателей проводилась за счёт сравнения рассчитанного и критического значений критерия Краскела – Уоллиса с последующим определением уровня значимости p. Учитывая выявление различий при сравнении всех исследуемых групп с помощью критерия Краскела – Уоллиса, для более точного описания наблюдаемых тенденций использован критерий Манна – Уитни, позволяющий оценить различия показателей при сравнении групп попарно, с применением поправки Бонферрони при оценке значения p.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В позднем реактивном периоде выявлено повышение уровня МРО у пациентов с МХТ относительно группы контроля. В то же время у пациентов в периоде гранулирования и эпителизации уровень МРО снизился по сравнению с показателями содержания МРО в сыворотке у пациентов на 5-е сутки, однако оставался выше уровня здоровых людей (табл. 1).

В позднем реактивном периоде у пациентов с местной холодовой травмой уровень МРО в 7,3 раза выше контроля (p = 0,03), на 30-е сутки значение МРО остаётся повышенным в 3,6 раза (p = 0,01) (табл. 1).

Таблица 1

Содержание миелопероксидазы и L-протеина в крови пациентов с местной холодовой травмой

Table 1

The content of myeloperoxidase and L-protein in the blood of patients with local cold injury

Показатель	Контроль (n = 15)	Пострадавшие с МХТ (5-е сутки) (n = 40)	Пострадавшие с МХТ (30-е сутки) (n = 40)
МРО (нг/мл)	161 ± 46 75% ДИ [119–198]	1154 ± 445 75% ДИ [760–1458] (p = 0,03)	578 ± 158 75% ДИ [513–650] (p = 0,01; p_1 = 0,23)
L1-протеин (нг/мл)	185 ± 32 75% ДИ [151–208]	869 ± 111 75% ДИ [701–980] (p = 0,001)	865 ± 92 75% ДИ [770–1008] (p = 0,001; p_1 = 0,75)

Примечание. p – статистическая значимость разницы показателей относительно контроля; p_1 – статистическая значимость разницы показателей относительно групп исследования.

В ходе исследований установлено, что уровень кальпротектина сыворотки крови увеличился относительно группы контроля во все периоды криоповреждения.

В позднем реактивном периоде у пострадавших с местной холодовой травмой уровень кальпротектина в сыворотке крови в 4,6 раза выше относительно группы контроля (p = 0,001), на 30-е сутки криоповреждения значение кальпротектина в 4,5 раза превосходило контрольные показатели (p = 0,001) (табл. 1).

Таким образом, у пострадавших отмечается повышение содержания МРО и L-протеина в сыворотке крови во все периоды течения глубоких отморожений соответственно динамике раневого процесса.

Миелопероксидаза является членом надсемейства гем-пероксидаз, в основном экспрессируется в нейтрофилах и моноцитах. Повышение уровня МРО в циркулирующей крови связано с воспалением и повышенным окислительным стрессом [13, 14]. Возрастание уровня МРО в настоящее время трактуется как маркер плохого прогноза и неблагоприятного течения раневого процесса [15].

В тесной взаимосвязи с миелопероксидазой находится сывороточный кальпротектин, который имеет чрезвычайно большое количество биологических эффектов. L1-протеин относится к семейству лейкоцитарных белков S100, активирующих трансмембранные рецепторы. Сывороточный кальпротектин – внутриклеточный белок фактически всего пула лейкоцитов, в цитозоле которых его содержание значительно и составляет 40–60 % от общего количества внутриклеточных белков. Как и МРО, кальпротектин оказывает провоспалительный эффект на эндотелиальные клетки, фагоциты in vitro и способствует развитию воспалительных реакций in vivo [8, 15, 16]. L1-протеин является важным медиатором большого количества регуляторных функций, таких как хемотаксис, активация и дегрануляция тромбоцитов, фагоцитоз нейтрофилов, а также ингибирует синтез иммуноглобулинов, задерживает пролиферацию и дифференцировку клеток, тем самым создавая фундамент для затяжного течения процессов репарации [8, 9].

Современные научные исследования направлены именно на профилактику осложнений и снижение рецидивов большинства катастроф как эндогенного генеза, так и произошедших вследствие экзогенных травм [2, 10]. Доказано, что местная холодовая травма практически всегда протекает с наличием поздних осложнений [1, 2, 3, 5], связанных с нарушениями микроциркуляции, в генезе которых существенную роль играют тромбоциты, их гликопротеиновые рецепторы и прочие активирующие трансмембранные белки вещества, такие как сывороточный кальпротектин и миелопероксидаза [9, 16].

Повышенный уровень МРО и сывороточного кальпротектина может выступать в качестве неблагоприятного предиктора течения любой альтерации по крайней мере по двум причинам. Во-первых, «низкосортное» [10] воспаление и повышенный окислительный стресс сосуществуют со многими метаболическими нарушениями и сопутствующими заболеваниями, и, следовательно, повышенный уровень данных биологически активных веществ может представлять повышенный сосудисто-метаболический риск в целом. Во-вторых, МРО и кальпротектин являются чрезвычайно высокореактивными субстанциями, которые могут атаковать, разрушать или изменять функцию каждого известного клеточного компонента.

Наиболее распространёнными действиями МРО, относящимися к неблагоприятным внутрисосудистым событиям, являются генерация дисфункциональных липопротеинов с повышенным потенциалом атерогенности, сниженной доступностью NO, эндотелиальной дисфункцией, нарушением вазореактивности, нестабильностью атеросклеротической бляшки с перифокальным воспалением и конформацией эритроцитов. Эти действия убедительно свидетельствуют о том, что МРО непосредственно участвует в патофизиологии внутрисосудистых катастроф. В этом отношении МРО можно рассматривать как медиатор или инструмент, с помощью которого воспаление способствует развитию сосудистой патологии на молекулярном и клеточном уровне. Клиническое значение терапевтического ингибирования до настоящего времени не установлено и является перспективным научным направлением [14, 15, 16].

Известно, что при определённых условиях циркулирующие в кровотоке медиаторы воспаления приводят к чрезмерной активации клеток иммунной системы, в частности нейтрофильных лейкоцитов, и последующему неконтролируемому выделению биологически активных веществ, в частности цитокинов и L1-протеина [1, 9]. Эти субстанции, выполняя функцию сигнальных молекул, призванных активировать механизмы защиты, могут выступать в качестве повреждающего фактора и вызывать вторичную альтерацию в уже повреждённых тканях, привлекая новые порции иммунокомпетентных клеток и запуская новый каскад воспаления. Уровень цитокинов значительно повышен во все периоды криотравмы [3, 5]. Это подтверждает и доказывает факт хронизации эндогенного воспаления у пациентов с местной холодовой травмой. Одновременно создаются предпосылки и к из-

вращённой пролиферации тканей, которая проявляется в виде длительно существующих вялогранулирующих ран у пациентов с отморожениями.

Работами белорусских учёных показано, что миелопероксидаза влияет на деформируемость эритроцитов, приводя к нарушениям микроциркуляции крови [10]. Происходит сложный каскад внутриклеточных реакций, ведущий к снижению устойчивости клеток к осмотическому и кислотному гемолизу, снижению эластичности клеток, значительным изменениям объёма клеток, морфологии и проводимости ионных каналов плазматической мембраны эритроцитов с неизбежной их конформацией и разрушением, с последующим тромбозом микроциркуляторного русла. Подобный факт дополняет представления о тяжелейшем сбое микроциркуляции при МХТ, которые доказаны в наших ранее проведённых работах [1, 3, 5]. Разрушенные эритроциты фактически представляют собой тканевой фактор, провоцирующий новый каскад тромбообразования и внутрисосудистого воспаления с дегрануляцией новых порций лейкоцитов [9, 10, 11].

Также необходимо указать, что активированные в ходе межклеточных взаимодействий лейкоциты способны повреждать клеточную мембрану ввиду активации свободно-радикальных процессов. В частности, миелопероксидаза, выделяемая активными лейкоцитами, способствует образованию в лейкоцитах хлорноватой кислоты и перераспределению активных форм кислорода, усугубляя цитотоксическую активность последних [3, 14, 16]. Не исключено, что именно подавление гликолиза и метаболический стресс опосредованно через межклеточные взаимодействия и инкрецию L1-протеина запускают каскад патологических процессов у пациентов с местной холодовой травмой, реализуя порочный круг и затяжное, неадекватное течение репаративных процессов.

Следует отметить, что уровень сывороточного кальпротектина не снижается и на 30-е сутки с момента криоповреждения. Следовательно, происходит активация и дегрануляция клеток белой крови. Возможно, данный феномен связан с изменением напряжения сдвига в области поражённой конечности. Так H. Lee и K. Lee (2017) исследовали влияние скорости кровотока на межклеточные взаимодействия. Авторы установили, что тромбоциты, активированные высоким напряжением сдвига, выделяют вещества, способствуя активации и дегрануляции лейкоцитов [13].

В работах D. Milenkovic и K. Declerck (2019) выявлена некоторая взаимосвязь между уровнем эпикотехина и миелопероксидазы [12]. Учёные предположили, что повышение уровня MPO опосредованно провоцирует генетическое перепрограммирование смешанной эндотелиальной клеточной сигнализации и гиперсекрецию эпикотехина, который, как известно, является мощным метаболитом мышечной регенерации, провоцируя гипертонус сосудов и резкое увеличение скоростных показателей кровотока [14, 15]. Факт повышения скоростных показателей кровотока и периферического гипертонуса также подтверждён нами ранее [3].

Следовательно, повышенный уровень миелопероксидазы и сывороточного кальпротектина – дополнительные составляющие нерешённой проблемы местной холодовой травмы и её последствий. Уточнение механизмов криодеструкции и последующего неблагоприятного затяжного течения раневого процесса способно оптимизировать подходы к лечению и ускоренной реабилитации пострадавших с отморожениями.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что в позднем реактивном периоде (5-е сутки) у пациентов с местной холодовой травмой уровень миелопероксидазы в 7,3 раза выше относительно контроля. В периоде гранулирования и эпителизации (на 30-е сутки) уровень миелопероксидазы остаётся повышенным в 3,6 раза.

2. У пациентов с местной холодовой травмой уровень сывороточного кальпротектина повышен на 5-е и 30-е сутки с момента криотравмы в 4,6 и 4,5 раза соответственно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сизоненко В.А. Холодовая травма. *Acta biomedica scientifica.* 2007; (4): 98-101.
2. Винник Ю.С., Салмина А.Б., Юрьева М.Ю., Теплякова О.В. Локальная холодовая травма: вопросы патогенеза, оценки тяжести и лечения (обзор литературы). *Московский хирургический журнал.* 2011; (1): 42-48.
3. Михайличенко М.И., Шаповалов К.Г., Витковский Ю.А. Лимфоцитарно-тромбоцитарные взаимодействия у больных с холодовой травмой. *Забайкальский медицинский вестник.* 2006; (2): 20-22.
4. Томина Е.А., Шаповалов К.Г., Витковский Ю.А. Содержание нитритов в сыворотке крови у больных с местной холодовой травмой. *Acta biomedica scientifica.* 2008; (3): 160-161.
5. Шаповалов К.Г., Сизоненко В.А., Бурдинский Е.Н. Изменения сосудистого тонуса и показатетелей микроциркуляции при отморожении нижних конечностей. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 2008; (4): 67-68.
6. Кузник Б.И., Витковский Ю.А., Солпов А.В., Роднина О.С., Порушничак Д.Е., Порушничак Е.Б. Лейкоцитарно-тромбоцитарно-эритроцитарные взаимоотношения в различных бассейнах сосудистого русла у больных хронической формой ИБС. *Забайкальский медицинский вестник.* 2012; (2): 92-100.
7. Петрищев Н.Н. *Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция.* СПб.: СПбГМУ; 2003.
8. Кузник Б.И., Витковский Ю.А., Солпов А.В. Адгезивные молекулы и лейкоцитарно-тромбоцитарные взаимодействия. *Вестник гематологии. 2006; (2): 42-55.*
9. Milenkovic D, Declerck K, Guttman Y, Kerem Z, Claude S, Weseler A, et al. Epicatechins promote vascular health through epigenetic reprogramming of endothelial-immune cell signaling and reversing systemic low-grade inflammation. *Biochem Pharmacol.* 2019; (19): 113-119. doi: 10.1016/j.bcp.2019.113699
10. Shamova EV, Gorudko IV, Grigorieva DV, Kokhan AU, Melnikova GB, Yafremau NA, et al. The effect of myeloperoxidase isoforms on biophysical properties of red blood cells. *Mol Cell Biochem.* 2019; (21): 45-49. doi: 10.1007/s11010-019-03654-0
11. Shao B, Oda M, Oram J, Heinecke J. Myeloperoxidase: an oxidative pathway for generating dysfunctional high-density lipoprotein. *Chem Res Toxicol.* 2010; (23): 447-454. doi: 10.1021/tx9003775
12. Nicholls S, Hazen S. Myeloperoxidase and cardiovascular disease. *Vasc Biol.* 2005; (25): 1102-1111. doi: 10.1016/j.jcmg.2009.05.012
13. Lee H, Lee K, Lee BK, Priezzhev AV, Shin S. Effect of shear-induced platelet activation on red blood cell aggregation. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2017; 66(2): 97-104. doi: 10.3233/CH-16191
14. Rashid I, Maghzal G, Chen Y, Cheng D, Talib J, Newington D, et al. Myeloperoxidase is a potential molecular imaging and therapeutic target for the identification and stabilization of high-

risk atherosclerotic plaque. *Eur Heart J.* 2018; (393): 3010-3310. doi: 10.1093/eurheartj/ehy419

15. Zhou B, Zu L, Chen Y, Zheng X, Wang Y, Pan B, et al. Myeloperoxidase-oxidized high density lipoprotein impairs atherosclerotic plaque stability by inhibiting smooth muscle cell migration. *Lipids Health Disease.* 2017; (163): 170-180. doi: 10.1186/s12944-016-0388-z

16. Kopec-Medrek M, Widuchowska M, Kucharz E. Calprotectin in rheumatic diseases: a review. *Reumatologia.* 2016; 54(6): 306-309. doi: 10.5114/reum.2016.64907

REFERENCES

1. Sizonenko VA. Cold injury. *Acta biomedica scientifica.* 2007; (4): 98-101. (In Russ.)

2. Vinnik YuS, Salmina AB, Yuryeva MYu, Teplyakova OV. Local cold injury: pathogenesis, severity assessment and treatment (literature review). *Moskovskiy khirurgicheskiy zhurnal.* 2011; (1): 42-48. (In Russ.)

3. Mikhaylichenko MI, Shapovalov KG, Vitkovsky YuA. Lymphocyte-platelet interactions in patients with cold injury. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik.* 2006; (2): 20-22. (In Russ.)

4. Tomina EA, Shapovalov KG, Vitkovsky YuA. Serum nitrite content in patients with local cold injury. *Acta biomedica scientifica.* 2008; (3): 160-161. (In Russ.)

5. Shapovalov KG, Sizonenko VA, Burdinsky EN. Changes in vascular tone and indicators of microcirculation during frostbite of the lower extremities. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova.* 2008; (4): 67-68. (In Russ.)

6. Kuznik BI, Vitkovsky YuA, Solpov AV, Rodnina OS, Porushnichak DE, Porushnichak EB. Leukocyte-platelet-erythrocyte relationships in various basins of the vascular bed in patients with chronic form of coronary heart disease. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik*. 2012; (2): 92-100. (In Russ.)

7. Petrishchev NN. *Endothelial dysfunction. Causes, mechanisms, pharmacological correction*. Saint Petersburg: Saint Petersburg State Medical University; 2003. (In Russ.)

8. Kuznik BI, Vitkovsky YuA, Solpov AV. Adhesive molecules and leukocyte-platelet interactions. *Vestnik gematologii*. 2006; (2): 42-55. (In Russ.)

9. Milenkovic D, Declerck K, Guttman Y, Kerem Z, Claude S, Weseler A, et al. Epicatechins promote vascular health through epigenetic reprogramming of endothelial-immune cell signaling and reversing systemic low-grade inflammation. *Biochem Pharmacol.* 2019; (19): 113-119. doi: 10.1016/j.bcp.2019.113699

10. Shamova EV, Gorudko IV, Grigorieva DV, Kokhan AU, Melnikova GB, Yafremau NA, et al. The effect of myeloperoxidase isoforms on biophysical properties of red blood cells. *Mol Cell Biochem.* 2019; (21): 45-49. doi: 10.1007/s11010-019-03654-0

11. Shao B, Oda M, Oram J, Heinecke J. Myeloperoxidase: an oxidative pathway for generating dysfunctional high-density lipoprotein. *Chem Res Toxicol.* 2010; (23): 447-454. doi: 10.1021/tx9003775

12. Nicholls S, Hazen S. Myeloperoxidase and cardiovascular disease. *Vasc Biol.* 2005; (25): 1102-1111. doi: 10.1016/j.jcmg.2009.05.012

13. Lee H, Lee K, Lee BK, Priezzhev AV, Shin S. Effect of shear-induced platelet activation on red blood cell aggregation. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2017; 66(2): 97-104. doi: 10.3233/CH-16191

14. Rashid I, Maghzal G, Chen Y, Cheng D, Talib J, Newington D, et al. Myeloperoxidase is a potential molecular imaging and therapeutic target for the identification and stabilization of high-risk atherosclerotic plaque. *Eur Heart J.* 2018; (393): 3010-3310. doi: 10.1093/eurheartj/ehy419

15. Zhou B, Zu L, Chen Y, Zheng X, Wang Y, Pan B, et al. Myeloperoxidase-oxidized high density lipoprotein impairs atherosclerotic plaque stability by inhibiting smooth muscle cell migration. *Lipids Health Disease.* 2017; (163): 170-180. doi: 10.1186/s12944-016-0388-z

16. Kopec-Medrek M, Widuchowska M, Kucharz E. Calprotectin in rheumatic diseases: a review. *Reumatologia.* 2016; 54(6): 306-309. doi: 10.5114/reum.2016.6490716.

Сведения об авторах

Михайличенко Максим Игоревич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской хирургии с курсом урологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: angelo999@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-8660-2982

Шаповалов Константин Геннадьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: shkg26@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-3485-5176

Мудров Виктор Андреевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного и стоматологического факультета, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: mudrov_viktor@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5961-5400

Груздева Ольга Сергеевна – заведующая кафедрой патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: lolgas18@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-1738-0850

Information about the authors

Maksim I. Mikhailichenko – Cand. Sc. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Intermediate Level Surgery with the Course of Urology, Chita State Medical Academy, e-mail: angelo999@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-8660-2982

Konstantin G. Shapovalov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Chita State Medical Academy, e-mail: shkg26@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-3485-5176

Viktor A. Mudrov – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Medicine and Dentistry, Chita State Medical Academy, e-mail: mudrov_viktor@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5961-5400

Olga S. Gruzdeva – Head of the Department of Pathological Anatomy, Chita State Medical Academy, e-mail: lolgas18@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-1738-0850

Статья получена: 03.02.2020. Статья принята: 27.04.2020. Статья опубликована: 26.06.2020.
Received: 03.02.2020. Accepted: 27.04.2020. Published: 26.06.2020.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА
PREVENTIVE MEDICINE

DOI: 10.29413/ABS.2020-5.3.4

Разработка и применение математической модели в прогнозировании инсульта у лиц, подвергающихся воздействию токсико-пылевого фактора на производстве

Яшникова М.В. [1], Потеряева Е.Л. [1, 2], Доронин Б.М. [1], Максимов В.Н. [1, 3], Смирнова Е.Л. [1, 3]

[1] ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52, Россия); [2] ФБУН «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (630108, г. Новосибирск, ул. Пархоменко, 7, Россия); [3] Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» СО РАН (630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Яшникова Мария Викторовна, e-mail: yash-maria@mail.ru

Резюме

Обоснование. *Проблема изучения развития инсульта у мужчин трудоспособного возраста, работающих в условиях высокого профессионального риска, является актуальной.*

Цель исследования. *Разработка способа прогнозирования развития инсульта у мужчин, работающих в условиях воздействия токсико-пылевого фактора.*

Материалы и методы. *В исследование были включены 111 мужчин в возрасте от 30 до 65 лет, работавшие в течение 5 и более лет по следующим профессиям: электрогазосварщик, газосварщик, плавильщик. Участники исследования были разделены на две группы: первая группа – 45 мужчин, перенёсших инсульт; вторая группа – 66 мужчин, не имевших в анамнезе данных о перенесённом инсульте. Обследованные обеих групп были сопоставимы по профессиональному составу, возрасту и стажу работы. С помощью метода последовательного включения изучаемых факторов риска развития инсульта (Forward Stepwise) были определены те, которые вносили достоверный вклад в возможное развитие инсульта.*

Результаты. *На основании многофакторного анализа была выведена формула логистической регрессии, определяющая вероятность возникновения инсульта у больных, работающих в условиях воздействия токсико-пылевого фактора, в которую были включены следующие факторы: наличие фактора дислипидемии (β-коэффициент = 3,7; p = 0,001), наличие у больного диагноза «артериальная гипертензия 3-й степени» (β-коэффициент = 5,6; p = 0,002), контроль АД (β-коэффициент = –3,4; p = 0,005). У больного определяют значение указанных трёх параметров, подставляют в соответствующую формулу для вычисления значения p(X). Значение p(X), превышающее 0,5, свидетельствует о высоком риске развития инсульта у мужчин, работающих в условиях воздействия токсико-пылевого фактора. Чувствительность предлагаемого способа составила 84,4 %, специфичность – 92,4 %.*

Заключение. *Многофакторная модель является информативной для индивидуального прогнозирования развития инсульта у мужчин, работающих в условиях воздействия токсико-пылевого фактора, т. к. отражает степень влияния того или иного фактора на развитие заболевания.*

Ключевые слова: *инсульт, мужчины, токсико-пылевой фактор, прогнозирование риска развития инсульта, математическая модель*

Для цитирования: Яшникова М.В., Потеряева Е.Л., Доронин Б.М., Максимов В.Н., Смирнова Е.Л. Разработка и применение математической модели в прогнозировании инсульта у лиц, подвергающихся воздействию токсико-пылевого фактора на производстве. *Acta biomedica scientifica.* 2020; 5(3): 29-35. doi: 10.29413/ABS.2020-5.3.4.

Development and Application of a Mathematical Model in the Prediction of Stroke in People Exposed to Toxic Dust Factors in the Workplace

Yashnikova M.V. [1, 4], Poteryaeva E.L. [1, 2], Doronin B.M. [1], Maksimov V.N. [1, 3], Smirnova E.L. [1, 3]

[1] Novosibirsk State Medical University (Krasnyy prospect 52, Novosibirsk 630091, Russian Federation); [2] Novosibirsk Research Institute of Hygiene (Parkhomenko str. 7, Novosibirsk 630108, Russian Federation); [3] Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center Institute Cytology and Genetics SB RAS (B. Bogatkova str. 175/1, Novosibirsk 630089, Russian Federation)

Abstract

Background. *The problem of studying the development of stroke in men of working age working in conditions of high professional risk is relevant.*

Aim of the research. *To develop a method for predicting the development of stroke in men working under conditions of exposure to toxic dust factors.*

Materials and methods. *The study included 111 men aged 30 to 65 years who worked for 5 or more years in the following professions: electric gas welder, gas welder, smelter. The study participants were divided into two groups: the first group – 45 men who had a stroke; the second group – 66 men who did not have stroke history. The subjects of both groups were comparable in terms of occupational structure, age and length of service. Using the method of sequential inclusion of the studied risk factors for stroke development (Forward Stepwise), we determined those that made a significant contribution to the possible development of stroke.*

Results. *Based on multivariate analysis, a logistic regression formula was derived that determines the likelihood of a stroke in patients working under the influence of the toxic dust factor, which included the following factors: the presence of dyslipidemia factor (β-coefficient = 3.7; p = 0.001), the patient's diagnosis is "stage III arterial hypertension" (β-factor = 5.6; p = 0.002), blood pressure control (β-factor = –3.4; p = 0.005). The patient determines the value of these three parameters, substitutes the appropriate formula for calculating the value of p(X). A value of p(X) in excess of 0.5 indicates a high risk of stroke in men working under conditions of exposure to toxic dust factors. The sensitivity of the proposed method was 84.4 %, specificity – 92.4 %.*

Conclusion. *The multivariate model is informative for the individual prediction of the development of stroke in men working under the influence of the toxic-dust factor, since it reflects the degree of influence of one or another factor on the development of the disease.*

Key words: *stroke, men, toxic-dust factor, prediction of risk of stroke development, mathematical model*

For citation: Yashnikova M.V., Poteryaeva E.L., Doronin B.M., Maksimov V.N., Smirnova E.L. Development and Application of a Mathematical Model in the Prediction of Stroke in People Exposed to Toxic Dust Factors in the Workplace. *Acta biomedica scientifica.* 2020; 5(3): 29-35. doi: 10.29413/ABS.2020-5.3.4.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема инсульта, несмотря на достигнутые успехи в области её решения, остаётся актуальной как в Российской Федерации, так и в мире в целом, т. к. является одной из ведущих причин смертности и инвалидизации, что говорит о большой социальной значимости этого заболевания [1]. В трудоспособном возрасте инсульт является причиной сокращения квалифицированных трудовых ресурсов общества [2, 3].

Сохранение здоровья работающего населения Российской Федерации является приоритетным направлением государственной политики в области трудовых отношений, поскольку экономический подъём государства напрямую связан с трудоспособным населением [4].

По данным Росстата, доля трудоспособного населения составляет 60 % популяции, что обуславливает важность задачи снижения уровня сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [5]. По результатам исследований, проводимых за рубежом, известно о существенном снижении смертности от ССЗ в ряде развитых стран, что является следствием профилактических мероприятий, направленных на коррекцию факторов риска [6, 7].

По данным Роспотребнадзора, в структуре хронических профессиональных заболеваний в РФ на первом месте стоит профессиональная патология от воздействия физических факторов, на втором и третьем месте – профессиональные заболевания от воздействия промышленных аэрозолей. Одной из основных профессиональных групп, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей, является группа электрогазосварщиков [4].

Неблагоприятными профессионально-производственными факторами в работе сварщиков являются повышенный уровень концентрации сварочного аэрозоля, показатели производственного шума, локальной вибрации, а также статическая нагрузка костно-мышечной системы верхних конечностей [8]. Основным действующим веществом сварочного аэрозоля является марганец, который обладает нейротропным действием [9, 10].

Существуют данные о токсическом влиянии металлов (преимущественно в виде аэрозолей) на основные метаболические процессы, в том числе в сосудистой системе. Согласно результатам исследований Е.Н. Амосовой, Р. Мацирони, металлы переходной валентности (Fe, Mn и др.) при попадании в организм в виде аэрозолей запускают процессы свободно-радикального окисления, которые оказывают прямое повреждающее действие на мембраны миокардиальных клеток и эндотелия сосудов, вызывая вазоконстрикторный эффект, что приводит к электрической нестабильности миокарда с развитием аритмий, контрактур миофибрилл, угнетением сократительной функции сердца [11, 12].

При контакте с промышленным аэрозолем наиболее ранними являются изменения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза [13].

Среди рабочих пылеопасных профессий распространённость хронических неинфекционных заболеваний (в том числе и кардиоваскулярных) значительна – 52,0 %, из них 15,8 % приходится на ранние формы патологии [14].

В этой связи особую значимость приобретает прогнозирование развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и инсульта, у лиц трудоспособного возраста с учётом влияния неблагоприятных профессионально-производственных факторов.

В литературе описаны защищённые патентами способы прогнозирования развития и течения инсульта (база патентных документов ФГБУ «Федеральный институт промышленной собственности»): способ прогнозирования относительного риска развития инфаркта миокарда или инсульта у лиц с артериальной гипертензией (патент BY17881) [15]; способ прогнозирования риска развития острого ишемического инсульта у пациентов не старше 50 лет с впервые выявленной артериальной гипертензией (патент РФ № 2648532 [16]); способ прогнозирования риска развития ишемического инсульта с учётом генетических и средовых факторов (патент РФ № 2679635) [17]. В то же время крайне мало исследований, которые определяют способы прогнозирования инсульта у работников с высоким профессиональным риском, в том числе у лиц, работающих в условиях воздействия токсико-пылевого фактора.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка способа прогнозирования развития инсульта у мужчин, работающих в условиях воздействия токсико-пылевого фактора.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 111 мужчин в возрасте от 30 до 65 лет, работавшие в течение 5 и более лет по профессиям: электрогазосварщик, газосварщик, плавильщик. В профессии электрогазосварщика основными вредными факторами являются: токсико-пылевой фактор (сварочный аэрозоль); неблагоприятный микроклимат – охлаждающий и нагревающий; вынужденная рабочая поза. Для профессии плавильщика характерно воздействие комплекса токсических веществ (аэрозоль цветных металлов), неблагоприятный нагревающий микроклимат. Класс условий труда в обеих профессиональных группах – 3.1. При этом ведущим в обеих профессиональных группах был токсико-пылевой фактор.

Все обследованные были разделены на две группы. Первую группу составили 45 мужчин (электрогазосварщик, газосварщик – 77,8 %, плавильщик – 22,2 %), перенёсшие инсульт, госпитализированные в неврологическое отделение ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» г. Новосибирска и контактировавшие на рабочем месте с токсико-пылевым фактором. Диагноз «инсульт» был поставлен в соответствии с Международной классификацией болезней X пересмотра. Верификация диагноза инсульта проводилась на основании данных комплексного клинико-функционального и инструментального обследования (мультиспиральная компьютерная томография или магнитно-резонансная томография головного мозга). Средний возраст больных первой группы составил 52,4 года ($m = \pm 2{,}1$; $\delta = \pm 11{,}5$). Средний стаж работы в условиях воздействия токсико-пылевого фактора на момент развития инсульта – 30,0 года ($m = \pm 2{,}1$; $\delta = \pm 11{,}4$).

Вторую группу обследованных составили 66 мужчин (электрогазосварщик, газосварщик – 77,3 %; плавильщик – 22,7 %), имевших контакт с токсико-пылевым фактором, у которых в анамнезе отсутствовали данные о перенесённом инсульте и проходившие профилактическое лечение в клинике профзаболеваний ФБУН «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены» Роспотребнадзора. Средний возраст больных второй группы составил 56,2 года ($m = \pm 1{,}5$; $\delta = \pm 7{,}3$). Средний стаж работы – 32,9 года ($m = \pm 1{,}4$; $\delta = \pm 4{,}8$). Таким образом, исследуемые группы были сопоставимы по возрасту и стажу.

У больных первой и второй групп изучались следующие показатели (факторы): возраст и стаж работы; наличие артериальной гипертензии (АГ) и степень АГ; контроль пациентом своего АД; приём гипотензивных препаратов; наличие в анамнезе ишемической болезни сердца (ИБС), фибрилляции предсердий (ФП); уровень общего холестерина; наличие фактора дислипидемии (ДЛП), сахарного диабета (СД), факторов курения и злоупотребления алкоголем.

В группу больных АГ, согласно рекомендациям ВОЗ и ESH/ESC 2018, были отнесены пациенты, у которых при трёхкратном измерении АД регистрировалось систолическое АД САД) на уровне 140 мм рт. ст. и более, диастолическое АД (ДАД) – 90 мм рт. ст. и более, а также больные с АГ в анамнезе, принимавшие на момент развития инсульта антигипертензивные препараты [18].

Запись ЭКГ осуществлялась по общепринятой методике на 12-канальном электрокардиографе. Наличие инфаркта миокарда в анамнезе подтверждалось соответствующими медицинскими документами (амбулаторные карты, выписные эпикризы).

Исследование глюкозы производили на момент госпитализации глюкооксидазным фотометрическим методом по конечной точке с помощью специализированного биохимического фотометра типа Микролаб 540 (Россия). Для быстрого измерения уровня гликемии в крови использовался глюкометр «OneTouch» (США). При необходимости исследовали гликемический профиль. Диагноз сахарного диабета (тип, степень тяжести, стадия компенсации), наличие ангиопатий устанавливался при наличии соответствующих клинических и параклинических данных с участием врача-эндокринолога.

Исследование уровня общего холестерина у госпитализированных пациентов проводилось ферментативным методом (путём окисления холестерина холестеролоксидазой), уровней липопротеидов низкой плотности, липопротеидов высокой плотности, триглицеридов – ферментативным колометрическим прямым методом на биохимическом анализаторе «AU 480» (Bechman Coulter, США). Курящими признавались лица, выкуривающие хотя бы одну сигарету в день, а также бросившие курить менее 1 года назад [19].

Злоупотребление алкоголем устанавливалось в случае систематического его приёма (не реже 1 раза в 7 дней) в объёме не менее 200 г в неделю в переводе на этиловый спирт, несмотря на рецидивирующие отрицательные последствия, а также при наличии сведений из медицинской документации (наблюдение у нарколога, диагноз алкогольной эпилепсии, хронического алкоголизма) [20].

Исследование выполнено в соответствии с «Этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Исследование одобрено локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (протокол заседания № 65 от 27.05.2014 г.).

Статистический анализ проводился с использованием пакета программ SPSS 11.5. Разработка математической модели прогнозирования развития инсульта у мужчин, чья профессия связана с воздействием токсико-пылевого фактора, состояла из ряда этапов. Для определения статистической значимости различий признаков (факторов) использовали анализ таблиц сопряжённости (критерий χ^2 Пирсона, а также двусторонний точный тест Фишера в случае, если ожидаемое значение хотя бы в одной ячейке таблицы сопряжённости было меньше 5). Для построения прогностической модели и выделения значимых показателей, вносящих статистически значимый вклад в развитие инсульта у больных, работающих в условиях воздействия токсико-пылевого фактора, использовали бинарную логистическую регрессию. Вычисляли относительный риск (ОР) развития инсульта и его 95% доверительный интервал (ДИ).

Таблица 1

Показатели, используемые в прогностической регрессионной модели риска развития инсульта у мужчин, подвергающихся воздействию токсико-пылевого фактора на производстве

Table 1

Indicators used in the prognostic regression model of stroke risk in men exposed to toxic dust factor in the workplace

Факторы риска	β-коэффициент	χ^2 Вальда	*p*	ОР	95% ДИ
Наличие фактора ДЛП	3,7	18,8	0,001	34,4	9,8–120,1
Наличие АГ 3-й степени	5,6	13,1	0,002	31,6	3,5–288,0
Контроль АД	–3,4	7,88	0,005	0,035	0,003–0,36

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При построении модели логистической регрессии был использован метод последовательного включения переменных (Forward Stepwise). С его помощью были определены факторы, которые вносят статистически значимый вклад в возможное развитие инсульта у мужчин, не перенёсших инсульт и работающих в условиях воздействия токсико-пылевого фактора (табл. 1).

Такими факторами оказались: наличие фактора дислипидемии (β-коэффициент = 3,7; $p = 0{,}001$); наличие у больного диагноза «артериальная гипертензия 3-й степени» (β-коэффициент = 5,6; $p = 0{,}002$); контроль АД (β-коэффициент = –3,4; $p = 0{,}005$).

В полученной регрессионной модели отсутствовали общепринятые факторы риска развития инсульта, такие как фактор курения, фактор злоупотребления алкоголем, ИБС, фибрилляция предсердий, сахарный диабет, что объясняется отсутствием различий между обеими группами по этим факторам, и данные факторы имели сильную корреляционную связь с факторами, включёнными в итоговую модель (добавление в модель этих факторов не улучшало точность прогноза).

При построении математической модели было получено отрицательное значение β-коэффициента для фактора «контроль АД». Статистическая значимость данного фактора составила $p < 0{,}005$ и не могла быть не включена в формулу.

На основании проведённого анализа была определена следующая формула логистической регрессии, определяющая вероятность развития инсульта данной производственной группы:

$$p(X) = \frac{1}{1+e^{-z(X)}},$$

где $z(X) = 3{,}7 \times X_1 + 5{,}6 \times X_2 - 3{,}4 \times X_3 - 3{,}6$ (константа):

X_1 – наличие или отсутствие у больного фактора дислипидемии (при наличии фактора X_1 принимает значение «1», при отсутствии – «0»);

X_2 – наличие или отсутствие диагноза «артериальная гипертензия 3-й степени» (при наличии фактора X_2 принимает значение «1», при отсутствии – «0»);

X_3 – контроль АД (при наличии фактора X_3 принимает значение «1», при отсутствии – «0»).

Реализация предложенной модели прогнозирования осуществляется определением у больного значений указанных трёх параметров, а затем проставлением в соответствующую формулу. Вычисление значения *p(X)* может быть реализовано в табличном процессоре Excel.

Значение *p(X)*, превышающее 0,5, свидетельствует о высоком риске развития инсульта у работающих в условиях воздействия токсико-пылевого фактора. Полученное значение *p(X)* определяет оптимальное соотношение (наиболее высокое) чувствительности и специфичности. Чувствительность предлагаемого способа составила 84,4 %, специфичность – 92,4 %.

Ниже приводим примеры прогнозирования развития инсульта с использованием предложенной математической модели.

Пример 1. Пациент К., 53 года. Работал электрогазосварщиком в условиях воздействия комплекса токсических веществ в течение 29 лет (класс условий труда – 3.1). Поступил в неврологическое отделение с диагнозом «геморрагический инсульт». На момент развития инсульта АД = 180/110 мм рт. ст. Контроль АД не проводил. Был осмотрен кардиологом, выставлен диагноз «гипертоническая болезнь 3-й степени, АГ 3-й степени, риск 4». Фактор дислипидемии отсутствовал (табл. 2).

Таблица 2

Значения параметров X_1–X_3, Z и p(X) у пациента К. с инсультом, работавшего в условиях воздействия токсико-пылевого фактора

Table 2

The values of the parameters X_1–X_3, Z and p(X) in patient K. with a stroke exposed to toxic dust factor at workplace

Параметры	Значение
Фактор дислипидемии (X_1)	0
Артериальная гипертензия 3-й степени (X_2)	1
Контроль АД (X_3)	0
Z	2
P	0,8808

Полученное значение *p(X)* превышает 0,5, что свидетельствует о высоком риске развития инсульта у пациента из примера 1 (табл. 2). Вывод, сделанный на основании расчётов, совпадает с реальной ситуацией – развитием инсульта у данного пациента.

Пример 2. Пациент К., 42 года. Работал плавильщиком в условиях воздействия комплекса токсических веществ в течение 19 лет (класс условий труда – 3.1). Поступил в неврологическое отделение с диагнозом «ишемический инсульт». На момент развития инсульта АД = 200/120 мм рт. ст. Регулярно осуществлял контроль АД. Был осмотрен кардиологом, выставлен диагноз «гипертоническая болезнь 3-й степени, АГ 3-й степени, риск 4». По данным липидограммы определялась дислипидемия (табл. 3).

Полученное значение *p(X)* превышает 0,5, что свидетельствует о высоком риске развития инсульта у пациента из примера 2 (табл. 3). Вывод, сделанный на основании

расчётов, совпадает с реальной ситуацией – развитием инсульта у данного пациента.

Таблица 3

Значения параметров X_1–X_3, Z и p(X) у пациента К. с инсультом, работавшего в условиях воздействия токсико-пылевого фактора

Table 3

The values of the parameters X_1–X_3, Z and p(X) in patient K. with a stroke exposed to toxic dust factor at workplace

Параметры	Значение
Фактор дислипидемии (X_1)	1
Артериальная гипертензия 3-й степени (X_2)	1
Контроль АД (X_3)	1
Z	2,3
P	0,90888

Пример 3. Пациент А., 50 лет. Работает электрогазосварщиком в течение 29 лет (класс условий труда – 3.1). Находился на лечении в клинике профзаболеваний ФБУН «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены». Был осмотрен неврологом, в анамнезе отсутствуют данные о перенесённом инсульте. На момент осмотра АД = 147/100 мм рт. ст. Больной контролирует АД и регулярно принимает гипотензивные препараты. Был осмотрен кардиологом, выставлен диагноз «гипертоническая болезнь 2-й степени, АГ 2-й степени, риск 2». Фактор дислипидемии отсутствует (табл. 4).

Таблица 4

Значения параметров X_1–X_3, Z и p(X) у пациента А., работающего в условиях воздействия токсико-пылевого фактора и не имеющего в анамнезе данных о перенесённом инсульте

Table 4

The values of the parameters X_1–X_3, Z and p(X) in patient A. being exposed to toxic dust factor at workplace and not having history of a stroke

Параметры	Значение
Фактор дислипидемии (X_1)	0
Артериальная гипертензия 3-й степени (X_2)	0
Контроль АД (X_3)	1
Z	–7,0
P	0,0009

Значение *p(X)* меньше 0,5, что свидетельствует о невысоком риске развития инсульта у пациента из примера 3 (табл. 4). Полученный результат совпадает с реальной ситуацией – отсутствием инсульта у данного пациента.

Пример 4. Больной А., 47 лет. Работает плавильщиком в течение 22 лет (класс условий труда – 3.1). Находился на лечении в клинике профзаболеваний ФБУН «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены». Был осмотрен неврологом, в анамнезе отсутствуют данные о перенесённом инсульте. На момент осмотра АД = 165/110 мм рт. ст. Больной контролирует АД и регулярно принимает гипотензивные препараты. Был осмотрен кардиологом, выставлен диагноз «гипертоническая болезнь 3-й степени, АГ 3-й степени, риск 2». Фактор дислипидемии отсутствует (табл. 5).

Таблица 5

Значения параметров X_1–X_3, Z и p(X) у пациента А., работающего в условиях воздействия токсико-пылевого фактора и не имеющего в анамнезе данных о перенесённом инсульте

Table 5

The values of the parameters X_1–X_3, Z and p(X) in patient A. being exposed to toxic dust factor at workplace and not having history of a stroke

Параметры	Значение
Фактор дислипидемии (X_1)	0
Артериальная гипертензия 3-й степени (X_2)	1
Контроль АД (X_3)	1
Z	–1,4
P	0,19782

Значение *p(X)* меньше 0,5, что свидетельствует о невысоком риске развития инсульта у пациента из примера 4 (табл. 5). Полученный результат совпадает с реальной ситуацией – отсутствием инсульта у данного пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Для лиц, работающих в условиях воздействия токсико-пылевого фактора, установлены прогностически значимые факторы риска развития инсульта: наличие фактора дислипидемии (β-коэффициент = 3,7; p = 0,001), наличие у больного диагноза «артериальная гипертензия 3-й степени» (β-коэффициент = 5,6; p = 0,002), контроль АД (β-коэффициент = –3,4; p = 0,005).

2. Предложенный способ прогнозирования развития инсульта у мужчин, работающих в условиях воздействия комплекса токсических веществ (электрогазосварщики, плавильщики), позволяет оценить индивидуальный риск развития инсульта и может быть рекомендован к практическому использованию в рамках профилактических и периодических медицинских осмотров.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шпрах В.В., Стаховская Л.В., Клочихина О.А. Результаты шестилетного исследования эпидемиологических параметров инсульта в Иркутской области. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2017; 37(5): 91-96.

2. Кранчюкайте-Бутылкиниене Д., Растяните Д., Горинене Г. Связь между качеством и особенностями образа жизни лиц, перенесших церебральный инсульт: результаты исследования EROS. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С Корсакова. Спецвыпуск.* 2015; 115(12): 26-32. doi: 10.17116/jnevro201511512226-32

3. Thrift AG, Thayabaranathan T, Howard G, Howard VJ, Rothwell PM, Feigin VL, et al. Global Stroke Statistic. *Int J Stroke.* 2017; 12(1): 13-32. doi: 10.1177/1747493016676285

4. Бухтияров И.В. Современное состояние и основные направления и укрепления здоровья работающего населения России. *Медицина труда и промышленная экология.* 2019; (9): 527-532. doi: 10.31089/1026-9428-2019-59-9-527-532

5. Росстат. *Демографический ежегодник России. 2017: статистический сборник.* Москва; 2017.

6 Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cosentino F, Cifrova R, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral

circulation: endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis.* 2015; 241(2): 507-532. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.007

7. Albus C. Psychosocial risk factors: Time for action in lifelong prevention of coronary heart disease. *Eur J Prevent Cardiol.* 2017; 24(13): 1369-1370. doi:10.1177/2047487317715770

8. Тиньков А.Н., Сергеев С.Ю., Некрасов В.И., Скальный А.В., Макшанцев С.С., Быстрых В.В., и др. Анализ баланса микроэлементов в условиях воздействия комплекса факторов. *Вестник Оренбургского государственного университета.* 2005; (2S-2): 66-67.

9. Меркурьева Л.И., Рябова О.И. Диагностическая и прогностическая значимость концентрации марганца в крови при хронической марганцевой интоксикации у электросварщиков. *Медицина труда и промышленная экология.* 2003; (8): 41-43.

10. Roth JA, Garrick MD. Iron interactions and other biological reactions mediating the physiological and toxic actions of manganese. *Biochem Pharmacol*. 2003; 66(1): 1-13. doi: 10.1016/s0006-2952(03)00145-x

11. Амосова Е.Н. *Кардиомиопатии*. Киев: Книга плюс; 1999.

12. Masironi R. Trace elements and cardiovascular diseases. *Bull World Health Organ*. 1969; 40(2): 305-312.

13. Власенко М.В., Шпагина Л.А. Гемостазиологический скрининг у больных с пылевой патологией легких и у рабочих высокого профессионального риска. *Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Инновационные технологии в медицине труда» (г. Новосибирск, 29–30 сентября 2011 г.).* Новосибирск: НГМУ; 2011: 52-54.

14. Песков С.А., Потеряева Е.Л., Смирнова Е.Л. Оценка персонифицированного риска и первичная профилактика производственно обусловленных заболеваний у рабочих пылеопасных профессий в условиях крупного регионального диагностического центра. Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Инновационные технологии в медицине труда» *(г.* Новосибирск*, 29–30* сентября 2011 г.). Новосибирск: НГМУ; 2011: 173-176.

15. Подпалов В.П., Манак Н.А., Прокошина Н.Р., Счастливенко А.И. *Способ прогнозирования относительного риска развития инфаркта миокарда или инсульта у лица с артериальной гипертензией:* Пат. 17881 Республика Беларусь; МПК A61B 5/024 (2006.01), A61B 5/0402 (2006.01), A61B 33/50 (2006.01). № a20110022; заявл. 06.01.2011; опубл. 30.08.2012.

16. Николаев В.И., Денисенко Н.П., Брега А.В., Глазунова Г.М. *Способ прогнозирования риска развития острого ишемического инсульта у пациентов не старше 50 лет с впервые выявленной артериальной гипертензией:* Пат. 2648532 Рос. Федерация; МПК A61B 5/02 (2006.01). № 2017113347; заявл. 17.04.2017; опубл. 26.03.2018; Бюл. № 9.

17. Чурносов М.И., Москаленко М.И., Миланова С.Н., Пономаренко И.В., Полоников А.В. *Способ прогнозирования риска развития ишемического инсульта с учетом генетических и средовых факторов:* Пат. 2679635 Рос. Федерация; МПК G01N 33/50 (2006.01),C12Q 1/68 (2006.01). № 2018129783; заявл. 15.08.2018; опубл. 12.02.2019; Бюл. № 5.

18. Чазов И.Е., Жернакова Ю.В., от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение артериальной гипертонии. *Системные гипертензии.* 2019; 16(1): 6-31. doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179

19. Максимов С.А., Индукаева Е.В., Артамонова Г.В. Распространенность курения в профессиональных группах Западной Сибири. *Профилактическая медицина.* 2015; 18(1): 28-31. doi: 10.17116/ profmed201518128-31

20. Агибалова Т.В., Шустов Д.И., Тучина О.Д., Мухин А.А., Гуревич Г.Л. Стратегия снижения потребления алкоголя как новая возможность в терапии алкогольной зависимости. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2015; 25(3): 61-68.

REFERENCES

1. Shprakh VV, Stakhovskaya LV, Klochikhina OA. The results of a six-year study of the epidemiological parameters of stroke in the Irkutsk region. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal*. 2017; 37(5): 91-96. (In Russ.)

2. Kranchukaite-Butylkiniene D, Rastyanite D, Gorinene G. Relationship between the quality and lifestyle features of people who have suffered cerebral stroke: results of the EROS study. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypusk.* 2015; 115(12): 26-32. doi: 10.17116/jnevro201511512226-32. (In Russ.)

3. Thrift AG, Thayabaranathan T, Howard G, Howard VJ, Rothwell PM, Feigin VL, et al. Global Stroke Statistic. *Int J Stroke.* 2017; 12(1): 13-32. doi: 10.1177/1747493016676285

4. Bukhtiyarov IV. The current state and main directions and health promotion of the working population in Russia. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya.* 2019; (9): 527-532. doi: 10.31089/1026-9428-2019-59-9-527-532. (In Russ.)

5. Rosstat. *Demographic yearbook of Russia. 2017: statistical compilation.* Moscow; 2017. (In Russ.)

6. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cosentino F, Cifrova R, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis.* 2015; 241(2): 507-532. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.007

7. Albus C. Psychosocial risk factors: Time for action in lifelong prevention of coronary heart disease. *Eur J Prevent Cardiol.* 2017; 24(13): 1369-1370. doi:10.1177/2047487317715770

8. Tinkov AN, Sergeev SYu, Nekrasov VI, Skalny AV, Makshantsev SS, Bystrykh VV, et al. Analysis of the balance of trace elements under the influence of a complex of factors. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta.* 2005; (2S-2): 66-67. (In Russ.)

9. Merkuryeva LI, Ryabova OI. Diagnostic and prognostic significance of the concentration of manganese in the blood during chronic manganese intoxication in electric welders. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya.* 2003; (8): 41-43. (In Russ.)

10. Roth JA, Garrick MD. Iron interactions and other biological reactions mediating the physiological and toxic actions of manganese. *Biochem Pharmacol*. 2003; 66(1): 1-13. doi: 10.1016/s0006-2952(03)00145-x

11. Amosova EN. *Cardiomyopathy*. Kiev: Kniga plus; 1999. (In Russ.)

12. Masironi R. Trace elements and cardiovascular diseases. *Bull World Health Organ*. 1969; 40(2): 305-312.

13. Vlasenko MV, Shpagina LA. Hemostasiological screening in patients with dust lung pathology and in workers with high occupational risk. *Materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Innovatsionnye tekhnologii v meditsine truda»* (Novosibirsk, *Sept. 29-30, 2011).* Novosibirsk: NSMU; 2011: 52-54. (In Russ.)

14. Peskov SA, Poteryaeva EL, Smirnova EL. Assessment of personified risk and primary prevention of work-related diseases in workers in dust-hazardous professions in a large regional diagnostic center. *Materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Innovatsionnye tekhnologii v meditsine truda»* (*Novosibirsk, Sept. 29-30, 2011).* Novosibirsk: NSMU; 2011: 173-176. (In Russ.)

15. Podpalov VP, Manak NA, Prokoshina NR, Schastlenko AI. *A method for predicting the relative risk of developing myocardial infarction or stroke in a person with hypertension:* Patent 17881 Republic of Belarus. 2012. (In Russ.)

16. Nikolaev VI, Denisenko NP, Brega AV, Glazunova GM. *A method for predicting the risk of acute ischemic stroke in patients no older than 50 years old with newly diagnosed arterial hypertension:* Patent 2648532 Russian Federation. 2018. (In Russ.)

17. Churnosov MI, Moskalenko MI, Milanova SN, Ponomarenko IV, Polonikov AV. *A method for predicting the risk of developing ischemic stroke, taking into account genetic and environmental factors:* Patent 2679635 Russian Federation; 2019. (In Russ.)

18. Chazova IE, Zhernakova YuV, on behalf of experts. Clinical recommendations. Diagnosis, treatment of arterial hypertension.

Sistemnye gipertenzii. 2019; 16(1): 6-31. doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179. (In Russ.)

19. Maksimov SA, Indukaeva EV, Artamonova GV. The prevalence of smoking in professional groups in Western Siberia. *Profilakticheskaya meditsina*. 2015; 18(1): 28-31. doi: 10.17116/profmed201518128-31. (In Russ.)

20. Agibalova TV, Shustov DI, Tuchina OD, Mukhin AA, Gurevich GL. A strategy to reduce alcohol consumption as a new opportunity in the treatment of alcohol dependence. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya*. 2015; 25(3): 61-68. (In Russ.)

Сведения об авторах

Яшникова Мария Викторовна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: yash-maria@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-3943-8929

Потеряева Елена Леонидовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; главный научный сотрудник отдела гигиенических исследований с лабораторией физических факторов, ФБУН «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, e-mail: sovetmedin@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-1068-2431

Доронин Борис Матвеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: b_doronin@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-4229-2710

Максимов Владимир Николаевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры медицинской генетики и биологии, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» СО РАН, e-mail: medik11@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-3157-7019

Смирнова Елена Леонидовна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; профессор отдела образования, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» СО РАН, e-mail: smelel@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-1624-5681

Information about the authors

Maria V. Yashnikova – Cand. Sc. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology, Novosibirsk State Medical University, e-mail: yash-maria@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-3943-8929

Elena L. Poteryaeva – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology, Novosibirsk State Medical University; Senior Research Officer at the Department of Hygienic Researches with the Laboratory of Physical Factors, Novosibirsk Research Institute of Hygiene, e-mail: sovetmedin@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-1068-2431

Boris M. Doronin – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurology, Novosibirsk State Medical University, e-mail: b_doronin@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-4229-2710

Vladimir N. Maksimov – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Medical Genetics and Biology, Novosibirsk State Medical University; Head of the Laboratory of Molecular and Genetic Studies of Internal Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center Institute Cytology and Genetics SB RAS, e-mail: medik11@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-3157-7019

Elena L. Smirnova – Dr. Sc. (Med.), Docent, Professor at the Department of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology, Novosibirsk State Medical University; Professor at the Department of Education, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center Institute Cytology and Genetics SB RAS, e-mail: smelel@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-1624-5681

Вклад авторов

Яшникова М.В. – концепция и дизайн исследования, сбор материала для исследования, написание текста рукописи.

Потеряева Е.Л. – концепция и дизайн исследования, редактирование текста рукописи.

Доронин Б.М. – концепция и дизайн исследования.

Максимов В.Н. – статическая обработка материала исследования.

Смирнова Е.Л. – обзор публикаций по теме статьи.

Статья получена: 20.03.2020. Статья принята: 01.06.2020. Статья опубликована: 26.06.2020.
Received: 20.03.2020. Accepted: 01.06.2020. Published: 26.06.2020.

ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ
PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY

DOI: 10.29413/ABS.2020-5.3.5

Клинический случай синдрома Гольденхара в психиатрической практике

Ковалева А.В.

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России
(664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Ковалева Анна Викторовна, e-mail: pn.igmapo@mail.ru

Резюме

Представлен клинический случай редкого генетического окуло-аурикуло-вертебрального синдрома (синдрома Гольденхара) у юноши 18 лет, впервые направленного на обследование и лечение в психиатрическое отделение. Ретроспективный анализ анамнестических сведений свидетельствует о появлении психопатологических расстройств в детском возрасте в виде задержки психоречевого развития, эмоциональной незрелости, запаздывания развития социального поведения. В дальнейшем стойкие церебрастенические и неврозоподобные расстройства осложнились присоединением аффективных нарушений депрессивно-дисфорического типа и психотических расстройств. Отсутствие своевременного комплексного терапевтического подхода с присоединением психофармакотерапии, психотерапии и социотерапии привело к формированию специфических изменений личности органической этиологии со значительными нарушениями в эмоциональной сфере (лабильность эмоций, раздражительность, вспышки злобы, постоянная обида и недовольство окружающими), снижением уровня познавательной деятельности и тенденцией к хроническому течению неврозоподобных и аффективных расстройств. Констатация стойких выраженных нарушений психических функций в ходе катамнестического наблюдения привела к выраженным ограничениям в основных сферах жизнедеятельности (общение, контроль поведения, обучение, трудовая деятельность) и социальной дезадаптации больного, что являлось основанием для направления на медико-социальную экспертизу с установлением группы инвалидности.

Ключевые слова: *синдром Гольденхара, окуло-аурикуло-вертебральный синдром, неврозоподобные расстройства, аффективные нарушения, психотические включения*

Для цитирования: Ковалева А.В. Клинический случай синдрома Гольденхара в психиатрической практике. *Acta biomedica scientifica.* 2020; 5(3): 36-40. doi: 10.29413/ABS.2020-5.3.5.

Clinical Case of Goldenhar Syndrome in Psychiatric Practice

Kovaleva A.V.

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy
of Continuing Professional Education (Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

Corresponding author: Anna V. Kovaleva, e-mail: pn.igmapo@mail.ru

Abstract

A clinical case of a rare genetic oculo-auriculo-vertebral syndrome (Goldenhar syndrome) is presented in a young man of 18 years old, who was first sent for examination and treatment to the psychiatric ward. A retrospective analysis of anamnestic information indicates the emergence of psychopathological disorders in childhood in the form of a delay in psychoverbal development, emotional immaturity, and delays in the development of social behavior. Subsequently, persistent encephalasthenic and neurosis-like disorders were complicated by the addition of affective disorders of the depressive-dysphoric type and psychotic disorders. The lack of a timely integrated therapeutic approach with the addition of psychopharmacotherapy, psychotherapy and social therapy led to the formation of specific personality changes in organic etiology with significant disorders in the emotional sphere (lability of emotions, irritability, outbursts of anger, constant resentment and dissatisfaction with others), a decrease in the level of cognitive activity and a tendency to chronic course of neurosis-like and affective disorders. A statement of persistent pronounced violations of mental functions during follow-up observation caused severe restrictions in the main areas of life (communication, behavior control, education, work) and social maladaptation of the patient, which was the basis for referral to medical and social examination with the establishment of a disability group.

Key words: *Goldenhar syndrome, oculo-auriculo-vertebral syndrome, neurosis-like disorders, affective disorders, psychotic inclusions*

For citation: Kovaleva A.V. Clinical Case of Goldenhar Syndrome in Psychiatric Practice. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(3): 36-40. doi: 10.29413/ABS.2020-5.3.5.

Синдром Гольденхара, или окуло-аурикуло-вертебральный синдром, – состояние, характеризующееся изменениями, связанными с развитием структур первой и второй жаберных дуг. Впервые синдром Гольденхара описан американским учёным Морисом Гольденхаром в 1952 г. Примерная частота встречаемости окуло-аурикуло-вертебрального синдрома в популяции, по разным данным, составляет от 1:3500 до 1:5600, он с одинаковой частотой диагностируется у девочек и мальчиков. Синдром Гольденхара является генетически гетерогенным синдромом, в большинстве случаев развивается спонтанно. Некоторые случаи синдрома Гольденхара вызываются делециями в хромосомах 5p15 и 14q32, схожие фенотипы наблюдаются у больных с трисомиями 18-й, 7-й, 9-й хромосом, а также терминальной делецией 22q [1]. Генеалогические исследования показали, что возможен как аутосомно-рецессивный, так и аутосомно-доминантный тип наследования.

Характерными клиническими признаками синдрома Гольденхара являются эпибульбарные дермоиды (чаще односторонние), субконъюнктивальные липодермоиды или липомы, аномалии развития глазного яблока и глазодвигательных мышц, нередко анофтальмия, атрезия радужки и катаракта. В значительной частоте наблюдений выявляется недоразвитие ушных раковин с уменьшением их размера, деформацией и аномальным расположением. Часты атрезии слухового прохода, аномалии среднего уха, гипоплазия верхней и нижней челюстей и её отростков, макростомия, аномалии нёба, расщелины язычка и добавочные уздечки. У трети пациентов аномалии развиваются на обеих половинах лица, у остальных 2/3 – только на одной. В 40 % случаев диагностируются аномалии позвонков, сколиоз, spina bifida, аномалии рёбер, косолапость. В 30 % случаев наблюдаются пороки сердца, гипоплазия или аплазия лёгких, затылочная мозговая грыжа аномалии почек, конечностей, пренатальная гипотрофия [1].

Редки в литературе описания психопатологических расстройств при синдроме Гольденхара. По имеющимся данным литературы, в четверти наблюдений у детей с этой патологией встречаются психические расстройства, которые в основном представлены умственной отсталостью. В зарубежной литературе имеется единичное описание шизофреноподобного расстройства у юноши [2]. Психопатологические расстройства в данном наблюдении формировались на фоне церебральной органической недостаточности и были представлены задержкой формирования экспрессивной речи, обонятельными галлюцинациями, отрывочными бредовыми идеями отношения, приводящим к нарушению социальной адаптации.

В последние годы актуальны исследования коморбидности аномалий развития нервной системы с расстройствами аутистического спектра. В исследовании M. Johansson et al. [3] в небольшой группе наблюдений (n = 20) детей с синдромом Гольденхара установлена высокая частота проявлений расстройств аутистического спектра (от отдельных аутистических проявлений до клинически очерченного аутизма), полученные клинические данные были подтверждены стандартизированными диагностическими методиками. В более позднем исследовании M. Johansson et al. [4] уточняют, что значительная частота (до 45 %) аутистических проявлений среди лиц, страдающих синдромом Гольденхара, возможно обусловлена некорректностью использования стандартизированных диагностических методик из-за наличия нарушений слуха. J. Guevara-Campos et al. [5] в своём исследовании утверждают, что аутистические проявления часто сопутствуют хромосомной патологии (например, синдрому ломкой X-хромосомы, синдрому Смита – Магениса) и церебральным порокам развития, к которым относится синдром Гольденхара.

Целью представляемого клинического наблюдения являлось изучение психопатологических расстройств при редком генетическом окуло-аурикуло-вертебральном синдроме (синдром Гольденхара).

Больной Ш., 18 лет, обратился с жалобами на плохое настроение, навязчивые мысли, нервозность, нарушение сна, вялость, сниженный аппетит, головные боли, головокружение.

АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ

Родился от третьей нормально протекавшей беременности, третьих срочных родов. При рождении выявлена аномалия развития ушной раковины справа с атрезией слухового прохода. С раннего детского возраста находился под опекой матери, рос капризным, вялым ребёнком, крайне избирательным в пище, отказывался от приёма большинства продуктов. Моторные навыки развивались с задержкой, был неловким и неуклюжим, медлительным, предпочитал малоактивные игры. Речевое развитие отставало от возрастной нормы с расстройствами речевой артикуляции и нарушением звукопроизношения, фразовая речь сформировалась к трём годам. Детские дошкольные учреждения не посещал, воспитывался дома. С 3-летнего возраста регулярно наблюдался неврологом по поводу быстрой утомляемости, головных болей, головокружения, плохой переносимости езды в транспорте, чувствительности к перемене погоды, установлен диагноз: Резидуальная энцефалопатия. Парез отводящего нерва справа. Атрезия слухового прохода и отсутствие правой ушной раковины. В 4 года по рекомендации невролога впервые консультирован генетиком. Заключение генетика: Анкилоз I–II жаберной дуги. С учётом наличия выраженного косметического дефекта и снижения слуха, гипоплазии правой половины лица, атрезии наружного слухового прохода справа, микротии справа, аурикулярных выростов слева и на правой щеке имеются показания для оформления инвалидности, взят на учёт в медико-генетическом центре с рекомендацией повторной консультации. В 5 лет признан ребёнком-инвалидом. В 7 лет начал обучение в общеобразовательной школе, с трудом адаптировался в детском коллективе. Из-за наличия косметического дефекта держался обособленно, друзей не имел, не мог постоять за себя. В учебном процессе был не заинтересован, задания выполнял в медленном темпе, отказывался от устных ответов на уроках, никогда не принимал участия во внеклассных мероприятиях. При осмотре неврологом в возрасте 8 лет диагностирована задержка психического развития без нарушения интеллекта, консультирован сурдологом. Заключение сурдолога: Глухота смешанного характера справа. Искривление носовой перегородки вправо с нарушением носового дыхания. При осмотре врачом-педиатром отмечалась задержка роста.

За время обучения в школе с 1-го по 4-й класс постоянно испытывал трудности по математике и русскому

языку. Устные вычислительные навыки были развиты слабо, задачи вызывали затруднения, с их решением мог справляться только в индивидуальном порядке с помощью учителя. Задачи на логическое мышление вызывали большие затруднения, поэтому не мог справиться с контрольными и самостоятельными работами, особенно задачами. На уроках русского языка чувствовал себя увереннее. При выполнении упражнений мог применять правила, но не всегда, чаще при помощи учителя старался аккуратно работать в тетради. Диктанты мог писать при индивидуальном подходе учителя. Ввиду слабой успеваемости и трудной социальной адаптации в школе решением врачебной комиссии с 5-го класса (12 лет) переведён на домашнее обучение. Несмотря на индивидуальные занятия с педагогом и дополнительные занятия с матерью, с учебным материалом справлялся слабо, не проявлял интереса к школьным предметам. Однако в свободное время с интересом читал научно-популярные журналы, интересовался военной техникой. По наблюдению матери к 13 годам стали более выражены нарушения речи по типу заикания; был консультирован логопедом. Заключение логопеда: Невротическое заикание лёгкой степени выраженности, судороги клонические, преимущественно дыхательные и артикуляционные. Дислалия. Снижение уровня лексико-грамматического развития. В этот период (13 лет) проявилась не свойственная ранее раздражительность при отсутствии объективных внешних причин, высказывал недовольство окружающими, их поступками и высказываниями, критиковал режим дня членов семьи, ухудшились отношения со старшими братьями и отцом, отмечались перемены настроения с угрюмостью и ворчливостью, нарушался сон в виде затруднённого длительного засыпания с вечера. Из-за низких результатов обучения с 6-го класса (13 лет) продолжил обучение по специализированной (коррекционной) программе VII вида для детей с задержкой психического развития.

В 16 лет вновь консультирован сурдологом. Заключение сурдолога: Врождённая гипоплазия правой ушной раковины, атрезия наружного слухового прохода. Глухота справа. Сенсоневральная тугоухость слева 2-й степени. С 16 лет отмечается повышение артериального давления до 140–150/100 мм рт. ст., беспокоит периодическое головокружение, «давящие» головные боли. Заключение кардиолога в 16 лет: Синдром вегето-сосудистой дистонии, пубертатного периода, смешанный вариант. В 17 лет генетиком впервые установлен диагноз: Синдром Гольденхара. В этом же возрасте оперирован по поводу атрезии слухового прохода и аномалии развития ушной раковины. По окончании 9 классов экзамены сдавал по «щадящему» режиму. После окончания 11 классов школы отказался от получения профессионального образования, родители не смогли убедить подростка учиться дальше.

С 17-летнего возраста стали возникать перепады настроения, периоды «обычного» настроения сменялись «угрюмым, мрачным» настроением с раздражительностью, снижением активности, выраженной утомляемостью в ответ на незначительную физическую нагрузку. В течение последних 2 лет стойко нарушен сон в виде затруднённого засыпания с вечера и частых ночных пробуждений. Испытывает слабость вне физической нагрузки. Беспокоят частые головные боли «давящего» характера, головокружение при перемене положения тела и в покое, метеочувствительность. Ухудшился характер, периодами становится раздражителен, обидчив без видимых причин, высказывает недовольство в адрес родителей, «застревает» на негативных событиях, вспоминает обиды прошлых лет, жалуется на свою «плохую жизнь», часто повторяет, что «ему всё уже надоело, с каждым годом становится всё хуже и хуже, ничего хорошего уже не будет». Свободное время проводит за компьютером или просмотром телевизионных передач, читает художественные и научно-популярные книги. Проживая с семьёй, бытовых обязанностей не имеет, друзья и знакомые отсутствуют. Большую часть времени проводит с матерью, часто жалуется ей на своё плохое состояние; с отцом и старшими братьями практически не общается. Отказывается от посещения общественных мест из-за стеснения по поводу косметического дефекта. Не обращается к врачам, т. к. «никто не сможет ему помочь».

Более года находится в «подавленном состоянии», погружен в воспоминания прошлых лет («кто и как его обидели, какие слова говорили»), слышит голос «подростка-обидчика» в голове, спорит с ним. По наблюдению матери, всё время проводит в своей комнате, «что-то бормочет, уговаривает сам себя, успокаивает», «спорит с кем-то, что-то доказывает». Отмечает усиление интенсивности навязчивых воспоминаний, «практически постоянно лезут в голову события школьного периода», «вспоминаются обиды, как и что мне сказали», «об этом не хочется думать, но невозможно отключиться от мыслей, лезут и лезут в голову». В периоды усиления навязчивых воспоминаний возникает ощущение «сигнала в голове». В периоды значительного ухудшения состояния настроение мрачное, уединяется в комнате, «спорит с кем-то вслух», злится, стучит кулаками по столу, ходит по комнате, обвиняет мать в своём «физическом уродстве». При изменении погодных условий нарастает слабость, появляется головная боль «давящего» характера.

В редкие периоды облегчения состояния читает интернет-форумы политического содержания, непродолжительное время смотрит телевизионные передачи, вслух обсуждает произошедшее, высказывает своё возмущение «происходящим в стране», вновь раздражается, становится двигательно беспокойным, размахивает руками и уединяется в своей комнате.

РЕЗУЛЬТАТЫ АКТУАЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ

Электроэнцефалограмма (ЭЭГ): удовлетворительно организованный основной тип. Альфа-ритм частотой 9 кол./с, амплитудой 55–75 мкВ, регистрируется преимущественно в затылочной области устойчиво с расширенной зоной представительства. Бета-активность в небольшом количестве, не локализованная. Медленные волны без особенностей. Регистрируются острые волны с амплитудой чуть выше фоновой в затылочных отведениях, одиночные и билатерального характера. Изменения ЭЭГ при функциональных нагрузках без особенностей. Заключение: умеренные ЭЭГ-изменения по общемозговому типу. Признаки дисфункции срединно-стволовых структур. Очаговой и пароксизмальной патологии не выявлено. Заключение эхоэнецефалографии: срединные структуры не смещены. Ширина III желудочка – 3,5 мм. Пульсация эхо-сигналов не увеличена. Дополнительных эхо-сигналов не выявлено. Краниография: патологии не выявлено.

Соматический статус. Кожные покровы чистые, обычной окраски, несколько повышенного питания. Аускультативно: дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные. ЧСС = 80/мин. АД = 140/80 мм рт. ст. Одышки нет. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Стул и диурез в норме. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Периферических отёков нет. Заключение: Синдром вегетососудистой дистонии в рамках основного заболевания с симпатическими кризами.

Неврологический статус. Черепно-мозговые нервы: обоняние не нарушено, зрачки симметричные, зрачковые реакции живые, снижена конвергенция. Глазодвигательных расстройств нет. Слух снижен слева, справа отсутствие и недоразвитие правого уха. Вкус сохранен. Лицо симметричное. Мягкое нёбо расположено нормально, при фонации подвижно. Глоточный рефлекс живой. Язык расположен симметрично. Активные и пассивные движения в позвоночнике несколько ограничены. Движения конечностей в полном объёме. Мышечный тонус снижен, трофика мышц снижена в дистальных отделах. Сухожильные рефлексы с рук и ног живые, симметричные. Патологических рефлексов нет. Координаторные пробы выполняет точно. Чувствительность сохранена. Заключение: Резидуальная дизонтогенетическая энцефаломиелопатия. Отсутствие слуха и недоразвитие правого уха, сенсоневральная тугоухость слева 2-й степени.

Экспериментально-психологическое исследование. Задания выполняет неохотно, вяло. При возникновении даже небольших затруднений отказывается от продолжения выполнения задания. Инструкции усваивает. Темп работы замедлен. В мнестической деятельности выявляет умеренное снижение продуктивности. Внимание сужено в объёме, отвлекаемое, с проявлениями истощаемости. Мышление замедлено по темпу, обстоятельное, инертное, с наклонностью к конкретному мышлению. Сравнения, обобщения производит как по главным, существенным признакам, так и конкретно-ситуационного плана, застревает на второстепенных и функциональных предметных свойствах. Затруднён подбор обобщающих понятий. Понимание сложных обобщений, абстрагирование затруднено. Несложные метафоры интерпретирует в целом верно, на конкретном примере. Пословицы не знает, обдумывать не пытается. Предлагаемую помощь не использует. Эмоционально малодифференцирован, однообразен, вял, инертен, пассивен, ленив. Личностно незрел, эгоцентричен, обидчив, чувствителен, ипохондричен. Равнодушен к близким. В личностно значимой ситуации возбудим, застреваем на переживаниях, пессимистичен в оценке перспектив с депрессивным типом реагирования, склонен к уходу от социальных контактов и обязанностей. Снижен порог фрустрационной толерантности, склонен к возникновению тревожных проявлений. В незнакомой ситуации легко теряется. Интересы незрелы, ограничены. Социальная адаптация нарушена. Способность к планированию и прогнозированию ослаблена. Волевые и критические способности значительно снижены. Заключение: на исследовании выявлено умеренное снижение продуктивности психических процессов по органическому типу с выраженными нарушениями эмоционально-волевой сферы смешанного типа (астенического, возбудимого) с проявлениями расстройств неврозоподобного характера у незрелой личности.

Психический статус. В сознании, верно ориентирован во всех сферах. На беседу приходит в сопровождении матери. Малоподвижен, сидит ссутулившись, вполоборота. Зрительного контакта избегает. В контакт вступает неохотно. Голос маловыразительный, тихий. Выражение лица недовольное. На вопросы отвечает крайне односложно. Затрудняется описать своё состояние, поясняет, что «его никто не сможет понять, никто не способен пережить такое состояние». Жалуется на навязчивые воспоминания неприятных событий прошлых лет и высказанные оскорбления в его адрес, сниженное настроение, физическую слабость независимо от объёма физической нагрузки. Ночной сон с затруднённым засыпанием с вечера, пробуждение позднее без чувства отдыха. В ходе беседы обращается за помощью к матери: «Она меня понимает, сама все расскажет». Анамнестические сведения о себе сообщает крайне скупо, непоследовательно, не помнит основных личностно значимых дат. Эмоционально малодифференцирован, инертен, эгоцентричен, тревожен, легко раздражается. Застреваем на негативных переживаниях. В ходе беседы утомляем. Настроение лабильное с гипотимным оттенком. Внимание истощаемое, несколько сужено в объёме. Мышление замедлено по темпу, последовательное, конкретное. Личностно незрел. Активной психопродукции не выявляет, суицидальных мыслей не высказывает. Волевые побуждения снижены. Критические способности снижены.

Диагноз клинический: Органическое расстройство личности в связи с синдромом Гольденхара (окуло-аурикуло-вертебральный синдром) со стойкой выраженной церебрастенической симптоматикой, выраженными неврозоподобными расстройствами, аффективными нарушениями смешанного типа (депрессивного и дисфорического) с психотическими (галлюцинаторными) включениями, выраженными нарушениями эмоционально-волевой сферы смешанного типа (астенического, возбудимого) с умеренным снижением продуктивности психических процессов.

Лечебно-реабилитационные мероприятия в условиях стационара включали комбинированную психофармакотерапию ноотропным препаратом (полипептиды коры головного мозга скота), антидепрессантом (флувоксамин 200 мг/сут.) и нормотимиком (вальпроевая кислота 500 мг/сут.) в сочетании с рациональной психотерапией. Проведена разъяснительная работа с членами семьи больного. В результате терапевтических мероприятий достигнуто послабление церебрастенической симптоматики и неврозоподобных расстройств. Сохраняющиеся стойкие выраженные эмоционально-волевые и личностные нарушения, а также затяжной характер течения аффективных расстройств в значительной степени затрудняли адаптацию больного и являлись основанием для направления на медико-социальную экспертизу с определением 3-й группы инвалидности сроком на 1 год. По данным катамнестического наблюдения в течение года отмечается незначительная положительная динамика в межличностных взаимодействиях с членами семьи. Остаются стойкими аффективные нарушения с преобладанием депрессивных и дисфорических форм, стойкие обсессивные расстройства, психотические включения носят преходящий характер. Отрицательная динамика проявляется в нарастании психопатологических личностных нарушений с тенденцией к эксплозивными формам

реагирования. При повторном освидетельствовании в бюро медико-социальной экспертизы установлена 2-й группа инвалидности бессрочно.

Анализ клинического случая генетического окуло-аурикуло-вертебрального синдрома (синдром Гольденхара) свидетельствует о появлении психопатологических нарушений (задержанное становление моторных навыков, задержанное речевое развитие) в раннем детском возрасте. Дальнейшее развитие заболевания характеризуется прогредиентным течением и утяжелением психопатологического регистра психических расстройств, которые становятся ведущими в клинической картине синдрома Гольденхара. Наряду с неврозоподобными и церебрастеническими расстройствами психопатологическая картина заболевания усложняется присоединением аффективных нарушений депрессивно-дисфорического типа и психотических расстройств, нарастанием эмоциональных и личностных изменений. К моменту актуального исследования психический статус пациента определялся клиникой специфических изменений личности органический этиологии, хронифицированными неврозоподобными и аффективными расстройствами, стойкими выраженными нарушениями в эмоционально-волевой сфере и снижением уровня продуктивности психических процессов, приводящим к выраженным ограничениям в основных сферах жизнедеятельности (общение, контроль поведения, обучение, трудовая деятельность) больного. В результате проведённой психофармакотерапии и мероприятий медицинской реабилитации достигнут незначительный положительный эффект. Наличие стойких выраженных психопатологических состояний и их хроническое течение являлись основанием для направления на медико-социальную экспертизу с установлением группы инвалидности.

Таким образом, недооценка психопатологических расстройств в клинике генетической патологии (синдром Гольденхара) привели к недостаточному качеству оказания лечебно-диагностической помощи ребёнку и способствовали прогредиентому течению психических нарушений с развитием органического личностного расстройства. Мультидисциплинарный подход в наблюдении и лечении генетической патологии с ранним привлечением врачей-психиатров и психотерапевтов может предупредить развитие неблагоприятных вариантов органического расстройства, прогредиентного течения заболевания и малообратимых форм органического дефекта. Своевременное проведение психофармакотерапии позволяет компенсировать признаки психической истощаемости и эмоциональной лабильности, сглаживает проявления невротических расстройств и корректирует аномально-личностные типы реагирования. Психотерапевтическое воздействие способствует оптимизации личностного роста с разрешением многих психологических задач, повышает эффективность профилактических стратегий и реабилитационных программ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлова С.И., Демикова Н.С. *Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование.* М.: КМК, Авторская академия; 2007.

2. Brieger P, Bartel-Friedrich S, Haring A, Marneros A. Oculo-auriculo-vertebral spectrum disorder (Goldenhar "syndrome") coexisting with schizophreniform disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998; 65(1): 135-136. doi: 10.1136/jnnp.65.1.135

3. Johansson M, Billstedt E, Danielsson S, Strömland K, Miller M, Granström G, et al. Autism spectrum disorder and underlying brain mechanism in the oculoauriculovertebral spectrum. *Dev Med Child Neurol*. 2007; 49(4): 280-288. doi: 10.1111/j.1469-8749.2007.00280.x

4. Johansson M, Gillberg C, Råstam M. Autism spectrum conditions in individuals with Möbius sequence, CHARGE syndrome and oculo-auriculo-vertebral spectrum: diagnostic aspects. *Res Dev Disabil*. 2010; 31(1): 9-24. doi: 10.1016/j.ridd.2009.07.011

5. Guevara-Campos J, González-Guevara L, Briones P, López-Gallardo E, Bulán N, Ruiz-Pesini E, et al. Autism associated to a deficiency of complexes III and IV of the mitochondrial respiratory chain. *Invest Clin.* 2010; 51(3): 423-431.

REFERENCES

1. Kozlova SI, Demikova NS. *Hereditary syndromes and genetic counseling*. Moscow: KMK, Avtorskaya Academia; 2007. (In Russ.)

2. Brieger P, Bartel-Friedrich S, Haring A, Marneros A. Oculo-auriculo-vertebral spectrum disorder (Goldenhar "syndrome") coexisting with schizophreniform disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998; 65(1): 135-136. doi: 10.1136/jnnp.65.1.135

3. Johansson M, Billstedt E, Danielsson S, Strömland K, Miller M, Granström G, et al. Autism spectrum disorder and underlying brain mechanism in the oculoauriculovertebral spectrum. *Dev Med Child Neurol*. 2007; 49(4): 280-288. doi: 10.1111/j.1469-8749.2007.00280.x

4. Johansson M, Gillberg C, Råstam M. Autism spectrum conditions in individuals with Möbius sequence, CHARGE syndrome and oculo-auriculo-vertebral spectrum: diagnostic aspects. *Res Dev Disabil*. 2010; 31(1): 9-24. doi: 10.1016/j.ridd.2009.07.011

5. Guevara-Campos J, González-Guevara L, Briones P, López-Gallardo E, Bulán N, Ruiz-Pesini E, et al. Autism associated to a deficiency of complexes III and IV of the mitochondrial respiratory chain. *Invest Clin.* 2010; 51(3): 423-431.

Сведения об авторе

Ковалева Анна Викторовна – ассистент кафедры психиатрии и наркологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: pn.igmapo@mail.ru

Information about the author

Anna V. Kovaleva – Teaching Assistant at the Department of Psychiatry and Narcology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: pn.igmapo@mail.ru

Статья получена: 19.11.2019. Статья принята: 16.04.2020. Статья опубликована: 26.06.2020.
Received: 19.11.2019. Accepted: 16.04.2020. Published: 26.06.2020.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
EXPERIMENTAL RESEARCHES

DOI: 10.29413/ABS.2020-5.3.6

Сравнительная оценка изменений в свёртывающей системе крови крыс при воздействии органических соединений бора различной химической структуры

Юшков Г.Г., Игуменьщева В.В., Краснова А.Р.

ФГБОУ ВО «Ангарский государственный технический университет» (665835, г. Ангарск, ул. Чайковского, 60, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Игуменьщева Виктория Валерьевна e-mail: viktoria_igumen@mail.ru

Резюме

Обоснование. *Несмотря на имеющиеся сведения о клинических проявлениях острой и хронической интоксикации соединениями бора, среди исследований не обнаружено отчётливых свидетельств изучения влияния соединений бора с различной химической структурой на ключевые факторы свёртывающей системы крови. Данные в полном объёме представлены впервые.*

Цель исследования. *Выявление возможных признаков влияния соединений бора на выбранные показатели состояния гемостаза у лабораторных животных и их особенностей в зависимости от химической структуры соединений.*

Методы. *Использованы современные методы изучения гемостаза. В качестве экспериментально-биологической модели выбраны нелинейные крысы. Однократно через рот в максимально переносимой дозе вводились следующие препараты: изопропилметакарборан, 1,2-ди(оксиметил)ортокарборан, 1,7-ди(оксиметил)метакарборан, триэтиламмонийная соль полиборной кислоты, борная кислота. Исследования проведены на фоне динамического контроля.*

Результаты. *Получены материалы, свидетельствующие о влиянии соединений бора в условиях данного эксперимента на факторы свёртывающей системы крови. Установлены различия этого влияния в связи с химической структурой соединений, особенно отчётливо проявившиеся после введения метакарборанов. Влияние ортокарборана и триэтиламмонийной соли полиборной кислоты на факторы оказалось менее значительным. Важным фактом является и то, что собственно борная кислота по влиянию на свёртывающую систему крови оказалась менее эффективной, чем другие сравниваемые соединения.*

Заключение. *Подтверждена политропность токсического действия соединений бора разной химической структуры и в т. ч. с включением свёртывающей системы крови, но с существенными особенностями каждого из них в условиях однократного воздействия на организм лабораторных животных в максимально переносимой дозе.*

Ключевые слова: *органические соединения бора, токсикологические исследования, эксперимент, влияние на свёртывающую систему крови*

Для цитирования: Юшков Г.Г., Игуменьщева В.В., Краснова А.Р. Сравнительная оценка изменений в свёртывающей системе крови крыс при воздействии органических соединений бора различной химической структуры. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(3): 41-45. doi: 10.29413/ABS.2020-5.3.6.

Comparative Assessment of Changes in the Blood Coagulation System in Rats When Exposed to Organic Boron Compounds of Various Chemical Structures

Yushkov G.G., Igumenshcheva V.V., Krasnova A.R.

Angarsk State Technical University (Tchaikovsky str. 60, Angarsk 665835, Russian Federation)

Corresponding author: Viktoria V. Igumenshcheva, e-mail: viktoria_igumen@mail.ru

Abstract

Background. *Despite the available information on the clinical manifestations of acute and chronic intoxication with boron compounds, no clear evidence was found among studies to research the effect of boron compounds with different chemical structures on key factors of the blood coagulation system. The data are presented in full for the first time.*

Aim of the study. *Identification of possible signs of the effect of boron compounds on selected indicators of hemostasis in laboratory animals and their characteristics depending on the chemical structure of the compounds.*

Methods. *Modern methods of studying hemostasis are used. Nonlinear rats were chosen as the experimental biological model. Once through the mouth, in the maximum tolerated dose, the following drugs were administered: isopropylmethacarborane, 1,2-di(oxymethyl)orthocarborane, 1,7-di(oxymethyl)methacarborane, polyethylammonium triethylammonium salt, boric acid. Research conducted against a background of dynamic control.*

Results. *Materials were obtained that testify to the effect of boron compounds under the conditions of this experiment on factors of the blood coagulation system. The differences in this effect are established in connection with the chemical structure of the compounds, which are especially pronounced after the introduction of methacarboranes. The effect of orthocarborane and the polyethylammonium triethylammonium salt on factors was less significant. An important fact is that boric acid per se, by its effect on the blood coagulation system, turned out to be less effective than other compared compounds.*

Conclusion. *The polytropy of the toxic effect of boron compounds of different chemical structures was confirmed, including with the involvement of the blood coagulation system, but with the essential features of each of them under conditions of a single exposure to laboratory animals in the maximum tolerated dose.*

Key words: *organic boron compounds, toxicological studies, experiment, effect on blood coagulation system*

For citation: Yushkov G.G., Igumenshcheva V.V., Krasnova A.R. Comparative Assessment of Changes in the Blood Coagulation System in Rats When Exposed to Organic Boron Compounds of Various Chemical Structures. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(3): 41-45. doi: 10.29413/ABS.2020-5.3.6.

ОБОСНОВАНИЕ

Несмотря на достаточно подробное описание клинических проявлений интоксикации соединениями бора, появившееся в печати ещё во второй половине прошлого века [1], многие из них до сих пор остаются преимущественно декларативными, а влияние, например, карборанов и солей полиборной кислоты на свёртывающую систему крови осталось не исследованным. В литературе встречаются описания взаимодействия в организме магния, бора и кальция, но не в связи с состоянием свёртывающей системы крови [2]. Данными материалами впервые восполняется пробел в области знаний о влиянии органических соединений бора с различной химической структурой на организм, включая и свёртывающую систему крови, с учётом широты их распространения в хозяйственной деятельности человека. Это позволило сформулировать и цель данной работы: выявление возможных признаков влияния соединений бора на выбранные показатели состояния гемостаза у лабораторных животных и их особенностей в зависимости от химической структуры соединений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В экспериментах использованы нелинейные лабораторные крысы-самцы, в каждой подопытной и контрольной группе – по 8 половозрелых особей на каждый срок обследования, содержавшихся в специализированном виварии. Для оценки влияния на систему свёртывания крови использованы следующие соединения бора, вводимые через рот атравматичным зондом в желудок однократно в максимально переносимых дозах: изопропилметакарборан (CAS 23868-54), 10000 мг/кг в чистом виде; 1,2-ди(оксиметил)ортакарборан (CAS 19610-37-8), 1500 мг/кг в масляной эмульсии; 1,7-ди(оксиметил) метакарборан (САБ 23924-78-9), 5000 мг/кг в масляной эмульсии; триэтиламмонийная соль полиборной кислоты (САБ 12404-62-5), 1500 мг/кг в масляной эмульсии; борная кислота (CAS 10043-35-3), 1500 мг/кг в масляной эмульсии.

В качестве оценочных показателей выбраны: система первичного гемостаза – количество тромбоцитов в крови [3]; система вторичного гемостаза – время свёртывания крови методом Моравица [3, 4]; концентрация фибриногена в плазме крови хронометрическим методом Клаусса [3]; содержание кальция в сыворотке крови, определяемое титрованием по методу Де Ваарда [3]. Статистическую обработку данных проводили с помощью программ Microsoft Office Excel 2007 и Biostat. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0{,}05$, параметрический критерий [5].

Наблюдение за животными осуществлялось в течение 14 дней с обследованием через 3 часа, на 1-е, 3-и, 7-е и 14-е сутки после введения.

Работы с животными проводились в соответствии с существующими требованиями (Национальный стандарт РФ «Принципы надлежащей лабораторной практики» (ГОСТ Р 53434; утверждён и введён в действие Приказом Федерального агентства по технологическому регулированию и метрологии от 02.12.2009 г. № 544-ст; Приказ Минздрава РФ № 708-Н от 23.08.2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики»). На проведение работ получено разрешение локального этического комитета (Протокол № 5 от 9.09.2017 г.)

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведённых исследований установлено, что все включённые в эксперимент соединения бора в той или иной степени вызывают изменения в количестве тромбоцитов в периферической крови. Особенно это было свойственно обоим метакарборанам, причём с характерной динамикой: если через 3 часа после введения изопропилметакарборана и оксиметилметакарборана количество тромбоцитов резко (более 70 %) возросло, то в первом случае на 1-е, 3-и и 7-е сутки оно так же резко упало (до 38 %) с восстановлением к 14-м суткам; во втором случае уже на 1-е сутки количество тромбоцитов снизилось до контрольного уровня. После введения триэтиламмонийной соли полиборной кислоты количество тромбоцитов в крови через 3 часа тоже резко возросло, но к 1-м суткам обследования вернулось к норме. После введения ортокарборана динамика содержания тромбоцитов в крови была несколько иной: лишь тенденция к увеличению через 3 часа и снижение (до 30 %) на 3-и и 7-е сутки с восстановлением до контрольного уровня к 14-м суткам. После введения борной кислоты существенных изменений в количестве тромбоцитов в крови практически не произошло (табл. 1).

При этом концентрация фибриногена в плазме крови существенно возрастала на 3-и и 7-е сутки лишь после введения изопропилметакарборана, незначительно – после введения оксиметилметакарборана – на 3-и сутки. После введения борной кислоты и триэтиламмонийной соли полиборной кислоты концентрация фибриногена оставалась в пределах колебания контроля (табл. 2).

Содержание кальция в сыворотке крови после введения соединений бора разной химической структуры тоже имело характерные отличия: оно возрастало на 1-е, 3-и и 7-е сутки в результате воздействия изопропилметакарборана; на 1-е и 3-и сутки – после воздействия

Таблица 1

Динамика количества тромбоцитов в периферической крови животных после воздействия соединений бора различной химической структуры (× 10^9/л)

Table 1

Dynamics of the platelet count in the peripheral blood of animals after exposure to boron compounds of various chemical structures (× 10^9/l)

Соединения	Срок наблюдения				
	3 часа	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	14-е сутки
Изопропил-метакарборан	387,5 ± 23,4*	180,8 ± 9,3*	387,5 ± 23,4*	180,8 ± 9,3*	387,5 ± 23,4
1,2-ди(оксиметил)ортокарборан	305,0 ± 20,0	223,3 ± 17,9	182,5 ± 9,4*	187,5 ± 12,9*	297,5 ± 27,9
1,7-ди(оксиметил)метакарборан	389,2 ± 21,2*	258,3 ± 15,4	263,3 ± 12,9	228,3 ± 13,9	240,0 ± 11,6
Триэтиламмонийная соль полиборной кислоты	367,5 ± 10,5*	225,8 ± 11,2	271,7 ± 7,9	251,7 ± 11,3	299,2 ± 56,6
Борная кислота	321,7 ± 7,9	213,3 ± 12,5	198,5 ± 9,9	250,8 ± 13,4	227,5 ± 9,3
Контроль	270,0 ± 22,2	221,7 ± 14,4	231,7 ± 19,9	259,2 ± 21,3	226,7 ± 14,6

Примечание. * – различия с контролем статистически значимы при $p < 0,05$.

Таблица 2

Динамика концентрации фибриногена в плазме крови животных после введения соединений бора различной химической структуры (г/л)

Table 2

Dynamics of the fibrinogen concentration in the blood plasma of animals after introduction of boron compounds of various chemical structures (g/l)

Соединения	Срок наблюдения				
	3 часа	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	14-е сутки
Изопропил-метакарборан	2,8 ± 0,2	3,0 ± 0,16	4,2 ± 0,23*	3,6 ± 0,2*	2,6 ± 0,16
1,2-ди(оксиметил)ортокарборан	2,5 ± 0,14	3,7 ± 0,2	2,9 ± 0,12	2,8 ± 0,09	2,7 ± 0,05
1,7-ди(оксиметил)метакарборан	2,7 ± 0,1	3,1 ± 0,1	3,5 ± 0,09*	2,8 ± 0,18	2,8 ± 0,12
Триэтиламмонийная соль полиборной кислоты	2,7 ± 0,08	3,3 ± 0,07	3,4 ± 0,11*	2,9 ± 0,06	2,8 ± 0,16
Борная кислота	2,6 ± 0,09	3,0 ± 0,15	2,9 ± 0,09*	2,4 ± 0,19	2,8 ± 0,17
Контроль	2,5 ± 0,1	2,7 ± 0,13	2,5 ± 0,14	2,6 ± 0,1	2,6 ± 0,1

Примечание. * – различия с контролем статистически значимы при $p < 0,05$.

Таблица 3

Динамика содержания кальция в сыворотке крови животных после введения соединений бора различной химической структуры (ммоль/л)

Table 3

Dynamics of calcium in blood serum of animals after administration of boron compounds of different chemical structures (mmol/l)

Соединения	Срок наблюдения				
	3 часа	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	14-е сутки
Изопропил-метакарборан	2,1 ± 0,09	2,98 ± 0,09*	3,3 ± 0,05*	3,3 ± 0,09*	2,14 ± 0,11
1,2-ди(оксиметил)ортокарборан	2,6 ± 0,07	2,7 ± 0,08	2,6 ± 0,1	2,4 ± 0,09	2,2 ± 0,1
1,7-ди(оксиметил)метакарборан	2,1 ± 0,12	2,5 ± 0,08	3,4 ± 0,09*	2,3 ± 0,08	2,2 ± 0,1
Триэтиламмонийная соль полиборной кислоты	2,8 ± 0,1	2,9 ± 0,12	2,9 ± 0,14*	2,6 ± 0,09	2,1 ± 0,12
Борная кислота	2,8 ± 0,15	2,7 ± 0,14	2,9 ± 0,12*	2,7 ± 0,1	2,3 ± 0,1
Контроль	2,4 ± 0,1	2,1 ± 0,19	2,4 ± 0,14	2,4 ± 0,14	2,16 ± 0,14

Примечание. * – различия с контролем статистически значимы при $p < 0,05$.

Таблица 4

Динамика времени свёртывания крови у животных после введения соединений бора различной химической структуры (с)

Table 4

Blood coagulation time dynamics in animals after administration of boron compounds of various chemical structures (sec.)

Соединения	Срок наблюдения				
	3 часа	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	14-е сутки
Изопропил-метакарборан	204,7 ± 9,9*	321,0 ± 38,5	347,2 ± 26,1*	296,0 ± 13,9	280,3 ± 12,9
1,2-ди(оксиметил)ортокарборан	208,3 ± 18,8*	277,0 ± 18,3	321,0 ± 49,5	382,5 ± 26,9	264,5 ± 27,1
1,7-ди(оксиметил)метакарборан	255,7 ± 20,5	377,2 ± 30,1*	364,2 ± 13,6*	335,2 ± 32,1	268,0 ± 15,9
Триэтиламмонийная соль полиборной кислоты	333,8 ± 38,1	271,0 ± 14,4	316,5 ± 29,6	355,3 ± 29,3	272,8 ± 16,6
Борная кислота	277,5 ± 9,3	264,7 ± 19,3	281,5 ± 52,2	267,3 ± 10,2	274,2 ± 34,2
Контроль	274,3 ± 6,9	277,7 ± 8,3	280,5 ± 9,5	298,5 ± 7,9	271,7 ± 4,6

Примечание. * – различия с контролем статистически значимы при $p < 0,05$.

триэтиламмонийной соли полиборной кислоты; на 3-и сутки – после воздействия оксиметиметакарборана и лишь в тенденции; на 1-е сутки – после воздействия ортокарборана. На 3-и сутки повысилось содержание кальция в плазме крови животных, получивших борную кислоту (табл. 3).

Динамика времени свёртывания крови в значительной степени соответствовала динамике предыдущих показателей (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Гемостаз – физиологический процесс свёртывания крови, обусловленный наличием в организме животных и человека соответствующих плазменных и клеточных факторов [6], среди которых к ключевым можно отнести концентрацию фибриногена в плазме крови, содержание кальция в сыворотке крови, количество тромбоцитов в крови и время свёртывания крови. Именно эти факторы и были использованы в качестве оценочных показателей возможных изменений в крайне важной системе защитных реакций организма, поддерживающих нормальное агрегатное состояние крови. В условиях данного эксперимента, выполненного с использованием в качестве экспериментально-биологической модели крыс, получивших в зависимости от группы однократно внутрижелудочно максимально переносимые дозы соединений бора различной химической структуры, установлены характерные изменения выбранных показателей гемостаза. Естественной и первичной реакцией на воздействие стало изменение динамики содержания тромбоцитов в крови подопытных животных: резкое повышение в первые часы после введения соединений как следствие химического стресса и резкое же снижение в последующем в результате развития сопутствующих патологических состояний. Динамика содержания тромбоцитов в крови оказалась достаточно выразительной, даже с учётом известной тромборезистентности у крыс. Вторичной реакцией на воздействие оказались изменения и других показателей гемостаза, позволившие условно разделить по «похожести» испытанные соединения на две группы: борная кислота и триэтиламмонийная соль полиборной кислоты (относительно или хорошо водорастворимые); изопропилметакарборан, оксиметилметакарборан и ортоизомер (не растворимы в воде). Обнаруженные изменения могли быть вызваны целым рядом патологических состояний, таких как токсическая анемия, гепатоз, нарушение регуляторной функции центральной нервной системы и прочие. Эти состояния в той или иной степени развиваются при интоксикации многими соединениями бора. К характерным изменениям можно отнести, например, концентрацию фибриногена в плазме крови, которая в норме отличается сравнительно высоким постоянством. Если же концентрация изменяется, то это можно обозначить как специфику действия введённого в организм химического соединения на систему свёртывания крови, в том числе через нарушение функций гепатоцитов, микросомы и рибосомы которых участвуют в синтезе фибриногена. По тому же пути, по-видимому, происходит и изменение в крови содержания ионизированного кальция – одного из факторов гемостаза. Кроме этого, испытанные соединения второй группы, нарушая проницаемость сосудов и оболочек форменных элементов крови, способствуют проникновению тканевых и клеточных тромбопластинов в кровь, что приводит к появлению тромбина в кровяном русле. Полученные материалы являются ещё одним подтверждением политропности токсического действия соединений бора при остром отравлении, в т. ч. и органических, с различной химической структурой и особенностями патогенеза. В то же время они ставят под сомнение устоявшееся представление о том, что причиной развития патологических состояний является борная кислота, образующаяся в организме в результате гидролиза соединений бора, т. к. по влиянию на показатели свёртывающей системы крови она оказалась наименее эффективной. Следует отметить и обратимость обнаруженных изменений в течение срока наблюдения, что является обнадёживающим фактом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследованием избранных факторов свёртывающей системы крови животных при однократном воздействии соединений бора различной химической структуры подтверждена политропность их действия. В то же время обнаружены и различия в характере действия на гемостаз каждого из испытанных соединений, возможно, связанные с различиями в водорастворимости. Исследования гемостаза могут позволить дополнительно оценить тяжесть интоксикации, вариант её клинического проявления и исхода. Роль борной кислоты в развитии интоксикации требует дальнейшего исследования с использованием других оценочных показателей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балынина Е.С. *Бор и его неорганические соединения*. М.: Внешторгиздат; 1989.
2. Nielsen FH, Mullen LM, Gallagher SK. Effect of boron depletion and repletion in blood indicators of calcium in humans fed a magnesium-low diet. *J Trace Elem Experim Med*. 1990; 3: 45-54.
3. Долгов В.В., Сварин П.В. *Лабораторная диагностика нарушений гемостаза*. М.: Триада; 2005.
4. Ингерлейб М.Б. *Анализы: Полный справочник*. М.: Эксмо; 2009.
5. Гланц С. *Медико-биологическая статистика*. М.: Практика; 1999.
6. Воробьев В.Б. *Физиология гемостаза*. М.: Проф-Пресс; 2004.

REFERENCES

1. Balynina ES. *Boron and its inorganic compounds*. Moscow: Vneshtorgizdat; 1989. (In Russ.)
2. Nielsen FH, Mullen LM, Gallagher SK. Effect of boron depletion and repletion in blood indicators of calcium in humans fed a magnesium-low diet. *J Trace Elem Experim Med*. 1990; 3: 45-54.
3. Dolgov VV, Svarin PV. *Laboratory diagnosis of hemostatic disorders*. Moscow: Triada; 2005. (In Russ.)
4. Ingerleib MB. *Analyses: Ultimate guidelines*. Moscow: EKSMO; 2009. (In Russ.)
5. Glanz S. *Biomedical statistics*. Moscow: Praktika; 1999. (In Russ)
6. Vorobyev VB. *Physiology of hemostasis*. Moscow: Prof-Press; 2004. (In Russ.)

Сведения об авторах

Юшков Геннадий Георгиевич – кандидат медицинских наук, ФГБОУ ВО «Ангарский государственный технический университет», e-mail: prof_ushkov@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0845-8038

Игуменьщева Виктория Валерьевна – кандидат биологических наук, доцент, заведующая кафедры «Экология и безопасность деятельности человека», ФГБОУ ВО «Ангарский государственный технический университет», e-mail: viktoria_igumen@mail.ru, https://orcid.org/0001-8544-4011

Краснова Анжела Рашитовна – кандидат биологических наук, доцент кафедры «Экология и безопасность деятельности человека», ФГБОУ ВО «Ангарский государственный технический университет», e-mail: ust-ukir@bk.ru, https://orcid.org/0000-0001-9954-2150

Information about the authors

Gennadiy G. Yushkov – Cand. Sc. (Med.), Angarsk State Technical University, e-mail: prof_ushkov@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-0845-8038

Victoria V. Igumenshcheva – Cand. Sc. (Biol.), Docent, Head of the Department of Ecology and Safety of Human Activity, Angarsk State Technical University, e-mail: viktoria_igumen@mail.ru, https://orcid.org/0001-8544-4011

Anzhela R. Krasnova – Cand. Sc. (Biol.), Associate Professor at the Department of Ecology and Safety of Human Activity, Angarsk State Technical University, e-mail: ust-ukir@bk.ru, https://orcid.org/0000-0001-9954-2150

Статья получена: 24.02.2020. Статья принята: 22.05.2020. Статья опубликована: 26.06.2020.
Received: 24.02.2020. Accepted: 22.05.2020. Published: 26.06.2020.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ
EPIDEMIOLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2020-5.3.7

Мобильные технологии сопровождения больных туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией на амбулаторном этапе лечения

Жданова С.Н. [1], Огарков О.Б. [1], Хейселл С.К. [2]

[1] ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия);
[2] Университет Виргинии (VA 22908, Шарлоттсвиль, ул. Ли, 1215, США)

Автор, ответственный за переписку: Жданова Светлана Николаевна, e-mail: svetnii73@gmail.com

Резюме

Цель исследования. *Описание результатов применения технологии мобильного здравоохранения, предназначенной для усиления приверженности к лечению туберкулёза и ВИЧ-инфекции (ТБ/ВИЧ) у пациентов с историей употребления психоактивных веществ.*

Материалы и методы. *Мобильное сопровождение амбулаторного этапа лечения ТБ/ВИЧ осуществляли на базе ОГБУЗ «Иркутская областная клиническая туберкулёзная больница» (ИОКТБ). Было использовано специально разработанное приложение для смартфонов, которое объединяло включённых в исследование 54 пациента, медицинский персонал ИОКТБ и Иркутского областного центра СПИД. В приложение включены ежедневные вопросы самоконтроля (настроение, стресс и приверженность к лечению); напоминания о посещениях ИОКТБ и Центра СПИД; анонимный чат, обеспечивающий доступ к врачебным консультациям (через врача-координатора) и общение между пациентами; еженедельные викторины. Оценка эффективности лечения туберкулёза проведена по клинико-рентгенологическим и микробиологическим данным. Приверженность к лечению оценивали по показателям удерживания под медицинским наблюдением, числу посещений Центра СПИД и амбулаторного приёма в ИОКТБ, уровням вирусной нагрузки ВИЧ и CD4.*

Результаты исследования. *За 6 месяцев у больных ТБ/ВИЧ, использовавших мобильное приложение, с исходного уровня увеличились среднее количество CD4 ($F = 6{,}61$; $p = 0{,}04$) и доля пациентов с подавленными вирусными нагрузками (9/44 против 21/38) ($p < 0{,}01$). Отмечена более низкая частота отрыва от лечения ТБ среди больных, использовавших мобильное приложение, по сравнению с группой отказавшихся от него (4/44 против 5/10; $\chi^2 = 7{,}09$; $p = 0{,}008$). Из 44 пациентов, участвовавших в программе сопровождения, 63,6 % (28/44) закончили курс лечения ТБ и 61,4 % (27/44) достигли эффективного результата терапии, что значительно выше показателя контрольной группы – 20 % (2/10) ($\chi^2 = 7{,}54$; $p = 0{,}03$).*

Заключение. *Это пилотное исследование продемонстрировало, что мобильное сопровождение с использованием «тёплых технологий» может оказать выраженное положительное влияние на эффективность медико-социальной помощи пациентам с коинфекцией ТБ/ВИЧ и историей активного употребления психоактивных веществ.*

Ключевые слова: *мобильные технологии сопровождения больных, коинфекция ТБ/ВИЧ, эффективность лечения*

Для цитирования: Жданова С.Н., Огарков О.Б., Хейселл С.К. Мобильные технологии сопровождения больных туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией на амбулаторном этапе лечения. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(3): 46-53. doi: 10.29413/ABS.2020-5.3.7.

Mobile Health Intervention for Outpatient Treatment of Tuberculosis and HIV Infection

Zhdanova S.N. [1], Ogarkov O.B. [1], Heysell S.K. [2]

[1] Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryazev str. 16, Irkutsk 664003, Russian Federation);
[2] University of Virginia (1215 Lee str., Charlottesville VA 22908, United States)

Corresponding author: Svetlana N. Zhdanova, e-mail: svetnii73@gmail.com

Abstract

Aim of the study. *To describe the results of using mobile health intervention for improving the compliance of patients with tuberculosis and HIV (TB/HIV).*

Materials and methods. *Piloted clinic-affiliated mobile intervention was carried out in 54 patients with TB/HIV and with a history of psychoactive substances abuse in Irkutsk Regional Clinical Tuberculosis Hospital. The mobile intervention included a smartphone application that connected the participants to the staff of Irkutsk Regional TB Hospital and provided daily queries on stress, mood and medication adherence; appointment reminders; virtual support*

group and consultation resources; weekly quizzes. We assessed longitudinal impact on retention in medical care, visit constancy, viral loads and CD4 counts, TB outcomes.

Results. *In 6 months, we registered the increase (in comparison with baseline) in mean CD4 counts (F = 6.61; p = 0.04) and in the number of cases of suppressed viral loads – from 20.5 % (9/44) to 55.3 % (21/38) (p < 0.01) in TB/HIV users of e-health app. We found a lower level of TB treatment interruption in patients who used the application in comparison with the patients who refused to use it (4/44 vs 5/10; χ^2 = 7.09; p = 0.008). App users completed the course of TB treatment in 63.6 % of cases (28/44), and 61.4 % of patients (27/44) were cured which was higher than the level in the control group (20 % (2/10)) (χ^2 = 7.54; p = 0.03).*

Conclusion. *This study has demonstrated that a mobile health intervention can have a positive impact on improving the medical and social care and clinical outcomes for TB/HIV patients with history of psychoactive substances abuse.*

Key words*: mobile health intervention, TB/HIV coinfection, treatment efficacy*

For citation: Zhdanova S.N., Ogarkov O.B., Heysell S.K. Mobile Health Intervention for Outpatient Treatment of Tuberculosis and HIV-Infection. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(3): 46-53. doi: 10.29413/ABS.2020-5.3.7.

ВВЕДЕНИЕ

Иркутская область занимает одно из ведущих мест по распространению коинфекции туберкулёза и ВИЧ (ТБ/ВИЧ) в Российской Федерации [1]. Именно среди ВИЧ-инфицированных больных с диагнозом туберкулёза проявляются высокие показатели смертности [2]. Проспективное изучение течения туберкулёза в когорте больных ВИЧ-инфекцией в Иркутской области показало, что половина пациентов были активными потребителями инъекционных наркотиков, что стало основной причиной для отсрочки инициирования высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) и прогрессирования обеих инфекций [3]. Смертность в этой группе ТБ/ВИЧ была напрямую связана с низкой приверженностью к комплексному лечению коинфекции. Кроме того, частое выявление туберкулёза с множественной (МЛУ) и широкой (ШЛУ) лекарственной устойчивостью среди больных с коинфекцией ТБ/ВИЧ было сопряжено с обнаружением у них низкого уровня противотуберкулёзных препаратов в сыворотке крови [3]. Таким образом, целенаправленные технологии, ведущие к снижению потребления психоактивных веществ, в том числе алкоголя, у ТБ/ВИЧ пациентов могут обеспечить поддержание их приверженности к лечению, своевременному завершению курса терапии ТБ и постоянному режиму ВААРТ.

Привлечение в систему здравоохранения технологий для удержания под медицинским наблюдением сопровождается повышением заинтересованности пациентов, получающих длительные курсы терапии, в такого рода услугах [4, 5]. Доступность смартфонов для разных слоёв населения предоставляет широкие возможности для разработки и внедрения мобильных технологий, адаптированных к конкретным условиям лечения [6]. Для живущих с ВИЧ-инфекцией людей, употребляющих психоактивные вещества, наиболее привлекательными становятся конфиденциальные стратегии, снижающие давление стигм [7, 8].

Учитывая ограничения для старта ВААРТ у пациентов с активным потреблением инъекционных наркотиков и других психоактивных веществ [1, 9], именно эта группа требует особого подхода в организации специализированной медицинской помощи при ТБ/ВИЧ. В Иркутске осуществлена интеграция служб по оптимизации времени старта ВААРТ для больных ТБ/ВИЧ, находящихся на стационарном этапе лечения ТБ [10]. Амбулаторный этап является критическим для соблюдения режима лечения больных ТБ/ВИЧ, так как он сопряжён с высокой вероятностью возвращения к догоспитальным привычкам и применению психоактивных веществ. Последние в свою очередь препятствуют сохранению приверженности к лечению и прерыванию режимов химиотерапии [8]. Для изменения схемы поведения и сохранения мотивации к лечению ТБ/ВИЧ используются программы медико-социального сопровождения этой уязвимой группы пациентов [11, 12].

В Иркутске проведена апробация нового подхода поддержки пациентов с ТБ/ВИЧ на амбулаторном этапе лечения с использованием мобильного приложения. Целью настоящей работы явилось описание результатов применения технологии мобильного здравоохранения, предназначенной для усиления приверженности к лечению туберкулёза и ВИЧ-инфекции у пациентов с историей употребления психоактивных веществ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 54 пациента, подписавшие информированное согласие перед выпиской из ОГБУЗ «Иркутская областная клиническая туберкулёзная больница» (ИОКТБ) (одобрение Этического комитета ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ от 09.08.2018 г., протокол № 4). Участникам исследования на смартфон было установлено специализированное приложение, разработанное и адаптированное совместно с Университетом Виргинии, США (в рамках российско-американского сотрудничества программы РФФИ – Институты здоровья США) [13, 14]. В приложение включены ежедневные вопросы самоконтроля (о настроении, стрессе и приверженности к лечению); напоминания о посещениях ИОКТБ и Иркутского областного центра СПИД. Программное обеспечение также позволило сформировать анонимную онлайн-сеть пациентов-участников и осуществить возможность их взаимодействия с медицинским персоналом ИОКТБ и Центра СПИД. В качестве связующего звена между пациентами и врачами в сети выступал врач-координатор.

В течение 6 месяцев проспективного наблюдения за пациентами, получившими мобильное приложение, сформировалась условная группа контроля. Это были больные ТБ/ВИЧ, ни разу не использовавшие предоставленную программу. Стратификация по указанному выше признаку позволила провести сравнение исходного состояния участников исследования, использовавших мобильное приложение (основная группа) и отказавшихся от него (контрольная группа), и оценить результаты их лечения. Оценка эффективности лечения туберкулёза проведена по клинико-рентгенологическим и микробиологическим данным к 24 месяцам от старта курса химиотерапии. Динамику течения ВИЧ-инфекции определяли по уровням вирусной нагрузки ВИЧ и CD4 через 2 и 6 месяцев. Данные о количестве CD4 и вирус-

ной нагрузке были получены для 38 участников через 2 и 6 месяцев после выписки из ИОКТБ. Сбор данных о потреблении психоактивных веществ проведён методами выкопировки данных из медицинской документации и интервьюирования пациентов во время амбулаторного приёма в туберкулёзной больнице. Приверженность к лечению оценивали по показателям удерживания под медицинским наблюдением, числу посещений Центра СПИД и амбулаторного приёма в ИОКТБ по трём целевым точкам: непосредственно перед окончанием стационарного периода лечения, через 2 и 6 месяцев амбулаторного этапа наблюдения. Для этого использовали шкалу удержания ТБ/ВИЧ пациентов под медицинским наблюдением, которая состояла из 14 вопросов, направленных на оценку доступности для пациента посещения и проведения диагностических и лечебных мероприятий в ИОКТБ и Центре СПИД, ориентированности в показателях иммунного ответа на ВААРТ, психологических аспектов жизни с ВИЧ. Диапазон ответов представляет степень уверенности пациента (в баллах – от 1 до 10), регулярного осуществления действий, описанных в вопросах.

Статистическая обработка данных проведена в редакторе электронных таблиц MS Office Excel 2007 и с помощью пакета статистических программ Statistica for Windows, версия 10.0 (StatSoft Inc., США). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0{,}05$. Оценку на нормальность проводили по критерию Шапиро – Уилка. После проведения теста на нормальность количественные показатели представляли либо в виде средней арифметической и стандартного отклонения, либо в виде медианы (Me) и интерквартильного диапазона [IQR]. Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Статистическая значимость различий качественных признаков оценена по критерию χ^2; количественных – по критерию Вилкоксона (*W*) для связанных выборок клинических параметров и по критерию Манна – Уитни (*U*) – для несвязанных рядов данных. При сравнительной оценке нескольких несвязанных параметров использовали критерий Краскела – Уолисса (*H*), для связанных пар клинических данных – критерий Фридмана (*F*). Описательные статистические данные были рассчитаны для оценки базовых характеристик и частоты использования функций мобильного приложения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика участников исследования. В исследовании приняли участие 54 ТБ/ВИЧ больных (33 мужчины и 21 женщина) в возрасте 24–47 лет, имеющих в анамнезе историю употребления нескольких психоактивных веществ. Употребление алкоголя подтвердили три четверти когорты (43/54 – 79,6 %), половина которых признали бытовое пьянство (22/43 – 51,2 %), и треть регулярно пьют до состояния опьянения (13/43 –

Таблица 1

Характеристика участников исследования

Table 1

Characteristics of the TB/HIV patients treated with and without use of e-health mobile app

Общая когорта пациентов (*n* = 54)			
Показатели	**Значение**		
Пол:			
Мужчины	33 (61,1 %)		
Женщины	21 (38,9 %)		
Возраст, M (SD)	37,8 (5,8)		
Факторы риска низкой приверженности к лечению:			
Потребители инъекционных и неинъекционных наркотиков	37 (68,5 %)		
Бытовое пьянство	22 (44,9 %)		
Алкоголизм	12 (24,5 %)		
Табакокурение	44 (89,8 %)		
Сравниваемые группы ТБ/ВИЧ пациентов			
Показатели	**Основная группа (*n* = 44)**	**Контрольная группа (*n* = 10)**	***p***
Впервые выявленный ТБ, *n* (%)	34 (77,3 %)	9 (90 %)	0,64*
Бактериовыделители, *n* (%)	30 (75,0 %)	7 (70 %)	0,79*
ТБ с МЛУ и ШЛУ, *n* (%)	19 (43,2 %)	5 (50 %)	0,97*
Длительность ВИЧ-инфекции, Me [IQR]	2,7 [0,7–8,3]	0,7 [0,3–10,3]	0,29#
Количество лет с диагнозом ВИЧ-инфекции до старта ВААРТ, Me [IQR]	1,4 [0,2–8,8]	0,4 [0,3–10,1]	0,99#
Пациенты со стартом ВААРТ в текущем эпизоде лечения ТБ, *n* (%)	15 (34,1 %)	4 (40,0 %)	0,99*
Количество CD4, Me [IQR] клеток/мл	139 [49–270]	246 [152–261]	0,44#
Вирусная нагрузка, Me [IQR] копий/мл	1900 [570–73000]	950 [540–8800]	0,66#
Пациенты с вирусной супрессией, *n* (%)	9 (20,5 %)	1 (10,0 %)	0,75*

Примечание. * – по критерию χ^2; # – по критерию Манна – Уитни.

30,2 %). Потребители инъекционных и неинъекционных наркотиков составляли группу из 37 человек (68,5 %). Обобщённые данные участников представлены в таблице 1.

Лечение туберкулёза у каждого пятого больного происходило ранее неоднократно, 79,6 % пациентов (43/54) имели первый эпизод терапии. При этом доля пациентов с бактериовыделением составляла 68,5 % (37/54). Это отразилось на лекарственной чувствительности возбудителя туберкулёза: в исследуемой когорте с положительными результатами посева и/или GeneXpert было 42,6 % случаев (23/54) с МЛУ и ШЛУ. Распределение вышеописанных характеристик туберкулёза в сформировавшихся группах наблюдения статистически значимых различий не имело (критерий χ^2, во всех случаях $p > 0,05$) (см. табл. 1).

Пациенты всей когорты живут с ВИЧ в среднем 2,5 года (Me, [0,6–8,7]), без статистически значимых отличий по группам (критерий Манна – Уитни $Z = 1,05$; $p = 0,29$), треть из них узнали о ВИЧ-положительном статусе во время лечения настоящего эпизода туберкулёза (19/54 – 35,2 %). Старт ВААРТ находился в широком диапазоне лет в обеих группах, но в среднем через 1,0 год (Me, [0,2–8,5]) после установления диагноза ВИЧ-инфекции (критерий Манна – Уитни $Z = 0,01$; $p = 0,99$). При этом длительность приёма ВААРТ к моменту включения в исследование была менее 1 года у 75,9 % пациентов (41/54). Назначение терапии ВИЧ-инфекции у 19 (35,2 %) пациентов происходило во время стационарного этапа настоящего эпизода лечения туберкулёза. Средние показатели (Me [IQR]) для содержания CD4 – 161 [56–303] клеток/мл, для вирусной нагрузки – 650 [170–8800] копий/мл.

Базовые уровни приверженности к лечению туберкулёза и ВИЧ в исследуемой группе больных. В группу участников вошли пациенты преимущественно с активной приверженностью к приёму ВААРТ и противотуберкулёзных препаратов, начавшие принимать лекарства согласно предписанному режиму (41/54 – 75,9 %) и заявившие в обеих группах высокую мотивацию (45/54 – 83,3 %), исходящую от самого пациента (21/45 – 46,6 %) и/или семьи (19/45 – 42,2 %). Роль лечащего врача в формировании мотивации отметили треть пациентов (15/45 – 33,3 %). При этом продолжительность периода от даты установления диагноза ВИЧ-инфекции не имела решающей роли для формирования мотивации к приёму ВААРТ (критерий Краскела – Уолисса $H = 4,066$; $p = 0,254$). Количество пациентов с вирусной супрессией – подавлением репликации ВИЧ до уровня менее 200 копий/мл в результате терапии – при вступлении в исследование было только 10 (18,5 %). Они находились на лечении ВИЧ-инфекции в среднем более одного года – 1,1 [0,4–4,5].

Результаты динамического наблюдения приверженности ТБ/ВИЧ больных к лечению. Эффективность лечения туберкулёза в группе больных с историей употребления психоактивных веществ отличалась в сравниваемых группах. Так, из 44 пациентов основной группы (25 человек, находившиеся на I–III режимах терапии (лекарственно чувствительный ТБ) и 20 – на IV и V режимах (лекарственно устойчивый ТБ) и участвовавшие в программе сопровождения) 63,6 % (28/44) закончили курс химиотерапии и 61,4 % (27/44) достигли эффективного результата терапии. В контрольной группе таких пациентов было только 20 % (2/10), что статистически значимо меньше, чем в основной группе ($\chi^2 = 7,54$; $p = 0,03$). Прерывание лечения у пациентов из контрольной группы было значительно чаще, чем в основной (5/10 против 4/44; $\chi^2 = 7,01$; $p = 0,008$) за счёт больных с лекарственно чувствительным туберкулёзом, но не больных с IV и V режимами лечения (3/20 против 2/5; $\chi^2 = 0,61$; $p = 0,44$) (рис. 1).

Активность приёма ВААРТ также отличается в двух сравниваемых группах (рис. 2). Среди включённых в программу мобильного сопровождения на амбулаторном этапе лечения в основной группе 86,4 % пациентов (38/44) продолжают ВААРТ без прерывания, что значительно больше, чем в контрольной группе – 1 из 10 больных ($\chi^2 = 20,03$; $p < 0,01$). Это привело к заметным сдвигам уровней CD4 и вирусной нагрузки в основной группе, но не в контрольной.

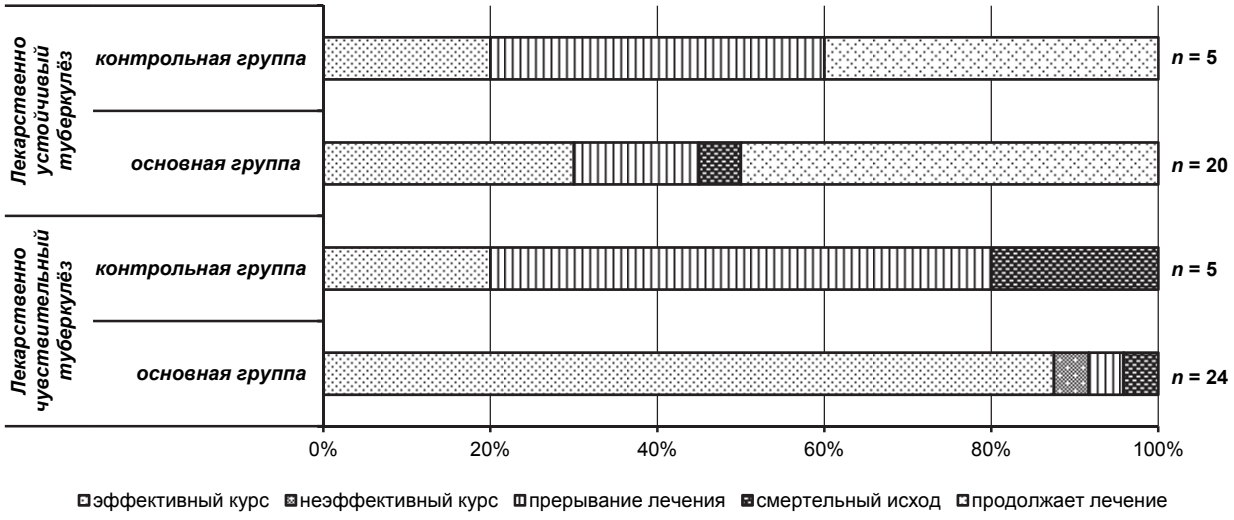


Рис. 1. Исходы лечения туберкулёза у больных ТБ/ВИЧ с историей употребления психоактивных веществ (%)

Fig. 1. Tuberculosis treatment outcomes in TB/HIV patients with a history of psychoactive substances abuse (%)

Рис. 2. Приверженность к ВААРТ после выписки из туберкулёзной больницы у ТБ/ВИЧ пациентов
Fig. 2. HAART adherence after TB hospital discharge in TB/HIV patients

Таблица 2

Динамика уровней CD4 и вирусной нагрузки у пациентов *(n = 38)*

Table 2

CD4 levels and viral load in patients after 2 and 6 month of participation in the study *(n = 38)*

Показатели	Основная группа (*n* = 31)	Контрольная группа (*n* = 7)
Количество CD4, Me [IQR] клеток/ мл		
Исходный уровень	121 [49–272]	171 [48–430]
Через 2 месяца	214 [69–307]	117 [56–456]
Через 6 месяцев	202[115–351]	89 [17–200]
Вирусная нагрузка, Me [IQR] копий/мл		
Исходный уровень	895 [233–71489]	800 [390–8800]
Через 2 месяца	150 [0–17280]	6115 [51–28000]
Через 6 месяцев	67 [0–1115]	92900 [50–36987]
Количество пациентов с вирусной супрессией, *n* (%)		
Исходный уровень	6 (19,4)	1 (14,3)
Через 2 месяца	12 (38,7)	2 (28,6)
Через 6 месяцев	20 (64,5)	1 (14,3)

Через 2 и 6 месяцев участия в проекте мобильного сопровождения лечения ТБ/ВИЧ пациентов в основной группе произошло статистически значимое повышение уровня CD4 (критерий Фридмана, $F = 6{,}61$; $p = 0{,}04$), что качественно отличало их от контрольной группы (критерий Фридмана, $F = 3{,}62$; $p = 0{,}16$). Выраженные изменения иммунологического ответа на терапию были отмечены также в динамике вирусной нагрузки в основной группе (критерий Фридмана, $F = 9{,}85$; $p = 0{,}07$), но не в контрольной группе ($F = 0{,}15$; $p = 0{,}92$). Динамика снижения вирусной нагрузки отразилась на увеличении числа пациентов с вирусной супрессией более чем в 3 раза за счёт основной группы (20/31 против 1/7; $\chi^2 = 3{,}97$; $p = 0{,}047$) (табл. 2).

Приверженность к лечению была также оценена по частоте посещений больниц, оказывающих медицинскую помощь в лечении ТБ и ВИЧ-инфекции, согласно рекомендуемому графику и степени уверенности в вопросах самоконтроля результатов лечения и психологического состояния. Эти параметры были учтены с помощью Шкалы удержания под медицинским наблюдением, используемой в начале исследования и через 6 месяцев участия в программе поддержки.

В начале исследования все участники отметили высокую уверенность регулярного осуществления действий, направленных на получение медицинской помощи на амбулаторном этапе лечения ТБ/ВИЧ и самоконтроля психоэмоционального состояния. Изменения ответов участников, использовавших приложение, через 6 месяцев носили двунаправленный характер: 72 % пациентов отметили улучшение своих возможностей, остальная часть – затруднения с посещением больниц и поддержанием своего здоровья на приемлемом уровне. Последнее наиболее часто связывали с пересмотром своих позиций в отношении мотивации лечения ВИЧ-инфекции и перехода на амбулаторный этап терапии туберкулёза, потребовавшего от них формирования новых привычек постоянного самоконтроля. При этом парные сравнения индивидуальных ответов выявили статистически значимое изменение ответов по анализируемой шкале (критерий Фридмана, $F = 4{,}04$; $p = 0{,}04$).

Активность использования функций приложения участниками была невелика. В течение первых двух месяцев исследования средние показатели (Me) количества ответов на ежедневные запросы, оценивающие приверженность к лечению, настроение и уровень

стресса, составили 28, 31 и 30 соответственно. Участники проекта разделились на две группы по частоте ежедневных ответов: первая – с ежедневными ответами (27/44 – 61,4 %), вторая – с частотой один раз в три-семь дней (17/44 – 38,6 %). К шестому месяцу общее разделение на группы ежедневного и эпизодического использования сохранилось: треть (9/27 – 33,3 %) ежедневно отвечающих стали входить в приложение и отвечать на запросы эпизодически, другие две трети (18/27 – 66,7 %) сохранили ежедневную частоту посещения и ответов на запросы. Положительным моментом стало сохранение группы с эпизодическим использованием приложения в 64,7 % случаев (11/17). Обнаружена низкая активность использования чата виртуального сообщества между пациентами: сообщения в большинстве случаев были обращены координатору. Среднее количество запусков приложений на одного участника составило 65 [29–140] за первые два месяца и 90 [1–218] – за последующие месяцы вплоть до окончания периода наблюдения. В целом со временем произошло снижение количества ответов на ежедневные запросы, но почти треть (15/44 – 34,1 %) участников всё ещё использовали приложение после окончания 6 месяцев мобильного сопровождения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование показало, что удержание больных ТБ/ВИЧ под медицинским наблюдением с использованием специализированного мобильного приложения предоставило ресурсы пациентам и помогло в координации оказания медицинской помощи. Это способствовало эффективному завершению лечения туберкулёза за счёт снижения частоты прерывания курса противотуберкулёзной химиотерапии, особенно среди впервые выявленных больных ТБ. Отрыв от лечения, способствующий возникновению лекарственной устойчивости и расширению её спектра, является основным фактором возникновения ТБ с МЛУ, требующего длительных и дорогостоящих схем лечения [1]. Удлиняющийся период повторных курсов терапии ведёт к ещё большему риску снижения приверженности и прерывания, что нашло проявление и в обнаруженной нами частоте отрыва от лечения ТБ у больных с МЛУ и ШЛУ возбудителя. Поэтому достижение эффективного курса уже при первом эпизоде лечения имеет важнейшее значение. Именно этот позитивный эффект и был достигнут в результате аппликации мобильной технологии в группе больных, наиболее сложно формирующих приверженность к лечению ТБ.

Количество CD4 и вирусная нагрузка также улучшились через 6 месяцев. Основными факторами этого можно считать усилия врачей туберкулёзной больницы по оптимизации записи и посещения Центра СПИД ТБ/ВИЧ больными. Наши данные подтверждают результаты других исследований о том, что такого рода вмешательство приводит к улучшению вовлеченности в ход лечения самих больных этой специфической группы [5, 13].

Достижение устойчивого использования мобильных приложений, включающих программу сопровождения пациентов на амбулаторном лечении, является одной из проблем их применения [15]. Участники нашего исследования показали устойчивое использование мобильного приложения, при этом 34,1 % продолжали отвечать на запросы о приверженности к лечению, настроении и стрессе и через 6 месяцев. Через приложение участники также имели доступ к отслеживанию своих показателей по динамике лечения ТБ и ВИЧ-инфекции, обмену сообщениями с координатором программы, чату сообщества и образовательным ресурсам.

Несколько факторов можно считать способствующими устойчивому использованию приложения. Качественный анализ отзывов участников показал, что приложение дало ощущение связи и социальной поддержки, и это было ими высоко оценено. Участники оценили полезность приложения в среднем на 4,3 балла из 5. Индивидуальные ответы включали сообщения о том, что приложение помогло им преодолеть социальную изоляцию, которая была препятствием для мотивации к лечению ТБ и ВИЧ-инфекции.

Координатор программы – врач-фтизиатр, администратор сайта, курирующий приложение – оказывал помощь и поддержку тем, у кого были проблемы с телефоном или приложением, или тем, кто сообщал о проблемах с соблюдением режима приёма лекарств, настроением или стрессом. Чат внутри сообщества позволил участникам самим оказать поддержку двум пациентам с ТБ/ВИЧ, которым сложно было сформировать мотивацию к продолжению лечения. Таким образом, мобильное приложение, которое содержит не только предупреждения или напоминания о приёме препаратов и удержании от разрушающих здоровье привычек, но также использует «тёплые» технологии [13], облегчающие человеческий контакт и дающие возможность делиться эмоциями, имеет большое значение для создания условий оптимального сопровождения пациентов и сохранения их приверженности к лечению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Это исследование одним из первых в России продемонстрировало, что мобильное медицинское сопровождение может оказать положительное влияние на эффективность медико-социальной помощи и клинические исходы лечения ТБ для уязвимых групп пациентов с ТБ/ВИЧ. Следующие шаги включают интеграцию апробированного подхода с широкой клинической практикой и распространение в другие группы людей, живущих с ВИЧ, и проходящих длительный курс лечения туберкулёза.

Благодарность

Авторы выражают благодарность Ребекке Диллингем (Rebecca Dillingham) за её большой вклад в инициирование и сопровождение исследования, а также врачам-фтизиатрам ОГБУЗ «Иркутская областная клиническая туберкулёзная больница» за осуществление процедур сбора информации и амбулаторного сопровождения больных

Источники финансирования

Исследование проведено при поддержке грантов РФФИ 17-54-30020 НИЗ_а, NIH R01DA044137 и бюджетной НИР № 0542-2019-0019.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стерликов С.А. (ред.). *ТБ/ВИЧ в Российской Федерации. Эпидемиология, особенности клинических проявлений и результаты лечения.* М.: РИО ЦНИИОИЗ; 2017.

2. Шугаева С.Н., Савилов Е.Д., Кошкина О.Г., Зарбуев А.Н., Унтанова Л.С. Влияние ВИЧ-инфекции на напряженность эпидемического процесса туберкулеза на территории высокого риска обеих инфекций. *Туберкулез и болезни легких.* 2018; 96(2): 5-10. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-5-10

3. Heysell SK, Ogarkov OB, Zhdanova S, Zorkaltseva E, Shugaeva S, Gratz J, et al. Undertreated HIV and drug-resistant TB in a referral hospital in Irkutsk, Siberia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016; 20(2): 187-192. doi: 10.5588/ijtld.14.0961

4. Blackstock OJ, Haughton LJ, Garner RY, Horvath KJ, Norwood C, Cunningham CO. General and health-related Internet use among an urban, community-based sample of HIV-positive women: Implications for intervention development. *AIDS Care.* 2015; 27(4): 536-544. doi: 10.1080/09540121.2014.980215

5. Hamine S, Gerth-Guyette E, Faulx D, Green BB, Ginsburg AS. Impact of mHealth chronic disease management on treatment adherence and patient outcomes: a systematic review. *J Med Internet Res.* 2015; 17(2): e52. doi: 10.2196/jmir.3951

6. Conserve DF, Jennings L, Aguiar C, Shin G, Handler L, Maman S. Systematic review of mobile health behavioural interventions to improve uptake of HIV testing for vulnerable and key populations. *J Telemed Telecare.* 2017; 23(2): 347-359. doi: 10.1177/1357633X16639186

7. Cordova D, Bauermeister JA, Fessler K, Delva J, Nelson A, Nurenberg R, et al. A community-engaged approach to developing an mHealth HIV/STI and drug abuse preventive intervention for primary care: a qualitative study. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2015; 3(4): e106. doi: 10.2196/mhealth.4620

8. Schnall R, Higgins T, Brown W, Carballo-Dieguez A, Bakken S. Trust, perceived risk, perceived ease of use and perceived usefulness as factors related to mHealth technology use. *Stud Health Technol Inform.* 2015; 216: 467-471.

9. Некоммерческое партнерство «Е.В.А.». *Барьеры в доступе к лечению туберкулеза глазами пациентов, живущих с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом в России.* URL: https://evanetwork.ru/wp-content/uploads/2015/06/Bareryi-v-dostupe-k-lecheniyu-tuberkuleza-glazami-patsientov-zhivushhih-s-VICH_1.pdf (дата доступа: 07.04.2020).

10. Ogarkov OB, Ebers A, Zhdanova S, Moiseeva E, Koshcheyev ME, Zorkaltseva E, et al. Administrative interventions associated with increased initiation on antiretroviral therapy in Irkutsk, Siberia. *Public Health Action*. 2016 Dec 21; 6(4): 252-254. doi: 10.5588/pha.16.0050

11. Шерстнева Т.В., Скорняков С.Н., Подгаева В.А., Шерстнев С.В., Цветков А.И. Мультидисциплинарный подход в работе по формированию приверженности лечению больных туберкулезом. *Туберкулез и болезни легких.* 2017; 95(1): 34-41. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-1-34-41

12. Якубовяк В., Богородская Е.М., Борисов С.Е., Данилова И.Д., Ломакина О.Б., Курбатова Е.В. Программа социальной поддержки и обеспечение мотивации у больных туберкулезом к лечению. *Туберкулез и болезни легких.* 2009; 86(3): 18-23.

13. Dillingham R, Ingersoll K, Flickinger TE, Waldman AL, Grabowski M, Laurence C, et al. PositiveLinks: A Mobile Health Intervention for Retention in HIV Care and Clinical Outcomes with 12-Month Follow-Up. *AIDS Patient Care and STDs*. 2018; 32(6): 241-250. doi: 10.1089/apc.2017.0303

14. Ingersoll KS, Dillingham RA, Hettema JE, Conaway M, Freeman J, Reynolds G, et al. Pilot RCT of bidirectional text messaging for ART adherence among nonurban substance users with HIV. *Health Psychology.* 2015; 34(0): 1305-1315. doi: 10.1037/hea0000295

15. Were MC, Sinha C, Catalani C. A systematic approach to equity assessment for digital health interventions: case example of mobile personal health records. *J Am Med Inform Assoc*. 2019; 26(8-9): 884-890. doi: 10.1093/jamia/ocz071

REFERENCES

1. Sterlikov SA (ed.). *TB/HIV in the Russian Federation. Epidemiology, clinical features and treatment outcomes*. Moscow: RIO TSNIIOIZ; 2017. (In Russ.)

2. Shugaeva SN, Savilov ED, Koshkina OG, Zarbuev AN, Untanova LS. Influence of HIV infection on the intensity of tuberculosis epidemic process on the territories of high risks for both infections. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2018; 96(2): 5-10. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-5-10. (In Russ.)

3. Heysell SK, Ogarkov OB, Zhdanova S, Zorkaltseva E, Shugaeva S, Gratz J, et al. Undertreated HIV and drug-resistant TB in a referral hospital in Irkutsk, Siberia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016; 20(2): 187-192. doi: 10.5588/ijtld.14.0961

4. Blackstock OJ, Haughton LJ, Garner RY, Horvath KJ, Norwood C, Cunningham CO. General and health-related Internet use among an urban, community-based sample of HIV-positive women: Implications for intervention development. *AIDS Care.* 2015; 27(4): 536-544. doi: 10.1080/09540121.2014.980215

5. Hamine S, Gerth-Guyette E, Faulx D, Green BB, Ginsburg AS. Impact of mHealth chronic disease management on treatment adherence and patient outcomes: a systematic review. *J Med Internet Res.* 2015; 17(2): e52. doi: 10.2196/jmir.3951

6. Conserve DF, Jennings L, Aguiar C, Shin G, Handler L, Maman S. Systematic review of mobile health behavioural interventions to improve uptake of HIV testing for vulnerable and key populations. *J Telemed Telecare.* 2017; 23(2): 347-359. doi: 10.1177/1357633X16639186

7. Cordova D, Bauermeister JA, Fessler K, Delva J, Nelson A, Nurenberg R, et al. A community-engaged approach to developing an mHealth HIV/STI and drug abuse preventive intervention for primary care: a qualitative study. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2015; 3(4): e106. doi: 10.2196/mhealth.4620

8. Schnall R, Higgins T, Brown W, Carballo-Dieguez A, Bakken S. Trust, perceived risk, perceived ease of use and perceived usefulness as factors related to mHealth technology use. *Stud Health Technol Inform.* 2015; 216: 467-471.

9. Non-commercial partnership E.V.A. *Barriers to the access to treatment of tuberculosis through the eyes of patients living with HIV and tuberculosis in Russia*. URL: https://evanetwork.ru/wp-content/uploads/2015/06/Bareryi-v-dostupe-k-lecheniyu-tuberkuleza-glazami-patsientov-zhivushhih-s-VICH_1.pdf (date of access 07.04.2020). (In Russ.)

10. Ogarkov OB, Ebers A, Zhdanova S, Moiseeva E, Koshcheyev ME, Zorkaltseva E, et al. Administrative interventions associated with increased initiation on antiretroviral therapy in Irkutsk, Siberia. *Public Health Action*. 2016 Dec 21; 6(4): 252-254. doi: 10.5588/pha.16.0050

11. Sherstneva TV, Skornyakov SN, Podgaeva VA, Sherstnev SV, Tsvetkov AI. Multidisciplinary approach to supporting the compliance in tuberculosis patients. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2017; 95(1): 34-41. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-1-34-41. (In Russ.)

12. Yakubovyak V, Bogorodskaya EM, Borisov SE, Danilova ID, Lomakina OB, Kurbatova EV. Using social support program and providing motivation in patients with tuberculosis. *Tuberkulez i bolezni legkikh.* 2009; 86(3): 18-23. (In Russ.)

13. Dillingham R, Ingersoll K, Flickinger TE, Waldman AL, Grabowski M, Laurence C, et al. PositiveLinks: A Mobile Health Intervention for Retention in HIV Care and Clinical Outcomes with 12-Month Follow-Up. *AIDS Patient Care and STDs*. 2018; 32(6): 241-250. doi: 10.1089/apc.2017.0303

14. Ingersoll KS, Dillingham RA, Hettema JE, Conaway M, Freeman J, Reynolds G, et al. Pilot RCT of bidirectional text messaging for ART adherence among nonurban substance users with HIV. *Health Psychology.* 2015; 34(0): 1305-1315. doi: 10.1037/hea0000295

15. Were MC, Sinha C, Catalani C. A systematic approach to equity assessment for digital health interventions: case example of mobile personal health records. *J Am Med Inform Assoc*. 2019; 26(8-9): 884-890. doi: 10.1093/jamia/ocz071

Сведения об авторах

Жданова Светлана Николаевна – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально значимых инфекций, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: svetnii73@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-7160-9700

Огарков Олег Борисович – доктор медицинских наук, заведующий отделом эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: obogarkov@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-3168-1983

Хейселл Скотт – доктор медицинских наук, доцент департамента инфекционных болезней и международного здравоохранения, Университет Виргинии, e-mail: skh8r@virginia.edu, https://orcid.org/0000-0002-2040-0293

Information about the authors

Svetlana M. Zhdanova – Dr. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Laboratory of Epidemiologically and Socially Significant Diseased, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: svetnii73@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-7160-9700

Oleg B. Ogarkov – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: obogarkov@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-3168-1983

Scott K. Heysell – MD, Associate Professor at the Division of Infectious Diseases and International Health, University of Virginia, e-mail: skh8r@virginia.edu, https://orcid.org/0000-0002-2040-0293

Статья получена: 29.04.2020. Статья принята: 22.05.2020. Статья опубликована: 26.06.2020.
Received: 29.04.2020. Accepted: 22.05.2020. Published: 26.06.2020.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ
CASE REPORTS

DOI: 10.29413/ABS.2020-5.3.8

Клинический случай формирования адгезивного арахноидита на фоне эпидурального фиброза как причина повторных хирургических вмешательств

Животенко А.П. [1], Сороковиков В.А. [1, 2], Кошкарева З.В. [1]

[1] ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия);
[2] Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

Автор ответственный за переписку: Животенко Александр Петрович, e-mail: sivotenko1976@mail.ru

Резюме
В работе представлен редкий клинический случай адгезивного арахноидита, развившегося на фоне эпидурального фиброза при повторных хирургических вмешательствах. Рубцово-спаечный процесс в эпидуральном пространстве формируется в 100 % случаев после хирургического вмешательства и является частой причиной интраоперационных осложнений при повторных хирургических вмешательствах (кровотечение, повреждение спинного мозга и твёрдой мозговой оболочки с последующим истечением спинномозговой жидкости) и, следовательно, неудовлетворительного результата хирургического лечения с формированием постоянных болей разной степени интенсивности, псевдоменингоцеле, спаечного арахноидита и т. д. Рубцово-спаечный процесс в эпидуральном пространстве является основной причиной развития синдрома неудачно оперированного позвоночника (FBSS), который сегодня является важной и нерешённой проблемой в хирургии позвоночника. В рубцово-спаечный процесс может вовлекаться как эпидуральное, так и субдуральное и субарахноидальное пространство оперированного позвоночно-двигательного сегмента позвоночного канала, что показано на нашем клиническом примере. В связи с этим важно проводить профилактику развития рубцово-спаечного процесса в эпидуральном пространстве при первичных операциях на позвоночнике, так как с увеличением продолжительности жизни населения и увеличением хирургической активности при операциях на позвоночнике пациент может быть оперирован неоднократно. Следовательно, встаёт вопрос о проведении профилактики формирования рубцово-спаечного процесса в 100 % случаев при каждом хирургическом вмешательстве, так как сформированный рубцово-спаечный процесс в эпидуральном пространстве не имеет эффективных методов консервативного и хирургического лечения и ухудшает благоприятные и удовлетворительные прогнозы оперативного лечения при повторных хирургических вмешательствах.

Ключевые слова: *ламинэктомия; осложнения; диагностика; эпидуральный фиброз; адгезивный арахноидит; профилактика*

Для цитирования: Животенко А.П., Сороковиков В.А., Кошкарева З.В. Клинический случай формирования адгезивного арахноидита на фоне эпидурального фиброза как причина повторных хирургических вмешательств. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 5(3): 54-61. doi: 10.29413/ABS.2020-5.3.8.

Formation of Adhesive Arachnoiditis with Epidural Fibrosis as a Cause of Repeated Surgical Interventions (Clinical Case)

Zhivotenko A.P. [1], Sorokovikov V.A. [1, 2], Koshkareva Z.V. [1]

[1] Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (Bortsov Revolyutsii str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation); [2] Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

Abstract
The work presents a rare clinical case of adhesive arachnoiditis, which developed against the background of epidural fibrosis during repeated surgical interventions. The cicatricial adhesion in the epidural space is formed in 100% of cases after surgery and is a frequent cause of intraoperative complications during repeated surgical interventions (bleeding, damage to the spinal cord and the dura mater with subsequent outflow of cerebrospinal fluid) and, therefore, an unsatisfactory result of surgical treatment with the formation of constant pain of various intensity, pseudomeningocele, commissural arachnoiditis, etc. The cicatricial adhesion in the epidural space is the main reason for the development of failed back surgery syndrome (FBSS), which today is an important and unresolved problem in spinal surgery. The epidural, as well as the subdural and subarachnoid space of the operated spinal motor segment of the spinal canal can be involved in the cicatricial adhesion, as it is shown in our clinical example. In this regard, it is important to prevent the development of the cicatricial adhesion in the epidural space during primary spinal surgeries, since with the increase in

life expectancy of the population and increase in surgical activity during spinal surgeries, the patient can be operated repeatedly. Consequently, the question arises of preventing the formation of the cicatricial adhesion in 100% of cases with each surgical intervention, since the formed cicatricial adhesion in the epidural space does not have effective methods of conservative and surgical treatment and worsens favorable and satisfactory forecasts of surgical treatment for repeated surgical interventions.

Key words: *laminectomy, complications, diagnostics, epidural fibrosis, adhesive arachnoiditis, prevention*

For citation: Zhivotenko A.P., Sorokovikov V.A., Koshkareva Z.V. Formation of Adhesive Arachnoiditis with Epidural Fibrosis as a Cause of Repeated Surgical Interventions (Clinical Case). *Acta biomedica scientifica*. 2019; 5(3): 54-61. doi: 10.29413/ABS.2020-5.3.8.

ВВЕДЕНИЕ

При повторных операциях на позвоночнике, на ранее оперированных уровнях рубцово-спаечный процесс в эпидуральном пространстве встречается в 100 % случаев и является частой причиной интраоперационных осложнений (кровотечение, повреждение спинномозгового корешка и твёрдой мозговой оболочки с последующей ликвореей), следствием чего являются неудовлетворительные исходы хирургического лечения с формированием стойкого болевого синдрома, псевдоменингоцеле, адгезивного арахноидита и т. д. [1, 2, 3]. В таких условиях хирургу приходится работать на рубцово-изменённых тканях, с которыми могут быть тесно спаяны сосудисто-невральные образования позвоночного канала, более чувствительные к повреждениям во время их тракции на этапе хирургического вмешательства. Данные повреждения не всегда можно визуализировать во время оперативного вмешательства даже с использованием современного оптического увеличения и интраоперационного нейромониторинга [2, 4]. По данным литературы известно, что при каждой последующей повторной операции снижается процент удовлетворительных исходов хирургического лечения: так, при первичных оперативных вмешательствах процент удовлетворительных исходов лечения составляет более 50 %, при вторичных – не более 30 %; при третьих – 15 %; при четвёртых – 5 % [1]. В перечне утверждённого стандарта оказания специализированной хирургической медицинской помощи при дегенеративных заболеваниях позвоночника и спинного мозга (приказ МЗ РФ от 07.11.2012 г. № 653н) отсутствуют рекомендации по профилактике эпидурального фиброза, что увеличивает риск неудовлетворительных исходов и интраоперационных осложнений при повторных операциях. Эпидуральный фиброз является одной из основных причин развития синдрома неудачно оперированного позвоночника (FBSS) и важной и нерёшенной на сегодняшний день проблемой в хирургии позвоночника [1, 2]. Эпидуральный фиброз и адгезивный арахноидит не классифицируются по МКБ 10 [5]. А.О. Гуща с соавт. (2013) при анализе отечественной и зарубежной литературы показывают, что, несмотря на технологический прогресс в медицине, не разработаны методы профилактики и хирургического лечения эпидурального фиброза и адгезивного арахноидита, и оперативное вмешательство при данных процессах заключается лишь в менингорадикулолизе, которые имеет низкую клиническую и рентгенологическую эффективность [5]. В связи с увеличением продолжительности жизни населения и расширения оперативной активности при дорсопатиях на поясничном отделе позвоночника возрастает количество и повторных оперативных вмешательств, что заставляет клиницистов задумываться о целесообразности проведения профилактики эпидурального фиброза при первичных операциях на позвоночнике [6].

Большинство пациентов с адгезивным арахноидитом и эпидуральным фиброзом в основном лечат фармакологическими методами, в том числе такими, как эпидуральные блокады с ведением стероидных препаратов. Хирургические технологии лечения адгезивного арахноидита и эпидурального фиброза ограничены, так как любая операция может увеличить количество рубцовой ткани и воспаление в пределах твёрдой мозговой оболочки как эпидурального, так и субдурального пространств [7], а также повышает риск нарастания неврологического дефицита [1, 5, 8, 9]. Эти хирургические варианты включают эпидуроскопию, нейронную стимуляцию, арахноидолиз, гибкую эндоскопию и субарахноидальные ликворошунтирующие вмешательства [9, 10, 11, 12, 13, 14, 15]. Данные методы показали кратковременное улучшение в виде снижения интенсивности болевого синдрома, хотя большинство пациентов вернулось к исходному уровню или к усугублению неврологического дефицита в долгосрочной перспективе [1, 8, 9].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

На данном клиническом примере показать развитие адгезивного арахноидита на фоне эпидурального стенозирующего эпидурита позвоночного канала, возникающего при повторных оперативных вмешательствах.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Е., 1963 года рождения, после консультации нейрохирурга и проведённого консилиума в поликлинике ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (ИНЦХТ) госпитализирована в нейрохирургическое отделение в связи с тем, что она неоднократно оперирована на поясничном отделе позвоночника, и отмечается хроническое рецидивирующее прогредиентное течение заболевания с выраженным стойким болевым, мышечно-тоническим, полирадикулярным синдромом и признаками синдрома каудогенной перемежающейся хромоты. В результате было рекомендовано дообследование пациентки в условиях нейрохирургического стационара и определение дальнейшей тактики лечения.

Жалобы

Основные жалобы, предъявляемые пациенткой при госпитализации в ИНЦХТ: постоянные ноющие боли и дискомфорт в пояснично-крестцовом отделе позвоночника; усиление болей при движении и ограничение активных движений в поясничном отделе позвоночника; чувство онемения в области поясничного отдела позвоночника слева и в проекции обеих стоп по наружной и внутренней поверхностям; нарушение двигательного стереотипа (ходит с опорой на трость и наклоном туловища вперёд и вправо); слабость мышц нижних конечностей, усиливающаяся при ходьбе на расстоянии до 100 м

и появление чувства тяжести и онемения в области копчика; судороги в икроножных мышцах обеих нижних конечностей, чаще в ночное время суток.

Анамнез заболевания

Боли в поясничном отделе позвоночника беспокоят на протяжении 20 лет, что связывает с физическими нагрузками на позвоночник. Пациентка на протяжении длительного времени имеет отягощённый хирургический анамнез на поясничном отделе позвоночника (оперирована 6 раз). Первая операция проведена 21.12.1990 г. в Иркутской ордена «Знак почёта» областной клинической больнице (ИОКБ), где было проведено интраламинарное удаление грыжи межпозвонкового диска (МПД) на уровне L_{IV}–L_V слева. Через 7 лет (22.04.1997 г.) повторно в ИОКБ проведена операция – гемиляминэктомия L_V слева, менингорадикулолиз, удаление рубцовой ткани, кюретаж диска L_{IV}–L_V слева, удаление подсвязочной грыжи МПД L_V –S_I слева. Третья операция на позвоночнике проведена через 5 лет (09.09.2002 г.) в ИНЦХТ – ламинэктомия L_{IV}, менингорадикулолиз, удаление грыжи МПД L_{III}–L_{IV} с кратковременным положительным эффектом. Повторно в клинику ИНЦХТ больная госпитализирована через 4 года (29.08.2006 г.) с диагнозом: Послеоперационный рубцово-спаечный эпидурит (ПРСЭ). Полирадикулярный синдром с парезом мышц правой стопы. Рецидив грыжи L_{III}–L_{IV}. Проведена частичная ламинэктомия L_{III}, менингорадикулолиз и удаление грыжи МПД на уровне L_{III}–$L_{IV.}$ При её удалении было отмечено повреждение дуральной оболочки спинномозгового корешка L_4 по типу его расслоения. Место ликвореи укрыто гемостатической губкой. Проведена ревизия эпидурального пространства и спинномозговых корешков L_4, L_5, S_1 с обеих сторон. В послеоперационном периоде лечилась у невролога по месту жительства. Через 2 месяца после операции пациентка отметила нарастание слабости мышц в нижних конечностях и онемение в области обеих стоп по наружной и внутренней поверхностям, в связи с чем была вновь госпитализирована в ИНЦХТ (09.11.2006 г.) с диагнозом: Послеоперационный рубцово-спаечный эпидурит. Полирадикулоишемический синдром с парезом мышц правой стопы. Рецидив грыжи МПД на уровне L_{III}–L_{IV}. Таким образом, проводится пятое по счету хирургическое вмешательство – частичная ламинэктомия L_{II}, удаление грыжи МПД на уровне L_{III}–L_{IV}, менингорадикулолиз, ревизия эпидурального пространства и спинномозговых корешков L_4, L_5, S_1 с обеих сторон. В послеоперационном периоде передвигалась с помощью костылей. В условиях курорта «Нилова пустынь» прошла курс радонотерапии, после чего отметила регресс неврологической симптоматики с последующим восстановлением трудоспособности по специальности экономист. Жалоб не предъявляла и дополнительными средствами опоры не пользовалась. Резкое ухудшение состояния отметила через 3 года. Повторно поступила в ИНЦХТ (09.04.2009 г.) с диагнозом: Дегенеративный стеноз на уровнях L_{III}–S_I, обусловленный костно-хрящевыми экзостозами, двусторонним спондилоартрозом на уровне L_{III}–L_{IV}–L_V, с полирадикулоишемическим синдромом с парезом мышц правой стопы и выраженным болевым и мышечно-тоническим синдром. Пациентка оперирована в шестой раз – выполнены декомпрессивно-стабилизирующая реконструктивная операция на уровне L_{III}–L_{IV}–L_V с резекцией гипертрофированных фасеток на данном уровне с двух сторон, менингорадикулолиз с фораминотомией по ходу спинномозговых корешков L_3, L_4, L_5 с обеих сторон. Выписана в удовлетворительном состоянии на дальнейшее лечение к неврологу по месту жительства. Ежегодно проходила курсы консервативного лечения у невролога по месту жительства и в нейрохирургическом стационаре ИНЦХТ до 2015 г. в период обострений с усилением болевого синдрома в поясничном отделе позвоночника, что связывала с физическими нагрузками. С 2018 г. отметила усугубление неврологической симптоматики, появилось чувство неуверенности в походке (пациентка неоднократно падала без каких-либо причин), что заставило пациентку пользоваться тростью. Неврологическая симптоматика нарастала: нарушился двигательный стереотип ходьбы (наклон туловища вперёд и вправо); нарастала слабость в мышцах нижних конечностей при ходьбе на расстоянии 100–200 м; усилился болевой синдром в нижних конечностях, больше слева; появилось онемение в области левой стопы. Из анамнеза: пациентка отмечала, что с 2011 г. не проводила физиопроцедуры и санаторно-курортное лечение в связи с сопутствующей патологией – миомой матки, а также отметила увеличение веса до 113 кг при росте 167 см (ИМТ = 40,3) за последние 3 года (2017–2020 гг.).

Дополнительное обследование

При дополнительном обследовании выявлена сопутствующая патология: гипертоническая болезнь II стадии (с 2016 г.) с факторами риска (отягощённая наследственность, дислипидемия); абдоминальное ожирение 2–3-й степени при индексе массы тела 40; гипертрофия миокарда левого желудочка с хронической сердечной недостаточностью I степени и функциональным классом I (МКБ 10 – I11.9); атопическая бронхиальная астма средней степени тяжести, контролируемая с 2015 г. (МКБ 10 – J45.9); коксартроз 2-й степени справа, трохантерит слева (МКБ 10 – M16.0).

Локальный статус

При осмотре поясничного отдела позвоночника отмечено 2 послеоперационных рубца, обусловленные предыдущими операциями. При определении диапазонов движения в поясничном отделе позвоночника выявлено ограниченное сгибание (50°), разгибание (30°), двустороннее боковое сгибание (20°) и двустороннее вращение (10°).

Неврологический статус

При неврологическом обследовании отмечена гипестезия на подошвенной поверхности левой стопы, передней поверхности голени слева (дерматом L_5), в аногенитальной области с 2 сторон (дерматом S_1, S_2). Мышечно-суставное чувство сохранено. Определяется гипотрофия мышц левого бедра на 3 см в сравнении с объёмом правого бедра, гипотрофия мышц правой голени на 2 см. В позе Ромберга пациентка отклоняется из-за болей и мышечного дисбаланса вправо. Пальце-носовую пробу выполняет (D = S); коленно-пяточную пробу не выполняет из-за болей в левой нижней конечности и имеющегося мышечного дисбаланса. Ортопедическое тестирование продемонстрировало отсутствие симптомов натяжения спинномозговых корешков. Индекс Освестри составил 63 % нарушения качества жизни. Отмечена умеренная локальная болезненность справа и слева от средней линии в проекции остистых отростков L_{III}, больше выраженная слева. Напряжение околопозвоночных мышц II степени.

Пациентка не может стоять на пятках, а на носках стоит неуверенно из-за слабости мышц правой стопы и усиления болевого синдрома в левой стопе. Отмечается выраженная хромота на правую нижнюю конечность, пациентка пользуется средствами дополнительной опоры (трость) из-за выраженного пареза мышц правой стопы. Болевой синдром по шкале ВАШ составил 7 см. На основании результатов обследования и визуализации был установлен предварительный диагноз: Послеоперационный рубцово-спаечный эпидурит. Адгезивный арахноидит? Радикулопатия L_4, L_5, S_1 с обеих сторон.

Диагностический этап

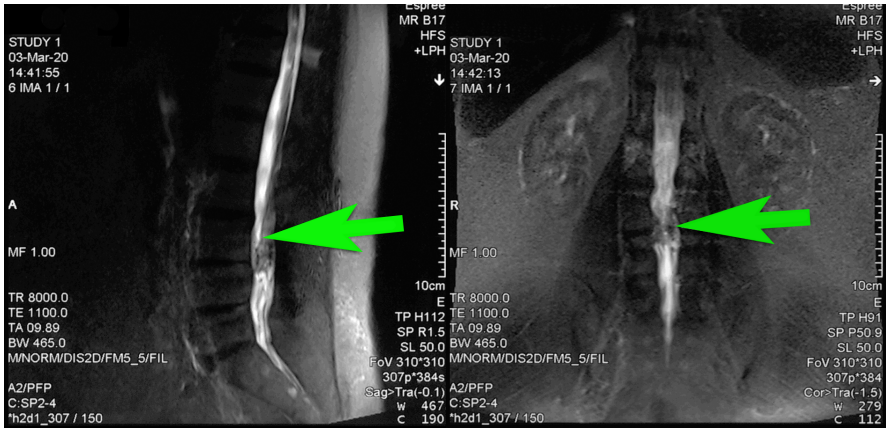
Стимуляционная электронейромиография (СЭНМГ) нижних конечностей в покое и проведением маршевой пробы от 03.03.2020 г.

При СЭНМГ у пациентки выявлены аксонопатия большеберцового нерва с обеих сторон, снижение проводимости моторных волокон слева (проявления миелинопатии), выпадение рефлекторного ответа с обеих сторон, снижение возбудимости моторных волокон бедренного нерва справа, которые усугубляются при маршевой пробе. По данным СЭНМГ выставлено заключение: признаки снижения функции возбудимости и проводимости по большеберцовому и бедренным нервам слева по смешанному типу на фоне нарушения рефлекторной возбудимости.

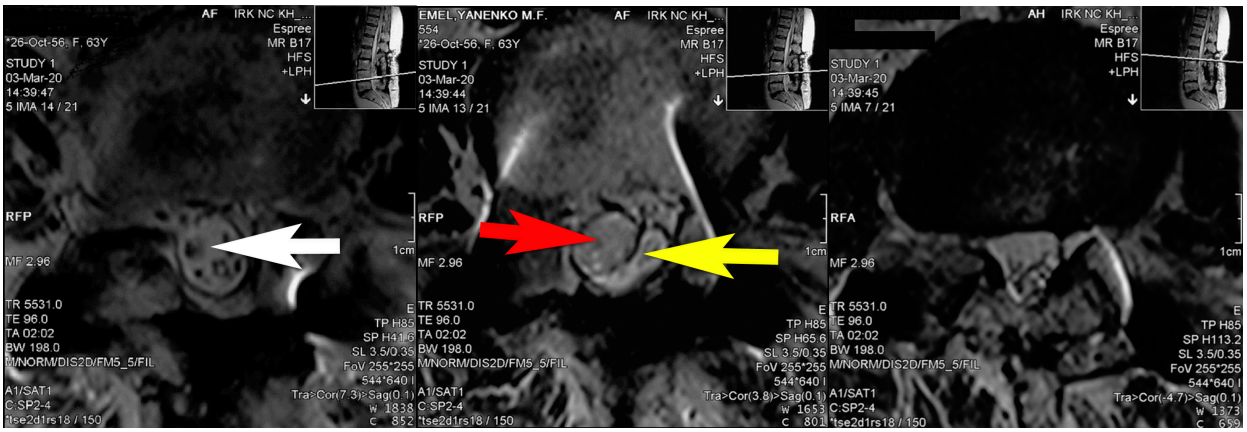
Визуализационные методы исследования

Проведена МРТ-миелография поясничного отдела позвоночника от 3.03.2020 г. Заключение по данным МРТ-миелографии: дегенеративно-дистрофические изменения пояснично-крестцового отдела позвоночника (спондилоартроз); послеоперационные изменения на уровне L_{III}–L_{IV}–L_V; протрузия дисков L_{II}–L_{III}; ретролистез тела L_{II} позвонка, признаки рубцово-спаечного процесса, более выраженного на уровне L_{III}–L_{IV}. Гемангиомы тел D_{XII}, L_I позвонков, правосторонний сколиоз поясничного отдела позвоночника. Наличие металлоконструкции на уровне L_{III}–L_{IV}–L_V.

Таким образом, при анализе данных МРТ-миелограмм (рис. 1) выявлен дефицит наполнения ликвором субарахноидального пространства на уровне L_{III}–L_{IV}, что связано с нарушением ликвороциркуляции в результате адгезивного арахноидита. В литературе описаны три типа адгезивного арахноидита по данным МРТ-миелограмм: первый тип – нервные корешки центрально слипаются в субдуральном пространстве; второй тип – нервные ко-



а



б

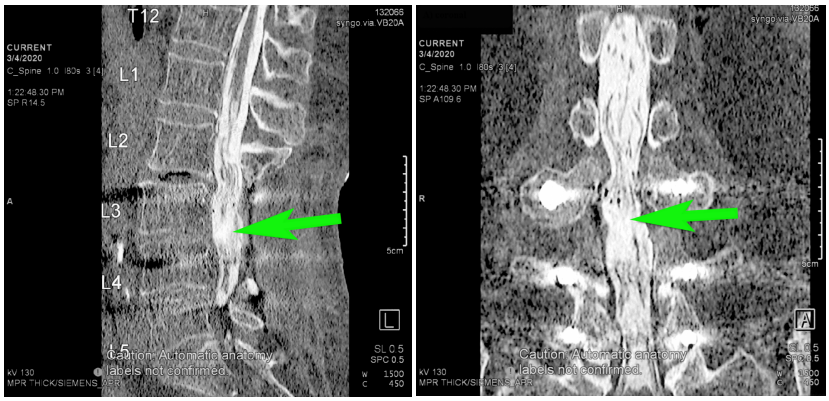
Рис. 1. Пациентка Е., МРТ-миелограммы от 3.03.2020 г.: а – сагиттальная и фронтальная проекции: нарушение наполнения субарахноидальных пространств L_{III}–L_{IV} (показано зелёной стрелкой); б – аксиальная проекция: картина 2-го типа арахноидита (показано красной стрелкой), в режиме T_2 получена разница сигнала от ликвора на различных уровнях (показано белой стрелкой), на уровне L_{III}–L_{IV} визуализируется объёмное образование – ложное менингоцеле (показано жёлтой стрелкой)

Fig. 1. Patient E., MRI myelograms dated 03.03.2020: a – sagittal and frontal projections: impaired filling of subarachnoid spaces L_{III}–L_{IV} (green arrow); б – axial projection: type 2 arachnoiditis (red arrow), in T2 mode the difference between the signal from the cerebrospinal fluid at different levels is obtained (white arrow), at the level L_{III}–L_{IV}, a space-occupying mass (false meningocele) is visualized (yellow arrow)

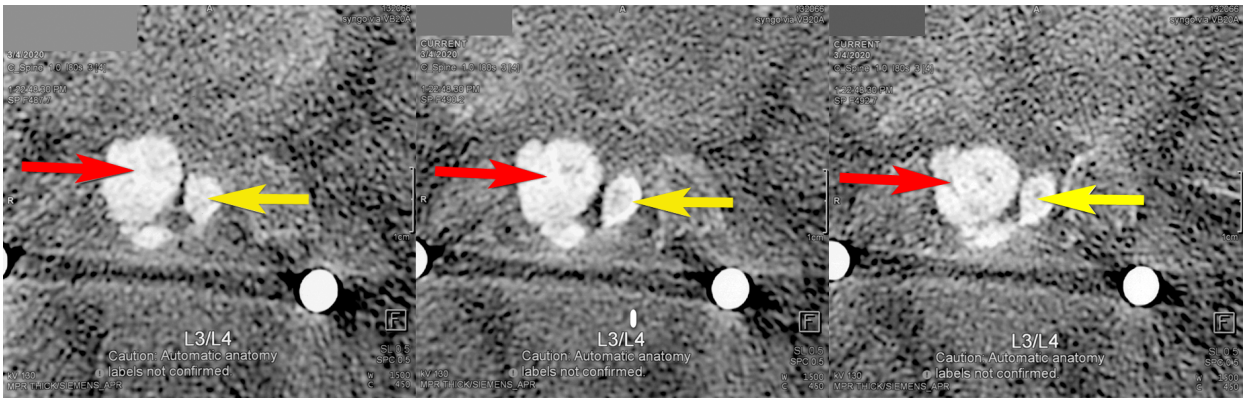
решки прилипают к стенке твёрдой мозговой оболочки, создавая «пустой дуральный мешок или субдуральное пространство»; третий тип – образуется конгломератная масса, которая заполняет большую часть субдурального пространства. Третий тип легко может быть ошибочно принят за интрадуральную опухоль позвоночника [4, 16, 17, 18, 19]. У данной пациентки по МРТ-миелограммам отмечен 2-й тип адгезивного арахноидита. На рисунке 1б в аксиальной проекции нервные корешки прилипают (адгезируются) к стенке твёрдой мозговой оболочки, создавая «пустой дуральный мешок или субдуральное пространство», что показано красной стрелкой. В режиме T_2 отмечается разница сигнала от ликвора на различных уровнях – от гипоинтенсивного выше места хирургического вмешательства до гиперинтенсивного на уровне оперативного вмешательства, что может служить признаком нарушения ликвороциркуляции [18] (показано белой стрелкой). На уровне L_{III}–L_{IV} визуализируется объёмное образование – ложное менингоцеле (показано жёлтой стрелкой).

4.03.2020 г. проведена МСКТ-миелография. Первым этапом в положении пациентки на боку проведена люмбальная пункция в промежутке L_{II}–L_{III} выше уровня рубцово-спаечного процесса. Получена спинномозговая жидкость, бесцветная, слабо мутноватая, под нормальным давлением. В пробирку для проведения лабораторных исследований взято 5 мл жидкости, после чего произведено введение в субарахноидальное пространство контраста (Омнипак 350) в количестве 10 мл. Вторым этапом проведена МСКТ-миелография.

При анализе МСКТ-миелограмм в сагиттальной и фронтальной проекциях на (рис. 2а) отмечается заполнение субдурального пространства контрастом Омнипак 350 без признаков компрессии твёрдой мозговой оболочки. При сравнительной оценке МРТ- и МСКТ-миелограмм на уровне L_{III}–L_{IV} данный процесс визуализируется по-разному: на МРТ-миелограммах показано нарушение наполнения ликвором субарахноидального пространства на уровне L_{III}–L_{IV}, а по данным МСКТ-миелограмм данный процесс не визуализируется (показано зелёной стрелкой). Согласно данным литературы, классификация арахноидита по данным МСКТ-миелограмм определяется двумя типами (1-й и 2-й), в отличие от МРТ-миелограмм (1-й, 2-й и 3-й типы). Первый тип адгезивного арахноидита на МСКТ-миелограммах описывается как «пустой дуральный мешок или субдуральное пространство», тогда как 2-й тип – как локализованные или диффузные дефекты наполнения в пределах субдурального пространства [18, 19, 22]. У данной пациентки выявлен 1-й тип арахноидита на МСКТ-миелограммах (показано красной стрелкой). На МСКТ-миелограмме на уровне L_{III}–L_{IV} визуализируются два связанных между собой пространства, контрастированных раствором Омнипак 350, которые выявлены также и по данным МРТ-



а



б

Рис 2. Пациентка Е., МСКТ-миелограммы от 04.03.2020 г.: а – сагиттальная и фронтальная проекции; б – аксиальная проекция: картина 1-го типа арахноидита (показано красной стрелкой), на уровне L_{III}–L_{IV} визуализируется объёмное образование – ложное менингоцеле (показано жёлтой стрелкой)

Fig. 2. Patient E., MSCT myelograms dated 03.03.2020: a – sagittal and frontal projections; б – axial projection: type 1 arachnoiditis (red arrow), at the level L_{III}–L_{IV}, a space-occupying mass (false meningocele) is visualized (yellow arrow)

исследования (ложное менингоцеле; показано жёлтой стрелкой).

Таким образом, по данным МСКТ-миелографии выдано заключение: послеоперационные рубцово-спаечные изменения на уровне L_{II}–L_V, преимущественно выраженные на уровне L_{III}–L_{IV}. Остеохондроз 3-го периода. Спондилёз 2-й степени. Спондилоартроз. Ретроспондилолистез тела L_{II} 1-й степени. Признаки фораминального стеноза на уровне L_V–S_1 справа.

Получен анализ исследования ликвора: визуально бесцветный, слабо мутный; содержание сахара – 5,5 ммоль/л (при норме 2,78–3,89 ммоль/л); относительная плотность – 1015 (при норме 1005–1009); общий белок – 0,3 г/л, цитоз – 3/3 (1/3 – моноцит, 2/3 – лейкоцит).

Повышение плотности ликвора даёт понимание и объясняет визуализационную картину на МРТ-миелограммах, в режиме T_2 регистрируется изменение сигнала от жидкости (ликвора) – от гипоинтенсивного выше уровня оперативного вмешательства до гиперинтенсивного ближе к уровню хирургического вмешательства. Кроме того, повышение плотности ликвора может быть причиной нарушения ликвороциркуляции [20, 21]

Аналитические программные возможности современных МСКТ- и МРТ-аппаратов при анализе полученных данных позволяют использовать различные режимы (подавления сигнала от металла, жира и другие) для уменьшения артефактов от установленных во время хирургического вмешательства металлоконструкций, встречающихся у послеоперационных пациентов с арахноидитом и эпидуральным фиброзом. Это улучшает диагностические возможности в определении дальнейшей тактики лечения [4, 10, 23].

Комплексное клинико-рентгенологическое и функционально-лабораторное обследование позволили поставить клинический диагноз: Дорсопатия поясничного отдела позвоночника (остеохондроз 3-го периода; спондилёз 2-й степени; спондилоартроз; ретроспондилолистез L_{II} 1-й степени; фораминальный стеноз на уровне L_V–S_1 справа; протрузия МПД на уровне L_{II}–L_{III}; послеоперационные рубцово-спаечные изменения на уровне L_{II}–L_V, преимущественно выраженные в зоне L_{III}–L_{IV}; адгезивный арахноидит на уровне L_{III}–L_{IV}; гемангиомы тел D_{XII}, L_I позвонков, правосторонний сколиоз поясничного отдела позвоночника. Наличие металлоконструкции на уровне L_{III}–L_{IV}–L_V.); полирадикулоишемический синдром с парезом мышц правой стопы; стойкий болевой и мышечно-тонический синдромы.

Показания для оперативного лечения сомнительные. Рекомендовано продолжить консервативное лечение и пройти реабилитацию в амбулаторно-поликлинических условиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное клиническое наблюдение демонстрирует факт формирования эпидурального фиброза при повторных и неоднократных хирургических вмешательствах по замкнутому «порочному» кругу, на что указывает отягощённый хирургический анамнез при патологии позвоночника на протяжении 20 лет наблюдения за больной, а выставленный полный диагноз через 20 лет с момента первой операции свидетельствует о развитии и прогрессировании осложнений после каждого оперативного вмешательства. Рецидивы стенозирующего рубцово-спаечного эпидурита вызывают клинико-морфологические признаки адгезивного арахноидита с формированием у пациентки FBSS. В связи с вышеизложенным перед оперирующим хирургом остро стоит вопрос о целесообразности и необходимости проведения интраоперационной профилактике формирования ПРСЭ. Высокоинформативными методами диагностики эпидурального фиброза и адгезивного арахноидита являются МРТ- и МСКТ-миелография.

ЛИТЕРАТУРА

1. Животенко А.П., Кошкарева З.В., Сороковиков В.А. Профилактика послеоперационного рубцово-спаечного эпидурита: современное состояние вопроса. *Хирургия позвоночника*. 2019; 16(3): 74-81. doi: 10.14531/ss2019.3.74-81
2. Животенко А.П., Гольдберг О.А., Сороковиков В.А., Кошкарёва З.В., Шурыгина И.А. Формирование эпидурального фиброза при повреждении твердой мозговой оболочки при ляминэктомии в эксперименте. *Современные проблемы науки и образования*. 2019; 4: 60. doi: 10.17513/spno.29118
3. Поздеева Н.А., Сороковиков В.А. Дегенеративно-дистрофические изменения пояснично-крестцового отдела позвоночника (распространенность, клиника, профилактика). *Acta biomedica scientifica*. 2006; 4(50): 265-267.
4. Бывальцев В.А., Сороковиков В.А., Калинин А.А., Егоров А.В., Белых Е.Г., Панасенков С.Ю. Сравнительный анализ результатов декомпрессивных и одномоментных декомпрессивно-стабилизирующих операций при лечении дискорадикулярного конфликта пояснично-крестцового отдела позвоночника. *Acta biomedica scientifica*. 2011; 4-1(80): 38-43.
5. Гуща А.О., Арестов С.О., Кащеев А.А. Кистозные и слипчивые спинальные арахноидиты: обзор клинико-морфологических форм, диагностики и методов лечения. *РМЖ*. 2013; 21(30): 1549-1551.
6. Бывальцев В.А., Панасенков С.Ю., Цыганов П.Ю., Белых Е.Г., Сороковиков В.А. Наноструктурный анализ поясничных межпозвонковых дисков на разных стадиях дегенеративного процесса. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2013; 77(3): 36-41.
7. Сороковиков В.А. *Хирургическое лечение дискогенного пояснично-крестцового радикулита с иммунокоррекцией*: автореф. дис. … канд. мед. наук. Иркутск; 1995.
8. Cornelson SM, Johnnie ED, Kettner NW. Neural mobilization in a 54-year-old woman with postoperative spinal adhesive arachnoiditis. *J Chiropr Med*. 2018; 17(4): 283-288. doi: 10.1016/j.jcm.2018.07.004
9. Dhagat PK, Jain M, Singh SN, Arora S, Leelakanth K. Failed back surgery syndrome: evaluation with magnetic resonance imaging. *J Clin Diag Res*. 2017; 11(5): 6-9. doi: 10.7860/JCDR/2017/24930.9817
10. Wright MH, Denney LC. A comprehensive review of spinal arachnoiditis. *Orthop Nurs*. 2003; 22(3): 215-219. doi: 10.1097/00006416-200305000-00010
11. Di Ieva A, Barolat G, Tschabitscher M, Rognone E, Aimar E, Gaetani P, et al. Lumbar arachnoiditis and thecaloscopy: brief review and proposed treatment algorithm. *Cent Eur Neurosurg*. 2010; 71(4): 207-212. doi: 10.1055/s-0029-1243201
12. Tachibana T, Moriyama T, Maruo K, Inoue S, Arizumi F, Yoshiya S. Subarachnoid-subarachnoid bypass for spinal adhesive arachnoiditis. *J Neurosurg Spine*. 2014; 21(5): 817-820. doi: 10.3171/2014.7.SPINE131082
13. Pomerantz SR. Myelography: modern technique and indications. *Handb Clin Neurol*. 2016; 135: 193-208. doi: 10.1016/B978-0-444-53485-9.00010-6
14. Сороковиков В.А., Кошкарева З.В., Скляренко О.В. Остеохондроз: некоторые аспекты состояния вопроса. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2016; 141(2): 22-28.
15. Сороковиков В.А., Горбунов А.В., Кошкарева З.В., Брюханов В.Г., Поздеева Н.А. Классификации стенозов позво-

ночного канала в поясничном отделе позвоночника (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2010; 2(72): 243-247.

16. Anderson TL, Morris JM, Wald JT, Kotsenas AL. Imaging appearance of advanced chronic adhesive arachnoiditis: a retrospective review. *Am J Roentgenol*. 2017; 209(3):648-655. doi: 10.2214/AJR.16.16704

17. Ross JS, Masaryk TJ, Modic MT, Delamater R, Bohlman H, Wilbur G, et al. MR imaging of lumbar arachnoiditis. *Am J Roentgenol*. 1987; 149(5): 1025-1032. doi: 10.2214/ajr.149.5.1025

18. Idris Z, Ghazali FH, Abdullah JM. Fibromyalgia and arachnoiditis presented as an acute spinal disorder. *Surg Neurol Int*. 2014; 5: 151. doi: 10.4103/2152-7806.143364

19. Ribeiro C, Reis FC. Adhesive lumbar arachnoiditis. *Acta Medica Port*. 1998; 11(1): 59-65.

20. Dörner K. *Klinische Chemie und Hämatologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2003.

21. Patel A, James SL, Davies AM, Botchu R. Spinal imaging update: an introduction to techniques for advanced MRI. *Bone Joint J*. 2015; 97-B(12): 1683-1692. doi: 10.1302/0301-620X.97B12.36164

22. Kashcheev AA, Arestov SO, Gushcha AO. Flexible endoscopy in surgical treatment of spinal adhesive arachnoiditis and arachnoid cysts. *N.N. Burdenko Journal of Neurosurgery*. 2013; 77(5): 41-50.

23. Parenti V, Huda F, Richardson PK, Brown D, Aulakh M, Taheri MR. Lumbar arachnoiditis: Does imaging associate with clinical features? *Clin Neurol Neurosurg*. 2020; 192: 105717. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.105717.

REFERENCES

1. Zhivotenko AP, Koshkareva ZV, Sorokovikov VA. Prevention of postoperative scar-commissural epiduritis: current status of the issue. *Khirurgiya pozvonochnika*. 2019; 16(3): 74-81. doi: 10.14531/ss2019.3.74-81. (In Russ.)

2. Zhivotenko AP, Goldberg OA, Sorokovikov VA, Koshkareva ZV, Shurygina IA. Formation of epidural fibrosis in case of dura mater damage during laminectomy in the experiment. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019; 4: 60. doi: 10.17513/spno.29118. (In Russ.)

3. Pozdeeva NA, Sorokovikov VA. Degenerative-dystrophic changes in the lumbosacral spine (prevalence, clinical features, prevention). *Acta biomedica scientifica*. 2006; 4(50): 265-267. (In Russ.)

4. Byvaltsev VA, Sorokovikov VA, Kalinin AA, Egorov AV, Belykh EG, Panasenkov SYu. Comparative analysis of the results of decompression and simultaneous decompression-stabilizing operations in the treatment of disco-radicular conflict of the lumbosacral spine. *Acta biomedica scientifica*. 2011; 4-1(80): 38-43. (In Russ.)

5. Gushcha AO, Arestov SO, Kashcheev AA. Cystic and adhesive spinal arachnoiditis: a review of clinical and morphological forms, diagnosis and treatment methods. *Russian Medical Journal*. 2013; 21(30): 1549-1551. (In Russ.)

6. Byvaltsev VA, Panasenkov SYu, Tsyganov PYu, Belykh EG, Sorokovikov VA. Nanostructural analysis of lumbar intervertebral discs at different stages of the degenerative process. *N.N. Burdenko Journal of Neurosurgery*. 2013; 77(3): 36-41. (In Russ.)

7. Sorokovikov VA. *Surgical treatment of discogenic lumbosacral radiculitis with immunocorrection:* abstract of the dissertation of Cand. Sc. (Med.). Irkutsk; 1995. (In Russ.)

8. Cornelson SM, Johnnie ED, Kettner NW. Neural mobilization in a 54-year-old woman with postoperative spinal adhesive arachnoiditis. *J Chiropr Med*. 2018; 17(4): 283-288. doi: 10.1016/j.jcm.2018.07.004

9. Dhagat PK, Jain M, Singh SN, Arora S, Leelakanth K. Failed back surgery syndrome: evaluation with magnetic resonance imaging. *J Clin Diag Res*. 2017; 11(5): 6-9. doi: 10.7860/JCDR/2017/24930.9817

10. Wright MH, Denney LC. A comprehensive review of spinal arachnoiditis. *Orthop Nurs*. 2003; 22(3): 215-219. doi: 10.1097/00006416-200305000-00010

11. Di Ieva A, Barolat G, Tschabitscher M, Rognone E, Aimar E, Gaetani P, et al. Lumbar arachnoiditis and thecaloscopy: brief review and proposed treatment algorithm. *Cent Eur Neurosurg*. 2010; 71(4): 207-212. doi: 10.1055/s-0029-1243201

12. Tachibana T, Moriyama T, Maruo K, Inoue S, Arizumi F, Yoshiya S. Subarachnoid-subarachnoid bypass for spinal adhesive arachnoiditis. *J Neurosurg Spine*. 2014; 21(5): 817-820. doi: 10.3171/2014.7.SPINE131082

13. Pomerantz SR. Myelography: modern technique and indications. *Handb Clin Neurol*. 2016; 135: 193-208. doi: 10.1016/B978-0-444-53485-9.00010-6

14. Sorokovikov VA, Koshkareva ZV, Sklyarenko OV. Osteochondrosis: some aspects of the state of the issue. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk).* 2016; 141(2): 22-28. (In Russ.)

15. Sorokovikov VA, Gorbunov AV, Koshkareva ZV, Bryukhanov VG, Pozdeeva NA. Classification of spinal canal stenosis in the lumbar spine (literature review). *Acta biomedica scientifica*. 2010; 2(72): 243-247. (In Russ.)

16. Anderson TL, Morris JM, Wald JT, Kotsenas AL. Imaging appearance of advanced chronic adhesive arachnoiditis: a retrospective review. *Am J Roentgenol*. 2017; 209(3):648-655. doi: 10.2214/AJR.16.16704

17. Ross JS, Masaryk TJ, Modic MT, Delamater R, Bohlman H, Wilbur G, et al. MR imaging of lumbar arachnoiditis. *Am J Roentgenol*. 1987; 149(5): 1025-1032. doi: 10.2214/ajr.149.5.1025

18. Idris Z, Ghazali FH, Abdullah JM. Fibromyalgia and arachnoiditis presented as an acute spinal disorder. *Surg Neurol Int*. 2014; 5: 151. doi: 10.4103/2152-7806.143364

19. Ribeiro C, Reis FC. Adhesive lumbar arachnoiditis. *Acta Medica Port*. 1998; 11(1): 59-65.

20. Dörner K. *Klinische Chemie und Hämatologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2003.

21. Patel A, James SL, Davies AM, Botchu R. Spinal imaging update: an introduction to techniques for advanced MRI. *Bone Joint J*. 2015; 97-B(12): 1683-1692. doi: 10.1302/0301-620X.97B12.36164

22. Kashcheev AA, Arestov SO, Gushcha AO. Flexible endoscopy in surgical treatment of spinal adhesive arachnoiditis and arachnoid cysts. *N.N. Burdenko Journal of Neurosurgery*. 2013; 77(5): 41-50.

23. Parenti V, Huda F, Richardson PK, Brown D, Aulakh M, Taheri MR. Lumbar arachnoiditis: Does imaging associate with clinical features? *Clin Neurol Neurosurg*. 2020; 192: 105717. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.105717.

Сведения об авторах

Животенко Александр Петрович – младший научный сотрудник научно-клинического отдела нейрохирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: sivotenko1976@mail.ru, http://orcid.org/0000-0002-4032-8575

Сороковиков Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, директор, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и нейрохирургии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: iscst@mail.ru, http://orcid.org/0000-0002-9008-6383

Кошкарёва Зинаида Васильевна – кандидат медицинских наук, заведующая научно-клиническим отделом нейрохирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: iscst@mail.ru, http://orcid.org/0000-0002-4387-5048

Information about the authors

Aleksandr P. Zhivotenko – Research Officer at the Research Clinical Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: sivotenko1976@mail.ru, http://orcid.org/0000-0002-4032-8575

Vladimir A. Sorokovikov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Head of the Department of Traumatology, Orthopedy and Neurosurgery, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: iscst@mail.ru, http://orcid.org/0000-0002-9008-6383

Zinaida V. Koshkareva – Cand. Sc. (Med.), Head of the Research Clinical Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: iscst@mail.ru, http://orcid.org/0000-0002-4387-5048

Статья получена: 23.04.2020. Статья принята: 27.05.2020. Статья опубликована: 26.06.2020.
Received: 23.04.2020. Accepted: 27.05.2020. Published: 26.06.2020.

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ И ЮБИЛЕИ
HISTORY OF MEDICINE AND ANNIVERSARIES

Сергей Иванович Колесников (к 70-летию со дня рождения)

1 июня 2020 года исполнилось 70 лет выдающемуся советскому и российский учёному с мировым именем, Академику Российской академии наук (РАН), Заслуженному деятелю науки РФ, члену Бюро отделения медицинских наук РАН, советнику РАН Сергею Ивановичу Колесникову.

Сергей Иванович родился 1 июня 1950 г. в селе Гусанагюх Армянской ССР. В 1972 г. с отличием окончил Новосибирский медицинский институт, после чего до 1987 г. работал в Институте клинической и экспериментальной медицины Сибирского отделения Академии медицинских наук СССР на должностях от младшего научного сотрудника до заместителя директора. За это время защитил не только кандидатскую («Периферический цитотрофобласт плаценты человека: материалы к морфологии, гистохимии и регенерации», специальность 14.00.23 – гистология и эмбриология человека; 1973 г.), но и докторскую («Морфо-функциональная характеристика внезародышевых органов при различном иммунологическом фоне материнского организма», специальности 14.00.23 – гистология и эмбриология человека, 14.00.36 – аллергология и иммунология; 1982 г.) диссертации. В период с 1982 по 1987 гг. он одновременно был председателем Совета молодых учёных и специалистов СССР, членом Бюро ЦК ВЛКСМ, являясь одним из организаторов системы научно-технического творчества молодёжи. В 1987 г. Сергей Иванович был направлен в Иркутск на должность председателя Президиума (организатора) Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, который за время его руководства стал третьим по величине научным медицинским центром Сибири и Дальнего Востока.

За многолетнюю научную деятельность Сергей Иванович сформировал научную школу по этническим и популяционным факторам в формировании здоровья населения, основными направлениями которой являются: выявление молекулярно-генетических и системных механизмов регуляции и компенсации разных физиологических систем в норме и при патологии в популяциях народов Сибири, их роли в подверженности к коморбидным состояниям в условиях экологических факторов Сибири с целью разработки эффективных методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации; разработка новых технологий ранней диагностики и лечения, направленных на восстановление репродуктивной функции, профилактику осложнений беременности и перинатальных потерь с учётом региональных и этнических особенностей течения патологического процесса в современных условиях Сибири, создание комплексной программы оценки риска формирования репродуктивных нарушений у коренного и пришлого населения Сибири; разработка фармакогенетических основ персонализированного подхода к диагностике и терапии распространённых неинфекционных заболеваний среди коренного и пришлого населения Сибири. Он подготовил более 60 докторов и кандидатов наук по четырём медицинским и биологическим специальностям, которые сейчас работают не только в России, но и за рубежом. Количество научных работ, в которых представлены результаты его

исследований, достигает 500, среди них 26 монографий, 3 учебника и 17 изобретений. В настоящее время Сергей Иванович также читает лекционные курсы в Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова, Московском государственном областном университете, Российском государственном аграрном университете.

Он является главным редактором журнала «Acta Biomedica Scientifica» (ранее – Бюллетень ВСНЦ СО РАМН) и членом редакционных коллегий ряда международных научных и популярных журналов, таких как «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины», «Клеточные технологии», «Вестник РАМН», «Нанотехнологии», «Жизнь без опасностей», «Бюллетень СО РАМН», «Сибирский медицинский журнал», «Управление здравоохранением», «Консилиум. Сибирский медико-фармацевтический журнал», «Технология живых систем», «Инновации» (Санкт-Петербург), Журнала Заслуженных врачей России, «Who is who в медицине», и др.

Научную деятельность Сергей Иванович успешно совмещал с общественно-политической. Так, в 1989 г. он был избран Народным депутатом СССР, заместителем председателя группы депутатов-медиков Съезда народных депутатов СССР. В период с 1999 по 2011 гг. Сергей Иванович был депутатом Государственной Думы ФС РФ третьего-пятого созывов, являясь заместителем председателя комитета по образованию и науке и комитета по охране здоровья и внеся на рассмотрение за время своей работы более 80 законопроектов. Известна его активная борьба за сохранение озера Байкал – он автор поправок к Водному кодексу и ФЗ «Об охране озера Байкал», против проекта переброски северных рек в Среднюю Азию, за природоохранную стратегию развития КАТЭК, и др. В 2000 и 2012 годах он был доверенным лицом кандидата в Президенты России В.В. Путина.

Сергей Иванович был и остаётся членом экспертного совета по медико-биологическим наукам ВАК РФ, членом ряда экспертных советов, рабочих групп и комиссий Госдумы и Совета Федерации, ТПП и РСПП, ряда научных Советов РАН, в т. ч. Межакадемического совета по проблемам развития Союзного государства.

Сергей Иванович ведёт большую международную деятельность. На протяжении более чем 20 лет он был со-президентом и вице-президентом международного движения «Врачи мира за предотвращение ядерной войны» – лауреата Нобелевской премии мира 1985 года, а также со-президентом международной организации «Парламентарии за ядерное нераспространение и разоружение», руководителем Сибирского отделения Российского Пагуошского движения, является членом Правления Федерации мира и согласия, экспертом Международного института по борьбе с медицинским контрафактом (г. Париж). Он является Почётным гражданином г. Детройт (США), Почётным доктором Университета г. Кингстон-на-Темзе (Англия).

Деятельность Сергея Ивановича получила широкое признание, о чём свидетельствует богатый наградной арсенал, включающий орден «Дружбы народов», два ордена Почёта, медаль «За доблестный труд», медаль им. Покрышкина, медаль Мхитара Гоша Республики Армения «За развитие связей с Республикой Армения», почётный золотой знак Межрегиональной ассоциации Сибирское Соглашение «Достояние Сибири», медали «ВДНХ СССР», знак «За заслуги перед Иркутской областью», орден Кемеровской области и медаль Республики Бурятия, ведомственные и общественные награды, диплом Европейской торгово-промышленной палаты, медаль Международной федерации мира и согласия «За укрепление мира и согласия между народами», медаль Международной ассоциации «Солдаты мира» («Peace Commemoration Medal»); также он отмечен Бельгийским Крестом за достижения в изобретательстве.

Сергей Иванович удостоен премии Ленинского комсомола в области науки и техники, а также является лауреатом премии Правительства РФ, имеет Благодарности и Грамоты Президента РФ, Правительства РФ. Ему вручены высшие научные премии РАМН: премия имени Н.И. Пирогова, премия имени И.В. Давыдовского.

В настоящее время основным предметом исследований Сергея Ивановича являются правовые и экономические аспекты охраны здоровья, лекарственного обеспечения и социальной защиты населения России, вопросы научной и образовательной деятельности. Он привлекается к экспертному сопровождению проектов федеральных и региональных органов, Российского фонда фундаментальных исследований. Сегодня он выступает за возрождение отечественной медицинской промышленности и совершенствование здравоохранения, являясь Президентом Национальной ассоциации производителей фармацевтической продукции и медизделий. Он один из основателей и со-президент общероссийского общественного движения «За сбережение народа», вице-президент Российского комитета ЮНЕПКОМ, и др.

Сергей Иванович не только блестящий учёный, но и прекрасный человек с чувством юмора и активной жизненной позицией, надёжный товарищ, пример работоспособности, жизнерадостности, заинтересованности и энергичности для своих учеников, а также он на очень высоком уровне играет в шахматы, теннис и футбол.

Коллектив Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека и редакция журнала «Acta Biomedica Scientifica» от всей души поздравляют своего учителя и коллегу с Юбилеем!

Дорогой Сергей Иванович, мы Вас любим, ценим, уважаем и желаем Вам дальнейших успехов во всех сферах жизни, семейного благополучия, крепкого здоровья, отличного настроения и счастья!

Формат 60×84/8. Бумага офсетная. Сдано в набор 02.06.2020. Подписано в печать 24.06.2020.
Печ. л. 8,0. Усл. печ. л. 7,35. Уч. изд. л. 6,8. Зак. 022-20. Тир. 500.

Отпечатано в редакционно-издательском отделе ИНЦХТ.
Адрес типографии: 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1.
Тел. 29-03-37, 29-03-70. E-mail: arleon58@gmail.com