

ISSN 2542-1174



JOURNAL
of SIBERIAN
MEDICAL
SCIENCES

3
2019

OPEN
ACCESS

JOURNAL of SIBERIAN MEDICAL SCIENCES

Volume 3 (2019)

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА**Маринкин И.О.**, проф. (Россия)**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР****Поспелова Т.И.**, проф. (Россия)**ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА****Кузнецова В.Г.**, проф. (Россия)**Савченко С.В.**, проф. (Россия)**ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ****Максимова Е.А.** (Россия)**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ****Афтанас Л.И.**, акад. РАН (Россия)**Бородин Ю.И.**, акад. РАН (Россия)**Вагенленер Ф.**, проф. (Германия)**Власов В.В.**, акад. РАН (Россия)**Воевода М.И.**, акад. РАН (Россия)**Громб С.**, проф. (Франция)**Дорофеев С.Б.**, канд. мед. наук (Россия)**Дыгай А.М.**, акад. РАН (Россия)**Жданов В.В.**, проф. (Россия)**Мюир Х.А.**, проф. (США)**Нильсон П.М.**, проф. (Швеция)**Ружичка Т.**, проф. (Германия)**Семенов В.М.**, проф. (Беларусь)**Федерико М.**, проф. (Италия)**Черных Е.Р.**, акад. РАН (Россия)**Шайдаров М.З.**, проф., чл.-кор. НАН РК
(Казахстан)**Шкурупий В.А.**, акад. РАН (Россия)**CHAIR OF EDITORIAL COUNCIL****Marinkin I.O.**, Prof. (Russia)**EDITOR-IN-CHIEF****Pospelova T.I.**, Prof. (Russia)**DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF****Kuznetsova V.G.**, Prof. (Russia)**Savchenko S.V.**, Prof. (Russia)**EXECUTIVE SECRETARY****Maksimova E.A.** (Russia)**EDITORIAL COUNCIL****Aftanas L.I.**, Academician of RAS (Russia)**Borodin Yu.I.**, Academician of RAS (Russia)**Wagenlehner F.**, Prof. (Germany)**Vlasov V.V.**, Academician of RAS (Russia)**Voevoda M.I.**, Academician of RAS (Russia)**Gromb S.**, Prof. (France)**Dorofeev S.B.**, Cand. Sci. (Med.) (Russia)**Dygay A.M.**, Academician of RAS (Russia)**Zhdanov V.V.**, Prof. (Russia)**Muir H.A.**, Prof. (USA)**Nilsson P.M.**, Prof. (Sweden)**Ruzicka T.**, Prof. (Germany)**Semenov V.M.**, Prof. (Belarus)**Federico M.**, Prof. (Italy)**Chernykh E.R.**, Academician of RAS (Russia)**Shaydarov M.Z.**, Prof., Corresponding Member of NAS RK
(Kazakhstan)**Shkurupiy V.A.**, Academician of RAS (Russia)**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ****Биттер И.**, проф. (Венгрия)**Бьерклунд Йохансен Т.Е.**, проф. (Норвегия)**Галицкий Ф.А.**, проф. (Казахстан)**Генералов И.И.**, проф. (Беларусь)**Зонова Е.В.**, проф. (Россия)**Карабинцева Н.О.**, проф. (Россия)**Климонтов В.В.**, проф. (Россия)**Ковынев И.Б.**, проф. (Россия)**Кондюрина Е.Г.**, проф. (Россия)**Кохно В.Н.**, проф. (Россия)**Краснов В.А.**, проф. (Россия)**EDITORIAL BOARD****Bitter I.**, Prof. (Hungary)**Bjerkklund Johansen T.E.**, Prof. (Norway)**Galitsky F.A.**, Prof. (Kazakhstan)**Generalov I.I.**, Prof. (Belarus)**Zonova E.V.**, Prof. (Russia)**Karabinceva N.O.**, Prof. (Russia)**Klimontov V.V.**, Prof. (Russia)**Kovynev I.B.**, Prof. (Russia)**Kondyurina E.G.**, Prof. (Russia)**Kohno V.N.**, Prof. (Russia)**Krasnov V.A.**, Prof. (Russia)

Кривцова Л.А., проф. (Россия)
Кульчавеня Е.В., проф. (Россия)
Логвинов С.В., проф. (Россия)
Мадонов П.Г., проф. (Россия)
Надеев А.П., проф. (Россия)
Новоселов В.П., проф. (Россия)
Овчинников А.А., проф. (Россия)
Осипенко М.Ф., проф. (Россия)
Петрек М., проф. (Чехия)
Потеряева Е.Л., проф. (Россия)
Соколова Т.М., проф. (Россия)
Хрянин А.А., проф. (Россия)
Чернов М.Ф., проф. (Япония)
Черных В.В., проф. (Россия)
Чикинев Ю.В., проф. (Россия)
Шпагина Л.А., проф. (Россия)
Яхонтов Д.А., проф. (Россия)

УЧРЕДИТЕЛЬ

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52
Тел./факс: +7 (383) 222-32-04
E-mail: rector@ngmu.ru
Web: www.ngmu.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
630091, Россия, г. Новосибирск, Красный просп., 52
Тел./факс: +7 (383) 229-10-82
E-mail: mos@ngmu.ru
Web: <http://jsms.ngmu.ru>

Krivtsova L.A., Prof. (Russia)
Kulchavenya E.V., Prof. (Russia)
Logvinov S.V., Prof. (Russia)
Madonov P.G., Prof. (Russia)
Nadeev A.P., Prof. (Russia)
Novoselov V.P., Prof. (Russia)
Ovchinnikov A.A., Prof. (Russia)
Osipenko M.F., Prof. (Russia)
Petrek M., Prof. (Czechia)
Poteryaeva E.L., Prof. (Russia)
Sokolova T.M., Prof. (Russia)
Hryanin A.A., Prof. (Russia)
Chernov M.F., Prof. (Japan)
Chernykh V.V., Prof. (Russia)
Chikinev Yu.V., Prof. (Russia)
Shpagina L.A., Prof. (Russia)
Yahontov D.A., Prof. (Russia)

FOUNDER

Novosibirsk State Medical University
Address: 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia
Tel./fax: +7 (383) 222-32-04
E-mail: rector@ngmu.ru
Web: www.ngmu.ru

EDITORIAL OFFICE ADDRESS

Novosibirsk State Medical University
52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia
Tel./fax: +7 (383) 229-10-82
E-mail: mos@ngmu.ru
Web: <http://jsms.ngmu.ru>

СОДЕРЖАНИЕ	CONTENTS
Влияние <i>Streptococcus viridans</i> на развитие ко-инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов Пузырева Л.В., Мордык А.В., Извекова И.Я., Краснова Е.И., Родькина Л.А.	4 Effect of <i>Streptococcus viridans</i> on the development of co-infections in HIV-infected patients Puzyreva L.V., Mordyk A.V., Izvekova I.Ya., Krasnova E.I., Rodkina L.A.
Фолликулярно-клеточные опухоли щитовидной железы: клинические и морфологические особенности у детей и подростков Пастернак И.А., Казачков Е.Л., Пастернак А.Е.	15 Follicular-cell tumors of the thyroid gland: clinical and morphological characteristics in children and adolescents Pasternak I.A., Kazachkov E.L., Pasternak A.E.
Качество жизни больных профессиональной хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от ее фенотипа Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С., Кузнецова Г.В., Камнева Н.В.	24 Quality of life in occupational chronic obstructive pulmonary disease patients with different disease phenotype Shpagina L.A., Kotova O.S., Shpagin I.S., Kuznetsova G.V., Kamneva N.V.
Факторы риска неблагоприятного исхода заболевания у пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом Иванова О.Г., Мордык А.В., Краснова Е.И.	33 Risk factors for unfavorable outcome of the disease in patients with HIV-associated tuberculosis Ivanova O.G., Mordyk A.V., Krasnova E.I.
Фармакокинетика циркулирующего пула антиагреганта индолинонового ряда Быков В.В., Леонов К.А., Серебров В.Ю., Удут В.В.	44 Pharmacokinetics of an antiplatelet drug of indolinone series in the bloodstream Bykov V.V., Leonov K.A., Serebrov V.Yu., Udut V.V.
Динамика клинической картины, морфофункциональных параметров миокарда и приверженности к лечению при консервативном и хирургическом лечении хронической ишемической болезни сердца Яхонтов Д.А., Звонкова А.В.	52 Dynamics of clinical picture, morphofunctional parameters of myocardium and adherence to treatment at conservative and surgical treatment of chronic ischemic heart disease Yakhontov D.A., Zvonkova A.V.
Частота и особенности неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника Краснер Я.А., Осипенко М.Ф., Валуйских Е.Ю., Резакова М.В., Бабич К.А.	63 Frequency and features of non-alcoholic fatty liver disease/steatohepatitis in patients with inflammatory bowel disease Krasner Ya.A., Osipenko M.F., Valuyskikh E.Yu., Rezakova M.V., Babich K.A.
Состояние полости рта у пациентов с сахарным диабетом типа MODY Петрова Т.Г., Морева Н.А., Рымар С.Д., Овсянникова А.К., Рымар О.Д.	74 The condition of the oral cavity in patients with MODY type diabetes mellitus Petrova T.G., Moreva N.A., Rymar S.D., Ovsyannikova A.K., Rymar O.D.
Функциональное состояние левого предсердия у лиц, подвергающихся воздействию органических растворителей Третьяков С.В., Попова А.А.	84 The functional state of the left atrium in individuals exposed to organic solvents Tretyakov S.V., Popova A.A.
Оценка изменений белков миокарда при острой ишемии по данным иммуногистохимического исследования Савченко С.В., Новоселов В.П., Скребов Р.В., Гребенщикова А.С., Грицингер В.А., Агеева Т.А., Воронина Е.И., Казанская Г.М., Овсянко Е.В.	95 Evaluation of protein changes of the myocardium in acute ischemia according to the immunohistochemical study Savchenko S.V., Novoselov V.P., Skrebov R.V., Grebenshchikova A.S., Gritsinger V.A., Ageeva T.A., Voronina E.I., Kazanskaya G.M., Ovsyanko E.V.

Влияние *Streptococcus viridans* на развитие ко-инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов

Пузырева Л.В.¹, Мордык А.В.¹, Извекова И.Я.², Краснова Е.И.², Родкина Л.А.³

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

³БУЗОО «Инфекционная клиническая больница № 1 им. Далматова Д.М.» (Омск)

Effect of *Streptococcus viridans* on the development of co-infections in HIV-infected patients

Puzyreva L.V.¹, Mordyk A.V.¹, Izvekova I.Ya.², Krasnova E.I.², Rodkina L.A.³

¹Omsk State Medical University

²Novosibirsk State Medical University

³Infectious Clinical Hospital No. 1 named after D.M. Dalmatov (Omsk)

АННОТАЦИЯ

Проанализированы 193 результата микробиологического исследования мокроты с типированием культуры у ВИЧ-инфицированных пациентов. Полученные данные сопоставлены с наличием имеющейся клиники инфекционного поражения органов дыхания. Было сформировано 4 группы: 1-я — пациенты с бактериальной микрофлорой + *Streptococcus (S.) viridans* + клиника пневмонии ($n = 25$), 2-я — *S. viridans* + клиника пневмонии ($n = 114$), 3-я — *Mycobacterium tuberculosis* + *S. viridans* + клиника пневмонии ($n = 19$), 4-я — *S. viridans* без клиники пневмонии ($n = 35$).

В исследованных группах наблюдались статистически достоверные различия по иммунологическому статусу (количество CD4+ лимфоцитов), локализации воспалительных изменений в легочной ткани, степени контаминации *S. viridans* и грибов рода *Candida* в мокроте. У ВИЧ-инфицированных пациентов с верификацией *S. viridans* и клиникой пневмонии чаще выявлялись рентгенологические изменения в нижней доле слева и односторонний гидроторакс. Массивный рост *S. viridans* наблюдался у пациентов с бактериальными пневмониями, туберкулезом легких, а также в группе с неуточненным этиологическим агентом поражения легочной ткани.

Полученные в ходе исследования результаты могут быть использованы на практике при дифференциальной диагностике инфекций нижних дыхательных путей у ВИЧ-инфицированных лиц.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, инфекции нижних дыхательных путей, пневмония, *Streptococcus viridans*.

ABSTRACT

We analysed 193 results of a microbiological study of sputum with culture typing in HIV-infected patients. The data obtained are compared with the existing clinic picture of infectious lesions of the respiratory system. Four groups were formed: 1st group — patients with bacterial microflora + *Streptococcus (S.) viridans* + pneumonia clinical picture ($n = 25$), 2nd — *S. viridans* + clinical picture of pneumonia ($n = 114$), 3rd — *Mycobacterium tuberculosis* + *S. viridans* + clinical picture of pneumonia ($n = 19$), 4th — *S. viridans* without clinic picture of pneumonia ($n = 35$).

In the studied groups, statistically significant differences in immunological status (number of CD4+ lymphocytes), localization of inflammatory changes in the lung tissue, the degree of contamination of *S. viridans* and fungi of the genus *Candida* in sputum were observed. In HIV-infected patients with *S. viridans* verification and a clinical picture of pneumonia, radiographic changes in the lower left lobe and unilateral hydrothorax were more common. The massive growth of *S. viridans* was observed in patients with bacterial pneumonia, pulmonary tuberculosis, as well as in the group with an unspecified etiological agent of lung tissue damage.

Поступила 15.05.2019
Принята 06.05.2019

*Автор, ответственный за переписку
Пузырева Лариса Владимировна: ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.
E-mail: puzirevalv@mail.ru

Received 15.05.2019
Accepted 06.05.2019

*Corresponding author
Puzyreva Larisa Vladimirovna: Omsk State Medical University, 12, Lenina Str., Omsk, 644099, Russia.
E-mail: puzirevalv@mail.ru

The data obtained during the study can be used in practice in the differential diagnosis of lower respiratory tract infections in HIV-infected patients.

Keywords: HIV infection, lower respiratory tract infections, pneumonia, *Streptococcus viridans*.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее актуальных инфекционных заболеваний в настоящее время является ВИЧ-инфекция, которая распространяется по многим регионам России без тенденции к стабилизации основных показателей. Ежегодно увеличивается количество как ВИЧ-инфицированных лиц, так и пациентов, обратившихся за медицинской помощью в связи с развитием вторичных заболеваний на фоне приобретенного иммунодефицита, среди которых пневмонии занимают лидирующее место [1].

Микрофлора организма крайне разнообразна, при этом очень важна ее роль для поддержания баланса микроорганизмов. *Streptococcus (S.) viridans* является физиологической составляющей слизистых оболочек пищеварительного, урогенитального и респираторного трактов, нормальное количество которого не должно превышать 30 % от числа всех других микроорганизмов. *S. viridans* обычно считаются безвредными комменсалами, но их введение в стерильные условия за пределами нормальных мест обитания может вызвать тяжелые инфекции, такие как эндокардит [2, 3]. Известны случаи, когда *S. viridans* являлся причиной абсцесса легких и эмпиемы плевры [4, 5] и совсем редко вызывал внебольничную пневмонию [6].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение частоты и степени роста *S. viridans* в мокроте и его роль в развитии внебольничной пневмонии у ВИЧ-инфицированных пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе исследования использовались данные 5-го инфекционного отделения (ВИЧ-инфекции и СПИД-маркерных заболеваний) и отделения клинико-лабораторной диагностики БУЗОО «Инфекционная клиническая больница № 1 им. Далматова Д.М.» (Омск) в период с 01.01.2012 по 01.01.2019. Забор мокроты проводился у всех ВИЧ-инфицированных пациентов, поступивших в приемное отделение по срочной медицинской помощи, до назначения лечебных процедур. Предварительно пациент чистил зубы, полоскал ротовую полость кипяченой водой и затем откашливал мокроту в стерильную банку с

INTRODUCTION

One of the most important infectious diseases at present is HIV infection, which is spreading in many regions of Russia without a tendency towards stabilization of the main indicators. The number of both HIV-infected individuals and patients seeking health care due to the development of secondary diseases against the background of acquired immunodeficiency, among which pneumonia occupies a leading place, increases annually [1].

The microflora of the body is extremely diverse, while its role is very important for the supported balance of microorganisms. *Streptococcus (S.) viridans* is the physiological component of the mucous membranes of the digestive, urogenital and respiratory tracts, the normal number of which should not exceed 30% of all other microorganisms. *S. viridans* is usually considered to be harmless commensal, but its introduction into sterile conditions outside of normal habitats can cause serious infections, such as endocarditis [2, 3]. There are cases when *S. viridans* was the cause of lung abscess and pleural empyema [4, 5] and very rarely caused community-acquired pneumonia [6].

AIM OF THE RESEARCH

To study the frequency and extent of growth of *S. viridans* in sputum and its role in the development of community-acquired pneumonia in HIV-infected patients.

MATERIALS AND METHODS

The study used data from the 5th Infectious Diseases Department (HIV infection and AIDS-marker diseases) and the Departments of Clinical Laboratory Diagnostics of the Infectious Clinical Hospital No. 1 named after D.M. Dalmatov (Omsk) in the period from 01/01/2012 to 01/01/2019. Sputum was taken from all HIV-infected patients admitted to the emergency department for urgent health care prior to the prescription of medical procedures. Previously, the patient brushed his/her teeth, rinsed his/her mouth with boiled water and then spat sputum in a sterile jar with a tight-fitting lid. The material was sent to the laboratory on-duty assistant. When transferred from other hospitals,

плотно закрывающейся крышкой. Материал отправлялся в лабораторию дежурному лаборанту. При переводе из других стационаров, как правило, пневмонии были уже подтверждены, и дополнительного микробиологического исследования мокроты не требовалось.

Бактериологическое исследование материала проводилось для выделения чистой культуры возбудителей классическими методами, их идентификации и количественного анализа. Исследование начиналось с первичной микроскопии, что давало ориентировочные представления о наличии в клиническом материале различных морфологических форм микроорганизмов (кроме мазка из зева). Затем проводился первичный посев на следующие питательные среды: кровяной агар (для выделения стафилококков и стрептококков), сывороточный агар (для роста стрептококков, пневмококков и др.), среда Эндо (для бактерий семейства *Enterobacteriaceae*), среда Сабуро (для выделения грибов), шоколадный агар (для выделения *Neisseria* и *Haemophilus influenzae*). В последующем проводились накопление чистой культуры, изучение комплекса биологических свойств полученного материала и окончательная идентификация возбудителя, согласно общепринятым алгоритмам микробиологических исследований [7].

Производственный контроль в медицинской организации (визуальный, лабораторный и инструментальный) в бактериологической лаборатории проводится ежегодно специалистами санитарно-эпидемиологических служб (согласно МУК 4.2.2942-11 «Методы санитарно-бактериологических исследований объектов окружающей среды, воздуха и контроля стерильности в лечебных организациях»). Проводятся исследования на общую обсемененность воздушной среды (в 1 м³ воздуха (КОЕ/м³); бактериальную обсемененность внешней среды (смывы) на *Enterobacteriaceae*, род бактерий семейства *Staphylococcaceae*, грибы рода *Candida* и микроорганизмы, а также контроль на стерильность питательных сред. Результаты производственного контроля бактериологической лаборатории БУЗОО «Инфекционная клиническая больница № 1 им. Далматова Д.М.» в 2019 г. соответствовали санитарно-эпидемиологическим нормам.

При проведении бактериологического исследования *S. viridans* выявлен в 193 образцах мокроты ВИЧ-инфицированных пациентов. Ретроспективно проведено сравнение и сопоставление клинических данных, данных иммунного ста-

as a rule, pneumonia was already confirmed, and additional microbiological examination of sputum was not required.

Bacteriological examination of the material was carried for isolating a pure culture of pathogens by classical methods, their identification and quantitative analysis. The study began with primary microscopy, which gave approximate ideas about the presence of various morphological forms of microorganisms in the clinical material (except a smear from pharynx). Then, primary bacterial inoculation was carried out on the following nutrient media: blood agar (for isolating staphylococci and streptococci), serum agar (for growing streptococci, pneumococci, etc.), Endo's medium (for bacteria of the *Enterobacteriaceae* family), Sabouraud's agar (for isolating fungi), chocolate agar (for isolation of *Neisseria* and *Haemophilus influenzae*). Subsequently, the accumulation of a pure culture, the study of the complex of the biological properties of the material obtained and the final identification of the pathogen were carried out, according to working standard of microbiological research [7].

Professionals of the sanitary and epidemiological services provide annually production control (visual, laboratory and instrumental) in the medical organization in a bacteriological laboratory (according to Guidelines 4.2.2942-11 "Methods of sanitary-bacteriological studies of environmental, air and sterility control in medical institutions"). They conduct studies of the overall contamination of the air environment (in 1 m³ of air (CFU/m³); bacterial contamination of the external environment (washes) on *Enterobacteriaceae*, a genus of bacteria from the family *Staphylococcaceae*, fungi of *Candida* genus and microorganisms, as well as control on the sterility of culture growth media. The results of the production control of the bacteriological laboratory of the Infectious Clinical Hospital No. 1 named after D.M. Dalmatov in 2019 met the sanitary and epidemiological standards.

A bacteriological study detected *S. viridans* in 193 sputum samples of HIV-infected patients. A retrospective comparison and comparison of clinical data, immune status data was carried out to understand the role of the pathogen in the development of pneumonia in HIV-infected patients. We also compared the growth of fungi of the genus *Candida* in sputum and microscopically in a smear from pharynx in the patients studied. Inclusion criteria: HIV infection, clinical and radiological signs of pneumonia, age over 18 years, the absence

туса для понимания роли данного возбудителя в развитии пневмонии у ВИЧ-инфицированных пациентов. Также проведено сравнение наличия роста грибов рода *Candida* в мокроте и микроскопически в мазке из зева у исследуемых пациентов. Критерии включения: ВИЧ-инфекция, наличие клиничко-рентгенологических признаков пневмонии, возраст более 18 лет, отсутствие пневмоцистной и цитомегаловирусной пневмонии. Было проведено разделение ВИЧ-инфицированных пациентов по наличию следующих признаков на 4 группы: 1-я группа — пациенты с клиничко-рентгенологическими признаками пневмонии и наличием в мокроте *S. viridans* в сочетании с другой бактериальной флорой ($n = 25$) (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*); 2-я группа — больные с клиничко-рентгенологическими признаками пневмонии и наличием в мокроте *S. viridans* без другой бактериальной флоры (основная) ($n = 114$); 3-я группа — пациенты с клиничко-рентгенологическими признаками пневмонии и наличием в мокроте *S. viridans* в сочетании с микобактерией туберкулеза (МБТ) (верифицирована методом микроскопии, бактериологическим, ПЦР) ($n = 19$); 4-я группа — больные без клиничко-рентгенологических признаков пневмонии и с обнаружением в мокроте *S. viridans* ($n = 35$).

Степень колонизации *S. viridans* была определена как 1-я — до 10^4 КОЕ/мл, 2-я — до 10^6 КОЕ/мл, 3-я — более 10^6 КОЕ/мл; степень колонизации грибов рода *Candida*: 1-я — до 10^2 КОЕ/мл, 2-я — до 10^4 КОЕ/мл, 3-я — более 10^4 КОЕ/мл. Полученные данные обработаны с помощью программного пакета STATISTICA 13.3. В связи с наличием распределения, отличного от нормального, применены методы описательной статистики с вычислением непараметрического критерия — ранговый дисперсионный анализ Краскела — Уоллиса (H-критерий). Рассчитывался критерий χ^2 , критическое значение которого при уровне значимости $p = 0.01$ составляло 11.345. Для оценки влияния изучаемых переменных на заданный параметр использовался дискриминантный анализ (F-критерий). Связь между факторным и результативным признаками статистически значима при уровне значимости $p < 0.05$ [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе возраста пациентов в группах сравнения были получены следующие данные. По *Me* возраст в 1-й группе составил 34 года, во 2-й — 36 лет, в 3-й и 4-й группах — 32 года ($H = 20.633$; $p = 0.0001$).

of pneumocystis and cytomegalovirus pneumonia. HIV-infected patients were divided according to the following signs into 4 groups: group 1 — patients with clinical and radiological signs of pneumonia and *S. viridans* in the sputum in combination with another bacterial flora ($n = 25$) (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*); group 2 — patients with clinical and radiological signs of pneumonia and presence of *S. viridans* in sputum without another bacterial flora (main) ($n = 114$); group 3 — patients with clinical and radiological signs of pneumonia and the presence of *S. viridans* in sputum in combination with *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) (verified by microscopy, bacteriological method, PCR) ($n = 19$); group 4 — patients without clinical and radiological signs of pneumonia and *S. viridans* in sputum ($n = 35$).

The degree of colonization of *S. viridans* was defined as 1st — up to 10^4 CFU/ml, 2nd — up to 10^6 CFU/ml, 3rd — more than 10^6 CFU/ml; degree of colonization of *Candida* fungi: 1st — up to 10^2 CFU/ml, 2nd — up to 10^4 CFU/ml, 3rd — more than 10^4 CFU/ml. The obtained data were processed using the STATISTICA 13.3 software package. In connection with the presence of a distribution that is different from the normal, the methods of descriptive statistics with the calculation of the non-parametric criterion — Kruskal – Wallis analysis of variance (H-criterion) were applied. The criterion χ^2 was calculated, the critical value of which at a significance level of $p = 0.01$ was 11.345. To assess the influence of the studied variables on a given parameter, discriminant analysis was used (F-criterion). The relationship between the factor and performance indicators is statistically significant at a significance level of $p < 0.05$ [8].

RESULTS AND DISCUSSION

When analyzing the age of patients in the comparison groups, the following data were obtained. According to *Me*, age in the 1st group was 34 years old, in the 2nd one — 36 years old, in the 3rd and 4th groups — 32 years old ($H = 20.633$; $p = 0.0001$).

The degree of contamination of *S. viridans* in groups was assessed. In the 1st group, the degree of *S. viridans* contamination in 19 (76.0%) patients was more than 10^6 CFU/ml, in the 2nd group in 79 (69.3%) patients — more than 10^6 CFU/ml and in 33 (28.9%) — up to 10^6 CFU/ml. In patients with clinical and radiological changes, *S. viridans* in the

Оценивалась степень контаминации *S. viridans* в группах. В 1-й группе степень контаминации *S. viridans* у 19 (76.0 %) пациентов была более 10^6 КОЕ/мл, во 2-й группе у 79 (69.3 %) пациентов — более 10^6 КОЕ/мл и у 33 (28.9 %) — до 10^6 КОЕ/мл. У пациентов с наличием клинко-рентгенологических изменений, *S. viridans* в мокроте и подтверждением туберкулезного процесса в лёгких количество *S. viridans* в мокроте у 73.7 % (14) чел. было более 10^6 КОЕ/мл. В группе без признаков воспаления легочной ткани степень контаминации *S. viridans* в мокроте была разнообразной: у одной части пациентов (18–51.4 %) отмечался рост *S. viridans* до 10^4 КОЕ/мл, у другой части пациентов (14–40.0 %) — рост до 10^6 КОЕ/мл, у 38.6 % — более 10^6 КОЕ/мл ($H = 64.4$; $p = 0.000$).

Оценка иммунного статуса пациентов в группах исследования представлена на рис. 1. Наименее выраженное снижение количества CD4+ лимфоцитов наблюдалось у пациентов с пневмонией и обнаружением бактериальной флоры (Me 220 кл./мкл). Во 2-й группе, где была выявлена пневмония и только флора *S. viridans*, Me CD4+ лимфоцитов составила 150 кл./мкл. В группе с туберкулезным поражением легких количество CD4+ лимфоцитов было наименьшим — Me 30 кл./мкл. В 4-й группе — без признаков пневмонии — Me уровня CD4+ составляла 180 кл./мкл ($H = 11.083$; $p = 0.011$). При оценке количества CD4+ лимфоцитов в процентах выявлены наименьшие значения по Me в 4-й группе — 10.0 %, а наибольшие — в 1-й группе, в которой превалировала бактериальная патогенная флора — 15 % ($H = 2.579$; $p = 0.461$) (см. рис. 1). Me вирусной нагрузки в 1-й группе составила 98 117 копий РНК ВИЧ в 1 мл, во 2-й — 191 668.5, в 3-й — 192 425, в 4-й — 190 912 копий РНК ВИЧ в 1 мл ($H = 4.673$; $p = 0.19$).

При анализе клинической группы ВИЧ-инфицированных получены следующие данные (табл. 1). В группе с бактериальной микстинфекцией у 68.0 % пациентов была 4-я стадия вторичных заболеваний (4А — 28.0 %; 4Б — 16.0 %; 4В — 24.0 %). В группе с изолированной *S. viridans* превалировали стадии 4А (39.5%) и 4В (32.5 %); в целом 4-я стадия вторичных заболеваний наблюдалась у 83.3 % (95) обследованных больных. В группе с сочетанием *S. viridans* и МБТ у каждого второго регистрировалась стадия 4 (47.4 %), а в группе без клинических проявлений пневмонии — у 77.1 % ($H = 12.942$; $p = 0.004$). В 1-й группе антиретровирусная терапия (АРВТ) проводилась у 40.0 % (10) ВИЧ-инфицированных, а во 2-й группе — только у 7.0 % (8) пациентов. В 3-й

sputum and confirmed tuberculous process in the lungs, the number of *S. viridans* in the sputum was more than 10^6 CFU/ml in 14 (73.7%) people. In the group without signs of inflammation of the lung tissue, the degree of *S. viridans* contamination in the sputum was varied: in one part of patients (18–51.4%) there was an increase in *S. viridans* to 10^4 CFU/ml, in another part of patients (14–40.0%) — growth up to 10^6 CFU/ml, in 38.6% — more than 10^6 CFU/ml ($H = 64.4$; $p = 0.000$).

The assessment of the patients' immune status in the study groups is presented in Fig. 1. The least pronounced decrease in the number of CD4+ lymphocytes was observed in patients with pneumonia and detected bacterial flora (Me 220 cells/ μ l). In the 2nd group, where pneumonia and *S. viridans* flora were detected, Me CD4+ lymphocytes was 150 cells/ μ l. In the group with tuberculosis of the lungs, the number of CD4+ lymphocytes was the smallest — Me 30 cells/ μ l. In the 4th group (without signs of pneumonia), Me level of CD4+ was 180 cells/ μ l ($H = 11.083$; $p = 0.011$). When estimating the number of CD4+ lymphocytes in percentage, the lowest values were found for Me in the 4th group — 10.0%, and the highest — in the 1st group, in which bacterial pathogenic flora prevailed — 15% ($H = 2.579$; $p = 0.461$) (see Fig. 1). Me the viral load in group 1 was 98 117 copies of HIV RNA in 1 ml, in the 2nd group — 191 668.5, in the 3rd group — 192 425, in the 4th group — 190 912 copies of HIV RNA in 1 ml ($H = 4.673$; $p = 0.19$).

When analyzing the clinical group of HIV-infected people, the following data were obtained (Table 1). In the group with bacterial mixed infection, 68.0% of patients had 4th stage of secondary diseases (4A — 28.0%; 4B — 16.0%; 4V — 24.0%). In the group with isolated *S. viridans*, stages 4A (39.5%) and 4V (32.5%) prevailed; overall, stage 4 secondary disease was observed in 83.3% (95) of the patients examined. In the group with a combination of *S. viridans* and MBT, stage 2 (47.4%) was recorded in every second, and in the group without clinical manifestations of pneumonia, 77.1% ($H = 12.942$; $p = 0.004$) were recorded. In the 1st group, antiretroviral therapy (ART) was performed in 40.0% (10) of HIV-infected people, and in the 2nd group — only in 7.0% (8) patients. In the 3rd and 4th groups, ART was not performed ($\chi^2 = 11.345$; $p = 0.009$).

An assessment of secondary diseases in the studied groups was carried out (see Table 1). Oropharyngeal candidiasis occurred in patients in each group, but most often in patients in the 3rd group —

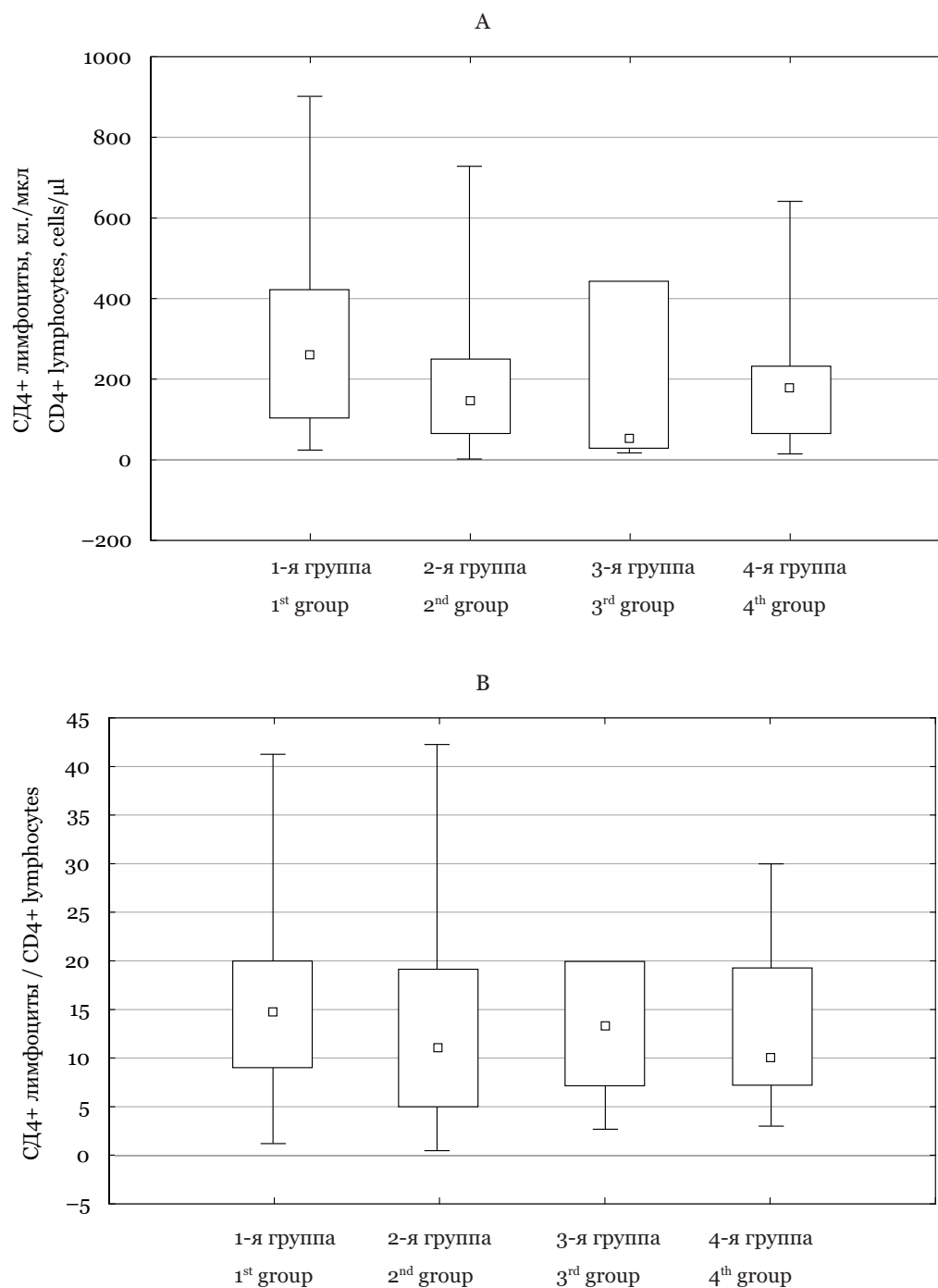


Рис. 1. Данные иммунного статуса у пациентов в группах исследования:

А — абсолютное количество CD4+ лимфоцитов; В — в процентах

Fig. 1. Data on the immune status of patients in the study groups:

A — the absolute number of CD4+ lymphocytes; B — percentage

и 4-й группах АРВТ не проводилась ($\chi^2 = 11.345$; $p = 0.009$).

Была проведена оценка вторичных заболеваний в исследуемых группах (см. табл. 1). Кандидоз ротоглотки встречался у пациентов в каждой группе, но чаще всего у больных в 3-й группе — у 73.7 % пациентов ($\chi^2 = 14.645$; $p = 0.003$). Канди-

и в 73.7% of patients ($\chi^2 = 14.645$; $p = 0.003$). Oropharyngeal candidiasis in combination with brain toxoplasmosis was also observed in 73.7% of patients in the 3rd group ($\chi^2 = 69.285$; $p < 0.001$). There were no secondary diseases in every second patient in the 1st (52%) and 4th (57.1%) groups ($\chi^2 = 22.370$; $p < 0.001$).

Таблица 1. Данные анамнеза и клинического обследования ВИЧ-инфицированных пациентов в группах исследования, абс. (%)**Table 1.** Data of anamnesis and clinical examination of HIV-infected patients in the study groups, abs. (%)

Показатель / Indicator	1-я группа (n = 25) 1 st group (n = 25)	2-я группа (n = 114) 2 nd group (n = 114)	3-я группа (n = 19) 3 rd group (n = 19)	4-я группа (n = 35) 4 th group (n = 35)	χ^2 / p
Клиническая стадия ВИЧ-инфекции: Clinical stage of HIV infection:					
2B / 2V	2 (8.0)	5 (4.4)	5 (26.3)	2 (5.7)	11.799 / 0.009
3	6 (24.0)	14 (12.3)	5 (26.3)	6 (17.1)	3.889 / 0.274
4A / 4A	7 (28.0)	45 (39.5)	5 (26.3)	4 (11.4)	10.253 / 0.017
4Б / 4B	4 (16.0)	13 (11.4)	4 (21.2)	21 (60.0)	37.735 / <0.001
4В / 4V	6 (24.0)	37 (32.5)	0 (0.0)	2 (5.7)	17.175 / <0.001
APBT / ART	10 (40.0)	8 (7.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	34.008 / <0.001
Вторичные заболевания: Secondary diseases:					
кандидоз ротоглотки oropharyngeal candidiasis	9 (36.0)	34 (29.8)	14 (73.7)	12 (34.3)	13.679 / 0.004
герпетический дерматит herpetic dermatitis	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.4 / 0.706
кандидоз ротоглотки + кандидоз кишечника oropharyngeal candidiasis + intestinal candidiasis	3 (12.0)	20 (17.5)	7 (36.8)	3 (8.6)	7.495 / 0.058
кандидоз ротоглотки + кандидоз кишечника + герпетический дерматит oropharyngeal candidiasis + intestinal candidiasis + herpetic dermatitis	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.4 / 0.706
кандидоз ротоглотки + токсоплазмоз головного мозга oropharyngeal candidiasis + brain toxoplasmosis	0 (0.0)	12 (10.5)	14 (73.7)	0 (0.0)	69.285 / <0.001
нет вторичных заболеваний no secondary diseases	13 (52.0)	34 (29.8)	0 (0.0)	20 (57.1)	22.370 / <0.001

доз ротоглотки в сочетании с токсоплазмозом головного мозга наблюдался также у 73.7 % пациентов в 3-й группе ($\chi^2 = 69.285$; $p < 0.001$). Не было вторичных заболеваний у каждого второго больного в 1-й (52 %) и 4-й (57.1 %) группах ($\chi^2 = 22.370$; $p < 0.001$).

Проведен сравнительный анализ локализации воспалительных изменений в легочной ткани (табл. 2). Так, у ВИЧ-инфицированных пациентов при проведении первого рентгенологического обследования органов грудной клетки выявлены следующие данные (в 4-й группе не было никаких изменений, клиники пневмонии, поэтому сравнение было проведено только в трех группах). У пациентов во 2-й группе с изолированным *S. viridans* чаще встречалось нижнедолевое поражение: правостороннее у 9.6 % пациентов, левостороннее — у 32.5 %, двустороннее — у 28.1 %. У пациентов с сочетанием в мокроте

We conducted a comparative analysis of the localization of inflammatory changes in the lung tissue (Table 2). Thus, in HIV-infected patients during the first x-ray examination of the chest organs, the following data were revealed (in the 4th group, there were no changes in the manifestations of pneumonia, so we compared only three groups). In patients in the 2nd group with isolated *S. viridans*, lower lobe lesion was more common: right-sided lesion were in 9.6% of patients, left-sided ones — in 32.5%, bilateral ones — in 28.1%. In patients with a combination of *S. viridans* in the sputum with another bacterial pathogenic flora and the manifestations of pneumonia, bilateral lower lobe lesion (28.0% of patients) was detected, as well as polysegmental one (20.0%). In patients with a combination of *S. viridans* and MBT, changes in the middle lobe on the right (26.3%), in the left in the upper lobe (42.1%) and

Таблица 2. Данные рентгенологического обследования органов грудной клетки в группах исследования, абс. (%)
Table 2. X-ray data of the chest in the groups studied, abs. (%)

Поражение / Lesion	1-я группа (n = 25) 1 st group (n = 25)	2-я группа (n = 114) 2 nd group (n = 114)	3-я группа (n = 19) 3 rd group (n = 19)	χ^2 / p
Справа, верхняя доля Right, upper lobe	1 (4.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	0.973 / 0.615
Справа, средняя доля Right, middle lobe	0 (0.0)	5 (4.4)	5 (26.3)	15.218 / <0.001
Справа, нижняя доля Right, lower lobe	4 (16.0)	11 (9.6)	0 (0.0)	3.228 / 0.2
Справа, средняя и нижняя доли Right, middle and lower lobes	1 (4.0)	4 (3.5)	0 (0.0)	0.722 / 0.698
Слева, верхняя доля Left, upper lobe	1 (4.0)	7 (6.1)	8 (42.1)	46.178 / <0.001
Слева, нижняя доля Left, lower lobe	3 (12.0)	37 (32.5)	1 (5.3)	9.275 / 0.01
Слева, верхняя и нижняя доли Left, upper and lower lobes	1 (4.0)	12 (10.5)	0 (0.0)	3.093 / 0.214
Двустороннее, нижнедолевое Bilateral, lower lobe	7 (28.0)	32 (28.1)	0 (0.0)	24.989 / <0.001
Двустороннее, полисегментарное Bilateral, polysegmental	5 (20.0)	4 (3.5)	6 (31.6)	18.750 / <0.001
Явления гидроторакса Hydrothorax	4 (16.0)	29 (25.4)	5 (26.3)	5.991 / 0.589
Изменений нет No changes	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10.776 / 0.005

S. viridans с другой бактериальной патогенной флорой и наличием клиники пневмонии выявлялось двустороннее нижнедолевое (28.0 % пациентов) поражение, а также полисегментарное (20.0 %). У пациентов с сочетанием *S. viridans* и МБТ чаще определялись изменения в средней доле справа (26.3 %), слева в верхней доле (42.1 %) и двустороннее полисегментарное (31.6 %). Явления плеврита встречались у каждого четвертого во 2-й и 3-й группах исследования.

У пациентов также оценивалось наличие в мокроте грибов рода *Candida* и др. Эти результаты сопоставлены с данными по грибам рода *Candida* в мазке из зева (табл. 3). По данным исследования грибы рода *Candida* и *S. viridans* часто высевались совместно у каждого второго во всех группах, и даже в группе без пневмонии грибы рода *Candida* регистрировались у 80.0 % пациентов.

Мы сравнили частоту положительных результатов в мазках из зева на грибы рода *Candida*, так как именно в ротовой полости их концентрация выше и, возможно, контаминация грибами происходит при сплевывании мо-

bilateral polysegmental changes (31.6%) were more common. The phenomena of pleurisy occurred in every fourth in the 2nd and 3rd study groups.

Fungi of the genus *Candida* and others in the sputum of patients were also assessed. These results were compared with data on fungi of the genus *Candida* in a smear from pharynx (Table 3). According to a study, *Candida* and *S. viridans* were often present together in every second in all groups, and even in the group without pneumonia, *Candida* was revealed in 80.0% of patients.

We compared the frequency of positive results in smears from pharynx on *Candida* fungi since it is in the oral cavity that their concentration is higher and, perhaps, contamination by fungi occurs when HIV-infected patients sputter sputum. A positive result for fungi of the genus *Candida* was recorded quite often. So, in the 2nd group, *Candida* fungi in a smear from the pharynx were detected in 63.2% (72) patients, in the 3rd group — in 52.6% (10), in the 4th group — in 60.0% (21) HIV-infected people. This number was much less in the 1st group (36.0% — 9), where pathogenic microflora was present, which

Таблица 3. Наличие грибов рода *Candida* (C.) и других грибов в мокроте в группах исследования, абс. (%)
Table 3. The presence of fungi of the genus *Candida* (C.) and other fungi in sputum in the study groups, abs. (%)

Показатель Indicator	1-я группа (n = 25) 1 st group (n = 25)	2-я группа (n = 114) 2 nd group (n = 114)	3-я группа (n = 19) 3 rd group (n = 19)	4-я группа (n = 35) 4 th group (n = 35)	χ^2 / p
<i>C. albicans</i>	14 (56.0)	58 (50.9)	12 (63.2)	28 (80.0)	9.579 / 0.023
<i>C. krusei</i>	1 (4.0)	10 (8.8)	5 (26.3)	3 (8.6)	6.982 / 0.073
<i>C. glabrata</i>	2 (8.0)	3 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	4.336 / 0.228
Плесневые грибы Mold fungi	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.4 / 0.7
Не выявлено Not detected	8 (32.0)	41 (36.0)	2 (10.5)	4 (11.4)	11.286 / 0.011

кроты ВИЧ-инфицированными пациентами. Положительный результат на грибы рода *Candida* регистрировался достаточно часто. Так, у пациентов во 2-й группе в мазке из зева грибы рода *Candida* были выявлены у 63.2 % (72) пациентов, в 3-й группе — у 52.6 % (10), в 4-й — у 60.0 % (21) ВИЧ-инфицированных. Гораздо меньше их было в 1-й группе (36.0 % — 9), где высевалась патогенная микрофлора, которая, возможно, оказывала подавляющее воздействие на рост грибов рода *Candida* в ротоглотке пациентов ($\chi^2 = 4.878$; $p = 0.18$).

Полученные данные объединены для выявления причин развития пневмонии у ВИЧ-инфицированных пациентов при массивном росте в мокроте *S. viridans*. Проведен дискриминантный анализ с целью определения силы значимости изучаемых факторов. Наиболее значимым в диагностике этиологического агента в изучаемых группах оказалось выявление МБТ ($F = 89.390$; $p < 0.000$), степень бактериального роста *S. viridans* ($F = 34.618$; $p < 0.000$), локализация изменений в легочной ткани ($F = 17.537$; $p < 0.000$); затем следовали использование АРВТ ($F = 9.368$; $p < 0.000$), стадия ВИЧ-инфекции ($F = 5.757$; $p < 0.000$) и вирусная нагрузка ($F = 3.757$; $p = 0.011$) в крови пациентов, степень роста грибов рода *Candida* в мокроте ($F = 3.454$; $p = 0.0170$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

S. viridans является частой находкой при культуральном исследовании мокроты у ВИЧ-инфицированных пациентов с различными инфекционными заболеваниями легочной ткани. Массивный рост *S. viridans* наблюдался у пациентов с бактериальными пневмониями, туберкулезом легких, а также в группе с неуточненным этиологическим агентом поражения легочной ткани.

У ВИЧ-инфицированных лиц с наличием *S. viridans* в мокроте количество CD4+ лимфоци-

may have had a suppressive effect on the growth of *Candida* fungi in the oropharynx of patients ($\chi^2 = 4.878$; $p = 0.18$).

The data obtained are combined to identify the causes of pneumonia in HIV-infected patients with massive growth in sputum *S. viridans*. We conducted a discriminant analysis to determine the strength of significance of the studied factors. The most significant in the diagnostics of the etiological agent in the studied groups was MBT ($F = 89.390$; $p < 0.000$), the degree of *S. viridans* bacterial growth ($F = 34.618$; $p < 0.000$), localization of changes in lung tissue ($F = 17.537$; $p < 0.000$); then the use of ART was followed ($F = 9.368$; $p < 0.000$), stage of HIV infection ($F = 5.757$; $p < 0.000$) and viral load ($F = 3.757$; $p = 0.011$) in patients' blood, the degree of growth of *Candida* fungi in sputum ($F = 3.454$; $p = 0.0170$).

CONCLUSION

S. viridans is a frequent finding in sputum culture in HIV-infected patients with various infectious diseases of the pulmonary tissue. The massive growth of *S. viridans* was observed in patients with bacterial pneumonia, pulmonary tuberculosis, as well as in the group with the unspecified etiological agent of lung tissue damage.

In HIV-infected individuals with *S. viridans* in the sputum, the number on Me CD4+ lymphocytes was 150 cells/ μ l, the viral load — 191 668.5 copies of HIV RNA in 1 ml, while in every fourth patient had no herpetic dermatitis, brain toxoplasmosis or candidal lesion of the oropharynx and intestines. X-ray examination in this group more often revealed left-sided lower lobe infiltration (32.5%) and single hydrothorax (25.4%).

Thus, in the presence of clinical and radiological signs of lower respiratory tract infections in HIV-infected patients, it is initially necessary to

тов по *Me* составило 150 кл./мкл, вирусная нагрузка — 191 668.5 копий РНК ВИЧ в 1 мл, при этом у каждого четвертого пациента не было выявлено герпетического дерматита, токсоплазмоза головного мозга и кандидозного поражения ротоглотки и кишечника. При рентгенологическом исследовании в этой группе чаще выявлялась левосторонняя нижнедолевая инфильтрация (32.5 %) и односторонний гидроторакс (25.4 %).

Таким образом, при наличии клинико-рентгенологических признаков инфекций нижних дыхательных путей у ВИЧ-инфицированных пациентов изначально необходимо дифференцировать туберкулез органов дыхания, оценить результат посева мокроты на микрофлору, что поможет в диагностике бактериальной пневмонии, исключить пневмоцистоз и, в последнюю очередь, — вирусное поражение легочной ткани. Если у пациента отсутствуют другие этиологические причины инфекций нижних дыхательных путей, нельзя исключать поражение легочной ткани *S. viridans*.

Полученные в ходе исследования результаты можно рекомендовать к использованию на практике для проведения дифференциальной диагностики пневмонии у ВИЧ-инфицированных

differentiate respiratory tuberculosis, to estimate a culture sputum, which will help in the diagnostics of bacterial pneumonia, to exclude pneumocystosis and the last, viral damage of the lung tissue. If the patient has no other etiological causes of lower respiratory tract infections, damage to the lung tissue of *S. viridans* cannot be excluded.

The results obtained during the study can be recommended for use in practice for the differential diagnostics of pneumonia in HIV-infected patients, especially without the growth of pathogenic microflora in sputum, and lower lobe localization of the process in the lung tissue in the massive growth of commensal *S. viridans*.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

пациентов, особенно без роста патогенной микрофлоры в мокроте, нижнедолевой локализации процесса в легочной ткани при наличии массивного роста комменсала *S. viridans*.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зими́на В.Н., Аста́фьев А.В. Внебольничные пневмонии у взрослых больных ВИЧ-инфекцией: особенности течения и лечения, профилактика // Пульмонология. 2016. Т. 4 (26). С. 488–497.
2. Choi S.H., Cha S.I., Choi K.J. et al. Clinical characteristics of community-acquired viridans streptococcal pneumonia // Tuberc. Respir. Dis. (Seoul). 2015 Jul. Vol. 78. (3). P. 196–202. doi: 10.4046/trd.2015.78.3.196.
3. Sugihara E., Kido Y., Okamoto M. et al. Clinical features of acute respiratory infections associated with the *Streptococcus milleri* group in the elderly // Kurume Med. J. 2004. Vol. 51 (1). P. 53–57.
4. Shinzato T., Saito A. The *Streptococcus milleri* group as a cause of pulmonary infections // Clin. Infect. Dis. 1995. Vol. 21 (3). P. 238–243.
5. Takayanagi N., Kagiya N., Ishiguro T., Tokunaga D., Sugita Y. Etiology and outcome of community-acquired lung abscess // Respiration. 2010. Vol. 80. P. 98–105.
6. Sarkar T.K., Murarka R.S., Gilardi G.L. Primary *Streptococcus viridans* pneumonia // Chest. 1989. Vol. 96. P. 831–834.
7. Донецкая Э.Г.-А. Клиническая микробиология: Руководство для специалистов клинической лабораторной диагностики. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 480 с.
8. Гудинова Ж.В., Жернакова Г.Н., Толькова Е.И. Дружественная статистика: статистический анализ медицинских баз данных: пошаговые инструкции. Омск: Изд-во ОмГМА, 2014. Вып. 1. 112 с.

REFERENCES

1. Zimina V.N., Astafyev A.V. (2016). Community-acquired pneumonia in adult HIV-infected patients: course, treatment, and prevention. *Russ. Pulmonology*, 4 (26), 488–497. In Russ.
2. Choi S.H., Cha S.I., Choi K.J. et al. (2015). Clinical characteristics of community-acquired viridans streptococcal pneumonia. *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*, 78 (3), 196–202. doi: 10.4046/trd.2015.78.3.196.
3. Sugihara E., Kido Y., Okamoto M. et al. (2004). Clinical features of acute respiratory infections associated with the *Streptococcus milleri* group in the elderly. *Kurume Med. J.*, 51 (1), 53–57.
4. Shinzato T., Saito A. (1995). The *Streptococcus milleri* group as a cause of pulmonary infections. *Clin. Infect. Dis.*, 21 (3), 238–243.
5. Takayanagi N., Kagiya N., Ishiguro T., Tokunaga D., Sugita Y. (2010). Etiology and outcome of community-acquired lung abscess. *Respiration*, 80, 98–105.
6. Sarkar T.K., Murarka R.S., Gilardi G.L. (1989). Primary *Streptococcus viridans* pneumonia. *Chest*, 96, 831–834.
7. Donetskaya E.G.A. (2011). *Clinical Microbiology: A Guide for Clinical Laboratory Diagnostics Specialists*. Moscow, 480 p. In Russ.
8. Gudina J.V., Zhernakova G.N., Tolkova E.I. (2014). *Friendly Stats: Statistical Analysis of Medical Databases: Step-by-step Instructions*. Omsk, 1, 112 p.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пузырёва Лариса Владимировна — канд. мед. наук, доцент кафедры фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Мордык Анна Владимировна — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Извекова Ирина Яковлевна — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Краснова Елена Игоревна — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Родькина Лариса Анатольевна — канд. мед. наук, заведующий клинико-лабораторным отделением БУЗОО «Инфекционная клиническая больница № 1 им. Далматова Д.М.» (Омск).

Образец цитирования: Пузырева Л.В., Мордык А.В., Извекова И.Я., Краснова Е.И., Родькина Л.А.. Влияние *Streptococcus viridans* на развитие ко-инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов // Journal of Siberian Medical Sciences. 2019. № 3. С. 4–14.

ABOUT THE AUTHORS

Puzyreva Larisa Vladimirovna — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Phthisiology, Phthisiosurgery and Infectious Diseases, Omsk State Medical University.

Mordyk Anna Vladimirovna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Phthisiology, Phthisiosurgery and Infectious Diseases, Omsk State Medical University.

Izvekova Irina Yakovlevna — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Infections Diseases Department, Novosibirsk State Medical University.

Krasnova Elena Igorevna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Infectious Diseases Department, Novosibirsk State Medical University.

Rodkina Larisa Anatolyevna — Cand. Sci. (Med.), Head of Clinical and Laboratory Department, Infectious Clinical Hospital No. 1 named after D.M. Dalmatov (Omsk).

Citation example: Puzyreva L.V., Mordyk A.V., Izvekova I.Ya., Krasnova E.I., Rodkina L.A. (2019). Effect of *Streptococcus viridans* on the development of co-infections in HIV-infected patients. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 3, 4–14.

Фолликулярно-клеточные опухоли щитовидной железы: клинические и морфологические особенности у детей и подростков

Пастернак И.А.¹, Казачков Е.Л.¹, Пастернак А.Е.²

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (Челябинск)

²ГБУЗ «Челябинское областное бюро судебно-медицинской экспертизы» Минздрава Челябинской области

Follicular-cell tumors of the thyroid gland: clinical and morphological characteristics in children and adolescents

Pasternak I.A.¹, Kazachkov E.L.¹, Pasternak A.E.²

¹South Ural State Medical University (Chelyabinsk)

²Chelyabinsk Regional Bureau of Forensic Medical Examination

АННОТАЦИЯ

Исследовали операционно-биопсийный материал опухолей щитовидной железы 55 детей и подростков 8–17 лет. С учетом новой классификации опухолей (ВОЗ, 2017) у 21 чел. были верифицированы опухоли фолликулярного строения: фолликулярный рак (ФК, $n = 7$), фолликулярный вариант папиллярного рака (ФВ ПК, $n = 7$), фолликулярная аденома (ФА, $n = 4$), неинвазивная фолликулярная опухоль с ядрами папиллярного типа (НФО, $n = 2$), фолликулярная опухоль неопределенного злокачественного потенциала ($n = 1$). Проведенное исследование свидетельствует о невысокой частоте у детей и подростков неинвазивной фолликулярной опухоли с ядрами папиллярного типа — 4 % случаев. Особенности доброкачественных и злокачественных опухолей с ядрами папиллярного типа являются: сглаживание половых различий, частое сочетание с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, увеличение кариометрических параметров по сравнению с фолликулярными аденомами и карциномами. Ультраструктурный анализ показал, что клетки опухолей с ядрами папиллярного типа (ФВ ПК и НФО) отличаются выраженным полиморфизмом. Вместе с тем в НФО с ядрами папиллярного типа преобладают клетки с признаками нейроэндокринной дифференцировки в отличие от ФВ ПК, при котором преобладают клеточные формы с утратой секреторной активности и органоспецифичности.

Ключевые слова: фолликулярно-клеточные опухоли, опухоли фолликулярного строения, карцинома щитовидной железы, морфология, дети и подростки.

ABSTRACT

Operational bioptic material of thyroid gland tumors taken from 55 children and adolescents 8–17 years old was investigated. Taking into account the new classification of tumors (WHO, 2017), tumors of the follicular structure were verified in 21 patients: follicular cancer (FC, $n = 7$), follicular variant of papillary cancer (FV PC, $n = 7$), follicular adenoma (FA, $n = 4$), noninvasive follicular thyroid neoplasm with nuclei of papillary type (NFT, $n = 2$), follicular thyroid tumor of uncertain malignant potential ($n = 1$). The conducted study indicates a low incidence of noninvasive follicular thyroid neoplasm with nuclei of papillary type in children and adolescents — 4% of cases. The peculiarities of benign and malignant tumors with nuclei of papillary type are the following: smoothing of sexual differences, frequently combined with autoimmune diseases of the thyroid gland, the increase of karyometric parameters as compared with follicular adenomas and carcinomas. Ultrastructural analysis showed that the tumor cells with nuclei of papillary type (FV PC, NFT) distinguish themselves by expressed polymorphism. At the same time, cells with signs of neuroendocrine differentiation prevail in a NFT neoplasm with nuclei of papillary type in contrast to FV PC, in which cellular forms with the loss of secretory activity and organospecificity predominate.

Keywords: follicular cell tumors, tumors of follicular structure, thyroid cancer, morphology, children and adolescents.

Поступила 26.02.2019
Принята 28.03.2019

* Автор, ответственный за переписку
Пастернак Илона Анатольевна: ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.
E-mail: pasternak.ilona@mail.ru

Received 26.02.2019
Accepted 28.03.2019

*Corresponding author
Pasternak Ilona Anatolyevna: South Ural State Medical University, 64, Vorkovo Str., Chelyabinsk, 454092, Russia.
E-mail: pasternak.ilona@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Дифференциальная диагностика доброкачественных, злокачественных опухолей и гиперпластических процессов в щитовидной железе вызывает значительные трудности в патолого-анатомической практике [1, 2]. При этом в литературе дискутируются вопросы терминологии патологических процессов в щитовидной железе, а также диагностической ценности некоторых структурных критериев тиреоидных неоплазм. Наличие папиллярных структур, псаммомных телец, плоскоклеточной метаплазии, клеточного и ядерного полиморфизма тиреоидного эпителия, склероза и гиалиноза стромы не специфично и обнаруживается при опухолевом росте, гиперпластических, воспалительных и аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы [1–3].

Самой распространенной злокачественной опухолью щитовидной железы у детей и подростков является папиллярный рак, характеризующийся клинико-эпидемиологическими и морфологическими отличиями от одноименной опухоли взрослых [1, 2, 4–6]. Заболеваемость папиллярным раком в детской популяции РФ, проживающей на территориях, загрязненных радионуклидами после Чернобыльской аварии, достоверно возросла [7, 8]. Принято считать, что такой «техногенный» рак обладает более агрессивным биологическим «поведением»: частым мультицентрическим и инфильтрирующим ростом опухоли, обширным метастазированием, рецидивами после хирургического лечения [5, 8]. При этом латентный период карциномы короче, чем у взрослых, а половые различия минимальны [8, 9]. Рак щитовидной железы в детском возрасте характеризуется особыми гистологическими вариантами, отсутствием анапластических карцином и мутаций гена $BRAF^{V600E}$, выявляемых при папиллярном раке у взрослого населения [1, 2, 4]. Кроме того, папиллярные карциномы у детей характеризуются преобладанием солидного строения, уменьшением числа внутриядерных бороздок и экспрессии тиреоглобулина в опухолевых клетках [5].

В последнем пересмотре гистологической классификации опухолей щитовидной железы (2017) были выделены новые категории тиреоидной патологии — «неинвазивная фолликулярная опухоль с ядрами папиллярного типа», ранее относящаяся к фолликулярному варианту папиллярной карциномы, а также некоторые иные гистологические формы фолликулярно-клеточного рака [2, 10]. Этот пересмотр стал результатом междисциплинарного ретроспектив-

INTRODUCTION

Differential diagnostics of benign and malignant tumors, and hyperplastic processes in the thyroid gland is a considerable challenge in patho-anatomical practice [1, 2]. At the same time the issues on pathologic processes terminology as well as those of diagnostic value of certain structural criteria of thyroid neoplasms are being discussed in the publications. The presence of papillary structures, psammoma corpuscles, planocellular metaplasias, cellular and nuclear polymorphism of thyroid epithelium, sclerosis and stroma hyalinosis nonspecifically and is revealed in tumor growth, hyperplastic, inflammatory and autoimmune diseases of the thyroid gland [1–3].

The most widespread thyroid tumor in children and adolescents is papillary carcinoma characterized by clinicoepidemiological and morphological differences from the tumor of the same name in adults [1, 2, 4–6]. Papillary carcinoma morbidity rate among children's population of the Russian Federation residing on the territories polluted by radionuclides after the Chernobyl disaster has increased reliably [7, 8]. Broadly speaking such “technogenic” carcinoma has more aggressive biological “behavior”: frequent multicentric and infiltrating tumor growth, extensive metastasis, recurrences after surgery [5, 8]. At that the carcinoma latent period is shorter than in adults, and sexual differences are minimum [8, 9]. Thyroid carcinoma in childhood is characterized by the specific histological variations, the absence of anaplastic carcinomas $BRAF^{V600E}$ gene mutations, revealed in papillary carcinoma in adults [1, 2, 4]. Besides papillary carcinomas in children are characterized by the predominance of solid structure, intranuclear groove decrease number and expression of thyroglobulin in tumor cells [5].

In last revision of histological classification of thyroid tumors (2017) new categories of thyroid pathology were detailed — “noninvasive follicular thyroid neoplasm with nuclei of papillary type” earlier referred to follicular variant of papillary carcinoma before as well as certain other histological forms of follicular cell carcinoma [2, 10]. This revision was the result of interdisciplinary retrospective consensus on thyroid tumors on the basis of their genetic profile identification [11]. Such approach has shown that the incidence of noninvasive follicular thyroid neoplasm with nuclei of papillary type amounts to 16–23% of all the papillary carcinomas among adults [12]. At the same time over last 30 years the

ного консенсуса по опухолям щитовидной железы на основе идентификации их генетического профиля [11]. Такой подход показал, что среди взрослых пациентов частота неинвазивной фолликулярной опухоли с ядрами папиллярного типа достигает 16–23 % от всех папиллярных карцином [12]. Вместе с тем за последние 30 лет рост заболеваемости раком щитовидной железы отмечается не только среди взрослого населения. Так, за этот временной период у детей Челябинской области частота карцином этого органа увеличилась в 6 раз [6, 13, 14].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ клинично-морфологических особенностей опухолей щитовидной железы фолликулярного строения у детей с учетом нового классификационного подхода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пересмотру и новой градации с учетом положений классификации ВОЗ (2017) [10] подвергался операционно-биопсийный материал опухолей щитовидной железы 55 детей и подростков в возрасте 8–17 лет, оперированных в Центре хирургической эндокринологии г. Челябинска в 2000–2018 гг. Исследование включало анализ данных медицинской документации.

Кусочки опухолевой ткани фиксировали в 10% забуференном формалине с последующим приготовлением парафиновых блоков. Серийные тканевые срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Морфометрическое изучение опухолей фолликулярного строения проводилось с применением лицензионной программы анализа изображения микрообъектов «ВидеоТест-Морфология 5.1» («ВидеоТест», Россия).

Для электронной микроскопии кусочки опухоли фиксировали в 2% параформальдегиде и 2.5% глutarовом альдегиде на какодилатном буфере (по Карновскому) с 5% сахарозой и в 2% тетраоксиде осмия, затем контрастировали ацетатом урана, заливали в смолу. Ультратонкие срезы толщиной 60 нм контрастировали по методу Рейнольдса уранилацетатом и цитратом свинца. Препараты изучали в сканирующем электронном микроскопе AURIGA FIB-SEM workstation (Carl Zeiss & MT, Германия) со STEM-детектором в диапазоне увеличения 1200–12 430.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью лицензионного пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, Inc.). Статистическая значимость раз-

carcinoma incidence rate is noted not only in the adult population. So over this period of time the six fold carcinoma rate of this organ is registered in children in the Chelyabinsk Region [6, 13, 14].

AIM OF THE RESEARCH

The analysis of clinicomorphological characteristics of thyroid tumors of follicular structure in children and adolescents in terms of new classification approach.

MATERIALS AND METHODS

Operational bioptic material of thyroid tumors taken from 55 children and adolescents 8–17 years old, operated in the Center of Surgical Endocrinology, Chelyabinsk in 2000–2018, was reconsidered and regraded taking into account WHO new classification (2017) [10]. The study included the analysis of medical records.

Small pieces of tumor tissue was fixed in 10% buffered formalin with the following preparation of paraffin unites. Serial tissue sections were stained with hematoxylin and eosine.

Morphometric investigation of tumors of the follicular structure was performed with application of licensed program of microobject image analysis “VideoTest-Morphologia 5.1” (VideoTest, Russia).

For electronic microscopy the tumors were fixed in 2% paraformaldehyde and 2.5% glutaric aldehyde at cacodylate buffer (by Karnofsky scale) with 5% sucrose and in 2% osmium tetroxide, then were contrasted with uranium acetate, and coated with resin. Ultrathin sections as thick as 60 nm were contrasted using Reynolds staining by uranyl acetate and lead citrate. Preparations were investigated under the scanning electronic microscope AURIGA FIB-SEM workstation (Carl Zeiss & MT, Germany) with STEM-detector at the zoom range of 1200–12 430.

Statistical treatment of the findings was done by means of licensed applied program package STATISTICA 6.0 (“StatSoft”, Inc.). Statistical significance of differences of the compared quantitative attributes was estimated by nonparametric statistics: Mann – Whitney U-test was done. Qualitative signs were compared with exact Fisher’s test calculation.

The study conduction was approved by the local ethical committee.

RESULTS AND DISCUSSION

50 cases of follicular cell tumors were diagnosed among thyroid neoplasms. There were papillary (72%) and follicular carcinomas (14%), follicu-

личий сравниваемых количественных признаков оценивалась методом непараметрической статистики: проводился *U*-тест Манна — Уитни. Качественные признаки сравнивались с вычислением точного критерия Фишера.

Проведение исследований одобрено локальным этическим комитетом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди новообразований щитовидной железы было диагностировано 50 случаев фолликулярно-клеточных опухолей. Они были представлены папиллярной (72 %) и фолликулярной карциномой (14 %), фолликулярной аденомой (8 %), неинвазивной фолликулярной опухолью с ядрами папиллярного типа (4 %), фолликулярной опухолью неопределенного злокачественного потенциала (2 %). В 21 случае были верифицированы опухоли фолликулярного строения [10]: фолликулярный вариант папиллярной карциномы (ФВ ПК) — 7 наблюдений, фолликулярная карцинома (ФК) — 7 наблюдений, фолликулярная аденома (ФА) — 4 наблюдения, неинвазивная фолликулярная опухоль с ядрами папиллярного типа (НФО) — 2 наблюдения, фолликулярная опухоль неопределенного злокачественного потенциала — 1 наблюдение (табл. 1).

На момент операции возраст детей и подростков с карциномами был меньшим, чем у пациентов с доброкачественными новообразованиями фолликулярного строения. При этом статистически значимых различий в возрасте и размерах доброкачественных и злокачественных новообразований в исследуемой группе не установлено. Карциномы (ФВ ПК и ФК) характеризовались наличием солитарного узла (в единичном случае — многофокусный рост) с инвазией в капсулу (окружающую ткань) и отсутствием метастазирования. В качестве коморбидного заболевания при ФВ ПК и НФО был диагностирован аутоиммунный тиреоидит в отличие от преобладания нетоксического узлового зоба при ФК и ФА.

Кариометрический анализ показал, что максимальные значения площади, периметра и размеров ядер были при ФВ ПК. Наименьшие показатели периметра и размера ядра были установлены при ФА. При этом площадь ядер при фолликулярной карциноме и аденоме не отличалась. Анализом, проведенным нами на небольшом числе наблюдений, установлено, что опухоли с ядрами папиллярного типа (ФВ ПК, НФО) обладают своеобразием клиничко-морфологических проявлений (половое соотношение пациентов, сочетание с аутоиммунным тиреоидитом, укрупнение

lar adenoma (8%), noninvasive follicular thyroid neoplasm with nuclei of papillary type (4%), follicular thyroid tumor of uncertain malignant potential (2%). Tumors of follicular structure were verified in 21 cases [10]: follicular variant of papillary cancer (FV PC) — 7 cases, follicular cancer (FC) — 7 cases, follicular adenoma (FA) — 4 cases, noninvasive follicular thyroid neoplasm with nuclei of papillary type (NFT) — 2 cases, follicular thyroid tumor of uncertain malignant potential — 1 case (Table 1).

At the date of the surgery children and adolescents with carcinomas were younger than the affected children with benign neoplasm of follicular structure. At the same time statistical significant differences in the age, and benign and malignant neoplasm size were not observed in the studied group. Carcinomas (FV PC, NFT) were characterized by the presence of solitary node (in the single case — multifocal growth) with the invasion into the capsule (surrounding the tissue) and the absence of metastasis. Autoimmune thyroiditis was diagnosed as a comorbid disease in FV PC and NFT unlike the prevalence of nontoxic nodular goiter in FC and FA.

Karyometric analysis revealed that maxima of area, perimeter and nucleus size were in FV PC. The smallest values of perimeter and nucleus size were established in FA. At that, nucleus area differed in neither follicular carcinoma nor follicular adenoma. While analyzing the small number of cases we determined that neoplasms with nuclei of papillary type (FV PC, NFT) possess the peculiarity of clinicomorphological manifestations (patients' sexual ratio, combination with autoimmune thyroiditis, nucleus enlargement). Low NFT incidence in our study is commensurable with the results of revision of thyroid neoplasms in the pediatric age performed in healthcare centers in Europe and USA [15].

While investigating under the electron microscopy FV PC cells were characterized by the loss of intercellular contacts and desmosomes, the absence of polarity and microvilli in the apical area. The nuclei looked large with condensed heterochromatin along the edges of karyolemma, more often the nucleus was single, at times the denuclearized cells were revealed. Nucleocytoplasmic invaginations were identified in certain tumor cells (Fig. 1, A). Cytoplasm was poor, vacuolated with the reduction of granular endoplasmic reticulum and poorly developed laminar complex (Fig. 1, B). Such changes point to the high proliferative activity as well as the loss of specific ultrastructural signs of the neuroendocrinal cells. The signs of destruction with the

Таблица 1. Характеристика опухолей щитовидной железы фолликулярного строения у детей и подростков
Table 1. Characteristics of thyroid tumors of follicular structure in children and adolescents

Показатель / Indicator	ФВ ПК (n = 7) FV PC (n = 7)	ФК (n = 7) FC (n = 7)	ФА (n = 4) FA (n = 4)	НФО (n = 2) NFT (n = 2)
Возраст, лет / Age, years	14.1 ± 0.9	14.1 ± 0.8	16.5 ± 0.5	16.0 ± 1.0
Пол, ж : м / Gender, F : M	1.3 : 1	6 : 1	4 : 0	1 : 1
Размеры опухоли, мм Tumor size, mm	16.42 ± 3.7	19.0 ± 3.3	17.8 ± 5.1	20.0 ± 5
Инкапсулированный рост, абс. Encapsulated growth, abs.	6	6	4	2
Мультифокальный рост, абс. Multifocal growth, abs.	1	—	—	—
Инфильтрирующий рост, абс. Infiltrating growth, abs.	7	Широко инвазивный — 6 Widely invasive — 6	—	—
Стадия pTNM, абс. / pTNM stage, abs.:				
T1	4	3	—	—
T2	3	4	—	—
NoMo	7	7	—	—
Аутоиммунный тиреоидит, абс. Autoimmune thyroiditis, abs.	3	—	—	1
Нетоксический узловой зоб, абс. Nontoxic nodular goiter, abs.	1	—	—	—
Диффузный токсический зоб, абс. Diffuse toxic goiter, abs.	1	3	1	—
Площадь ядер, мкм Nucleus area, μm	59.9 ± 0.6*	28.0 ± 1.0*	22.5 ± 0.5	30.7 ± 0.6*
Периметр ядер, мкм Nucleus perimeter, μm	26.0 ± 0.3*	18.0 ± 0.3*	15.3 ± 0.3*	21.4 ± 0.4*
Средний размер ядер, мкм Nucleus average size, μm	6.7 ± 0.07*	5.0 ± 0.09*	4.6 ± 0.1*	6.0 ± 0.1*

* Статистическая значимость различий по сравнению с предыдущими группами $p \leq 0.00$.
Statistical significance of difference in comparison with the previous groups $p \leq 0.00$.

ядер). Невысокая частота НФО в нашем исследовании сопоставима с результатами пересмотров опухолей щитовидной железы у детей, проведенных в медицинских центрах Европы и США [15].

При электронно-микроскопическом исследовании клетки ФВ ПК характеризовались утратой межклеточных контактов и десмосом, отсутствием полярности и микроворсинок в апикальной области. Ядра выглядели крупными, с конденсированным по краям кариолеммы гетерохроматином, ядрышко чаще единичное, иногда обнаруживались безъядерные клетки. В некоторых клетках опухоли идентифицированы ядерно-цитоплазматические инвагинации (рис. 1, А). Цитоплазма скудная, вакуолизированная, с редукцией гранулярной эндоплазматической сети и слабо развитым пластинчатым комплексом (рис. 1, В). Подобные изменения указывают на высокую пролиферативную активность, а также на утрату специфических ультраструктурных признаков нейроэндокринных клеток. Признаки деструкции с разрушением внеклеточного матрикса, появлением клеток с пикнотичны-

desintegration of extracellular matrix, the appearance of cells with pycnotic nuclei, sharp cytoplasm vacuolization and the appearance of mitochondria with cleared matrix were revealed rather often at the sites of the capillary wall invasion by tumor cells (Fig. 1, C). Much seldom cells of another type were met in the samples of papillary carcinoma: cell of smaller size, the nucleus was presented with euchromatin with the plenty of free ribosomes, mitochondria and the presence of secretory vacuoles (Fig. 1, D). Cellular pull heterogeneity in papillary carcinomas is explained in terms of differentiation rate and functional activity of tumor cells [16].

Ultrastructural polymorphism was also inherent in NFT cells with nuclei of papillary type. At the same time the communication between cells as chinked contacts in the basal part and desmosomes in the apical area were preserved, cell polarity was not broken; microvilli were directed to follicular cavity (Fig. 2, A). Nuclei were large, polymorphous and atypical with dispersed euchromatin (Fig. 2, B). There was well-developed laminar complex in cy-

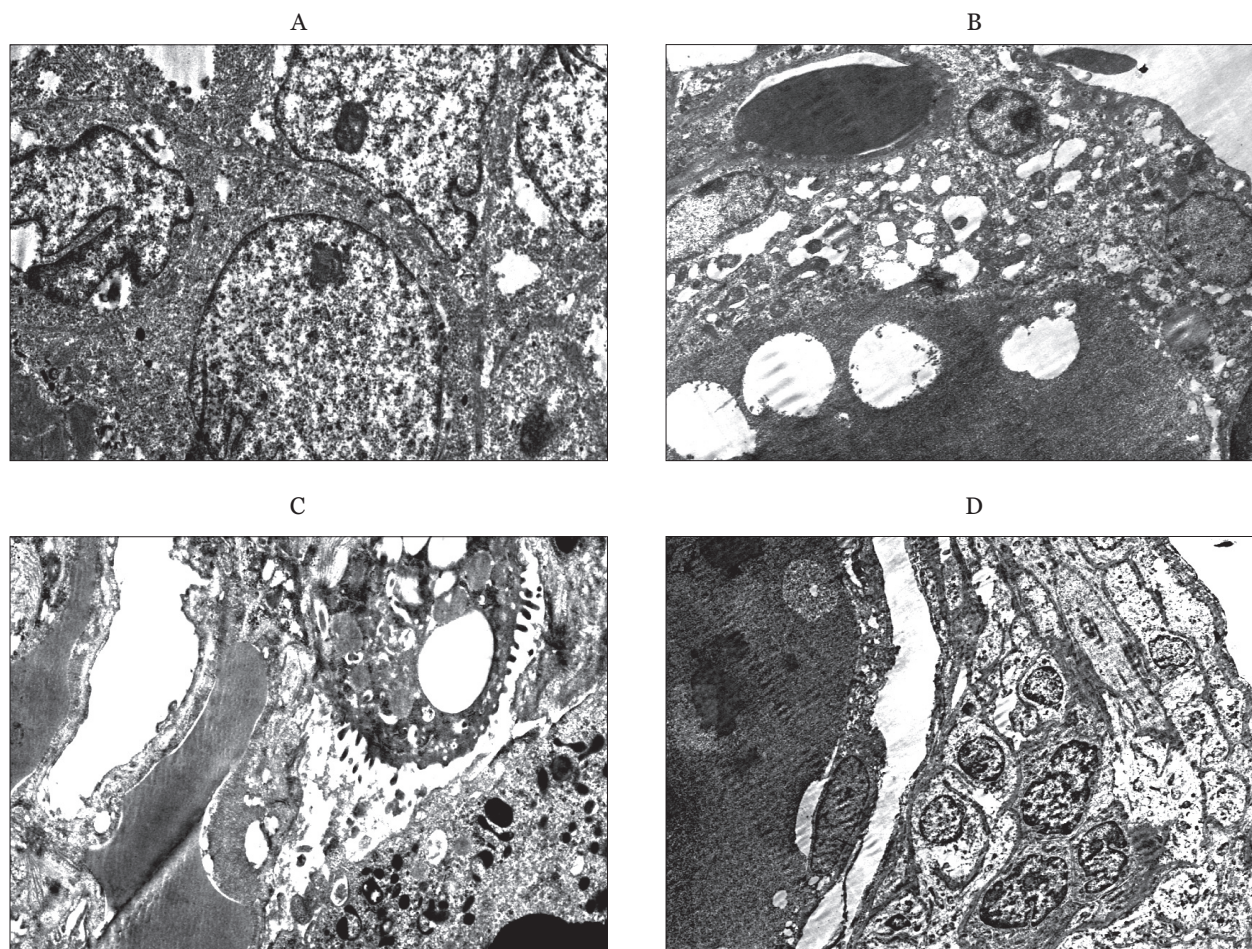


Рис. 1. Ультраструктурная характеристика папиллярного рака щитовидной железы:

- А — ядра с инвагинациями, гетерохроматином, конденсированным под кариолеммой и в ядрышках ($\times 7786$);
 В — клетки с потерей полярности, микроворсинок, вакуолизацией цитоплазмы ($\times 5190$);
 С — вращение опухолевой клетки в стенку капилляра ($\times 9860$); D — клетки разной степени дифференцировки, формирующие фолликул ($\times 3000$)

Fig. 1. Ultrastructural characteristics of thyroid papillary cancer:

- A — nuclei with invaginations, heterochromatin condensed under karyolemma and in nucleoli ($\times 7786$);
 B — cells with loss of polarity, microvilli, cytoplasmic vacuolization ($\times 5190$); C — growing of tumor cells into the capillary wall ($\times 9860$); D — cells of different differentiation rate forming the follicle ($\times 3000$)

ми ядрами, резкой вакуолизацией цитоплазмы и появлением митохондрий с просветленным матриксом обнаруживались достаточно часто в местах инвазии стенок капилляров опухолевыми клетками (рис. 1, С). Намного реже в образцах папиллярной карциномы встречались клетки другого типа: меньшего размера, ядро представлено эухроматином, с обилием свободных рибосом, митохондрий и наличием секреторных вакуолей (рис. 1, D). Гетерогенность клеточного пула в папиллярных карциномах объясняется степенью дифференцировки и функциональной активности опухолевых клеток [16].

Ультраструктурный полиморфизм был присущ также клеткам НФО с ядрами папиллярного типа. При этом коммуникация между клетка-

toplasm, endoplasmic reticulum was filled up with flaky contents, there were a lot of electronic-dense vesicles (Fig. 2, C, D). Such ultrastructural signs are the evidence of the conservation of organospecificity of tumor cells. Meanwhile, NFT thyrocytes with nuclei of papillary type distinguished by a larger nucleus, reduction and the shortening of microvilli, the increase number of mitochondria and the amount decrease of laminar complex as compared to the unaltered thyroid gland.

CONCLUSION

Thyroid neoplasms of follicular structure in children and adolescents are characterized by encapsulated growth of the singular node, frequent

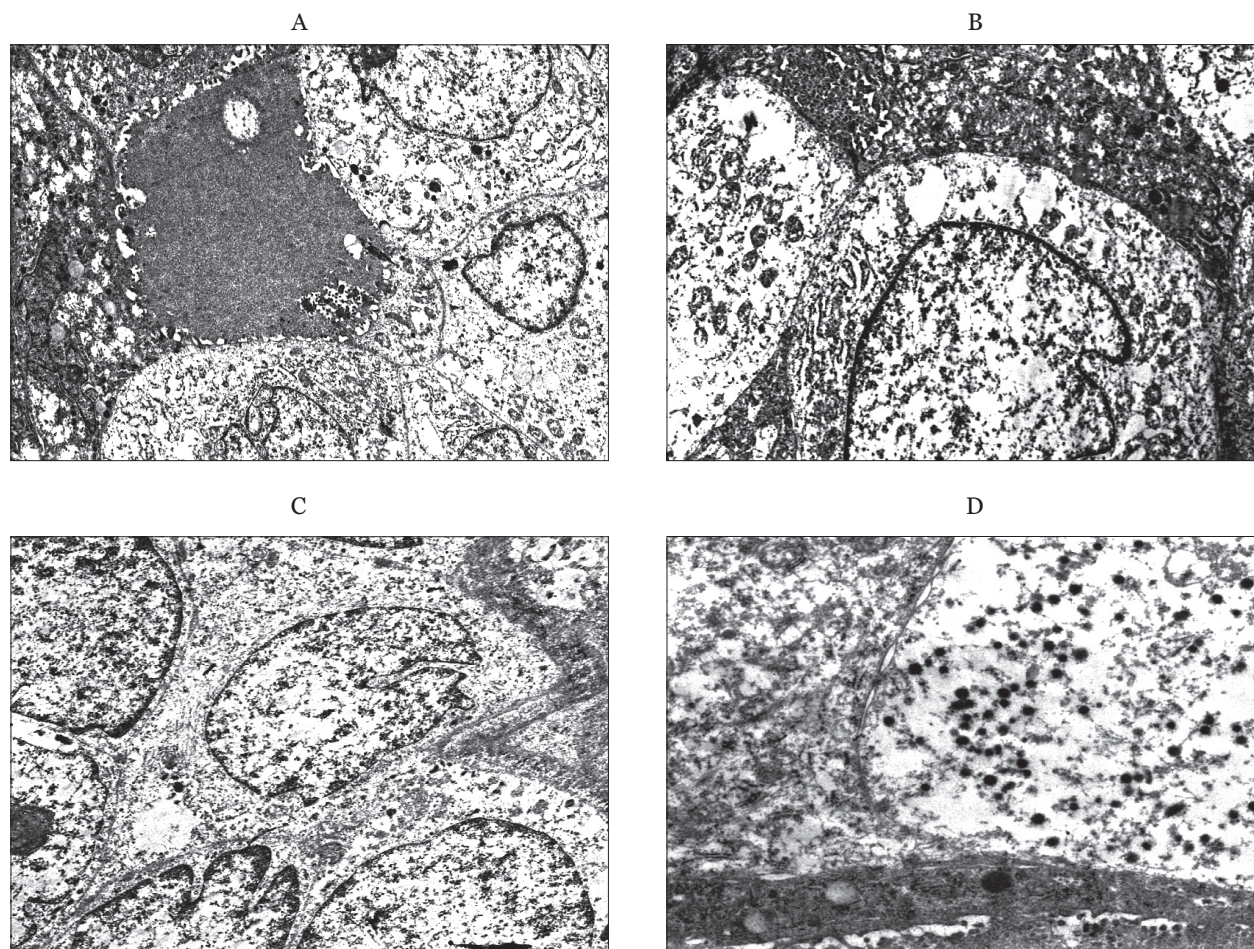


Рис. 2. Ультраструктурная характеристика неинвазивной фолликулярной опухоли щитовидной железы с ядрами папиллярного типа:

А — сохранение органоспецифичности в опухолевых клетках ($\times 4820$); В — укрупненные ядра с эухроматином, в цитоплазме много митохондрий, развита эндоплазматическая сеть ($\times 7540$); С — внутриядерные инвагинации и ядерные цитоплазматические включения ($\times 8280$); D — обилие электронно-плотных гранул, филаментов, сохранение щелевидных контактов и десмосом между клетками опухоли ($\times 12\,430$)

Fig. 2. Ultrastructural characteristics of noninvasive follicular thyroid neoplasm with nuclei of papillary type:

A — conservation of organospecificity in tumor cells ($\times 4820$); B — enlarged nuclei with euchromatin, plenty of mitochondria in cytoplasm, developed endoplasmic reticulum ($\times 7540$); C — intranuclear invaginations and nuclear cytoplasmic inclusions ($\times 8280$); D — plenty of electron-dense granules, conservation of filaments, chunked contact and desmosomes between tumor cells ($\times 12\,430$)

ми в виде щелевидных контактов в базальной части и десмосом в апикальной зоне сохранялась, полярность клеток не нарушена, микроворсинки обращены в полость фолликулов (рис. 2, А). Ядра крупные, полиморфные и атипичные, с диспергированным эухроматином (рис. 2, В). В цитоплазме хорошо развитый пластинчатый комплекс, эндоплазматическая сеть заполнена хлопьевидным содержимым, много электронно-плотных везикул (рис. 2, С, D). Такие ультраструктурные признаки свидетельствуют о сохранении органоспецифичности опухолевых клеток. Вместе с тем тиреоциты НФО с ядрами папиллярного типа отличались более крупным ядром, редукцией и укорочением микроворсинок, увеличением чис-

combination with comorbid pathology, and carcinomas are defined with the absence of metastasis. The conducted study gives the evidence of low noninvasive follicular thyroid neoplasm with nuclei of papillary type rate in children and adolescents — 4% of cases. Peculiarities of benign and malignant neoplasms with nuclei papillary type are: smoothing of sexual differences, frequently combined with autoimmune diseases of the thyroid gland, the increase of karyometric parameters as compared with follicular adenomas and carcinomas. Ultrastructural analysis showed that tumor cells with nuclei of papillary type (FV PC, NFT) distinguish themselves by the pronounced polymorphism. At the same time,

ла митохондрий и снижением объема пластинчатого комплекса по сравнению с неизменной щитовидной железой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опухоли щитовидной железы фолликулярного строения у детей и подростков характеризуются инкапсулированным ростом единичного узла, частым сочетанием с коморбидной патологией, а карциномы — отсутствием метастазов. Проведенное исследование свидетельствует о невысокой частоте у детей и подростков неинвазивной фолликулярной опухоли с ядрами папиллярного типа — 4 % случаев. Особенности доброкачественных и злокачественных опухолей с ядрами папиллярного типа являются: сглаживание половых различий, частое сочетание с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, увеличение кариометрических параметров по сравнению с фолликулярными аденомами и карциномами. Ультраструктурный анализ показал, что клетки опухолей с ядрами папилляр-

cells with signs of neuroendocrine differentiation prevail in a noninvasive follicular thyroid neoplasm with nuclei of papillary type in contrast to FV PC, in which cellular forms with the loss of secretory activity and organospecificity predominate.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

ного типа (ФВ ПК и НФО) отличаются выраженным полиморфизмом. Вместе с тем в неинвазивной фолликулярной опухоли с ядрами папиллярного типа превалируют клетки с признаками нейроэндокринной дифференцировки в отличие от ФВ ПК, при котором преобладают клеточные формы с утратой секреторной активности и органоспецифичности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. СПб.: СОТИС, 2002.
2. Абросимов А.Ю. Новая международная гистологическая классификация опухолей щитовидной железы // Архив патологии. 2018. Т. 80 (1). С. 37–45. doi: 10.17116/patol201880137-45.
3. Воробьев С.Л. Размышления патолога о цитологической диагностике неоплазий щитовидной железы // Архив патологии. 2011. Т. 73 (2). С. 57–61.
4. Казубская Т.П., Козлова В.М., Кондратьева Т.Т. и др. Фолликулярно-клеточный (папиллярный и фолликулярный) рак щитовидной железы, генетическая обусловленность и маркеры диагностики // Архив патологии. 2014. Т. 76 (5). С. 3–12.
5. Черствой Е.Д., Неровня А.М., Пожарская В.П. Некоторые аспекты иммуногистохимической и молекулярно-биологической характеристики папиллярного рака щитовидной железы у детей // Архив патологии. 1998. Т. 60 (2). С. 8–12.
6. Осипов С.В., Привалов В.А., Яйцев С.В. и др. Особенности клинического течения и отдаленные результаты хирургического лечения рака щитовидной железы у детей и подростков // Детская хирургия. 2002. № 4. С. 33–36.
7. Онищенко Г.Г. Чернобыль — 30 лет спустя. Радиационно-гигиенические и медицинские последствия аварии // Радиационная гигиена. 2016. Т. 9 (2). С. 10–19.
8. Фридман М. В., Маньковская С.В., Красько О.В., Демидчик Ю.Е. Сравнительный клинко-морфологический анализ «техногенного» и «криптогенного» папиллярного рака щитовидной железы у детей и подростков // Архив патологии. 2014. Т. 76 (5). С. 20–25.

REFERENCES

1. Khmelnitskiy O.K. (2002). *Cytological and Histological Diagnostics of Thyroid Gland Diseases*. St. Petersburg. In Russ.
2. Abrosimov A.Yu. (2018). The new international histological classification of thyroid tumors. *Archive of Pathology*, 80 (1), 37–45. doi: 10.17116/patol201880137-45.
3. Vorobyev S.L. (2011). A pathologist's thoughts on the cytological diagnosis of thyroid neoplasias. *Archive of Pathology*, 73 (2), 57–61.
4. Kazubskaya T.P., Kozlova V.M., Kondratyeva T.T. et al. (2014). Follicular cell (papillary and follicular) thyroid cancer, genetic causation and diagnostic markers. *Archive of Pathology*, 76 (5), 3–12. In Russ.
5. Cherstvoy E.D., Neronova A.M., Pozharskaya V.P. (1998). Certain aspects of immunohistochemical and molecular-biological characteristics of papillary thyroid cancer in children. *Archive of Pathology*, 60 (2), 8–12.
6. Osipov S.V., Privalov V.A., Yaitsev S.V. et al. (2002). Peculiarities of clinical course and follow-up results of the surgical treatment for thyroid cancer in children and adolescents. *Russ. J. of Pediatric Surgery*, 4, 33–36.
7. Onishchenko G.G. (2016). The Chernobyl — thirty years after the post-accidental radiological-hygienic and medical consequences. *Radiation Hygiene*, 9 (2), 10–19.
8. Fridman M.V., Man'kovskaya S.V., Kras'ko O.V., Demidchik Yu.E. (2014). Comparative clinical and morphological analysis of technogenic and cryptogenic papillary thyroid carcinoma in children and adolescents. *Archive of Pathology*, 76 (5), 20–25.
9. Baleva L.S., Yakovleva I.N., Karakhan N.M., Danilycheva L.I. (2013). Radiation-induced thyroid pathol-

9. Балева Л.С., Яковлева И.Н., Карахан Н.М., Данилычева Л.И. Радиоиндуцированная патология щитовидной железы у лиц, подвергшихся воздействию радиации в результате аварии на ЧАЭС во внутриутробном, детском и подростковом возрасте // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2013. Т. 58 (5). С. 82–86.
10. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs / Lloyd R.V., Osamura R.Y., Klöppel G., Rosai J. (eds.). Lyon: IARC, 2017.
11. Nikiforov Y., Seethala R.R., Zubair W.P. et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma // JAMA Oncol. 2016. Vol. 2 (8). P. 1023–1029.
12. Jug R., Jian X. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features: an evidence-based nomenclature change // Pathology Res. Int. 2017. Vol. 2017. 6 p. doi: 10.1155/2017/1057252.
13. Morris L.G.T., Sikora A.G., Tosteson T.D., Davies L. The increasing incidence of thyroid cancer: the influence of access to care // Thyroid. 2013. Vol. 23 (7). P. 885–891. doi: 10.1089/thy.2013.0045
14. Verburg A.F., Van Santen H.M., Luster M. Pediatric papillary thyroid cancer: current management challenges // Onco Targets Ther. 2016. No. 10. P. 165–175. doi: 10.2147/OTT.S100512.
15. Rossi E.D., Mehrotra S., Kilic A.I. et al. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features in the pediatric age group // Cancer Cytopathology. 2018. Vol. 126. P. 27–35.
16. Павлова Т.В., Смирнова Е.А., Гуревич Л.Е., Павлов И.А. Ультраструктурные и иммуногистохимические особенности рака щитовидной железы // Архив патологии. 2008. Т. 70 (4). С. 10–13.
- ogy in persons exposed in utero, infancy, childhood, and adolescence to irradiation as a result of the Chernobyl accident. *Russ. Bull. of Perinatology and Pediatrics*, 58 (5), 82–86.
10. Lloyd R.V., Osamura R.Y., Klöppel G., Rosai J. (eds.) (2017). *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs*. Lyon: IARC.
11. Nikiforov Y.E., Seethala R.R., Tallini Z.W. et al. (2016). Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. *JAMA Oncol.*, 2 (8), 1023–1029.
12. Jug R., Jiang X. (2017). Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features: an evidence-based nomenclature change. *Pathology Res. Int.*, 2017, 6 p. doi: 10.1155/2017/1057252.
13. Morris L.G., Sikora A.G., Tosteson T.D., Davies L. (2013). The increasing incidence of thyroid cancer: the influence of access to care. *Thyroid*, 23 (7), 885–891. doi: 10.1089/thy.2013.0045.
14. Verburg F.A., Van Santen H.M., Luster M. (2016). Pediatric papillary thyroid cancer: current management challenges. *Onco Targets Ther.*, 10, 165–175. doi: 10.2147/OTT.S100512.
15. Rossi E.D., Mehrotra S., Kilic A.I. et al. (2018). Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features in the pediatric age group. *Cancer Cytopathol.*, 126, 27–35.
16. Pavlova T.V., Smirnova E.A., Gurevich L.E., Pavlov I.A. (2008). Ultrastructural and immunohistochemical features of thyroid cancer. *Archive of Pathology*, 70 (4), 10–13.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пастернак Илона Анатольевна — канд. мед. наук, ассистент кафедры патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (Челябинск).

Казачков Евгений Леонидович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (Челябинск).

Пастернак Алексей Евгеньевич — канд. мед. наук, начальник ГБУЗ «Челябинское областное бюро судебно-медицинской экспертизы» Минздрава Челябинской области.

Образец цитирования: Пастернак И.А., Казачков Е.Л., Пастернак А.Е. Фолликулярно-клеточные опухоли щитовидной железы: клинические и морфологические особенности у детей и подростков // Journal of Siberian Medical Sciences. 2019. № 3. С. 15–23.

ABOUT THE AUTHORS

Pasternak Iona Anatolyevna — Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Pathologic Anatomy and Forensic Medicine Department, South Ural State Medical University (Chelyabinsk).

Kazachkov Evgeniy Leonidovich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Pathologic Anatomy and Forensic Medicine Department, South Ural State Medical University (Chelyabinsk).

Pasternak Aleksey Evgenyevich — Cand. Sci. (Med.), Chief of Chelyabinsk Regional Office of Forensic Medical Examination.

Citation example: Pasternak I.A., Kazachkov E.L., Pasternak A.E. (2019). Follicular cell tumors of thyroid gland: clinical and morphological characteristics in children and adolescents. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 3, 15–23.

Качество жизни больных профессиональной хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от ее фенотипа

Шпагина Л.А.^{1,2}, Котова О.С.^{1,2}, Шпагин И.С.¹, Кузнецова Г.В.^{1,2}, Камнева Н.В.^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (Новосибирск)

Quality of life in occupational chronic obstructive pulmonary disease patients with different disease phenotype

Shpagina L.A.^{1,2}, Kotova O.S.^{1,2}, Shpagin I.S.¹, Kuznetsova G.V.^{1,2}, Kamneva N.V.^{1,2}

¹Novosibirsk State Medical University

²Novosibirsk City Clinical Hospital No. 2

АННОТАЦИЯ

В исследовании, изучавшем особенности качества жизни больных профессиональной хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), приняли участие больные профессиональной ХОБЛ, работавшие с токсичными газами/жидкостными аэрозолями ($n = 55$) или неорганической пылью ($n = 101$). Группу сравнения составили больные ХОБЛ вследствие табакокурения ($n = 103$). Диагноз ХОБЛ устанавливался на основании критериев GOLD 2011–2018. Качество жизни оценивали согласно анкете St. George's Respiratory Questionnaire. Выявлено преимущественное снижение качества жизни больных профессиональной ХОБЛ, обусловленной воздействием токсичных газов/жидкостных аэрозолей, за счет влияния на физическую активность и социальные функции. Качество жизни больных профессиональной ХОБЛ снижено в большей степени, чем при ХОБЛ вследствие табакокурения.

Ключевые слова: профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких, фенотип, промышленный аэрозоль.

ABSTRACT

The study of the quality of life of patients with occupational chronic obstructive pulmonary disease (COPD), involved occupational COPD patients exposed to toxic gases/liquid aerosols ($n = 55$) or inorganic dust ($n = 101$). The comparison group consisted of patients with COPD due to tobacco smoking ($n = 103$). The diagnosis of COPD was established on the basis of the GOLD 2011–2018 criteria. Quality of life was assessed according to the St. George's Respiratory Questionnaire. We revealed a predominant decrease in the quality of life of patients with occupational COPD due to the effects of toxic gases/liquid aerosols on account of the impact on physical activity and social functions. The quality of life of patients with COPD is reduced to a greater extent than in COPD due to smoking.

Keywords: occupational chronic obstructive pulmonary disease, phenotype, industrial aerosol.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — тяжелое, инвалидизирующее, неуклонно прогрессирующее заболевание бронхолегочной системы. Распространенность ХОБЛ в России составляет 15.3 % населения, среди лиц с

INTRODUCTION

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a severe, disabling, relentlessly progressive disease of the bronchopulmonary system. The prevalence of COPD in Russia is 15.3% of the population and prevalence among people with respiratory symptoms is

Поступила 01.02.2019
Принята 03.03.2019

*Автор, ответственный за переписку
Котова Ольга Сергеевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: ok526@yandex.ru

Received 01.02.2019
Accepted 03.03.2019

*Corresponding author
Kotova Olga Sergeyevna: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: ok526@yandex.ru

респираторными симптомами — 21.8 % [1]. Доля профессиональной ХОБЛ весьма значительна: 10–19 % [2]. Профессиональная ХОБЛ может быть определена как заболевание, характеризующееся частично необратимым ограничением воздушного потока, феноменом «воздушных ловушек» и формированием эмфиземы, которые, как правило, имеют неуклонно прогрессирующий характер и вызваны воздействием патогенных частиц и/или газов производственной среды [3]. В этом определении подчеркнута основа ХОБЛ — хроническое воспаление в легочной ткани в ответ на действие ингалированных аэрозолей, содержащихся в воздухе промышленной зоны, которое приводит к ремоделированию бронхиол с развитием бронхообструкции, к деструкции легочной паренхимы с формированием эмфиземы и к ремоделированию сосудов системы легочной артерии с формированием легочной гипертензии. При этом этиологическим фактором профессиональной ХОБЛ может быть практически любой компонент производственного аэрозоля.

ХОБЛ не только уменьшает продолжительность [4], но и значительно влияет на качество жизни (КЖ) больных, что в целом характерно для хронических неинфекционных заболеваний [5]. Ограничение возможности выполнять физическую нагрузку из-за нарушений вентиляционной функции легких, связанной с ХОБЛ, хронический кашель, необходимость приема лекарственных препаратов в значительной степени изменяют привычный образ жизни пациента в самых разных сферах деятельности [6]. Качество жизни — важный показатель, характеризующий тяжесть ХОБЛ, оценка, прогноз и коррекция которого должны быть предусмотрены индивидуальной программой ведения больного. ХОБЛ — гетерогенное состояние, включающее несколько групп с различным прогнозом клинически значимых исходов. Следовательно, нозологической диагностики недостаточно для выбора оптимальной терапевтической стратегии в конкретном случае [7, 8]. Индивидуальный подход к каждому больному — главный вектор развития современной медицины, принятый в клинике профессиональных заболеваний [9, 10]. Одним из способов решения этой задачи является выявление маркеров, объединяющих случаи со сходными клинико-инструментальными, лабораторными признаками и прогнозом, — фенотипирование [7]. Результаты последних исследований указывают на возможность влияния экзогенного этиологического фактора на проявления

21.8% [1]. The share of occupational COPD is very significant: 10–19% [2]. Occupational COPD can be defined as a disease characterized by partially irreversible airflow limitation, phenomenon of “air traps” and emphysema’s formation; these signs are usually steadily progressive in nature and are caused by exposure to pathogenic particles and/or gases of the industrial environment [3]. This definition emphasizes the core of COPD — chronic inflammation in the lung tissue in response to the action of inhaled aerosols contained in the air of the industrial zone, which leads to changes of the bronchioles with the development of broncho-obstruction, to destruction of the pulmonary parenchyma with the formation of emphysema and to changes of the pulmonary artery system with the formation of pulmonary hypertension. At the same time, occupational COPD can be caused by almost any component of the industrial aerosol.

COPD not only reduces the duration [4] but also significantly affects the quality of life (QL) of patients, which is generally characteristic of chronic non-infectious diseases [5]. Limiting physical activity due to impaired lung ventilation associated with COPD, chronic cough, the need to take medications significantly change the patient’s usual way of life in various domains [6]. QL is an important indicator characterizing the severity of COPD, the assessment, prognosis and correction of which should be provided for an individual patient management programme. COPD is a heterogeneous condition that includes several groups with different prognoses of clinically significant outcomes. Consequently, nosological approach is not enough to select the optimal therapeutic strategy in a particular case [7, 8]. An individual approach to each patient is the main vector of development of modern medicine and management of occupational diseases [9, 10]. One of the ways to solve this problem is phenotyping, i.e. identifying markers that combine cases with similar clinical, instrumental, laboratory signs and prognosis [7]. The recent studies indicate the exogenous etiological factor may influence the manifestations of COPD [11, 12]. The specificity of etiology, clinical and pathogenetic differences of occupational COPD from a general disease, the relationship of phenotype and industrial etiological factor suggest different features of QL in patients with this disease [11, 12].

AIM OF THE RESEARCH

To establish features of the quality of life of patients with occupational COPD due to exposure

ХОБЛ [11, 12]. Специфичность этиологии, клинические и патогенетические отличия профессиональной ХОБЛ от общего заболевания, взаимосвязь фенотипа и производственного этиологического фактора позволяют предположить наличие особенностей КЖ у страдающих этим заболеванием [11, 12].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить особенности качества жизни больных профессиональной ХОБЛ вследствие воздействия неорганической пыли и токсичных газов/жидкостных аэрозолей в зависимости от фенотипа заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое когортное наблюдательное исследование больных профессиональной ХОБЛ, работавших в условиях воздействия промышленных аэрозолей различного состава. Диагноз ХОБЛ соответствовал критериям GOLD 2011–2018: отношение постбронходилаторных объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) — меньшее или равное 0.7 [13]. В зависимости от этиологического фактора больных включали в группы ХОБЛ вследствие воздействия токсичных газов/жидкостных аэрозолей ($n = 55$) или неорганической пыли ($n = 101$). Группа сравнения — пациенты с ХОБЛ вследствие табакокурения ($n = 103$). Исследование одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Экспертиза связи заболевания с профессией проведена в Центре профессиональной патологии г. Новосибирска (ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2»).

Группу ХОБЛ вследствие воздействия токсичных газов составили маляры предприятия машиностроения ($n = 42$) и намотчики катушек электроприборов предприятия приборостроения ($n = 13$), работавшие с органическими растворителями (ксилол, толуол, ацетон, бензин) в пределах 2.5–6 ПДК (предельно допустимая концентрация) и хлорорганическими углеводородами с превышением ПДК в 2–3 раза. В группу ХОБЛ вследствие воздействия пыли были включены шихтовщики ($n = 23$), формовщики ручной формовки литейного цеха машиностроительного предприятия ($n = 28$), составщики шихты ($n = 21$), транспортировщики ($n = 4$), стекловары ($n = 25$) предприятия стекольного производства. Концентрация умеренно фиброгенной пыли в

to inorganic dust and toxic gases/liquid aerosols, depending on the phenotype of the disease.

MATERIALS AND METHODS

We conducted a single-centre cohort observational study of occupational COPD patients who worked with industrial aerosols of various compositions. The diagnosis of COPD corresponded the criteria for GOLD 2011–2018: the ratio of post-bronchodilatory forced expiratory volume in the first second (FEV₁) to the forced expiratory vital capacity (FVC) was less than or equal to 0.7 [13]. Depending on the etiological factor, patients were included in the COPD group due to exposure to toxic gases/liquid aerosols ($n = 55$) or inorganic dust ($n = 101$). The comparison group included patients with COPD due to tobacco smoking ($n = 103$). The study was approved by the ethics committee of Novosibirsk State Medical University. An examination of the connection between the disease and the profession was held at the Occupational Pathology Centre in Novosibirsk (City Clinical Hospital No. 2).

The group of COPD due to exposure to toxic gases included the painters at the machine building enterprise ($n = 42$) and the coilers of electrical devices at the instrument-making factory ($n = 13$), who worked with organic solvents (xylene, toluene, acetone, gasoline) within 2.5–6 MPC (maximum permissible concentration) and organochlorine hydrocarbons with 2–3 times higher MPC. The group of COPD due to the effects of dust included boxmen ($n = 23$), hand-molders of the casting shop of the machine-building enterprise ($n = 28$), batch men ($n = 21$), transporters ($n = 4$), glassmakers ($n = 25$) glass production enterprises. The concentration of moderately fibrogenic dust in the air of the industrial area was 2–9.6 MPC. In assessing degree of harmfulness and danger at the workplace, the painters at the machine-building enterprise had class 3.3 working conditions, coilers at the instrument-making factory had class 3.2 working conditions, boxmen, hand-molders at the casting shop of the machine-building enterprise, batch men, transporters at the glass-making enterprise — 3.3, glassmakers — 3.2.

Characteristics of the patients are presented in Table 1.

Evaluation of complaints; the collection of anamnesis according to the patients themselves and according to the medical documentation (health passport, outpatient card, extract from the inpa-

воздухе рабочей зоны составила 2–9.6 ПДК. При общей оценке санитарно-гигиенических характеристик условий труда класс условий труда маляров машиностроительного предприятия — 3.3, намотчиков катушек приборостроительного предприятия — 3.2, шихтовщиков, формовщиков ручной формовки литейного цеха машиностроительного предприятия, составщиков шихты, транспортировщиков предприятия стекольного производства — 3.3, стекловаров — 3.2.

Характеристика больных представлена в табл. 1.

Всем больным проведены: оценка жалоб; сбор анамнеза по сообщениям самих больных и по данным медицинской документации (паспорт здоровья, амбулаторная карта, выписка из карты стационарного больного); физикальное исследование, в том числе в динамике. Для оценки статуса курения проводили анкетирование больных. Тяжесть одышки оценивали с использованием стандартных анкет modified Medical Research Council (mMRC). Оценивали частоту обострений ХОБЛ, под которыми понимали ухудшение симптомов, выходящее за рамки ежедневных обычных колебаний и приводя-

tient card); physical research, including in dynamics were carried out for all patients. To assess the status of smoking we conducted a survey of patients. The severity of dyspnoea was assessed using standardized profiles modified by the Medical Research Council (mMRC). The frequency of exacerbations of COPD was evaluated, under which we understood the worsening of symptoms, going beyond the daily routine fluctuations and leading to a change in the applied therapy. According to the severity of the exacerbations, they were divided into light — if only broncholytic therapy was required to control the exacerbation; moderate severity — if it was necessary to prescribe an antibiotic and/or a course of therapy with systemic glucocorticosteroids (GCS) on an outpatient basis; severe — exacerbations requiring treatment in the inpatient setting [13]. We referred 2 any exacerbations and more or one severe exacerbation during the year to frequent exacerbations. Spirometry test with bronchial spasmolytic (spiograph “MicroLab CareFusion”, USA) was performed in accordance with the ATS/ERS 2005 standard [14] and Federal Clinical Guidelines [15]. Pre- and post-bronchodi-

Таблица 1. Характеристика больных исследованных групп

Table 1. Characteristics of patients of the studied groups

Параметр / Indicator	ХОБЛ вследствие воздействия токсичных газов ($n = 55$) COPD due to exposure to toxic gases ($n = 55$)	ХОБЛ вследствие воздействия неорганической пыли ($n = 101$) COPD due to exposure to inorganic dust ($n = 101$)	ХОБЛ вследствие табакокурения ($n = 103$) COPD due to tobacco smoking ($n = 103$)	p
Возраст, лет / Age (years)	63.7 ± 5.13	63.3 ± 4.83	62.3 ± 6.82	0.43
Пол / Sex:				
мужчины / male, n (%)	41 (75)	87 (86)	82 (80)	0.10
женщины / female, n (%)	14 (25)	14 (14)	21 (20)	0.10
Стаж работы, лет Work experience, years	25.2 ± 1.11	26.1 ± 0.82	—	0.66
Стаж курения, лет Smoking experience, years	24.5 ± 1.75	23.4 ± 1.33	26.7 ± 0.81	0.70
ОФВ1/ФЖЕЛ, % FEV1/FVC, %	66.7 ± 2.06	63.2 ± 2.34	59.0 ± 3.20	< 0.001
Частота обострений у 1 больного в год The frequency of exacerbations in 1 patient per year	0.86*	1.54*	1.74*	0.048
Длительность болезни, лет Duration of illness, years	10.8 ± 0.50	11.3 ± 0.37	10.3 ± 0.36	0.64
Доля курящих, n (%) Proportion of smokers, n (%)	18 (32.7)	31 (30.7)	103 (100,0)	0.21
Индекс пачка-лет Pack-years index	14.2 ± 1.51	13.7 ± 1.15	17.1* ± 0.63	0.03

* Достоверные отличия с $p < 0.05$.
Significant differences with $p < 0.05$.

щее к изменению применяемой терапии. По степени тяжести обострения подразделяли на легкие — если для купирования обострения требовалось только усиление бронхолитической терапии; средней тяжести — при необходимости назначения антибиотика и/или курса терапии системными глюкокортикостероидами (ГКС) в амбулаторных условиях; тяжелые — обострения, требующие лечения в условиях круглосуточного стационара [13]. Частыми обострениями считали 2 любых обострения и более или одно тяжелое обострение в течение года. Спирографию с пробой с бронхолитиком (спирограф MicroLab CareFusion, США) выполняли в соответствии со стандартом ATS/ERS 2005 [14] и Федеральными клиническими рекомендациями [15]. Определяли пре- и постбронходилататорные ОФВ₁/ФЖЕЛ, ОФВ₁, инспираторную емкость легких. Всем больным выполнена рентгенография грудной клетки [16].

Качество жизни оценивали при помощи анкеты St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) [17]. После получения подробных инструкций больные заполняли анкеты самостоятельно в центре, в присутствии врача-исследователя, время на заполнение анкет не ограничивали. Статистическая обработка данных проведена с использованием программы SPSS 24. Критический уровень значимости $p = 0.05$. Определение соответствия данных нормальному распределению — метод Колмогорова — Смирнова. Описательная статистика — средняя и ее стандартная ошибка ($M \pm m$) для непрерывных, доли — для качественных переменных. Определение взаимосвязей проводили методами ковариационного анализа с последующим попарным сравнением групп при помощи критерия Данна (при вычислении статистической значимости вводили поправку Бонферрони) и линейной регрессии. В качестве ковариат в модели включали: пол, возраст, длительность ХОБЛ, длительность воздействия экзогенного этиологического фактора, индекс пачка-лет, число обострений и ОФВ₁.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анкетирования показали низкий уровень КЖ у всех больных (табл. 2) — значения оценок симптомов, физической активности, влияния на социальные функции/психо-эмоциональное состояние и общей оценки превышали 25 баллов [9]. Общая оценка по SGRQ была наибольшей (самый низкий уровень КЖ) у больных ХОБЛ вследствие воздействия токсичных газов — на 18.1 балла выше, чем у больных ХОБЛ

latory FEV₁/FVC, FEV₁, and inspiratory capacity of the lungs were determined. All patients underwent chest radiography [16].

Quality of life was assessed using the St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) [17]. After receiving detailed instructions, the patients filled in the questionnaires independently in the Centre in the presence of a medical researcher, the time for filling in the questionnaires was not limited. Statistical data processing was performed using SPSS 24. The critical level of significance is $p = 0.05$. Determination of data was in compliance with normal distribution by the Kolmogorov — Smirnov test. Descriptive statistics is the mean and its standard error ($M \pm m$) for continuous, shares for qualitative variables. Relationships were determined by covariance analysis followed by pairwise comparison of groups using Dunn's criterion (the Bonferroni correction was introduced when calculating statistical significance) and linear regression. As covariates, the models included: gender, age, duration of COPD, duration of exposure to an exogenous etiological factor, pack-year index, number of exacerbations and FEV₁.

RESULTS AND DISCUSSION

The results of the survey showed a low level of QL in all patients (Table 2) — values of symptom scores, physical activity, effects on social functions/psycho-emotional state and overall score exceeded 25 points [9]. The total SGRQ score was highest (lowest QL) in patients with COPD due to exposure to toxic gases — 18.1 points higher than in patients with COPD due to dust, and 24.9 points higher than in patients with COPD due to smoking. The evaluation of the perception of respiratory symptoms in the studied groups was almost the same. The effect of COPD on physical activity in the group working with toxic gases exceeded that of the group of COPD due to exposure to dust by 15 points and COPD due to tobacco smoking — by 22.8 points. The assessment of the psychosocial component differed between the groups of COPD due to exposure to toxic gases and dust by 14.8 points, between the groups of COPD due to exposure to toxic gases and tobacco smoking — by 27.7 points. The differences were significant both statistically and clinically [9].

In general, occupational COPD more reduces the QL of patients than COPD due to smoking. A significant contribution to the total score of QL in occupational COPD, in contrast to COPD due to tobacco smoking, is made by the “impact on social

Таблица 2. Влияние производственного этиологического фактора на показатели качества жизни больных ХОБЛ — оценка по SGRQ, баллы**Table 2.** The impact of the industrial etiological factor on the quality of life of patients with COPD — SGRQ score, points

Параметр / Indicator	ХОБЛ вследствие воздействия токсичных газов (n = 55) COPD due to exposure to toxic gases (n = 55)	ХОБЛ вследствие воздействия пыли (n = 101) COPD due to dust exposure (n = 101)	ХОБЛ вследствие табакокурения (n = 103) COPD due to tobacco smoking (n = 103)	F-тест F-test	p
Оценка респираторных симптомов Evaluation of respiratory symptoms	69.5 ± 1.48	66.4 ± 1.21	69.3 ± 1.07	0.7	0.497
Оценка физической активности Evaluation of physical activity	65.0 ± 5.66	50.0 ± 4.78	42.2 ± 5.92	18.6	<0.001
Оценка влияния на социальные функции и психоэмоциональное состояние Evaluation of the impact on social functions and psychoemotional state	65.2 ± 5.92	50.4 ± 5.81	37.5 ± 5.99	20.9	<0.001
Общая оценка Total score	70.7 ± 6.02	52.6 ± 6.01	45.8 ± 5.94	27.8	<0.001

Примечание. Различия достоверны между всеми группами.
Note. Differences are significant between all groups.

вследствие воздействия пыли, и на 24.9 балла больше, чем у больных ХОБЛ вследствие табакокурения. Оценка восприятия респираторных симптомов в исследуемых группах была практически одинаковой. Влияние ХОБЛ на физическую активность в группе работавших с токсичными газами превышало аналогичный показатель группы ХОБЛ вследствие воздействия пыли на 15 баллов и ХОБЛ вследствие табакокурения — на 22.8 балла. Оценка психосоциального компонента различалась между группами ХОБЛ вследствие воздействия токсичных газов и пыли на 14.8 баллов, между группами ХОБЛ вследствие воздействия токсичных газов и табакокурения — на 27.7 баллов. Различия были значимы и статистически, и клинически [9].

В целом профессиональная ХОБЛ в большей степени снижает КЖ больных, чем ХОБЛ вследствие табакокурения. Значительный вклад в общую оценку КЖ при профессиональной ХОБЛ, в отличие от ХОБЛ вследствие табакокурения, вносит компонент «влияние на социальные функции»: 50 (90.9 %) больных ХОБЛ вследствие воздействия токсичных газов больных, 81 (80.2 %) больной ХОБЛ вследствие воздействия пыли и 38 (36.9 %) больных ХОБЛ вследствие табакокурения ответили: «Проблемы в бронхах и легких заставили меня прекратить работать» ($p = 0.03$).

В модели множественной линейной регрессии у больных ХОБЛ вследствие воздействия токсичных газов общая оценка по SGRQ была значимо ассоциирована с тяжестью одышки по mMRC (коэффициент регрессии $B = 0.2$), частотой тя-

functions” component: 50 (90.9%) patients with COPD due to exposure to toxic gases from patients, 81 (80.2%) a patient with COPD due to dust and 38 (36.9%) patients with COPD due to tobacco responded: “Problems in the bronchi and lungs made me stop working” ($p = 0.03$).

In the multiple linear regression model in patients with COPD due to exposure to toxic gases, the total SGRQ score was significantly associated with the severity of mMRC dyspnea (regression coefficient $B = 0.2$), the frequency of severe exacerbations ($B = 1.02$), work experience ($B = -1.5$); assessment of physical activity was correlated with the severity of dyspnea according to mMRC ($B = 0.9$); assessment of the impact on social functions/psychoemotional state — with the frequency of severe exacerbations ($B = 1.01$) and work experience ($B = 1.6$) ($p < 0.001$). In patients with COPD due to dust exposure, a general SGRQ score was significantly associated with the frequency of any exacerbations ($B = 0.8$) and work experience ($B = 1.4$); assessment of physical activity — with the frequency of any exacerbations ($B = 0.1$); assessment of the impact on social functions/psychoemotional state — with work experience ($B = -1.04$).

The interrelation of QL in COPD patients with symptoms, exacerbations, impaired lung function is known [5]. This study additionally revealed the characteristics of QL depending on the etiologically determined phenotype of occupational COPD and differences from a systemic disease. The unequal perception of the severity of restriction of physi-

желых обострений ($B = 1.02$), стажем работы ($B = -1.5$); оценка физической активности — с тяжестью одышки по mMRC ($B = 0.9$); оценка влияния на социальные функции/психосоциальное состояние — с частотой тяжелых обострений ($B = 1.01$) и стажем работы ($B = 1.6$) ($p < 0.001$). У больных ХОБЛ вследствие воздействия пыли общая оценка по SGRQ была значимо ассоциирована с частотой любых обострений ($B = 0.8$) и стажем работы ($B = 1.4$); оценка физической активности — с частотой любых обострений ($B = 0.1$); оценка влияния на социальные функции/психосоциальное состояние — со стажем работы ($B = -1.04$).

Известна взаимосвязь КЖ больных ХОБЛ с симптомами, обострениями, нарушением функции легких [5]. Данное исследование дополнительно выявило особенности КЖ в зависимости от этиологически обусловленного фенотипа профессиональной ХОБЛ и отличия от общего заболевания. Неодинаковое восприятие тяжести ограничения физической активности может быть связано с клинко-функциональными особенностями фенотипов. Выраженное влияние условий развития ХОБЛ на социальные функции, вероятно, является следствием не столько медико-биологического, сколько социального аспекта профессионального заболевания. Больные нуждаются в рациональном трудоустройстве, следовательно, вынуждены менять работу, при этом зачастую они теряют квалификацию и, несмотря на компенсацию, ухудшается их финансовое положение. В наибольшей мере этот факт значим для малостажированных больных. При увеличении стажа интенсивность негативного восприятия ХОБЛ уменьшается, возможно потому, что эти пациенты вне зависимости от состояния здоровья планировали прекратить работу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Качество жизни больных профессиональной ХОБЛ снижено в большей степени, чем у больных ХОБЛ вследствие табакокурения, за счет влияния на физическую активность и социальные функции. Выявлено, что наибольшее снижение качества жизни профессиональной ХОБЛ характерно для этой патологии, развившейся в результате воздействия токсичных газов и жидкостных аэрозолей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chuchalin A.G. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014. No. 9. P. 963–974.

cal activity may be associated with the clinical and functional features of phenotypes. The pronounced influence of the conditions for the development of COPD on social functions is probably the result not so much of medical and biological as of the social aspect of occupational disease. Patients need a healthier working environment, therefore, they are forced to change jobs, while often they lose their skills and, despite compensation, their financial status deteriorates. To the greatest extent, this fact is significant for low-qualified people. As the length of work experience increases, the intensity of negative perceptions of COPD decreases, possibly because these patients, regardless of their state of health, planned to stop working.

CONCLUSION

The quality of life of patients with COPD is reduced to a greater extent than in patients with COPD due to smoking, due to the impact on physical activity and social functions. It was revealed that the greatest decline in the quality of life of occupational COPD is characteristic of this pathology, which has developed as a result of the action of toxic gases and liquid aerosols.

Acknowledgements. The study was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research and the Ministry of Education, Science and Innovation Policy of the Novosibirsk Region as a part of the research project No. 17-44-540009 p_a.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Благодарности. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Министерства образования, науки и инновационной политики Новосибирской области в рамках научного проекта № 17-44-540009 p_a.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Chuchalin A.G. (2014). Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 9, 963–974.

2. Fishwick D., Sen D., Barber S. et al. Occupational chronic obstructive pulmonary disease: a standard of care // *Occup. Med. (Lond)*. 2015. Vol. 65 (4). P. 270–282.
3. Чучалин А.Г. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких // Профессиональные заболевания органов дыхания: Национальное руководство / под ред. Н.Ф. Измерова, А.Г. Чучалина. М.: GEOTAR, 2015. С. 293–338.
4. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators // *Lancet*. 2016. Vol. 388 (10053). P. 1459–1544.
5. Овчинников А.А., Султанова А.Н., Липунова Ю.С., Сычева Т.Ю. Психологические особенности пациентов, перенесших трансплантацию сердца // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2018. № 1. С. 75–83.
6. Vanfleteren M.J., Koopman M., Spruit M.A. et al. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease with different degrees of static lung hyperinflation // *Arch. Phys. Med. Rehabil*. 2018. Vol. 99 (11). P. 2279–2886. e3.
7. Cazzola M., Calzetta L., Rogliani P., Matera M.G. The challenges of precision medicine in COPD // *Mol. Diagn. Ther. Dis*. 2017. Vol. 9. P. 963–974.
8. Cosio B.G., Soriano J.B., Lopes-Campos J.L. et al. Distribution and outcomes of a phenotype-based approach to guide COPD management: Results from the CHAIN Cohort // *PLoS One*. 2016. Vol. 11 (9). e0160770.
9. Измеров Н.Ф., Кузьмина Л.П., Коляскина М.М., Лазарашвили Н.А. Молекулярно-генетические исследования в медицине труда // *Гигиена и санитария*. 2011. № 5. С. 10–14.
10. Клинические особенности заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии у работников промышленных предприятий, совершенствование методов профилактики и лечения / под ред. П.В. Серебрякова, А.Б. Бакирова, Л.К. Каримовой, О.П. Рушкевич. Уфа; М., 2016. 370 с.
11. Caillaud D., Lemoigne F., Carre P. et al. Association between occupational exposure and the clinical characteristics of COPD // *BMC Public Health*. 2012. Vol. 12. P. 302.
12. Paulin L.M., Diette G.B., Blanc P.D. et al. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2015. Vol. 191. P. 557–565.
13. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2018 report). URL: http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf (дата обращения 24.07.2018).
14. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry // *Eur. Respir. J*. 2005. Vol. 26 (2). P. 319–338.
15. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю., Черняк А.В., Калманова Е.Н. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии // *Пульмонология*. 2014. № 6. С. 11–24.
2. Fishwick D., Sen D., Barber C. et al. (2015). Occupational chronic obstructive pulmonary disease: a standard of care. *Occup. Med. (Lond)*, 65 (4), 270–282.
3. Chuchalin A.G. (2015). Occupational chronic obstructive pulmonary disease. In *Occupational Respiratory Diseases: National Guidelines* (eds. N.F. Izmerova, A.G. Chuchalina). Moscow: GEOTAR, pp. 293–338. In Russ.
4. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 (2016) / GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. *Lancet*, 388 (10053), 1459–1544.
5. Ovchinnikov A.A., Sultanova A.N., Lipunova Yu.S., Sycheva T.Yu. (2018). Psychological peculiarities in post-heart transplantation patients. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 1, 75–83.
6. Vanfleteren M.J., Koopman M., Spruit M.A. et al. (2018). Effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease with different degrees of static lung hyperinflation. *Arch. Phys. Med. Rehabil*, 99 (11), 2279–2886.e3.
7. Cazzola M., Calzetta L., Rogliani P., Matera M.G. (2017). The challenges of precision medicine in COPD. *Mol. Diagn. Ther.*, 21 (4), 963–974.
8. Cosio B.G., Soriano J.B., Lopes-Campos J.L. et al. (2016). Distribution and outcomes of a phenotype-based approach to guide COPD management: Results from the CHAIN Cohort. *PLoS One*, 11 (9), e0160770.
9. Izmerov N.F., Kuz'mina L.P., Koliaskina M.M., Laz-arashvili N.A. (2011). Molecular genetic studies in occupational medicine. *Hygiene and Sanitation*, 5, 10–14. In Russ.
10. Serebryakov P.V., Bakirov A.B., Karimova L.K., Rushkevich O.P. (2016). Clinical Features of Respiratory Diseases and Comorbid Pathology in Workers of Industrial Enterprises, Improving Methods of Prevention and Treatment. Ufa; Moscow, 370 p. In Russ.
11. Caillaud D., Lemoigne F., Carré P. et al. (2012). Association between occupational exposure and the clinical characteristics of COPD. *BMC Public Health*, 12, 302.
12. Paulin L.M., Diette G.B., Blanc P.D. et al (2015). Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 191, 557–565.
13. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2018 report) (2018). Retrieved on July 24, 2018 from goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf.
14. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. (2005). Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.*, 26 (2), 319–338.
15. Chuchalin A.G., Aysanov Z.R., Chikina S.Yu., Chernyak A.V., Kalmanova E.N. (2014). Federal clinical recommendations of the Russian Respiratory Society on the use of the method of spirometry. *Pulmonology*, 6, 11–24. In Russ.

16. Дергилев А.П., Горбунов Н.А., Кочур В.И. и др. Диагностическая эффективность цифровой рентгенографии при хронической обструктивной болезни легких // Journal of Siberian Medical Sciences. 2018. № 1. С. 32–37.
17. Jones P.W. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID // COPD. 2005. Vol. 2. P. 75–79.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шпагина Любовь Анатольевна — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; главный врач ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (Новосибирск).

Котова Ольга Сергеевна — канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-терапевт ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (Новосибирск).

Шпагин Илья Семенович — д-р мед. наук, ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Кузнецова Галина Владимировна — канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующий отделением профпатологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (Новосибирск).

Камнева Наталья Вадимовна — аспирант кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-профпатолог ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (Новосибирск).

Образец цитирования: Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С., Кузнецова Г.В., Камнева Н.В. Качество жизни больных профессиональной хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от ее фенотипа // Journal of Siberian Medical Sciences. 2019. № 3. С. 24–32.

16. Dergilev A.P., Gorbunov N.A., Kochura V.I. et al. (2018). Diagnostic efficacy of digital radiography for chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 1, 32–37.
17. Jones P.W. (2005). St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. *COPD*, 2, 75–79.

ABOUT THE AUTHORS

Shpagina Lyubov Anatolyevna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Internal Medicine and Medical Rehabilitation Department, Novosibirsk State Medical University; Head Physician, City Clinical Hospital No. 2 (Novosibirsk).

Kotova Olga Sergeevna — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Internal Medicine and Medical Rehabilitation Department, Novosibirsk State Medical University; Therapist, City Clinical Hospital No. 2 (Novosibirsk).

Shpagin Ilya Semenovich — Dr. Sci. (Med.), Teaching Assistant of the Internal Medicine, Hematology and Transfusiology Department, Novosibirsk State Medical University.

Kuznetsova Galina Vladimirovna — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant of the Internal Medicine and Medical Rehabilitation Department, Novosibirsk State Medical University; Head of the Occupational Pathology Department, City Clinical Hospital No. 2 (Novosibirsk).

Kamneva Natalya Vadimovna — Post-graduate Student of the Internal Medicine and Medical Rehabilitation Department, Novosibirsk State Medical University; Occupational Physician, City Clinical Hospital No. 2 (Novosibirsk).

Citation example: Shpagina L.A., Kotova O.S., Shpagin I.S., Kuznetsova G.V., Kamneva N.V. (2019). Quality of life in occupational chronic obstructive pulmonary disease patients with different disease phenotype. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 3, 24–32.

Факторы риска неблагоприятного исхода заболевания у пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом

Иванова О.Г.¹, Мордык А.В.¹, Краснова Е.И.²

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Risk factors for unfavorable outcome of the disease in patients with HIV-associated tuberculosis

Ivanova O.G.¹, Mordyk A.V.¹, Krasnova E.I.²

¹Omsk State Medical University

²Novosibirsk State Medical University

АННОТАЦИЯ

С целью выявления факторов риска неблагоприятного исхода заболевания у пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом проведено исследование, в котором приняли участие 459 пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом: основную группу (ОГ) составили 248 пациентов с неблагоприятным исходом заболевания (186 мужчин и 62 женщины, средний возраст 35.0 ± 1.5 года), группу сравнения (ГС) — 211 пациентов с благоприятным исходом (160 мужчин и 51 женщина, средний возраст — 37.0 ± 2.3 года). Для оценки факторов риска рассчитывали отношение шансов и 95% доверительный интервал в модуле бинарной логистической регрессии.

Выявлены статистически значимые факторы риска неблагоприятного исхода туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией: 1) связанные с особенностями течения туберкулезного процесса — наличие распространенного, с поражением 2 и более долей легких, двустороннего туберкулезного процесса, с распадом легочной ткани и выделением микобактерии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам, генерализация туберкулеза с поражением 2 и более органов; 2) связанные с особенностями течения ВИЧ-инфекции — наличие клинических признаков иммунодефицита, развернутой клинической картины ВЭБ (вирус Эпштейна — Барр)-инфекции, величина вирусной нагрузки более 100 000 РНК копий ВИЧ/мл; 3) преждевременное прекращение курса химиотерапии туберкулеза, отказ от антиретровирусной терапии; 4) величина индекса коморбидности Charlson > 8 баллов. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости пересмотра имеющихся алгоритмов ведения пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом с учетом выявленных факторов риска неблагоприятного исхода заболевания.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, ВИЧ-ассоциированный туберкулез, факторы риска, неблагоприятный исход.

ABSTRACT

To identify risk factor for unfavorable outcome of the disease in patients with HIV-associated tuberculosis the study including 459 cases of HIV-associated tuberculosis was conducted: 248 cases with an unfavorable outcome of the disease constituted the main group (MG) (186 males and 62 females, mean age 35.0 ± 1.5 years), the comparison group (CG) — 211 cases with a favorable outcome (160 males and 51 females; mean age — 37.0 ± 2.3 years). To assess the risk factors, the odds ratio (OR) and the 95% confidence interval in the binary logistic regression module were calculated.

The statistically significant risk factors for the unfavorable outcome of tuberculosis in HIV-infected patients are revealed: 1) risk factors associated with the peculiarities of the tubercular process — the presence of a widely extended, with the damage of two lung lobes and more, bilateral tubercular process, with lung tissue patholysis and the shedding of multidrug-resistant mycobacterium tuberculosis to anti-tuberculous drugs, the generalization of tuberculosis with the

Поступила 04.06.2019
Принята 15.06.2019

*Автор, ответственный за переписку
Иванова Ольга Георгиевна: ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.
E-mail: olga-ivanova1969@mail.ru

Received 04.06.2019
Accepted 15.06.2019

*Corresponding author
Ivanova Olga Georgiyevna: Omsk State Medical University, 12, Lenina Str., Omsk, 644099, Russia.
E-mail: olga-ivanova1969@mail.ru

lesion of 2 organs and more; 2) risk factors associated with characteristics of the course of HIV infection — the presence of immunodeficiency clinical signs, a comprehensive clinical picture of EBV (Epstein — Barr virus) infection, the intensity of the viral load is over 100 000 RNA copies HIV/ml, 3) a pre-term cessation of chemotherapy for tuberculosis, refusal of antiretroviral therapy, 4) Charlson comorbidity index > 8 points. The obtained results are the evidence of the need to reconsider the existing algorithms for the management of HIV-associated tuberculosis co-infected patients in terms of the identified risk factors for an unfavorable outcome of the disease.

Keywords: tuberculosis, HIV infection, HIV-associated tuberculosis, risk factors, unfavorable outcome.

ВВЕДЕНИЕ

Туберкулез по-прежнему является ведущей инфекционной болезнью, с которой связаны серьезные экономические последствия [1]. В течение последних 10 лет в результате внедрения новых методов выявления и диагностики туберкулеза, а также совершенствования стандартов лечения заболевания в России удалось достигнуть снижения величин основных показателей, характеризующих эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу [2–6]. Однако, по мнению ведущих экспертов противотуберкулезной службы, особенностями современной эпидемической обстановки по туберкулезу, позволяющими прогнозировать новый виток эпидемии заболевания, являются рост пораженности населения ВИЧ-инфекцией и увеличение удельного веса туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ и ШЛУ соответственно) в контингенте противотуберкулезных диспансеров [3, 6, 7]. Согласно данным государственной системы мониторинга, в России эффективность лечения больных с МЛУ микобактерии туберкулеза (МБТ) составляет 48 %, с ШЛУ — 28 % [6, 7].

Число зарегистрированных смертей больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом и от ВИЧ-инфекции с проявлениями микобактериальной инфекции (B20.0 и B20.7) составляет почти половину числа смертей, причиной которых был туберкулез [1, 7]. Эффективность лечения больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом — 56 %, без ВИЧ-инфекции — 84.2 %, смертность — 23.4 и 4.8 % соответственно [7]. Эффективность лечения рецидивов туберкулеза с ВИЧ-инфекцией и без таковой равна 47.4 и 68.4 % соответственно; смертность — 22.8 и 10.8 % соответственно [7].

На данном этапе развития эпидемии ВИЧ-инфекции с сохраняющейся высокой летальностью, несмотря на применение высокоактивной антиретровирусной терапии (АРВТ), возникает необходимость выработки новых подходов к оказанию медицинской помощи больным, расширения лекарственного обеспечения для лечения

INTRODUCTION

Tuberculosis (TB) continues to be the dominant infectious disease involving the serious economic consequences [1]. For last 10 years one has managed to attain the decrease of key indicator values defining the tuberculosis epidemiological situation as a result of new methods of tuberculosis reveal and diagnostics implementation as well as the improvement of treatment standards in Russia [2–6]. However, in the opinion of leading antituberculosis service experts the characteristics of the present-day epidemic tuberculosis situation permitting the predicting of a new epidemic turn of the disease are the growth of HIV infection incidence of the population and the increase of specific weight of tuberculosis with multiple and wide drug resistance of the causative agent (MDR and WDR respectively) in the cohort of TB dispensaries [3, 6, 7]. According to the official data of the public monitoring system the treatment efficiency of the patients with MDR of mycobacterium tuberculosis (MBT) is 48%, with WDR it is 28% in Russia [6, 7].

The number of the recorded HIV-associated tuberculosis deaths and those of HIV infection with mycobacterial infection manifestations (B20.0 and B20.7) makes up nearly the half of death number caused by tuberculosis [1, 7]. The treatment efficiency of the incidence persons with HIV-associated tuberculosis is 56%, without HIV infection that is 84.2%, the mortality rate is 23.4 and 4.8% respectively [7]. The treatment efficiency of the HIV-associated tuberculosis recurrences and without that one is 47.4 and 68.4% respectively; the mortality rate is 22.8 and 10.8% respectively [7].

At this stage of HIV infection epidemic progress with the preserved high mortality rate in spite of the antiretroviral therapy (ARVT) application the necessity of new method of medical care delivery elaboration, the extension of pharmaceutical benefits for the treatment of comorbid conditions and the improvement of the life quality arises.

коморбидных состояний и улучшения качества жизни пациента.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявление факторов риска неблагоприятного исхода заболевания у пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом для повышения эффективности лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено открытое ретроспективное сравнительное исследование, в которое включены 459 случаев ВИЧ-ассоциированного туберкулеза: основную группу (ОГ) составили 248 больных с неблагоприятным исходом заболевания, группу сравнения (ГС) — 211 больных с благоприятным исходом. Критериями включения были: возраст пациента от 18 до 60 лет, лечение в стационаре, наличие подтвержденного диагноза активного туберкулеза, ВИЧ-инфекции, информированного согласия пациента или его законных представителей на участие в исследовании. Критериями исключения являлись: возраст моложе 18 лет и старше 60 лет, отсутствие информированного согласия пациента или его законных представителей на участие в исследовании, отказ от участия в исследовании.

Пациенты в обеих группах были сопоставимы по полу и возрасту: в основной группе было 186 (75.0 %) мужчин и 62 (25.0 %) женщины, средний возраст 35.0 ± 1.5 года; в группе сравнения — 160 (75.8 %) мужчин и 51 (24.2 %) женщина ($\chi^2 = 0.04$; $p = 0.842$); средний возраст — 37.0 ± 2.3 года ($\chi^2 = 0.73$; $p = 0.467$).

У 54 (21.2 %) пациентов ОГ и у 22 (10.4 %) в ГС туберкулезный процесс был генерализованным, с поражением 2 и более органов ($\chi^2 = 10.63$; $p = 0.002$), изолированный туберкулез органов дыхания выявлен у 198 (79.9 %) и 187 (88.6 %) пациентов ($\chi^2 = 6.509$; $p = 0.011$) соответственно, изолированный внелегочный туберкулез — у 3 (1.2 %) и 10 (4.7 %) пациентов соответственно ($\chi^2 = 5.161$; $p = 0.024$).

В структуре клинических форм туберкулеза как в ОГ, так и в ГС преобладал инфильтративный туберкулез легких, составивший 122 (49.2 %) и 143 (67.8 %) случая соответственно ($\chi^2 = 16.127$; $p < 0.001$). Диссеминированный туберкулез легких был выявлен у 39 (15.7 %) и 35 (16.6 %) больных ($\chi^2 = 2.326$; $p = 0.128$) соответственно, казеозная пневмония — у 11 (4.4 %) и 4 (1.9 %) ($\chi^2 = 2.326$; $p = 0.128$) соответственно, фиброзно-кавернозный туберкулез — у 53 (21.4 %) пациентов ОГ, милиарный туберкулез — у 11 и 3 больных

AIM OF THE RESEARCH

To identify the risk factors for an unfavorable outcome of the disease in patients with HIV-associated tuberculosis for the treatment efficiency increase.

MATERIALS AND METHODS

An open retrospective comparative study was conducted, 459 cases of HIV-associated tuberculosis were included: the main group (MG) was 248 cases with an unfavorable outcome of the disease, the comparison group (CG) — 211 cases with a favorable outcome. The inclusion criteria were the patient's age 18–60 years, hospital therapy, the presence of verified diagnosis of active tuberculosis, HIV infection, patient's or his legal representatives' consent form for the trial participation. The criteria for exclusion were the age under 18 and above 60 years, the absence of patient's or his legal representatives' consent form for the trial participation, patient's trial participation refusal.

Patients in both groups were compared against the gender and age: the main group included 186 (75.0%) males and 62 (25.0%) females, mean age was 35.0 ± 1.5 years; the comparison group included 160 (75.8%) males and 51 (24.2%) females ($\chi^2 = 0.04$; $p = 0.842$); mean age was 37.0 ± 2.3 years ($\chi^2 = 0.73$; $p = 0.467$).

In 54 (21.2%) patients from the main group and in 22 (10.4%) from the comparison group the tubercular process was generalized with the lesion of 2 organs and more ($\chi^2 = 10.63$; $p = 0.002$), isolated tuberculosis of the respiratory organs was revealed in 198 (79.9%) and 187 (88.6%) patients ($\chi^2 = 6.509$; $p = 0.011$) respectively, isolated extrapulmonary tuberculosis was diagnosed in 3 (1.2%) and 10 (4.7%) patients respectively ($\chi^2 = 5.161$; $p = 0.024$).

In the pattern of clinical forms of tuberculosis both in MG and CG infiltrative pulmonary tuberculosis prevailed constituting 122 (49.2%) and 143 (67.8%) cases respectively ($\chi^2 = 16.127$; $p < 0.001$). Disseminated pulmonary tuberculosis was revealed in 39 (15.7%) and 35 (16.6%) patients ($\chi^2 = 2.326$; $p = 0.128$) respectively, caseous pneumonia was diagnosed in 11 (4.4%) and 4 (1.9%) ($\chi^2 = 2.326$; $p = 0.128$) respectively, fibrous cavernous tuberculosis was revealed in 53 (21.4%) patients in MG, miliary tuberculosis was diagnosed in 11 and 3 patients respectively. Other clinical forms of tuberculosis occurred more rarely. The widespread processes with the lesion of two lung lobes and more were observed in 163 (65.7%) pa-

соответственно. Остальные клинические формы туберкулеза встречались реже. Распространенные процессы с поражением 2 и более долей легких наблюдали у 163 (65.7 %) больных в ОГ и у 88 (41.7 %) — в ГС ($\chi^2 = 26.53$; $p < 0.001$). Двусторонним процесс был у 165 (66.5 %) и 87 (41.2 %) пациентов соответственно ($\chi^2 = 29.47$; $p < 0.001$). Распад легочной ткани был подтвержден у 173 (69.8 %) больных в ОГ и у 80 (37.9 %) — в ГС ($\chi^2 = 46.73$; $p < 0.001$). Бактериовыделение установлено у 140 (56.5 %) пациентов в ОГ и у 82 (38.9 %) — в ГС ($\chi^2 = 14.123$; $p < 0.001$). Множественная лекарственная устойчивость зарегистрирована у 111 (44.7 %) пациентов ОГ и у 58 (27.5 %) — в ГС ($\chi^2 = 14.62$; $p = 0.002$).

Сопутствующие заболевания имели 236 (95.2 %) больных в ОГ и 192 (90.9 %) — в ГС ($\chi^2 = 3.14$; $p = 0.08$). Наиболее часто выявляли вирусные гепатиты В и С — у 181 (72.9 %) и 164 (77.7 %) ($\chi^2 = 1.37$; $p = 0.08$) пациентов соответственно, хроническую обструктивную болезнь легких — у 35 (14.1 %) и 19 (9.0 %) ($\chi^2 = 2.87$; $p = 0.09$) пациентов соответственно, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки — у 17 (6.9 %) и 14 (6.6 %) пациентов соответственно ($\chi^2 = 0.009$; $p = 0.926$) соответственно.

Активными потребителями инъекционных наркотиков были 98 (39.5 %) пациентов в ОГ и 68 (32.2 %) — в ГС ($\chi^2 = 2.62$; $p = 0.106$).

Всем пациентам проведено клиническое, лабораторное, рентгенологическое, иммунологическое исследование. Бактериологическая диагностика проводилась методами люминесцентной микроскопии, микроскопии по Цилю — Нельсону, а также культуральным методом. Лекарственную устойчивость МБТ определяли с помощью непрямого метода абсолютных концентраций [8]. Всем пациентам был рассчитан индекс коморбидности по Charlson [9].

Лабораторные методы включали: клинический, биохимический анализ крови, мочи ежемесячно. Иммунологические исследования были проведены в иммунологической лаборатории БУЗ ОО «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» г. Омска на проточном цитометре Facs Canto II. Иммунологическое обследование включало: определение количественного уровня субпопуляций Т-лимфоцитов периферической крови (CD_3 , CD_4 , CD_8), иммунорегуляторного индекса (ИРИ).

Лечение больных в группах на всех этапах исследования осуществляли согласно стандартным режимам химиотерапии туберкулеза (на основании основных положений Федеральных

tients in MG and in 88 (41.7%) patients in CG ($\chi^2 = 26.53$; $p < 0.001$). Bilateral tubercular process was in 165 (66.5%) and 87 (41.2%) patients respectively ($\chi^2 = 29.47$; $p < 0.001$). Lung tissue patholysis was confirmed in 173 (69.8%) patients in MG and in 80 (37.9%) patients in CG ($\chi^2 = 46.73$; $p < 0.001$). The shedding of mycobacteria was determined in 140 (56.5%) patients in MG and in 82 (38.9%) patients in CG ($\chi^2 = 14.123$; $p < 0.001$). Multidrug-resistance to anti-tuberculosis drugs was recorded in 111 (44.7%) patients in MG and in 58 (27.5%) patients in CG ($\chi^2 = 14.62$; $p = 0.002$).

236 (95.2%) patients in MG and 192 (90.9%) patients in CG ($\chi^2 = 3.14$; $p = 0.08$) had the accompanying diseases. Most often B and C hepatitis was revealed in 181 (72.9%) and 164 (77.7%) ($\chi^2 = 1.37$; $p = 0.08$) patients respectively, chronic obstructive pulmonary disease was diagnosed in 35 (14.1%) and 19 (9.0 %) ($\chi^2 = 2.87$; $p = 0.09$) patients respectively, gastric and duodenal ulcers were revealed in 17 (6.9%) and 14 (6.6%) patients respectively ($\chi^2 = 0.009$; $p = 0.926$).

Active the injection drugs users were 98 (39.5%) patients in MG and 68 (32.2%) patients in CG ($\chi^2 = 2.62$; $p = 0.106$).

Clinical, laboratory, imaging, immunological tests were done for every patient. Bacteriological diagnostics were performed by the method of luminescent microscopy, microscopy by Ziehl — Neelson staining, and also by the cultural method. MBT drug-resistance as determined by means of indirect method of absolute concentrations [8]. Charlson comorbidity index was calculated for all the patients [9].

Laboratory tests were a clinical one, complete blood chemistry panel, urinalysis done monthly. Immunologic investigations were performed in the immunologic laboratory of Center for AIDS and Infectious Diseases Prevention and Control using “Facs Canto II” flow cytometer. Immunologic investigation consisted of the evaluation of T-lymphocyte subpopulation count in the peripheral blood (CD_3 , CD_4 , CD_8), immunoregulatory index (IRI).

The patients in the groups received treatment according to the standard regulations for tuberculosis chemotherapy (on the grounds of the basic regulations of Federal Clinical References on Pulmonary Tuberculosis Diagnostics and Treatment, 2014; Federal Clinical References on Pulmonary Tuberculosis with Multiple and Wide Drug Resistance of the Causative Agent Diagnostics and Treat-

клинических рекомендаций по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания, 2014; Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой устойчивостью возбудителя, 2015) на фоне патогенетической (инфузионная, десенсибилизирующая, витамины, гепатопротекторы) и симптоматической терапии [10, 11]. Лечение по схеме I режима химиотерапии туберкулеза получали 107 (43.1 %) пациентов ОГ и 98 (46.4 %) пациентов ГС ($\chi^2 = 0.502$; $p = 0.479$), по II режиму — 33 (13.3 %) ОГ и 25 (11.8 %) ГС ($\chi^2 = 0.220$; $p = 0.640$), по III режиму — 40 (46.1 %) ОГ и 38 (18.0 %) ГС ($\chi^2 = 0.286$; $p = 0.593$), IV режим был назначен 34 (13.7 %) пациентам ОГ и 56 (26.5 %) ГС ($\chi^2 = 11.91$; $p < 0.001$), индивидуальная схема лечения применялась для 34 пациентов ОГ (13.7 %) и 2 (0.9 %) ГС ($\chi^2 = 25.69$; $p < 0.001$). Нежелательные побочные реакции химиотерапии туберкулеза зарегистрированы у 32 (12.9 %) больных в ОГ и у 28 (13.4 %) — в ГС ($\chi^2 = 0.019$; $p = 0.908$). Преждевременное прекращение курса химиотерапии зафиксировано у 138 (55.6 %) пациентов ОГ и у 25 (11.8 %) — в ГС ($\chi^2 = 95.49$; $p < 0.001$).

Исход заболевания считали неблагоприятным при отсутствии динамики в результате проведенного лечения: сохраняющемся бактериовыделении для случаев с бацилловыделением, отсутствием клинико-рентгенологической динамики для случаев без бактериовыделения, отсутствием клинического эффекта при внеторакальных локализациях туберкулеза (160 случаев), летальном исходе (86 случаев), прогрессировании туберкулезного процесса на фоне лечения (2 случая). Исход расценивали как благоприятный, если у пациентов в результате лечения наблюдались прекращение бактериовыделения, положительная клинико-рентгенологическая картина для случаев без бактериовыделения и внелегочных процессов.

Для анализа и оценки полученных данных применялись стандартные методы описательной статистики (вычисление средних значений и их стандартных ошибок при нормальном распределении, *Me*, интерквартильный интервал (IQI) — при распределении, отличном от нормального). При сравнении качественных переменных в группах использовали критерий χ^2 Пирсона. При наличии наблюдаемых частот ≤ 10 рассчитывали χ^2 с поправкой Йейтса, если наблюдаемых частот было менее 5 — точный тест Фишера (ТТФ) для таблиц сопряженности 2×2 . Для сравнения величин параметрических количественных переменных использовали парный критерий Стьюдента, непараметрических количественных пере-

ment, 2015) against a background of pathogenetic therapy (infusional and desensitizing therapy, vitamins, hepatoprotectors) and symptomatic therapy at all the stages of the study [10, 11]. The treatment according to the regimen I of tuberculosis chemotherapy regulation was received by 107 (43.1%) patients in MG and 98 (46.4%) patients in CG ($\chi^2 = 0.502$; $p = 0.479$), according to the regimen II — 33 (13.3%) patients in MG and 25 (11.8%) patients in CG ($\chi^2 = 0.220$; $p = 0.640$), according to the regimen III — 40 (46.1%) patients in MG and 38 (18.0%) patients in CG ($\chi^2 = 0.286$; $p = 0.593$), the regimen IV was prescribed to 34 (13.7%) patients in MG and 56 (26.5%) patients in CG ($\chi^2 = 11.91$; $p < 0.001$), individual treatment regimen was applied for 34 patients in MG (13.7%) and 2 (0.9%) patients in CG ($\chi^2 = 25.69$; $p < 0.001$). Undesirable side reactions of tuberculosis chemotherapy were recorded in 32 (12.9%) patients in MG and in 28 (13.4%) patients in CG ($\chi^2 = 0.019$; $p = 0.908$). Untimely cessation of chemotherapy treatment was registered in 138 (55.6%) patients in MG and in 25 (11.8%) patients in CG ($\chi^2 = 95.49$; $p < 0.001$).

The disease outcome was considered to be unfavorable in the absence thereof any dynamics following a conducted treatment: the retaining bacterioexcretion for the cases with elimination of bacilli, the absence of clinicoroentgenological dynamics for the cases lacking bacterioexcretion, the lack of clinical effect in the presence of extra-thoracic tuberculosis localizations (160 cases), lethal outcome (2 cases), and the progressing of tubercular process against a background of the therapy (2 cases). The outcome was considered to be favorable if bacterioexcretion termination, a positive clinicoroentgenological picture for the cases without bacterioexcretion and extra-pulmonary processes as a consequence of the treatment were observed in the patients.

For the analysis and evaluation of the findings we used standard methods of the descriptive statistics (averaging and its standard errors at normal distribution, *Me*, interquartile interval (IQI) at distribution differing from normal). When comparing the qualitative variables in the groups Pearson's χ^2 criterion was used. In the presence of observed frequencies ≤ 10 we calculated χ^2 with Yates' correction, if there were under 5 observed frequencies, we applied Fisher's test (FT) for the contingency tables 2×2 . Two-sided Student's test was used for the comparing of parametric qualitative variable values, Mann — Whitney U-test was used

менных — *U*-критерий Манна — Уитни. Для вероятностной оценки факторов риска рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ) в модуле бинарной логистической регрессии. Различия считали достоверными при $p < 0.05$. При величине ОШ более 1 и $p < 0.05$ фактор риска считали статистически значимым. Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета программ Biostat, STATISTICA 8.0 для персональных компьютеров [12–14].

Исследование проводилось в соответствии с положениями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Сеул, Корея, октябрь 2008 г.) с учетом пояснительных записок к параграфам 29 (Вашингтон, 2002 г.) и 30 (Токио, 2004 г.). План исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как в основной группе, так и в группе сравнения наблюдали случаи, когда стадия ВИЧ-инфекции не была уточнена ввиду незавершенного по различным причинам обследования: в основной группе таковые встречались почти в 3 раза чаще — 26 (10.5 %) против 10 (4.7 %) ($\chi^2 = 3.205$; $p = 0.023$). Из числа случаев с завершённым обследованием 2А стадия ВИЧ-инфекции зарегистрирована у 15 пациентов ОГ (6.1 %) и 10 (4.7 %) ГС ($\chi^2 = 0.379$; $p = 0.538$), 2В стадия — у 24 (9.7 %) ОГ и 7 (3.3 %) ГС ($\chi^2 = 2.32$; $p = 0.007$), 2С стадия — у 13 (5.2 %) ОГ и 27 (12.8 %) ГС ($\chi^2 = 8.18$; $p = 0.005$), 3-я стадия — у 36 (14.5 %) ОГ и 46 (21.8 %) ГС ($\chi^2 = 4.123$; $p = 0.039$); 4А стадия — у 83 (33.5 %) ОГ и 87 (41.2 %) ГС ($\chi^2 = 2.947$; $p = 0.087$), 4Б стадия — у 44 (17.7 %) ОГ и 23 (10.9 %) ГС ($\chi^2 = 4.28$; $p = 0.039$), 4В стадия ВИЧ-инфекции — у 7 пациентов ОГ и 4 ГС. Клинические признаки иммунодефицита (гнойничковые поражения кожи и подкожной клетчатки, грибковые заболевания, дефицит массы тела) наблюдали у 193 (77.8 %) пациентов ОГ и у 126 (59.7 %) — в ГС ($\chi^2 = 17.63$; $p < 0.001$). Сепсис выявлен у 9 пациентов ОГ и у 4 — в ГС.

Показатели иммунограммы на момент поступления в стационар у пациентов обследованных групп представлены в табл. 1.

Снижение иммунорегуляторного индекса отмечено у 94.7 % пациентов основной группы и 92.5 % группы сравнения ($p = 0.641$). При анализе величины ИРИ в анализируемых группах удалось выявить статистически значимое отличие: снижение уровня ИРИ до величин менее 0.2 харак-

for nonparametric qualitative variables. For probable evaluation of risk factors the odds ratio (OR) and the 95% confidence interval (CI) in the binary logistic regression module were calculated. Differences were considered to be reliable at $p < 0.05$. OR value over 1 and $p < 0.05$, risk factor was considered statistically significant. Statistical treatment of the findings was done with the application of “Biostat”, STATISTICA 8.0 program package for PC [12–14].

The study was conducted in compliance with regulations of WMA Helsinki Declaration (Seoul, South Korea, October, 2008) in terms of the Explanatory Notes to paragraph 29 (Washington, 2002) and 30 (Tokyo, 2004). The research design was approved by Ethical Committee of Omsk State Medical University.

RESULTS AND DISCUSSION

Both in the main and comparison groups the cases with nonspecified HIV infection stage were observed, in view of the fact that the investigation has not been completed for different reasons: in the main group such cases occurred three times more often — 26 (10.5%) versus 10 (4.7%) ($\chi^2 = 3.205$; $p = 0.023$). From the list of cases with complete investigation HIV infection 2A stage was recorded in 15 patients in MG (6.1%) and 10 (4.7%) patients in CG ($\chi^2 = 0.379$; $p = 0.538$), 2B stage in 24 patients (9.7%) in MG and 7 (3.3%) patients in CG ($\chi^2 = 2.32$; $p = 0.007$), 2C stage in 13 patients (5.2%) in MG and 27 (12.8%) patients in CG ($\chi^2 = 8.18$; $p = 0.005$), 3rd stage in 36 patients (14.5%) in MG and 46 (21.8%) patients in CG ($\chi^2 = 4.123$; $p = 0.039$); 4A stage in 83 patients (33.5%) in MG and 87 (41.2%) patients in CG ($\chi^2 = 2.947$; $p = 0.087$), 4B stage in 44 patients (17.7%) in MG and 23 (10.9%) patients in CG ($\chi^2 = 4.28$; $p = 0.039$), HIV infection 4C stage in 7 patients in MG and 4 patients in CG. Clinical signs of immunodeficiency (impetiginous skin and subcutaneous cellular tissue lesions, fungal diseases, body mass deficiency) were observed in 193 (77.8%) patients in MG and in 126 (59.7%) patients in CG ($\chi^2 = 17.63$; $p < 0.001$). Sepsis was revealed in 9 patients in MG and in 4 patients in CG.

Immunogramme index numbers at the date of hospital admission in patients of the studied groups are presented in Table 1.

The decrease of immunoregulatory index is noted in 94.7% patients of the main group and in 92.5% patients of the comparison group ($p = 0.641$). When analyzing IRI values in stud-

Таблица 1. Показатели иммунограммы на момент начала химиотерапии туберкулеза
Table 1. Immunogramme index numbers at the date of tuberculosis chemotherapy onset

Признак / Indicator	Основная группа Main group	Группа сравнения Comparison group	χ^2	<i>p</i>
ИРИ (норма 1–2.5), абс. (%): IRI (standard 1–2.5), abc. (%):				
<0.2	39 (25.7)	13 (12.1)	7.141	0.008
<0.5	39 (25.7)	27 (25.2)	0.006	0.939
<0.7	22 (14.5)	23 (21.6)	2.157	0.142
<1.0	44 (28.8)	36 (33.6)	0.649	0.421
1.0–2.5	8 (5.3)	8 (7.5)	0.218*	0.641
всего обследовано / investigated in total	152 (100)	107 (100)	—	—
Уровень CD ₄ , абс. (%) / CD ₄ count, abc. (%):				
<100	30 (18.3)	13 (10.7)	2.536	0.111
100–200	33 (20.1)	16 (13.3)	1.868	0.172
200–400	45 (27.4)	41 (33.8)	1.084	0.298
>400	56 (34.2)	51 (42.2)	1.576	0.209
всего обследовано / investigated in total	164 (100)	121 (100)	—	—
Вирусная нагрузка, РНК копий ВИЧ/мл: Viral load, HIV RNA copies/ml:				
<20 000	42 (27.8)	47 (41.9)	5.136	0.023
20 000–100 000	17 (11.3)	18 (16.1)	0.908	0.341
>100 000	92 (60.9)	47 (42.0)	8.896	0.003
всего обследовано / investigated in total	151 (100)	112 (100)	—	—

* χ^2 с поправкой Йейтса.
 χ^2 with Yates' correction.

терно для 25.7 % больных основной группы против 12.1 % — в группе сравнения ($p = 0.008$). При оценке уровня CD₄-лимфоцитов у пациентов обследованных групп статистически значимых отличий не выявлено ($p = 0.107$). Величина вирусной нагрузки более 100 тыс. копий/мл до начала терапии в группе с неблагоприятными исходами встречалась на 18.9 % чаще, чем в группе сравнения ($p = 0.003$); напротив: вирусная нагрузка менее 20 000 копий/мл — на 14.1 % чаще в группе с благоприятными исходами ($p = 0.023$). В диапазоне показателя вирусной нагрузки 20 000–100 000 копий/мл в обследованных группах статистически значимых отличий не выявлено ($p = 0.341$).

Опportunистические инфекции с развернутой клинической картиной заболевания выявлены у 52 (20.9 %) пациентов в ОГ и у 27 (12.8 %) — в ГС ($\chi^2 = 5.34$; $p = 0.021$). При этом активная ВЭБ (вирус Эпштейна — Барр)-инфекция зарегистрирована у 30 (12.1 %) больных в ОГ и у 8 (3.8 %) — в ГС (χ^2 с поправкой Йейтса = 10.36; $p = 0.002$), герпетическая инфекция — у 3 и 5 пациентов соответственно, токсоплазмоз — у 1 и 2 пациентов соответственно, микоплазменная пневмония — у 2 пациентов в каждой из групп, цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) — у 10 и 8 пациентов соответственно, хламидиоз — у 9 и 2 пациентов

ied groups we managed to reveal statistically significant difference: the decrease of IRI rate up to the value less than 0.2 is specific for 25.7% of the patients in the main group versus 12.1% of the patients in the comparison group ($p = 0.008$). When evaluating CD₄ lymphocyte count in patients of the investigated groups the statistically significant differences were not revealed ($p = 0.107$). Viral load value above 100 000 copies/ml before therapy onset in the group with unfavorable outcomes occurred 18.9% more often than in the comparison group ($p = 0.003$); on the contrary: viral load value under 20 000 copies/ml occurred 14.1% more often in the group with favorable outcomes ($p = 0.023$). In the studied groups statistically significant differences were not revealed in the range of viral load values 20 000–100 000 copies/ml ($p = 0.341$).

Opportunistic infections with the comprehensive clinical picture of the disease were revealed in 52 (20.9%) patients in MG and in 27 (12.8%) patients in CG ($\chi^2 = 5.34$; $p = 0.021$). Besides the active EBV (Epstein — Barr virus) infection was recorded in 30 (12.1%) patients in MG and in 8 (3.8%) patients in CG (χ^2 with Yates' correction = 10.36; $p = 0.002$), herpetic infection was revealed in 3 and 5 patients

Таблица 2. Результаты статистического анализа факторов, связанных с неблагоприятным исходом туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией**Table 2.** The statistical analysis results of the factors associated with unfavorable tuberculosis outcome in HIV co-infected patients

Показатель / Indicator	χ^2	ОШ / OR	95% ДИ ОШ / 95% CI OR	p
Генерализованный туберкулез Generalized tuberculosis	10.63	2.391	1.401–4.082	0.002
Индекс коморбидности Charlson > 8 баллов Charlson comorbidity index > 8 points	37.23	3.500	2.320–5.282	<0.001
Активное употребление инъекционных наркотиков Active use of injection drugs	2.62	1.374	0.935–2.019	0.106
Двусторонний процесс / Bilateral process	29.47	2.833	1.937–4.145	<0.001
Распространенность процесса (с поражением более 2 долей легких) Process extension (with lesion more than two lung lobes)	26.53	2.680	1.835–3.916	<0.001
МБТ (+) / MBT (+)	14.123	2.039	1.403–2.963	<0.001
МЛУ МБТ / MDR MBT	14.62	1.137	1.444–3.164	0.002
Распад легочной ткани / Pulmonary tissue patholysis	46.73	3.777	2.562–5.569	<0.001
Наличие клинических признаков иммунодефицита Presence of immunodeficiency clinical signs	17.65	2.367	1.576–3.555	<0.001
Отказ от АРВТ / ARVT refusal	11.40	2.069	1.351–3.167	<0.001
Наличие развернутой клинической картины ВЭБ-инфекции Presence of EBV infection comprehensive clinical picture	10.36	3.492	1.564–7.795	0.002
Вирусная нагрузка > 100 000 РНК копий ВИЧ/мл Viral load > 100 000 HIV RNA copies/ml	8.896	2.058	1.360–3.114	0.003
Преждевременное прекращение курса химиотерапии туберкулеза Untimely cessation of tuberculosis chemotherapy	95.49	9.334	5.736–15.189	<0.001

соответственно. Антиретровирусную терапию получали 48 (19.4 %) больных в ОГ и 70 (33.2 %) — в ГС ($\chi^2 = 11.40$; $p < 0.001$)

Расчет индекса коморбидности Charlson показал, что 198 (79.8 %) больных в ОГ и 112 (53.1 %) — в ГС имели величину индекса более 8 баллов ($\chi^2 = 37.23$; $p < 0.001$). Отказ от продолжения терапии зафиксирован у 6 пациентов ОГ, в ГС таковых не было.

Результаты статистического анализа факторов, связанных с неблагоприятным исходом туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией, представлены в табл. 2.

Данные, представленные в табл. 2, показывают, что развитие возможного неблагоприятного исхода туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией определяет наличие распространенного, с поражением 2 и более долей легких, нередко двустороннего туберкулезного процесса, что является особенностью течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, особенно на поздних стадиях болезни [15]. Большая частота выявления распада легочной ткани, сопровождающегося выде-

respectively, toxoplasmosis was revealed in 1 and 2 patients respectively, mycoplasmal pneumonia was recorded in 2 patients in each group, cytomegalovirus infection (CMVI) was found in 10 and 8 patients respectively, chlamydiosis was revealed in 9 and 2 patients respectively. 48 (19.4%) patients in MG and 70 (33.2%) patients in CG ($\chi^2 = 11.40$; $p < 0.001$) received antiretroviral therapy.

Charlson comorbidity index calculation showed that 198 (79.8%) patients in MG and 112 (53.1%) patients in CG had the index value more than 8 points ($\chi^2 = 37.23$; $p < 0.001$). The refusal from the therapy continuation was recorded in 6 patients in MG, but in CG there was none.

The statistical analysis results of the factors associated with unfavorable tuberculosis outcome in HIV co-infected patients are represented in Table 2.

Data presented in Table 2 give the evidence that development of possible unfavorable outcome of tuberculosis in HIV co-infected patients defines the presence of extended, more than two damaged

лением микобактерий с множественной лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам, как правило, связана с несвоевременным выявлением туберкулезного процесса [15] из-за легкомысленного отношения пациентов к состоянию собственного здоровья [16] и низкой приверженностью пациентов к выполнению врачебных рекомендаций, объясняющей в том числе отказ от АРВТ и преждевременное прекращение курса противотуберкулезной химиотерапии. Все это, в совокупности с особенностями течения ВИЧ-инфекции на фоне развившегося туберкулеза (наличие клинических признаков иммунодефицита, развернутая клиническая картина ВЭБ-инфекции, величина вирусной нагрузки более 100 000 РНК копий ВИЧ/мл) и массой сопутствующих соматических и инфекционных заболеваний (величина индекса коморбидности Charlson > 8 баллов), обуславливает высокий риск неблагоприятного исхода туберкулеза у пациентов с коморбидной патологией [17, 18].

Все эти факты показывают важность междисциплинарного подхода в решении проблемы повышения эффективности лечения больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом и свидетельствуют о необходимости совершенствования имеющихся алгоритмов ведения данных больных и внедрения непрерывного психологического сопровождения для формирования приверженности пациентов к выполнению врачебных рекомендаций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основными статистически значимыми факторами риска неблагоприятного исхода туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией являются: 1) связанные с особенностями течения туберкулезного процесса — наличие распространенного, с поражением 2 и более долей легких, двустороннего туберкулезного процесса, с распадом легочной ткани и выделением МБТ с множественной лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам, генерализация туберкулеза с поражением 2 и более органов; 2) связанные с особенностями течения ВИЧ-инфекции — наличие клинических признаков иммунодефицита, развернутой клинической картины ВЭБ-инфекции, величина вирусной нагрузки более 100 000 РНК копий ВИЧ/мл; 3) преждевременное прекращение курса химиотерапии туберкулеза, отказ от АРВТ; 4) величина индекса коморбидности Charlson > 8 баллов.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости пересмотра имеющихся алгорит-

lung lobes, quite often bilateral tubercular process that is the characteristic of the course of tuberculosis in HIV co-infected patients, especially at the advanced stage of disease [15]. The high frequency of the detection of lung tissue patholysis accompanied by mycobacteria excretion with multiple drug resistance to antituberculous drugs is associated as a rule with untimely tubercular process revealing [15] because of thoughtless and careless patient's attitude to his own health state [16] and low patient's adherence to healthcare practitioner's advice following explaining notably the refusal from ARVT and untimely cessation of chemotherapy. All of this combined with HIV infection course peculiarities against a background of developing tuberculosis (the presence of immunodeficiency clinical signs, EBV infection comprehensive clinical picture, viral load > 100 000 HIV RNA copies/ml) and a lot of accompanying somatic and infectious diseases (Charlson comorbidity index is > 8 points) determines a high risk of unfavorable outcome of tuberculosis in patients with comorbid pathology [17, 18].

All this evidence shows the importance of interdisciplinary approach in the solution of the problem of TB/HIV co-infected patient treatment efficiency increase and testifies to the need of improvement of existing patients' data management algorithms and implementation of continuous psychologic support to form patients' adherence to healthcare practitioner's advice following.

CONCLUSION

Basic statistically significant risk factors of the unfavorable outcome of tuberculosis in HIV co-infected patients are: 1) risk factors damage with the peculiarities of the tuberculosis process — the presence of a widely extended, with the affection of two lung lobes and more, bilateral tubercular process, with lung tissue patholysis and the shedding of multidrug-resistant MBT to antituberculous drugs, the generalization of tuberculosis with the lesion of 2 organs and more; 2) risk factors associated with characteristics of the course of HIV infection — the presence of immunodeficiency clinical signs, a comprehensive clinical picture of EBV infection, the intensity of the viral load is over 100 000 RNA copies of HIV/ml; 3) a pre-term cessation of chemotherapy for tuberculosis, refusal of antiretroviral therapy; 4) Charlson comorbidity index > 8 points.

The obtained results are the evidence of the need to reconsider the existing algorithms for the

мов ведения пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом с учетом выявленных факторов риска неблагоприятного исхода заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization Global Tuberculosis Report 2018. URL: www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (дата обращения 28.05.2019).
2. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди лиц с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. 2017. Т. 95 (3). С. 13–19.
3. Нечаева О.Б. Мониторинг туберкулеза и ВИЧ-инфекции в Российской Федерации // Мед. алфавит. 2017. Т. 3, № 30 (327). С. 24–33.
4. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е. и др. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. 2017. Т. 95 (11). С. 5–17.
5. Цыбикова Э.Б., Пунга В.В., Русакова Л.И. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в России: статистика и взаимосвязи // Туберкулез и болезни легких. 2018. Т. 96 (12). С. 9–17.
6. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е. и др. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в странах мира и в Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. 2017. Т. 95 (9). С. 8–18.
7. Галкин В.Б., Стерликов С.А., Яруллина Р.С. и др. Эффективность курсов химиотерапии у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией // Мед. альянс. 2017. № 4. С. 30–43.
8. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации: Приказ Минздрава России от 21.03.2003. № 109 // Консультант-Плюс: Справ.-правовая система. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_100829. (дата обращения 28.05.2019).
9. Кочетова Е.В. Комплексная оценка больных хронической обструктивной болезни легких с помощью многокомпонентного индекса ADO и индекса коморбидности Charlson // Мед. совет. 2018. № 12. С. 182–184.
10. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. М.; Тверь, 2014. 56 с.
11. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой устойчивостью возбудителя. 3-е изд. 2015. 68 с. URL: roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec2.pdf. (дата обращения 30.05.2019).
12. Халафян А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных. Учебник. 3-е изд. М.: Бином-Пресс, 2007. 512 с.
13. Максимов С.А., Зинчук С.Ф., Давыдова Е.А. и др. Риски и их оценка в медико-биологических исследованиях: метод. рекомендации. Кемерово: Изд-во КемГМА, 2010. 29 с.

management of TB/HIV co-infected patients in terms of the identified risk factors for an unfavorable outcome of the disease.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. World Health Organization Global Tuberculosis Report (2018). Retrieved on May 28, 2019 from http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
2. Nechaeva O.B. (2017). Tuberculosis epidemic situation among HIV positive people in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 95 (3), 13–19. In Russ.
3. Nechaeva O.B. (2017). Monitoring of tuberculosis and HIV-infection in the Russian Federation. *Med. Alphabet*, 3, 30 (327), 24–33.
4. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. (2017). Multi drug resistant tuberculosis in the countries of the outer world and in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 95 (11), 5–17. In Russ.
5. Tsybikova E.B., Punga V.V., Rusakova L.I. (2018). Tuberculosis with concurrent in Russia: statistics and correlations. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 96 (12), 9–17.
6. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E. et al. (2017). Tuberculosis with concurrent HIV infection in the Russian Federation and the world. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 95 (9), 8–18. In Russ.
7. Galkin V.B., Sterlikov S.A., Jarullina R.S. et al. (2017). Treatment outcomes in patients with tuberculosis, combined with HIV-infection. *Med. Alliance*, 4, 30–43. In Russ.
8. About the improvement of antituberculosis actions in the Russian Federation: Order of the Ministry of Health of Russia of 21.03.2003. No. 109. *ConsultantPlus: Reference-legal system*. Retrieved on May 5, 2019 from http://consultant.ru/document/cons_doc_LAW_100829. In Russ.
9. Kochetova E. (2018). Comprehensive assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease by means of multicomponent ADO index and Charlson comorbidity index. *Med. Council*, 12, 182–184.
10. *Federal Clinical Guidelines on Diagnostics and Treatment of Pulmonary Tuberculosis* (2014). Moscow; Tver, 56 p. In Russ.
11. *Federal Clinical Guidelines on Diagnostics and Treatment of Pulmonary Tuberculosis with Multiple and Wide Pathogen Resistance*, 3rd ed. (2015). Retrieved on May 30, 2019 from http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec2.pdf. In Russ.
12. Khalaphyan A.A. (2007). *STATISTICA 6. Data Statistical Analysis*. 3rd ed. Moscow, 512 p. In Russ.
13. Maksimov S.A., Zinchuk S.F., Davydova E.A. et al. (2010). Risks and Their Evaluation in Microbiological Studies. Methodological Recommendations. Kemmerovo, 29 p. In Russ.
14. Everitt B.S. (2012). *Big Dictionary of Statistics*. Moscow, 736 p. In Russ.

14. Эверитт Б.С. Большой словарь по статистике: пер. с англ. / под ред. И.И. Елисеева. М.: Проспект, 2012. 736 с.
15. Зими́на В.Н., Васи́льева И.А., Баты́ров Ф.А., Самойлова А.Г. Эффективность химиотерапии у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. 2013. Т. 90 (3). С. 15–21.
16. Teklu A.M., Nega A., Mamuye A.T. et al. Factors associated with mortality of TB/HIV co-infected patients in Ethiopia // *Ethiop. J. Health Sci.* 2017. Vol. 27 (1). P. 29–38.
17. Magno E.D.S., Saraceni V., Sovza A.B. et al. Factors, associated with TB/HIV coinfection: evidence from notification data in the State of Amazonas, Brazil, 2001–2012 // *Cad. Saude Publ.* 2017. Vol. 33 (5). e: 00019315.
18. Adejumo O.A., Daniel O.J., Otesanya A.F. et al. Factors associated with TB/HIV co-infection among drug sensitive tuberculosis patients managed in a secondary health facility in Lagos, Nigeria // *Afr. J. Infect. Dis.* 2017. Vol. 11 (2). P. 75–82.
15. Zimina V.N., Vasilyeva I.A., Batyrov F.A., Samoylova A.G. (2013). Chemotherapy efficiency in TB/HIV co-infected patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 90 (3), 15–21.
16. Teklu A.M., Nega A., Mamuye A.T. et al. (2017). Factors associated with mortality of TB/HIV co-infected patients in Ethiopia. *Ethiop. J. Health Sci.*, 27 (1), 29–38.
17. Magno E.D.S., Saraceni V., Sovza A.B. et al. (2017). Factors associated with TB/HIV coinfection: evidence from notification data in the State of Amazonas, Brazil, 2001–2012. *Cad. Saude Publ.*, 33 (5), e: 00019315.
18. Adejumo O.A., Daniel O.J., Otesanya A.F. et al. (2017). Factors associated with TB/HIV co-infection among drug sensitive tuberculosis patients managed in a secondary health facility in Lagos, Nigeria. *Afr. J. Infect. Dis.*, 11 (2), 75–82.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Иванова Ольга Георгиевна — канд. мед. наук, доцент кафедры фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Мордык Анна Владимировна — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Краснова Елена Игоревна — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Образец цитирования: Иванова О.Г., Мордык А.В., Краснова Е.И. Факторы риска неблагоприятного исхода заболевания у пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2019. № 3. С. 33–43.

ABOUT THE AUTHORS

Ivanova Olga Georgiyevna — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Phtysiatry, Phtysiosurgery and Infectious Diseases Department, Omsk State Medical University.

Mordyk Anna Vladimirovna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Phtysiatry, Phtysiosurgery and Infectious Diseases Department, Omsk State Medical University.

Krasnova Elena Igorevna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Infectious Diseases Department, Novosibirsk State Medical University.

Citation example: Ivanova O.G., Mordyk A.V., Krasnova E.I. (2019). Risk factors for unfavorable outcome of the disease in patients with HIV-associated tuberculosis. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 3, 33–43.

Фармакокинетика циркулирующего пула антиагреганта индолинонового ряда

Быков В.В.¹, Леонов К.А.², Серебров В.Ю.¹, Удут В.В.³

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск)

²ООО «Инновационные фармакологические разработки» (Томск)

³НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН» (Томск)

Pharmacokinetics of an antiplatelet drug of indolinone series in the bloodstream

Bykov V.V.¹, Leonov K.A.², Serebrov V.Yu.¹, Udut V.V.³

¹Siberian State Medical University (Tomsk)

²“Innovative Pharmacological Research”, LLC (Tomsk)

³Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine (Tomsk)

АННОТАЦИЯ

Цель работы — изучить фармакокинетический профиль антиагреганта индолинонового ряда (GRS) в плазме крови крыс и кроликов. GRS вводили однократно крысам и многократно кроликам внутрижелудочно в виде суспензии в 0.5% водном растворе карбоксиметилцеллюлозы. Изучение предсказуемости роста системной экспозиции в ответ на увеличение дозы проводили в рамках исследования линейности фармакокинетики в дозах 10, 20 и 40 мг/кг на крысах. Для оценки абсолютной биодоступности GRS вводили в вену крысам в дозе 1 мг/кг в виде раствора в 50% полиэтиленгликоле — 400. Кровь у крыс после введения забирали в точках 10, 20, 30, 45 мин, 1, 2, 4, 8 и 24 ч (по 5 крыс на точку). Для изучения возможной кумуляции кроликам перорально многократно (1 раз в день в течение 10 дней) вводили GRS, кровь забирали после 1, 5 и 10-го введения в точках 30, 45 мин, 1, 2, 4, 8 и 24 ч.

Выявлено, что GRS быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта с достижением максимальной концентрации в точке 1 ч и имеет абсолютную биодоступность 23 %. Величина системной экспозиции AUC растёт линейно с увеличением дозы от 10 до 20 мг/кг, повышение дозы до 40 мг/кг не приводит к соответствующему росту AUC, которая выходит на плато. Многократное (10-кратное) внутрижелудочное введение GRS кроликам не приводит к значимому изменению величины системной экспозиции.

Ключевые слова: антиагрегант, производное индолинона, линейность фармакокинетики, GRS.

ABSTRACT

The aim of the work is to study the pharmacokinetic profile of the antiplatelet drug of indolinone series (GRS) in the blood plasma of rats and rabbits. GRS was administered once to rats and repeatedly to rabbits intragastrically as a suspension in 0.5% aqueous solution of carboxymethyl cellulose. The study of the predictability of systemic exposure growth in response to dose increase was carried out as part of a study of the linearity of pharmacokinetics in doses of 10, 20 and 40 mg/kg in rats. To assess the absolute bioavailability GRS was injected into the vein in rats at a dose of 1 mg/kg as a solution in 50% polyethylene glycol — 400. Blood from rats after administration was taken at points of 10, 20, 30, 45 min, 1, 2, 4, 8 and 24 h (5 rats per point). To study the possible accumulation of rabbits GRS was orally repeatedly (1 time per day for 10 days) administered, blood was taken after 1, 5 and 10 administration at points of 30, 45 min, 1, 2, 4, 8 and 24 h.

It was found that GRS is rapidly absorbed from the gastrointestinal tract with a maximum concentration at 1 h and has an absolute bioavailability of 23%. The value of the system AUC exposure increases linearly with increasing doses

Поступила 12.04.2019
Принята 14.05.2019

*Автор, ответственный за переписку

Быков Владимир Валерьевич: ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.
E-mail: vladimir.b.1989@gmail.com

Received 12.04.2019
Accepted 14.05.2019

*Corresponding author

Bykov Vladimir Valeryevich: Siberian State Medical University, 2, Moscovskiy trakt, 634050, Tomsk, Russia.
E-mail: vladimir.b.1989@gmail.com

from 10 to 20 mg/kg, increasing the dose to 40 mg/kg does not lead to a corresponding increase in AUC, which goes to the plateau. Repeated (10-fold) intragastric administration of GRS to rabbits does not lead to a significant change in the value of the system exposure.

Keywords: antiplatelet drug, indolinone derivative, linearity of pharmacokinetics, GRS.

ВВЕДЕНИЕ

Фармакодинамика лекарственных средств перорального применения во многом зависит не только от тропности к мишени, но и от их фармакокинетики (биодоступности, величины системной экспозиции). Именно эти показатели определяют дозирование лекарственного средства и дискретность его применения.

Новое соединение с антитромботической активностью GRS является производным индолина. Вещества этого ряда являются индукторами цитозольной гуанилатциклазы [1].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить фармакокинетический профиль антиагреганта индолинонового ряда в плазме крови крыс и кроликов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве исследуемого вещества использовали образец фармацевтической субстанции GRS (2-[2-[(5RS)-5-(гидроксиметил)-3-метил-1,3-оксазолидин-2-илиден]-2-цианоэтилиден]-1H-индол-3(2H)-он) (рис. 1).

В опытах использовали 200 свободных от патогенной флоры крыс стока *Sprague Dawley* и 6 конвенциональных кроликов калифорнийской породы. Крысы были массой 270–330 г и возрастом 2.5–3 мес, кролики — массой 2500–2800 г и возрастом 6 мес. Перед внутрижелудочным введением животных лишали корма на срок не более 24 ч, сохраняя доступ к питьевой воде.

При проведении экспериментов руководствовались принципами, изложенными в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинской декларации. Из эксперимента животных выводили эвтаназией в CO₂-камере.

INTRODUCTION

The pharmacodynamics of oral medications largely depend not only on the tropism to the target, but also on their pharmacokinetics (bioavailability, systemic exposure). These indicators determine the dosage of the drug and the discreteness of its use.

A new compound with antithrombotic activity of GRS is an indolinone derivative. The substances of this series are inducers of cytosolic guanylate cyclase [1].

AIM OF THE RESEARCH

To study the pharmacokinetic profile of the antiplatelet drug of the indolinone series in the blood plasma of rats and rabbits.

MATERIALS AND METHODS

A sample of the pharmaceutical GRS substance (2-[2-[(5RS)-5-(hydroxymethyl)-3-methyl-1,3-oxazolidin-2-ylidene]-2-cyanoethylidene]-1H-indole-3(2H)-one) was used as a test substance (Fig. 1).

In the experiments 200 *Sprague Dawley* pathogenic flora-free rats and 6 conventional Californian rabbits were used. Rats were weighting 270–330 g and 2.5–3 months old, rabbits — weighting 2500–2800 g and 6 months old. Before intragastric administration animals were deprived of food for a period of not more than 24 hours, while maintaining access to drinking water.

The experiments were guided by the principles laid down in the directives of the European Community (86/609/EEC) and the Helsinki Declaration. Animals were removed from the experiment by euthanasia in a CO₂ chamber.

GRS was administered intragastrically to rats in 1 intake in a volume of 1 ml as a suspension in

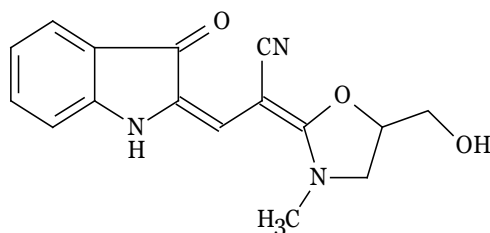


Рис. 1. Структурная формула GRS
Fig. 1. Structural formula of GRS

Внутрижелудочно крысам GRS вводили в 1 прием в объеме 1 мл в виде суспензии в 0.5% водном растворе карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ), кроликам — в объеме 5 мл. Внутривенно GRS вводили в объеме 0.3 мл в 50% водном растворе ПЭГ-400 (стерилизацию осуществляли путем фильтрации фильтром Minisart 17597-K).

Для изучения линейности фармакокинетики использовали 3 дозы субстанции GRS, которые вводили внутрижелудочно: 10, 20 и 40 мг/кг. Кровь забирали до введения и в точках 10, 20, 30, 45 мин, 1, 2, 4, 8 и 24 ч после введения (по 5 крыс на точку). Для изучения абсолютной биодоступности крысам внутривенно вводили GRS в дозе 1 мг/кг, забор крови осуществляли в вышеуказанных точках (также по 5 крыс на точку).

Для исследования возможной кумуляции 6 кроликам вводили в течение 10 сут (1 раз в сутки) GRS перорально в дозе 110 мг/кг, кровь забирали после 1, 5 и 10-го введения до приема GRS и в точках 30, 45 мин, 1, 2, 4, 8 и 24 ч после введения. На основании полученных значений концентраций рассчитывали AUC на 1, 5 и 10-й день, значения сравнивали.

В запланированные временные точки у крыс кровь забирали из полости сердца, у кроликов — из краевой вены уха. Кровь стабилизировали гепарином (50 ЕД/мл), выделяли плазму и помещали в пробирки типа Eppendorf. Образцы плазмы крови немедленно замораживали в жидком азоте и хранили в низкотемпературном холодильнике при температуре -70°C до проведения анализа.

Для количественного определения GRS в плазме животных использовали высокоэффективный жидкостный хроматограф «Милихром А-02» с УФ-спектрофотометрическим детектором (ЗАО «ЭкоНова», Новосибирск, Россия). Анализ проводили на колонке размером 75×2 мм и заполненной сорбентом ProntoSil-120-5-C18 AQ с диаметром частиц сорбента 5 мкм. Обработку хроматограмм осуществляли с помощью программного обеспечения «МультиХром» (ЗАО «Амперсенд», Россия). Перемешивание биообразцов в процессе экстракции проводили на лабораторном медицинском шейкере Vortex V-3 (Elmi, Латвия). Для осаждения водно-органической фазы образца использовали центрифугу Biofuge pico (Heraeus, Германия), для упаривания органического растворителя — вакуумный концентратор UniEquip 100 ECH (Univapo, Германия).

Для извлечения GRS применяли метод QuEChERS, основанный на жидкофазной экстракции ацетонитрилом.

0.5% aqueous solution of carboxymethyl cellulose (CMC), to rabbits — in a volume of 5 ml. Intravenous GRS was administered in a volume of 0.3 ml in a 50% PEG-400 aqueous solution (sterilization was carried out by filtration with a “Minisart 17597-K” filter).

To study the linearity of pharmacokinetics 3 doses of the substance GRS were used, which were administered intragastrically: 10, 20 and 40 mg/kg. The blood was taken before the injection and at the points of 10, 20, 30, 45 min, 1, 2, 4, 8 and 24 hours after the administration (5 rats per point). To study the absolute bioavailability of the rats, intravenous GRS was administered at a dose of 1 mg/kg, and blood was taken at the above points (also 5 rats per point).

To study the possible accumulation 6 rabbits were administered for 10 days (1 time a day) GRS orally at a dose of 110 mg/kg, blood sampling was carried out after 1, 5 and 10 administration before taking GRS and at points of 30, 45 min, 1, 2, 4, 8 and 24 h after administration. On the basis of the obtained values of concentrations AUC was calculated on the 1st, 5th and 10th day, the values were compared.

At the scheduled time points in rats blood was taken from the heart cavity, in rabbits — from the marginal vein of the ear. The blood was stabilized with heparin (50 U/ml), plasma was isolated and placed in Eppendorf-type tubes. Plasma samples were immediately frozen in liquid nitrogen and stored in a low-temperature refrigerator at -70°C until analysis.

For the quantitative determination of GRS in the plasma of animals, the “Milichrom A-02” high performance liquid chromatograph with a UV spectrophotometric detector was used (“Ekonova”, JSC, Novosibirsk, Russia). The analysis was carried out on a 75×2 mm column filled with ProntoSil-120-5-C18 AQ sorbent with a particle diameter of 5 μm . The chromatograms were processed using the “MultiChrom” software (“AmperSend”, JSC, Russia). The mixing of biological samples in the extraction process was carried out on a laboratory medical shaker “Vortex V-3” (Elmi, Latvia). The centrifuge “Biofuge pico” (Heraeus, Germany) was used to precipitate the aqueous-organic phase of the sample, and the vacuum concentrator “UniEquip 100 ECH” (Univapo, Germany) was used to evaporate the organic solvent.

For the extraction of GRS, the QuEChERS method was used, based on liquid-phase extraction with acetonitrile.

Высокоэффективную жидкостную хроматографию проводили при следующих условиях:

- подвижная фаза А — 0.01 М раствор аммония ацетата (рН 4.0);
- подвижная фаза Б — метанол;
- скорость потока элюента — 0.15 мл/мин;
- температура колонки — 35 °С;
- объем вводимой пробы — 20 мкл;
- длина волны УФ-детектора — 360 нм;
- режим элюирования — градиентный.

Разработанную методику валидировали согласно требованиям [2, 3]. Метрологические характеристики рассчитывали согласно [4].

На основании полученных хроматографических данных строили фармакокинетические профили, расчет фармакокинетических параметров и статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программы Microsoft Excel. Для всех фармакокинетических параметров рассчитывали среднее значение и стандартную ошибку среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

GRS быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта с достижением максимума (T_{max}) через 1 ч после введения и определяется в крови в течение как минимум 12 ч в диапазоне доз от 10 до 40 мг/кг (рис. 2).

Однократное внутрижелудочное введение в диапазоне доз 10–20 мг/кг приводит к сопоставимому с дозой увеличению системной экспозиции AUC ($нг \times ч/мл$): 149.1 ± 59.4 для дозы 10 мг/кг

High performance liquid chromatography was performed under the following conditions:

- mobile phase А — 0.01 М ammonium acetate solution (pH 4.0);
- mobile phase В — methanol;
- the flow rate of eluent — 0.15 ml/min;
- column temperature — 35°C;
- volume of sample injected — 20 μ l;
- UV detector wavelength — 360 nm;
- elution mode — gradient.

The developed methodology was validated according to the requirements of [2, 3]. Metrological characteristics were calculated according to [4].

Based on the obtained chromatographic data, pharmacokinetic profiles were constructed, pharmacokinetic parameters were calculated and the results were statistically processed using the Microsoft Excel software package. For all pharmacokinetic parameters the mean value and standard error of the mean were calculated.

RESULTS AND DISCUSSION

GRS is rapidly absorbed from the gastrointestinal tract to a maximum (T_{max}) in 1 h after administration and is determined in the blood for at least 12 h in the dose range from 10 to 40 mg/kg (Fig. 2).

A single intragastric administration in a dose range of 10–20 mg/kg leads to a dose-related increase in systemic AUC exposure ($ng \times h/ml$): 149.1 ± 59.4 for a dose of 10 mg/kg and $259.4 \pm$

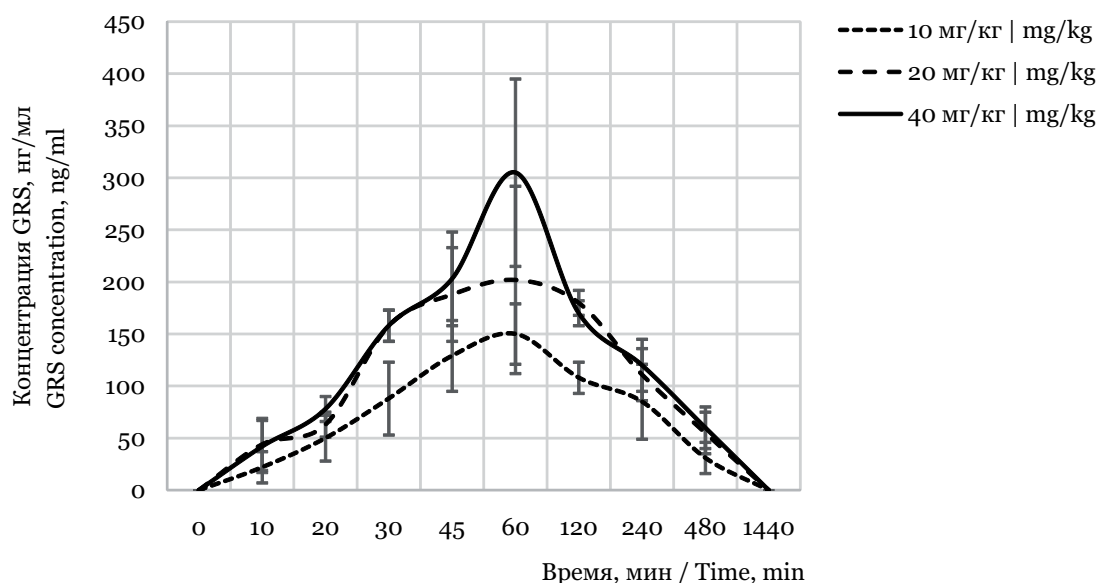


Рис. 2. Усредненные фармакокинетические профили GRS в плазме крови
Fig. 2. Average pharmacokinetic GRS profiles in blood plasma

и 259.4 ± 75.1 для дозы 20 мг/кг. Увеличение вводимой дозы до 40 мг/кг не приводит к сопоставимому росту AUC (значение в этой дозе равно 312.4 ± 88.3 нг $\times$ ч/мл), которое выходит на плато. Значение максимально измеренной концентрации ($C_{\max}$) растет соизмеримо дозе.

Таким образом, фармакокинетика GRS при внутрижелудочном введении в диапазоне доз 10–20 мг/кг носит линейный характер, однако увеличение дозы до 40 мг/кг эту линейность нарушает. Нарушение линейности фармакокинетики GRS в дозе 40 мг/кг может быть следствием насыщения активных переносчиков веществ или выхода GRS из зоны активного всасывания.

Снижение концентрации GRS носит двухфазный характер. Значения фармакокинетических параметров позволяют заключить, что GRS довольно медленно выводится из организма, на что указывает невысокая константа элиминации во всех исследованных дозах (k_{el} находится в диапазоне $0.29–0.33$ ч $^{-1}$) и довольно высокий показатель времени полувыведения ($T_{1/2}$) и среднего времени удержания вещества в организме (MRT). Существенных различий в значениях фармакокинетических параметров отмечено не было, в частности: значения времени полувыведения, константы элиминации и среднего времени удержания вещества в организме статистически значимо не отличались во всех исследованных дозах (табл. 1).

После внутривенного введения GRS начальная концентрация (C_0) имела значение 962.1 нг/мл. Субстанция быстро выводится из организма и практически не определяется в плазме крови уже к 4 ч наблюдений, а сравнение величин кон-

± 75.1 for a dose of 20 mg/kg. Increasing the injected dose to 40 mg/kg does not lead to a comparable AUC increase (the value in this dose is 312.4 ± 88.3 ng $\times$ h/ml), which reaches a plateau. The value of the maximum measured concentration ($C_{\max}$) grows commensurately with the dose.

Thus, the GRS pharmacokinetics after intragastric administration in the dose range of 10–20 mg/kg is linear, however, increasing the dose to 40 mg/kg violates this linearity. The violation of the linear GRS pharmacokinetics at a dose of 40 mg/kg may be due to the saturation of active carriers of substances or the release of GRS from the zone of active absorption.

The decrease in the concentration of GRS is biphasic. The values of pharmacokinetic parameters allow us to conclude that GRS is rather slowly eliminated from the body, as indicated by the low elimination constant in all studied doses (k_{el} is in the range of $0.29–0.33$ h $^{-1}$) and a rather high half-time elimination ($T_{1/2}$) and medium time substance retention in the body (MRT). There were no significant differences in the pharmacokinetic parameters, in particular: the values of the half-time elimination, elimination constant and the medium retention time of the substance in the body did not differ statistically significantly at all doses studied (Table 1).

After intravenous administration of GRS, the initial concentration (C_0) was 962.1 ng/ml. The substance is rapidly excreted from the body and is practically undetectable in the blood plasma by as early as 4 hours of observation, and a comparison of the values of the elimination constant after intravenous

Таблица 1. Значения основных фармакокинетических параметров при внутрижелудочном введении
Table 1. The values of the main pharmacokinetic parameters after intragastric administration

Параметр / Parameter	Доза GRS внутрижелудочно, мг/кг GRS dose intragastrically, mg/kg			Доза GRS внутривенно, 1 мг/кг GRS dose intravenously, 1 mg/kg
	10	20	40	
$T_{\max}$, ч $T_{\max}$, h	1.2 ± 0.4	1.3 ± 0.7	1.2 ± 0.3	—
$C_{\max}$, нг/мл $C_{\max}$, ng/ml	150.2 ± 27.3	202.2 ± 42.9	305.1 ± 96.5	—
$AUC_{0-\infty}$, нг $\times$ ч/мл $AUC_{0-\infty}$, ng $\times$ h/ml	149.1 ± 59.4	259.4 ± 75.1	312.4 ± 88.3	135.2 ± 11.4
C_0 , нг/мл C_0 , ng/ml	—	—	—	962.1 ± 124.8
k_{el} , ч $^{-1}$ k_{el} , h $^{-1}$	0.30 ± 0.10	0.33 ± 0.09	0.29 ± 0.10	2.00 ± 0.45
$T_{1/2}$, ч $T_{1/2}$, h	2.9 ± 0.7	2.8 ± 0.7	3.0 ± 0.6	0.56 ± 0.11
MRT, ч MRT, h	6.5 ± 2.1	7.1 ± 2.5	7.3 ± 2.2	—

Примечание. $T_{\max}$ — время всасывания максимальное, $C_{\max}$ — концентрация максимальная, C_0 — начальная концентрация, k_{el} — константа элиминации, $T_{1/2}$ — время полувыведения, MRT — среднее время удержания вещества в организме.
Note. $T_{\max}$ — maximum absorption time, $C_{\max}$ — maximum concentration, C_0 — initial concentration, k_{el} — elimination constant, $T_{1/2}$ — half-time elimination, MRT — medium retention time of the substance in the body.

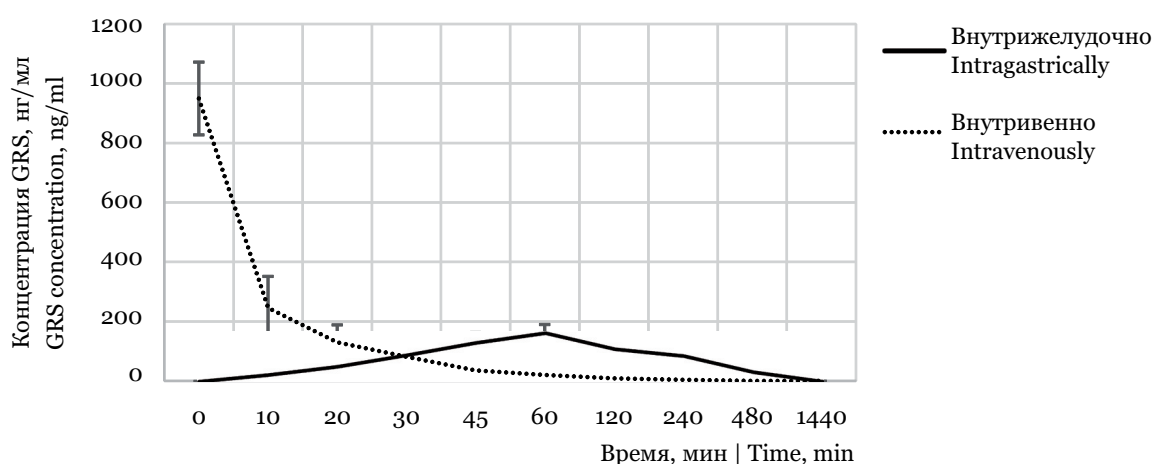


Рис. 3. Усредненные фармакокинетические кривые в плазме крови крыс при введении GRS
внутрижелудочно (10 мг/кг) и внутривенно (1 мг/кг)

Fig. 3. Averaged pharmacokinetic curves in rat plasma with the administration of GRS
intragastrically (10 mg/kg) and intravenously (1 mg/kg)

станты элиминации после внутривенного и внутрижелудочного введения показывает, что интенсивность выведения GRS при внутривенном введении практически на порядок выше, чем при внутрижелудочном (рис. 3). Такой характер кривой после внутривенного введения может быть обусловлен особенностями фармакокинетики ПЭГ-400 [5]. В ходе расчетов AUC, нормированных по дозе, установлено, что GRS обладает показателем абсолютной биодоступности, равным $23.0 \pm 9.1\%$.

Сравнение показателей площади под кривой (AUC) GRS в плазме крови кроликов после 1, 5 и 10-го внутрижелудочного введения (422.1 ± 19.4 ; 413.8 ± 35.2 и 440.0 ± 29.4 нг $\times$ ч/мл соответственно) не показало статистически значимых отличий. На основании этих данных можно говорить об отсутствии кумуляции GRS при его многократном введении.

Таким образом, показана хорошая абсолютная биодоступность фармацевтической субстанции GRS при внутрижелудочном введении. Увеличить этот показатель у субстанции можно будет, если использовать при подготовке лекарственной формы специальные подходы (особые вспомогательные вещества, модификацию высвобождения активного компонента, защиту от pH и т. д.). Линейность фармакокинетики в дозах, близких к терапевтическим, позволяет получать ожидаемое увеличение системной экспозиции, что не создает предпосылок к токсическим проявлениям. Поскольку терапия разрабатываемым антиагрегантом планируется или пожизненная, или длительными курсами, то отсутствие куму-

and intragastric administration shows that the intensity of GRS elimination when administered intravenously is almost an order of magnitude higher than with intragastric (Fig. 3). This character of the curve after intravenous administration may be due to the peculiarities of the pharmacokinetics of PEG-400 [5]. In the calculation of AUC, standardized for a dose, it is established that the GRS has a measure of absolute bioavailability equal to $23.0 \pm 9.1\%$.

Comparison of the area under the curve (AUC) of GRS in the plasma of rabbits after 1, 5, and 10th intragastric administration (422.1 ± 19.4 ; 413.8 ± 35.2 and 440.0 ± 29.4 ng $\times$ h/ml respectively) showed no statistically significant differences. On the basis of these data, it is possible to speak about the absence of the accumulation of GRS upon its repeated administration.

Thus, a good absolute bioavailability of the pharmaceutical GRS substance after intragastric administration has been shown. It is possible to increase this indicator for a substance if special approaches are used in the preparation of the dosage form (special excipients, modification of the release of the active component, protection against pH, etc.). The linearity of pharmacokinetics in doses close to therapeutic allows to obtain the expected increase in systemic exposure, which does not create the prerequisites for toxic manifestations. Since the therapy of an antiplatelet drug being developed is planned either for life or by long courses, the lack of accumulation of GRS with

ляции GRS при многократном введении также снижает риск токсических проявлений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. GRS быстро всасывается из ЖКТ со временем достижения максимальной концентрации, равным 1 ч.

2. Фармакокинетика GRS при однократном внутрижелудочном введении в диапазоне доз 10–20 мг/кг носит линейный характер и обладает предсказуемостью в ответ на эскалацию вводимой дозы. Увеличение дозы до 40 мг/кг нарушает линейность фармакокинетики.

3. Многократное внутрижелудочное введение GRS не приводит к его кумуляции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Granik V.G., Ryabova S.Yu., Grigoriev N.B. Exogenous nitric oxide donors and inhibitors of its formation (the chemical aspects) // *Russ. Chem. Rev.* 1997. Vol. 66 (8). P. 717–731.
2. European Medicines Agency Guideline on Bioanalytical Method Validation, 2011, 21 Jul.
3. Руководство по экспертизе лекарственных средств. М.: Гриф и К, 2013. Т. 1. 328 с.
4. РМГ 61-2010. Показатели точности, правильности, прецизионности методик количественного химического анализа. Методы оценки. М.: Стандартинформ, 2013. 62 с.
5. Чернышева Г.А., Плотноков М.Б., Смольякова В.И., Фокин В.А. Фармакокинетика полиосма // *Эксперимент. и клин. фармакология*. 1998. № 5. С. 50–52.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Быков Владимир Валерьевич — аспирант кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск).

Леонов Клим Андреевич — канд. хим. наук, руководитель группы хромато-масс-спектрометрии, ООО «Инновационные фармакологические разработки» (ООО «Ифар») (Томск).

Серебров Владимир Юрьевич — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск).

Удуд Владимир Васильевич — д-р мед. наук, профессор, чл.-кор. РАН, заместитель директора по научной и лечебной работе НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН» (Томск).

repeated administration also reduces the risk of toxic manifestations.

CONCLUSION

Based on the study, the following conclusions can be drawn:

1. GRS is rapidly absorbed from the gastrointestinal tract with a time to reach a maximum concentration of 1 h.

2. The pharmacokinetics of GRS after a single intragastric administration in the dose range of 10–20 mg/kg is linear and predictable in response to the escalation of the administered dose. Increasing the dose to 40 mg/kg violates the linear pharmacokinetics.

3. Repeated intragastric administration of GRS does not lead to its accumulation.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Granik V.G., Ryabova S.Yu., Grigoriev N.B. (1997). Exogenous nitric oxide donors and inhibitors of its formation (the chemical aspects). *Russ. Chem. Rev.*, 66 (8), 717–731.
2. *European Medicines Agency Guideline on Bioanalytical Method Validation*, 21st July 2011.
3. *Guidelines for the Examination of Medicines* (2013). Moscow, 1, 328 p. In Russ.
4. *RMG 61-2010. Indicators of Accuracy, Correctness, Precision Methods of Quantitative Chemical Analysis. Evaluation methods* (2013). Moscow, 62 p. In Russ.
5. Chernysheva G.A., Plotnikov M.B., Smolyakova V.I., Fokin V.A. (1998). Polyosm pharmacokinetics. *Experimental and Clinical Pharmacology*, 5, 50–52.

ABOUT THE AUTHORS

Bykov Vladimir Valeryevich — Post-graduate student of the Biochemistry and Molecular Biology Department with Clinical Laboratory Diagnostics Course, Siberian State Medical University (Tomsk).

Leonov Klim Andreyevich — Cand. Sci. (Chem.), Head of the Chromatography and Mass Spectrometry Group, “Innovative Pharmacology Research”, LLC (Tomsk).

Serebrov Vladimir Yuryevich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Biochemistry and Molecular Biology Department with Clinical Laboratory Diagnostics Course, Siberian State Medical University (Tomsk).

Udud Vladimir Vasilyevich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Deputy Director on Science and Education, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine (Tomsk).

Образец цитирования: Быков В.В., Леонов К.А., Серебров В.Ю., Удут В.В. Фармакокинетика циркулирующего пула антиагреганта индолинонового ряда // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2019. № 3. С. 44–51.

Citation example: Bykov V.V., Leonov K.A., Serebrov V.Yu., Udut V.V. (2019). Pharmacokinetics of an antiplatelet drug of indolinone series in the bloodstream. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 3, 44–51.



Динамика клинической картины, морфофункциональных параметров миокарда и приверженности к лечению при консервативном и хирургическом лечении хронической ишемической болезни сердца

Яхонтов Д.А.¹, Звонкова А.В.^{1, 2}

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер»

Dynamics of clinical picture, morphofunctional parameters of myocardium and adherence to treatment at conservative and surgical treatment of chronic ischemic heart disease

Yakhontov D.A.¹, Zvonkova A.V.^{1, 2}

¹Novosibirsk State Medical University

²Regional Clinical Cardiological Dispensary (Novosibirsk)

АННОТАЦИЯ

Целью данного исследования было сравнение динамики клинической картины, морфофункциональных параметров миокарда и приверженности к лечению на фоне оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ), включающей препараты, улучшающие прогноз, и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в комбинации с ОМТ у больных со стабильной ишемической болезнью сердца в ходе проспективного наблюдения. В исследование были включены 125 мужчин в возрасте 50–75 лет. В основную группу (ЧКВ со стентированием + ОМТ) вошли 78 чел. в возрасте 61.5 ± 8.5 г.; в группу сравнения (ОМТ) — 47 чел. в возрасте 63.5 ± 7.1 г. По возрасту и частоте основных кардиоваскулярных факторов риска больные достоверно не различались. Пациенты обеих групп с частотой более 90 % имели артериальную гипертензию (АГ) с давностью анамнеза 10.3 ± 2.5 г. Также больные обеих групп достоверно не различались по функциональному классу стенокардии, длительности ишемического анамнеза, частоте перенесенного инфаркта миокарда и функциональному классу хронической сердечной недостаточности. Через год наблюдения достоверных различий динамики морфометрических и функциональных параметров миокарда в обеих группах на фоне проводимого лечения отмечено не было. Основной причиной низкой приверженности к лечению было отсутствие понимания необходимости приема препаратов (в первую очередь статинов) при хорошем самочувствии.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронароангиография, эхокардиография, стентирование, оптимальная медикаментозная терапия.

ABSTRACT

The aim of this study was to compare the dynamics of the clinical picture, morphofunctional parameters of the myocardium and adherence to treatment against the background of optimal medical therapy (OMT), including drugs that improve the prognosis, and percutaneous coronary intervention (PCI) in combination with OMT in patients with stable coronary heart disease during prospective observation. The study included 125 men aged 50–75 years. The main group (PCI with stenting + OMT) consisted of 78 people aged 61.5 ± 8.5 years; the comparison group (OMT) consisted of 47 people aged 63.5 ± 7.1 years. By age and frequency of the main cardiovascular risk factors patients did not differ significantly. Patients of both groups with a frequency of more than 90% had arterial hypertension (AH) with a history of 10.3 ± 2.5 years. Also patients of both groups did not differ significantly in functional class of angina pectoris, duration of

Поступила 04.02.2019
Принята 15.03.2019

*Автор, ответственный за переписку
Звонкова Анастасия Владимировна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: nastya.zvonckova@yandex.ru

Received 04.02.2019
Accepted 15.03.2019

*Corresponding author
Zvonkova Anastasiya Vladimirovna: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: nastya.zvonckova@yandex.ru

ischemic history, frequency of myocardial infarction and functional class of chronic heart failure. After a year of observation there were no significant differences in the dynamics of morphometric and functional parameters of myocardium in both groups against the background of the treatment. The main reason for low treatment adherence was the lack of understanding of the need for taking medications (primarily statins) with good health.

Keywords: coronary heart disease, coronary angiography, echocardiography, stenting, optimal medical therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Ведущей причиной заболеваемости и инвалидизации населения экономически развитых стран являются различные проявления хронической ишемической болезни сердца (ИБС), прежде всего стабильная стенокардия [1–3]. В Российской Федерации, по данным Федеральной службы государственной статистики (2016 г.), почти 8 млн чел. страдают ИБС, при этом у 1/3 из них имеется стабильная стенокардия [4].

Медикаментозная и инвазивная (чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и коронарное шунтирование (КШ)) терапия представляют собой две тактики лечения больных хронической ИБС. Назначение таких препаратов, как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II), β -адреноблокаторы, антиагреганты и статины, положительно влияет на отдалённый прогноз у больных стабильной стенокардией [5–13], при этом одной из сложных задач в настоящее время является сохранение и поддержание высокой приверженности пациента к терапии, так как несоблюдение рекомендаций или самостоятельное изменение схемы лечения могут привести к прогрессированию заболевания.

Несмотря на успехи медикаментозной терапии, в последнее время для лечения больных ИБС все чаще используется ЧКВ. В ряде проспективных и эпидемиологических исследований, касающихся лечения больных острым коронарным синдромом (ОКС), доказана эффективность использования ранней инвазивной тактики, влияющей на прогноз жизни [14–18]. С течением времени ЧКВ стало рутинной процедурой и у пациентов с хроническими формами ИБС [8], однако приоритет ЧКВ по сравнению с консервативной тактикой у больных стабильной формой ИБС не всегда очевиден.

Серия исследований (COURAGE, BARI 2D и др.) показала, что у больных стабильной стенокардией стентирование коронарных артерий по сравнению с оптимальной медикаментозной терапией (ОМТ) устраняет или снижает выра-

INTRODUCTION

The leading cause of morbidity and disability in the population of economically developed countries are various manifestations of chronic coronary heart disease (CHD), primarily stable angina pectoris [1–3]. In the Russian Federation, according to the Federal State Statistics Service (2016), almost 8 million people suffer from CHD, while 1/3 of them have stable angina pectoris [4].

Medical and invasive (percutaneous coronary intervention (PCI) and coronary artery bypass grafting (CABG)) therapy are two tactics of treatment of patients with chronic CHD. The prescription of such drugs as angiotensin-converting enzyme (ACE), angiotensin II receptors antagonists (ARA II), beta-blockers, antiplatelet agents and statins, has a positive effect on long-term prognosis in patients with stable angina pectoris [5–13], thus one of the challenges at present is the preservation and maintenance of high adherence of the patient to treatment, as failure to comply with the recommendations or unauthorized modification of treatment regimens can lead to progression of the disease.

Despite the success of drug therapy, lately, PCI is increasingly used for the treatment of CHD patients. In a number of prospective and epidemiological studies concerning the treatment of patients with acute coronary syndrome (ACS), the effectiveness of the use of early invasive tactics affecting the prognosis of life has been proven [14–18]. Over time, PCI has become a routine procedure in patients with chronic CHD [8], but the priority of PCI compared to conservative tactics in patients with stable CHD is not always obvious.

A series of studies (COURAGE, BARI 2D, etc.) showed that in patients with stable angina pectoris, stenting of the coronary arteries in comparison with optimal medical therapy (OMT) eliminates or reduces the severity of symptoms of angina pectoris, but does not affect mortality, the incidence of nonfatal myocardial infarction (MI) and hospitalizations [19, 20].

женность симптомов стенокардии, но не влияет на смертность, частоту развития нефатальных инфарктов миокарда (ИМ) и госпитализаций [19, 20].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнение динамики клинической картины, морфофункциональных параметров миокарда и приверженности к лечению на фоне ОМТ, включающей препараты, улучшающие прогноз, и ЧКВ в комбинации с ОМТ у больных стабильной ИБС в ходе открытого проспективного наблюдения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены больные стабильной стенокардией — мужчины среднего и пожилого возраста (50–75 лет) после ангиопластики со стентированием на фоне ОМТ (основная группа) и получавшие только ОМТ (группа сравнения). Диагноз стенокардии напряжения 1–3-го функционального класса (ФК) поставлен согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов.

Критериями исключения были ОКС (ИМ) давностью менее 6 мес, ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака, постоянная форма фибрилляции предсердий, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) выше III ФК по NYHA, сахарный диабет, активный онкологический процесс, анемия, обострение инфекционного заболевания, хроническая болезнь почек (ХБП) 3-й стадии и выше.

У всех больных регистрировали электрокардиограмму в 12 отведениях. Проводили эхокардиографию с оценкой фракции выброса (ФВ) левого желудочка, размеров полостей сердца и коронароангиографию (КАГ) с оценкой состояния коронарного русла.

Наряду с определением ФК стенокардии напряжения и ФК ХСН проводилась оценка классических факторов риска (ФР) развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

При определении показаний к проведению ЧКВ со стентированием руководствовались рекомендациями по диагностике и лечению стабильной стенокардии Европейского общества кардиологии (ЕОК) 2013 г. [21].

В качестве антиагрегантной терапии (ААТ) всем пациентам из группы консервативного лечения назначали ацетилсалициловую кислоту (АСК) или клопидогрел при противопоказаниях к назначению АСК. Пациенты, которым ЧКВ проводилось на этапе включения, получали

AIM OF THE RESEARCH

Comparison of the dynamics of the clinical picture, morphofunctional parameters of the myocardium and adherence to treatment on the background of OMT, including prognosis-enhancing drugs, and PCI in combination with OMT in patients with stable CHD during open prospective observation.

MATERIALS AND METHODS

The study included patients with stable angina pectoris — middle-aged and elderly men (50–75 years) after angioplasty with stenting on the background of OMT (main group) and receiving only OMT (comparison group). The diagnosis of angina pectoris of 1–3 functional class (FC) was made according to the classification of the Canadian Association of Cardiologists.

Exclusion criteria were ACS (MI) less than 6 months old, ischemic stroke or transient ischemic attack, persistent atrial fibrillation, chronic heart failure (CHF) above NYHA FC III, diabetes mellitus, active oncological process, anemia, exacerbation of infectious disease, chronic kidney disease (CKD) stage 3 and above.

All patients had an electrocardiogram in 12 leads. Echocardiography with assessment of ejection fraction (EF) of the left ventricle, the size of the cavities of the heart and the coronary angiography (CAG) to assess the state of the coronary bed.

Along with the determination of FC angina pectoris and FC CHF, the classical risk factors (RF) for the development of cardiovascular complications (CVC) were evaluated.

In determining the indications for PCI with stenting, guidelines for the diagnosis and treatment of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology (ESC) 2013 were guided [21].

As an antiplatelet therapy (APT) all patients from the group of conservative treatment were prescribed acetylsalicylic acid (ASA) or clopidogrel with contraindications to prescription ASA. Patients who underwent PCI at the stage of inclusion received a two-component APT — ASA with clopidogrel. In addition to antiplatelet agents, patients of both groups received β -blockers, an ACE inhibitor (ARA), statins, according to indications — slow calcium channel blockers, prolonged nitrates, metabolic drugs.

To assess adherence to treatment the Morisky — Green questionnaire (scale) was used, which is a clinical-psychological test method intended for pre-

двухкомпонентную ААТ — АСК с клопидогрелем. Помимо антиагрегантов пациенты обеих групп получали β -адреноблокаторы, ИАПФ (АРА), статины, по показаниям — блокаторы медленных кальциевых каналов, пролонгированные нитраты, метаболические препараты.

Для оценки приверженности к лечению использовался опросник (шкала) Мориски — Грин, являющийся клинико-психологической тестовой методикой, предназначенной для предварительной оценки и скрининга приверженности к лечению в повседневной врачебной практике [22]. Опросник включает четыре вопроса, на которые пациент отвечает «да» или «нет». Ответ «да» оценивается в 0 баллов, а ответ «нет» — в 1 балл. Комплаентными считаются больные, набравшие 4 балла; больные, набравшие 2 балла — не приверженными к лечению; набравшие 3 балла — недостаточно приверженными и находящимися в группе риска по неприверженности.

Во всех процедурах статистического анализа рассчитывался достигнутый уровень значимости (p). Критический уровень значимости принимался равным 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование были включены мужчины в возрасте 50–75 лет. В основную группу (ЧКВ со стентированием + ОМТ) вошли 78 чел. в возрасте 61.5 ± 8.5 г.; в группу сравнения (ОМТ) — 47 чел. в возрасте 63.5 ± 7.1 г. По возрасту, частоте избыточной массы тела и ожирения, курения, наличию семейного кардиоваскулярного анамнеза больные достоверно не различались (табл. 1). Пациенты обеих групп с частотой более 90 % имели артериальную гипертонию (АГ) с давностью анамнеза 11.2 ± 0.4 г. в основной группе и 9.5 ± 0.8 г. — в группе сравнения. Больные обеих групп достоверно не различались по функциональному классу стенокардии, длительности ишемического анамнеза, частоте перенесенного ИМ и выраженности ХСН.

Более чем 80 % пациентам перед проведением КАГ выполнена нагрузочная проба (трекмил-тест), оказавшийся положительным у 88.2 % пациентов основной группы и 82.9 % пациентов группы сравнения.

Анализ ангиографических показателей, характеризующих исходную тяжесть поражения коронарного русла, обнаружил в основной группе преобладание больных с однососудистым поражением и уровнем стеноза коронарных артерий более 70 %, в группе сравнения — преобла-

дательный assessment and screening of adherence to treatment in everyday medical practice [22]. The questionnaire includes four questions to which the patient answers “yes” or “no”. The answer “yes” is estimated at 0 points, and the answer “no” — at 1 point. Complaints are considered patients who score 4 points; patients who score 2 points — not adherent to treatment; those who score 3 points are not sufficiently adherent and at risk of non-adherence.

In all statistical analysis procedures, the achieved level of significance (p) was calculated. The critical level of significance was taken as 0.05.

RESULTS AND DISCUSSION

The study included men aged 50–75 years. The main group (PCI with stenting + OMT) included 78 people aged 61.5 ± 8.5 years; in the comparison group (OMT) — 47 people aged 63.5 ± 7.1 years. By age, the frequency of overweight and obesity, smoking, the presence of family cardiovascular history, patients did not differ significantly (Table 1). Patients of both groups with a frequency of more than 90% had arterial hypertension (AH) with a history of 11.2 ± 0.4 years in the study group and 9.5 ± 0.8 years in the comparison group. Patients of both groups did not differ significantly in functional class of angina pectoris, duration of ischemic anamnesis, frequency of MI and severity of CHF.

More than 80% of patients before the CAG, performed a load test (treadmill test), which was positive in 88.2% of patients in the main group and 82.9% in patients in the comparison group.

Analysis of angiographic indicators characterizing the initial severity of coronary bed found in the main group the prevalence of patients with single vascular lesion and coronary artery stenosis more than 70%, in the comparison group — the predominance of patients with two vascular lesion (Fig. 1), at the same time, coronary stenosis more than 70% occurred in 83.7% of cases. Patients of the comparison group had no endovascular intervention mainly due to the presence of hemodynamically significant stenoses in hard-to-reach places (distal coronary arteries) and chronic calcified atherosclerotic plaques. All implanted stents in patients of the main group had drug antiproliferative coating. Balloon angioplasty without stent implantation was not performed.

After one year of observation, clinical manifestations of angina pectoris were absent in 21 patients

Таблица 1. Клиническая характеристика больных
Table 1. Clinical characteristics of patients

Показатель / Indicator	Основная группа (n = 78) Main group (n = 78)	Группа сравнения (n = 47) Comparison group (n = 47)	p
Возраст, лет / Age, years	61.5 ± 8.5	63.5 ± 7.1	>0.05
Избыточная масса тела, чел. (%) Overweight, pers. (%)	31 (39.7)	15 (31.9)	>0.05
Ожирение 1-й ст., чел. (%) Obesity 1 st degree, pers. (%)	31 (39.7)	21 (44.6)	>0.05
Ожирение 2-й ст., чел. (%) Obesity 2 nd degree, pers. (%)	5 (6.5)	2 (4.3)	>0.05
Ожирение 3-й ст., чел. (%) Obesity 3 rd degree, pers. (%)	1 (1.4)	2 (4.3)	>0.05
Наличие АГ, чел. (%) The presence of AH, pers. (%)	69 (88.4)	43 (91.4)	>0.05
Давность АГ, лет / The long duration of AH, years	11.2 ± 0.4	9.5 ± 0.8	>0.05
Курящих, чел. (%) / Smoking, pers. (%)	52 (66.6)	26 (55.3)	>0.05
Наследственность по АГ, чел. (%) AH heredity, pers. (%)	23 (29.5)	21 (44.6)	>0.05
Наследственность по ИБС, чел. (%) CHD heredity, pers. (%)	55 (70.5)	28 (59.6)	>0.05
Длительность стенокардии, лет The duration of angina pectoris, years	4.3 ± 0.7	4.5 ± 0.4	>0.05
Инфаркт миокарда в анамнезе, чел. (%) Myocardial infarction in history, pers. (%)	36 (46.2)	19 (40.4)	>0.05
Исходный ФК стенокардии напряжения, чел. (%): Initial FC exertional angina, pers. (%):			—
1-й / 1 st	21 (26.9)	11 (23.4)	
2-й / 2 nd	34 (43.6)	22 (46.8)	
3-й / 3 rd	23 (29.5)	14 (29.8)	
Исходный ФК ХСН по NYHA, чел. (%): Initial FC CHF according to NYHA, pers. (%):			—
I	13 (16.7)	11 (23.3)	
II	55 (70.5)	28 (59.6)	
III	10 (12.8)	8 (17.1)	

дание больных с двухсосудистым поражением (рис. 1), при этом стеноз коронарного русла более 70 % имел место в 83.7 % случаев. Больным группы сравнения эндоваскулярное вмешательство не проводилось в основном в связи с наличием гемодинамически значимых стенозов в труднодоступных местах (дистальные отделы коронарных артерий) и хронических кальцинированных атеросклеротических бляшек. Все имплантированные стенты у больных основной группы имели лекарственное антипролиферативное покрытие. Баллонная ангиопластика без имплантации стента не проводилась.

Через один год наблюдения клинические проявления стенокардии отсутствовали у 21 (26.9 %) пациента в основной группе и лишь у 5 (10.5 %) пациентов в группе сравнения ($p < 0.05$). В обеих группах преобладал 2-й ФК стенокардии

(26.9%) in the main group and only in 5 patients (10.5%) in the comparison group ($p < 0.05$). In both groups, the 2nd FC of exertional angina prevailed (Table 2). In 24 patients (11.2%) of both groups, including 7 (9.2%) in the main group and 17 (35.7%) in the comparison group, during 1 year of follow-up ACS developed, and in patients of the main group ACS was associated with stent restenosis, which was the reason for repeated one-stage stenting. 14 patients (18.4%) of the main group underwent additional stenting of coronary arteries, in which the progression of stenosis to hemodynamically significant level was found. 17 patients (35.7%) in the comparison group during the year of observation underwent stenting of one coronary artery in connection with the development of ACS and 8 patients (17.1%) — planned stenting due to the pro-

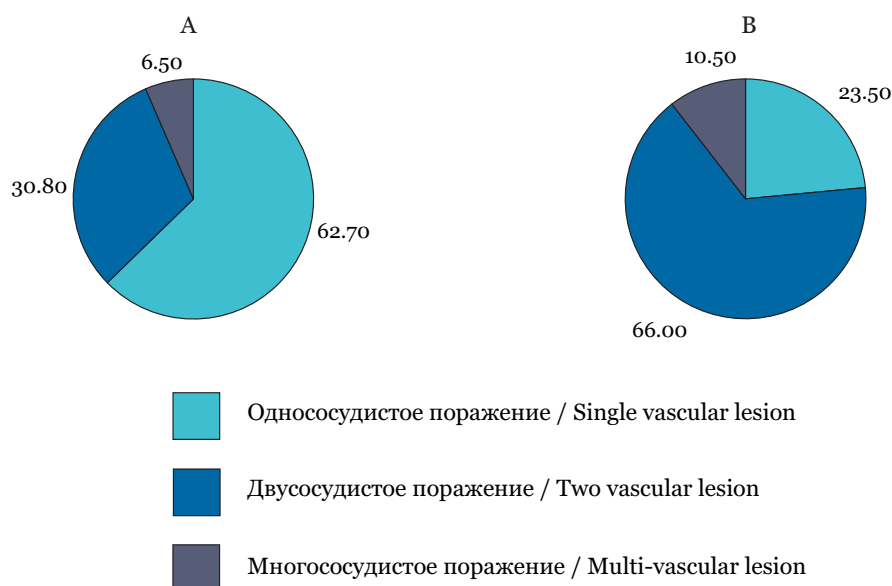


Рис. 1. Ангиографическая характеристика коронарного русла:

А — основная группа; В — группа сравнения

Fig. 1. Angiographic characteristics of the coronary bed:

A — main group; B — comparison group

напряжения (табл. 2). У 24 (11.2 %) пациентов обеих групп, в том числе у 7 (9.2 %) в основной группе и у 17 (35.7 %) в группе сравнения в течение 1 года наблюдения развился ОКС, причем у боль-

gression of stenoses to hemodynamically significant levels.

During the entire observation period, most patients complied with the prescribed recommen-

Таблица 2. Динамика клинических и ангиографических показателей на протяжении года наблюдения

Table 2. Dynamics of clinical and angiographic parameters throughout the year of observation

Показатель / Indicator	Основная группа (n = 78) Main group (n = 78)	Группа сравнения (n = 47) Comparison group (n = 47)	p
Отсутствие клиники стенокардии напряжения Lack of clinical picture of exertional angina	21 (26.9)	5 (10.5)	<0.05
Перенесенный в течение года ОКС ACS during the year	7 (9.2)	17 (35.7)	<0.05
Госпитализация по поводу ИБС (на одного больного) / Hospitalization for coronary artery disease (per patient)	0.27 ± 0.7	0.74 ± 0.4	<0.05
ФК стенокардии напряжения / FC of exertional angina:			>0.05
1-й / 1 st	13 (16.6)	8 (17.1)	
2-й / 2 nd	23 (29.6)	24 (51.1)	
3-й / 3 rd	21 (26.9)	10 (21.3)	
Нарастание ФК стенокардии / The increase in FC of angina pectoris	14 (18.4)	8 (17.1)	>0.05
ФК ХСН по NYHA / FC CHF according to NYHA:			>0.05
I	21 (26.9)	5 (10.5)	
II	52 (66.6)	30 (63.8)	
III	5 (6.5)	12 (25.7)	
Положительный тредмил-тест Positive treadmill test	46 (56.5)	24 (51.1)	>0.05

Примечание. Первая цифра — чел., в скобках — в %, кроме госпитализации по поводу ИБС.
Note. The first digit is persons, in brackets — %, except for hospitalization for IHD.

ных основной группы ОКС был связан с рестенозом стента, что послужило поводом для повторного одномоментного стентирования. Четырнадцать (18.4 %) больных основной группы проведено дополнительное стентирование коронарных артерий, в которых обнаружено прогрессирование стеноза до гемодинамически значимого уровня. В группе сравнения 17 (35.7 %) больных в течение года наблюдения проведено стентирование одной коронарной артерии в связи с развитием ОКС и 8 (17.1 %) больных — плановое стентирование в связи с прогрессированием стенозов до гемодинамически значимого уровня.

В течение всего периода наблюдения большинство больных соблюдали предписанные рекомендации по режиму питания, физической активности и прекращению курения. В группе ЧКВ + ОМТ обращает на себя внимание самостоятельная отмена ранее 6 мес приема двух антиагрегантов с переходом на прием только АСК в 25.6 % случаев, в остальном прием рекомендованных препаратов соблюдался более чем в 80 % случаев, в группе ОМТ 42 (89.4 %) больных продолжили прием АСК, 4 (8.6 %) больных в связи с развитием побочных эффектов перешли на прием клопидогреля. Что касается приема статинов, то более приверженными к их приему оказались пациенты основной группы — 68 (87.2 %) чел. (табл. 3).

Также был проведен анализ медикаментозного компонента приверженности по шкале Мориски — Грин. Из всех 125 больных оказа-

даний на diet, physical activity and smoking cessation. In the group of PCI + OMT attracts the attention self-cancellation earlier than 6 months of taking two antiplatelet drugs with the transition to taking only ASA in 25.6% of cases, otherwise taking the recommended drugs was observed in more than 80% of cases, in the OMT group 42 patients (89.4%) extended ASA, 4 patients (8.6%) due with the development of side effects switched to taking clopidogrel. As for taking statins, patients of the main group turned out to be more adhered to receiving them — 68 people (87.2%) (Table 3).

An analysis of the drug component of the Morisky — Green scale was also conducted. Of all 125 patients, only 64 (51.2%) patients were adhered to prescribed treatment (Table 4). The highest treatment adherence was revealed in patients under 60 years old — in the main group in 28 (35.9%), in the comparison group — in 14 (29.8%) patients. Most patients scored 3 points, answering “yes” to a question about inattention to the hours of taking the drugs. Forty (31.9%) patients in both groups did not consider it necessary to take drugs with good health, which, in particular, can explain the relatively low percentage of statin in comparison with other recommended drugs among patients of the 2nd group.

Against the background of the therapy, no statistically significant changes in the lipid spectrum, indicators of renal function, or size of the cardiac cavities were detected (Table 5).

During the year of observation there were no lethal outcomes among patients of both groups,

Таблица 3. Приверженность к медикаментозной терапии в течение года наблюдения

Table 3. Adherence to drug therapy during the year of observation

Препараты / Medicament	Основная группа Main group	Группа сравнения Comparison group	p
АСК / ASA	—	47/42 (89.4)	<0.05
Клопидогрел / Clopidogrel	—	—	—
АСК + клопидогрел / ASA + clopidogrel	78/58 (74.4)	—	—
β-адреноблокаторы / β-blockers	72/69 (95.8)	47/42 (89.4)	>0.05
Статины / Statins	78/68 (87.2)	47/28 (59.6)	>0.05
Ингибиторы АПФ/АРА ACE/ARA inhibitors	78/65 (83.3)	47/36 (76.6)	>0.05
Антагонисты кальция / Calcium antagonists	35/24 (68.6)	12/11 (91.7)	<0.05
Пролонгированные нитраты / Long-acting nitrates	7/2 (28.6)	34/14 (41.2)	>0.05
Ранолазин / Ranolazine	5/4 (80.0)	31/24 (77.4)	>0.05

Примечание: Числитель — количество больных, которым препарат назначался; знаменатель — количество приверженных больных через год наблюдения, в скобках — в %; p — достоверность различий приверженности между группами.

Note: The numerator is the number of patients for whom the drug was prescribed; the denominator — the number of adhered patients after a year of observation, in brackets — %; p — significance of differences in adherence between groups.

Таблица 4. Показатели приверженности по шкале Мориски — Грин, чел. (%)**Table 4.** Indicators of adherence on the scale of Morisky — Green, pers. (%)

Уровень приверженности Level of adherence	Основная группа (n = 78) Main group (n = 78)		Группа сравнения (n = 47) Comparison group (n = 47)	
	до 60 лет under 60	60–75 лет 60–75 years old	до 60 лет under 60	60–75 лет 60–75 years old
Привержены лечению (4 балла) Adhered to treatment (4 points)	28 (35.9)	14 (17.9)	14 (29.8)	8 (17.0)
Не привержены (2–3 балла) Not adhered (2–3 points)	17 (21.8)	19 (24.4)	10 (21.3)	15 (31.9)

лись привержены назначенному лечению только 64 (51.2 %) пациента (табл. 4). Наибольшая приверженность к лечению выявлена у больных до 60 лет — в основной группе у 28 (35.9 %), в группе сравнения — у 14 (29.8 %) пациентов. Большинство пациентов набрали 3 балла, ответив «да» на вопрос о невнимательности к часам приема препаратов. Сорок (31.9 %) пациентов обеих групп не считали нужным прием препаратов при хорошем самочувствии, чем, в частности, можно объяснить достаточно низкий процент приема статинов в сравнении с другими рекомендованными препаратами среди пациентов 2-й группы.

На фоне проведенной терапии статистически значимых изменений липидного спектра, показателей функции почек и размеров полостей сердца не было выявлено (табл. 5).

За год наблюдения не было летальных исходов среди больных обеих групп, клинику стенокардии не описывали 21 (26.9 %) больной основной группы и 5 (10.5 %) больных группы сравнения. В обеих группах преобладал 2-й ФК стенокардии напряжения, при этом снижение толерантности к физической нагрузке и прогрессирование клиники стенокардии отмечено у 14 (18.4 %) пациентов основной группы и 8 (17.1 %) пациентов группы сравнения. Частота ОКС за год составила в основной группе 7 (9.2 %) случаев, связанных с рестенозом ранее имплантированных стентов, в группе сравнения — 17 (35.7 %) случаев в связи с достижением гемодинамически значимых стенозов ($p < 0.05$). Дополнительное плановое стентирование коронарных артерий проведено 14 (18.4 %) больным основной группы и 8 (17.1 %) больным группы сравнения. Достоверных различий динамики морфометрических и функциональных параметров миокарда, а также основных лабораторных показателей в обеих группах на фоне проводимого лечения отмечено не было.

the clinical picture of angina pectoris was not described by 21 (26.9%) patients of the main group and 5 (10.5%) patients of the comparison group. In both groups, the 2nd FC of exertional angina was predominant, with a decrease in exercise tolerance and progression of the angina pectoris clinical picture observed in 14 (18.4%) patients of the main group and 8 (17.1%) patients of the comparison group. The incidence of ACS per year in the main group was 7 (9.2%) cases associated with restenosis of previously implanted stents, in the comparison group — 17 (35.7%) cases due to hemodynamically significant stenosis ($p < 0.05$). Additional planned stenting of the coronary arteries was carried out in 14 (18.4%) patients of the main group and 8 (17.1%) in the comparison group. There were no significant differences in the dynamics of morphometric and functional parameters of the myocardium, as well as the main laboratory parameters in both groups against the background of the treatment.

During the year of observation the majority of patients followed lifestyle recommendations. As for drug therapy, 20 (25.6%) patients of the main group independently discontinued clopidogrel earlier than 6 months to adhered only ASA. The rest of the adherence to taking basic drugs remained within 80%, except for statins, the patients of the comparison group turned out to be the least adhered.

CONCLUSION

Clinical evaluation, conducted after 1 year of observation of a group of patients receiving optimal drug therapy, and patients who underwent the procedure of percutaneous coronary intervention (stenting) in combination with OMT, did not allow to identify significant differences in the dynamics of morphometric and functional parameters of the myocardium in both groups against the background of the treatment. 64 (51.2%) patients remained ful-

Таблица 5. Динамика лабораторных и инструментальных показателей в течение года наблюдения
Table 5. Dynamics of laboratory and instrumental indicators during the year of observation

Показатель / Indicator	Основная группа / Main group			Группа сравнения / Comparison group		
	Исходно Initial data	Через год In a year	<i>p</i>	Исходно Initial data	Через год In a year	<i>p</i>
ОХС, ммоль/л TC, mmol/l	5.4 ± 1.5	5.2 ± 0.7	>0.05	5.15 ± 1.3	5.0 ± 0.6	>0.05
ХС ЛПВП, ммоль/л HDL-C, mmol/l	1.48 ± 0.5	1.75 ± 0.4	>0.05	1.55 ± 0.5	1.7 ± 0.3	>0.05
ХС ЛПНП, ммоль/л LDL-C, mmol/l	4.1 ± 0.5	3.7 ± 0.2	>0.05	3.7 ± 0.3	4.1 ± 0.2	>0.05
ТГ, ммоль/л TG, mmol/l	1.7 ± 1.1	1.4 ± 0.7	>0.05	1.85 ± 1.2	1.7 ± 0.5	>0.05
Креатинин крови, мкмоль/л Blood creatinine, μmol/l	102.3 ± 15.1	100.4 ± 7.3	>0.05	103.2 ± 10.1	105.3 ± 15.2	>0.05
СКФ, мл/мин GFR, ml/min	63.6 ± 5.3	64.1 ± 2.9	>0.05	69.9 ± 4.9	67.7 ± 4.4	>0.05
Мочевая кислота, мкмоль/л Uric acid, μmol/l	425.1 ± 21.5	443 ± 25	>0.05	428.8 ± 25.5	451 ± 13.8	>0.05
СРБ, мг/л CRP, mg/l	3.15 ± 1.1	1.3 ± 0.7	>0.05	2.5 ± 1.4	1.8 ± 0.8	>0.05
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/l	2.6 ± 1.3	2.5 ± 0.2	>0.05	2.95 ± 1.5	2.8 ± 0.8	>0.05
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	5.3 ± 0.5	5.5 ± 1.2	>0.05	5.1 ± 0.4	5.3 ± 0.6	>0.05
Размер ЛП, см LA size, cm	4.08 ± 0.5	3.85 ± 0.4	>0.05	4.06 ± 0.3	4.08 ± 0.5	>0.05
КДР ЛЖ, см EDS LV, cm	5.0 ± 0.7	4.9 ± 0.8	>0.05	5.3 ± 0.5	5.4 ± 0.3	>0.05
ФВ, % EF, %	60 ± 4.5	61 ± 5.3	>0.05	62 ± 6.5	60 ± 3.7	>0.05
ИММЛЖ, г/м² LVMI, g/m²	110.5 ± 2.9	109.9 ± 2.6	>0.05	113.1 ± 3.5	116.6 ± 3.9	>0.05

Примечание. ОХС — общий холестерин; ХС ЛПВП, ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов высокой плотности и липопротеидов низкой плотности соответственно; ТГ — триглицериды; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; СРБ — С-реактивный белок; ЛП — левое предсердие; КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка; ФВ — фракция выброса; ИММЛЖ — индекс массы миокарда ЛЖ.
 Note. TC — total cholesterol; HDL-C, LDL-C — high-density lipoprotein cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol; TG — triglycerides; GFR — glomerular filtration rate; CRP — C-reactive protein; LA — left atrium; EDS LV — end diastolic size of left ventricle; EF — ejection fraction; LVMI — left ventricle myocardial mass index.

В течение года наблюдения большинство больных соблюдали рекомендации по образу жизни. Что касается медикаментозной терапии, то 20 (25.6 %) больных основной группы самостоятельно прекратили в срок до 6 мес прием клопидогреля с переходом на прием только АСК. В остальном приверженность к приему базисных препаратов оставалась в пределах 80 %, кроме приема статинов, наименее приверженными к которым оказались пациенты группы сравнения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническая оценка, проведенная через 1 год наблюдения группы пациентов, получающих оптимальную медикаментозную терапию, и больных, прошедших процедуру чрескожного коронарного вмешательства (стентирования) в сочетании с ОМТ, не позволила выявить достоверных различий динамики морфометрических и функциональных параметров миокарда в обеих группах на фоне проводимого лечения. Полностью приверженными к лечению остава-

ly adherent to treatment, including 42 in the main group and 22 in the comparison group. The greatest adherence is found in patients younger than 60 years. The main reason for low adherence was the lack of understanding of the need to take medications (primarily statins) in good health.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

лись 64 (51.2 %) больных, в том числе 42 в основной группе и 22 в группе сравнения. Наибольшая приверженность обнаружена у пациентов моложе 60 лет. Основной причиной низкой приверженности было отсутствие понимания необходимости приема препаратов (в первую очередь статинов) при хорошем самочувствии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kannel W.B., Feinleib M. Natural history of angina pectoris in the Framingham study. Prognosis and survival // *Am. J. Cardiol.* 1972. Vol. 29. P. 154–163.
2. Murabito J.M., Evans J.C., Larson M.G. et al. Prognosis after the onset of coronary heart disease. An investigation of differences in outcome between the sexes according to initial coronary disease presentation // *Circulation.* 1993. Vol. 88. P. 2548–2555.
3. Rosengren A., Wilhelmsen L., Hagman M. et al. Natural history of myocardial infarction and angina pectoris in a general population sample of middle-aged men: a 16-year follow-up of the Primary Prevention Study, Goteborg, Sweden // *J. Intern. Med.* 1998. Vol. 244. P. 495–505.
4. Здоровоохранение в России. 2017: Стат. сб. / Росстат. М., 2017. 170 с.
5. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // *BMJ.* 2002. Vol. 324. P. 71–86.
6. Braunwald E., Domanski M.J., Fowler S.E. et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 351. P. 2058–2068.
7. Fox K.M. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study) // *Lancet.* 2003. Vol. 362. P. 782–788.
8. Guidelines on the management of stable angina pectoris. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* 2006. Vol. 27. P. 1341–1381.
9. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial // *JAMA.* 2004. Vol. 292. P. 2217–2225.
10. Patrono C. Aspirin for prevention of coronary thrombosis: current facts and perspectives // *Eur. Heart J.* 1986. Vol. 7. P. 454–459.
11. Patrono C., Bachmann F., Baigent C. et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology // *Eur. Heart J.* 2004. Vol. 25. P. 166–181.
12. Ridker P.M., Manson J.E., Gaziano J.M., Buring J.E., Hennekens C.H. Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina: a randomized, placebo-controlled clinical trial // *Ann. Intern. Med.* 1991. Vol. 114. P. 835–839.
13. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 342. P. 145–153.
14. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2007. Suppl 2: E1–40.

REFERENCES

1. Kannel W.B., Feinleib M. (1972). Natural history of angina pectoris in the Framingham study. Prognosis and survival. *Am. J. Cardiol.*, 29, 154–163.
2. Murabito J.M., Evans J.C., Larson M.G., Levy D. (1993). Prognosis after the onset of coronary heart disease. An investigation of differences in outcome between the sexes according to initial coronary disease presentation. *Circulation*, 88, 2548–2555.
3. Rosengren A., Wilhelmsen L., Hagman M., Wedel H. (1998). Natural history of myocardial infarction and angina pectoris in a general population sample of middle-aged men: a 16-year follow-up of the Primary Prevention Study, Goteborg, Sweden. *J. Intern. Med.*, 244, 495–505.
4. *Health Care in Russia. 2017: Statistics Digest* (2017). Moscow, 170 p. In Russ.
5. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients (2002). *BMJ*, 324, 71–86.
6. Braunwald E., Domanski M.J., Fowler S.E. et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease (2004). *N. Engl. J. Med.*, 351, 2058–2068.
7. Fox K.M. (2003). Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*, 362, 782–788.
8. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive-summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology (2006). *Eur. Heart J.*, 27, 1341–1381.
9. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. et al. (2004). Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 292, 2217–2225.
10. Patrono C. (1986). Aspirin for the prevention of coronary thrombosis: current facts and perspectives. *Eur. Heart J.*, 7, 454–459.
11. Patrono C., Bachmann F., Baigent C. et al. (2004). Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. *Eur. Heart J.*, 25, 166–181.
12. Ridker P.M., Manson J.E., Gaziano J.M., Buring J.E., Hennekens C.H. (1991). Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann. Intern. Med.*, 114, 835–839.
13. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al. (2000). Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.*, 342, 145–153.
14. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (2007). *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.*, 2, E1–40.

15. Kovacic J.C., Castellano J.M., Fuster V. The links between complex coronary disease, cerebrovascular disease, and degenerative brain disease // *Ann. NY Acad. Sci.* 2012. Vol. 1254. P. 99–105. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06482.
16. O'Donnell M., Teo K., Gao P. et al. Cognitive impairment and risk of cardiovascular events and mortality // *Eur. Heart. J.* 2012. Vol. 33. P. 1777–1786. doi: 10.1093/eurheartj/ehs053.
17. Боголепова А.Н., Семушкина Е.Г. Роль сердечно-сосудистой патологии в формировании и прогрессировании когнитивных нарушений // *Неврол. журн.* 2011. Т. 16 (4). С. 27–31.
18. Трубникова О.А., Коган Е.С., Куприянова Т.В. и др. Нейropsychологический статус пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и факторы, на него влияющие // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2017. Т. 6 (1). С. 112–121.
19. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. et al. The evolving pattern of symptomatic coronary artery disease in the United States and Canada: baseline characteristics of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) Trial // *Am. J. Cardiol.* 2007. Vol. 99. P. 208–212.
20. Frye R.L., August P., Brooks M.M. et al. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARY 2D) study group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. P. 2503–2515.
21. Соболева Г.Н., Карпов Ю.А. Рекомендации Европейского общества кардиологии по стабильной ИБС 2013 г.: микроваскулярная стенокардия // *РМЖ. Кардиология.* 2013. № 27. С. 1284.
22. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence // *Med. Care.* 1986. Vol. 24. P. 67–74.
15. Kovacic J.C., Castellano J.M., Fuster V. (2012). The links between complex coronary disease, cerebrovascular disease, and degenerative brain disease. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1254, 99–105. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06482.x.
16. O'Donnell M., Teo K., Gao P. et al. (2012). Cognitive impairment and risk of cardiovascular events and mortality. *Eur. Heart J.*, 33, 1777–1786. doi: 10.1093/eurheartj/ehs053.
17. Bogolepova A.N., Semushkina E.G. (2011). The role of cardiovascular pathology in appearing and progression of cognitive disorders. *Neurological J.*, 16 (4), 27–31.
18. Trubnikova O.A., Kagan E.S., Kupriyanova T.V. et al. (2017). Neuropsychological status of patients with stable coronary artery disease and factors affecting it. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*, 6 (1), 112–121. In Russ.
19. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. et al. (2007). The evolving pattern of symptomatic coronary artery disease in the United States and Canada: baseline characteristics of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) Trial. *Am. J. Cardiol.*, 99, 208–212.
20. Frye R.L., August P., Brooks M.M. et al. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARY 2D) study group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease (2009). *N. Engl. J. Med.*, 360, 2503–2515.
21. Soboleva G.N., Karpov Yu.A. (2013). Recommendations of the European Society of Cardiology on stable chronic heart disease 2013: microvascular angina. *Russ. Med. J. Cardiology*, 27, 1284. In Russ.
22. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. (1986). Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med. Care*, 24, 67–74.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Яхонтов Давыд Александрович — д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Звонкова Анастасия Владимировна — аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-кардиолог поликлинического отделения ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер».

Образец цитирования: Яхонтов Д.А., Звонкова А.В. Динамика клинической картины, морфофункциональных параметров миокарда и приверженности к лечению при консервативном и хирургическом лечении хронической ишемической болезни сердца // *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2019. № 3. С. 52–62.

ABOUT THE AUTHORS

Yakhontov Davyd Aleksandrovich — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University.

Zvonkova Anastasiya Vladimirovna — Post-graduate Student of the Therapy, Hematology and Transfusiology Department, Novosibirsk State Medical University; Cardiologist of the Outpatient Department, Novosibirsk Regional Clinical Cardiology Dispensary.

Citation example: Yakhontov D.A., Zvonkova A.V. (2019). Dynamics of clinical picture, morphofunctional parameters of myocardium and adherence to treatment at conservative and surgical treatment of chronic ischemic heart disease. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 3, 52–62.

Частота и особенности неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

Краснер Я.А.¹, Осипенко М.Ф.¹, Валуйских Е.Ю.², Резакова М.В.², Бабич К.А.³

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины» (Новосибирск)

³Новосибирский государственный университет

Frequency and features of non-alcoholic fatty liver disease/steatohepatitis in patients with inflammatory bowel disease

Krasner Ya.A.¹, Osipenko M.F.¹, Valuyskikh E.Yu.², Rezakova M.V.², Babich K.A.³

¹Novosibirsk State Medical University

²State Scientific-Research Institute of Physiology and Basic Medicine (Novosibirsk)

³Novosibirsk State University

АННОТАЦИЯ

Проанализированы факторы, ассоциированные с неалкогольным стеатогепатозом/стеатогепатитом у пациентов с язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК). Выявлена высокая частота неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). У пациентов с ВЗК неалкогольный стеатогепатоз был ассоциирован с возрастом и наличием метаболических факторов риска, а также высокой активностью заболевания. У пациентов с БК наблюдалась ассоциация неалкогольного стеатогепатоза с наличием внекишечных проявлений основного заболевания. У пациентов с БК без метаболических факторов риска неалкогольный стеатогепатоз был ассоциирован с частотой госпитализаций. Наличие вируса Эпштейна — Барр и цитомегаловируса в слизистой оболочке толстой кишки не ассоциировано с неалкогольным стеатогепатозом/стеатогепатитом.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатоз, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит.

ABSTRACT

The factors associated with non-alcoholic fatty liver disease/steatohepatitis in patients with ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) were studied. A high incidence of non-alcoholic fatty liver disease/steatohepatitis was revealed in patients with inflammatory bowel disease (IBD). In patients with IBD, non-alcoholic fatty liver disease was associated with age and the presence of metabolic risk factors, as well as high disease activity. In patients with CD, an association of non-alcoholic fatty liver disease with the extraintestinal manifestations of the basic disease was observed. In patients with CD without metabolic risk factors, non-alcoholic fatty liver disease was associated with hospitalization rates. The presence of Epstein — Barr virus and cytomegalovirus in the mucous membrane of the large intestine is not associated with non-alcoholic fatty liver disease/steatohepatitis.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, ulcerative colitis.

Поступила 18.03.2019
Принята 25.04.2019

* Автор, ответственный за переписку
Краснер Яков Аркадьевич: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: yakov.krasner@yandex.ru

Received 18.03.2019
Accepted 25.04.2019

*Corresponding author
Krasner Yakov Arkadyevich: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: yakov.krasner@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время остро стоит проблема коморбидности. Рост распространенности неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита и воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) заставляет активно изучать проблему коморбидного течения этих состояний. Частота неалкогольного стеатогепатоза при ВЗК по данным литературы широко варьирует и составляет от 1.5 до 55 % [1–4]. Такой значительный интервал данных обусловил углубленное изучение данной проблемы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявление частоты неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита и ассоциированных с ним факторов у пациентов с язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 125 пациентов: 62 — с ЯК и 63 — с БК. Средний возраст пациентов был равен 40.6 ± 14.8 года. Женщины составляли 55 %, мужчины 45 %. Диагноз ЯК и БК устанавливался в соответствии с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита и болезни Крона [5, 6]. Все больные были включены в базу данных — «Регистр воспалительных заболеваний кишечника» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» и ФГБУН «Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины РАН» (свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2017620133, дата регистрации 03.02.2017). Дизайн исследования соответствовал поперечному исследованию.

Диагноз неалкогольного стеатогепатоза устанавливался в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации [7] при наличии следующих ультразвуковых диагностических критериев: диффузная гиперэхогенность паренхимы печени и неоднородность ее структуры, нечеткость и/или подчеркнутость сосудистого рисунка, более высокая эхогенность печени в сравнении с корковым веществом почек. Исключались алкогольный характер повреждения печени, вирусный и аутоиммунный гепатит, нарушения обмена меди и холестатические заболевания печени. Для исключения алкогольно-

INTRODUCTION

Currently, there is an acute problem of comorbidity. The increase in the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease/steatohepatitis and inflammatory bowel disease (IBD) forces us to actively study the problem of the comorbid course of these conditions. The frequency of non-alcoholic fatty liver disease in IBD, according to the studies, varies widely and ranges from 1.5 to 55% [1–4]. Such a significant data interval led to an in-depth study of this problem.

AIM OF THE RESEARCH

To determine the incidence of non-alcoholic fatty liver disease/steatohepatitis and associated factors in patients with ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD).

MATERIALS AND METHODS

125 patients participated in the study: 62 with UC and 63 with CD. The average age of the patients was 40.6 ± 14.8 years. Women accounted for 55%, men — 45%. The diagnosis of UC and CD was established in accordance with the clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Association of Coloproctology for the diagnostics and treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease [5, 6]. All patients were included in the database — “Register of inflammatory bowel diseases”, Novosibirsk State Medical University and State Scientific-Research Institute of Physiology and Basic Medicine (certificate of state registration database No. 2017620133, date of registration 03.02.2017). The design of the study was consistent with transverse research.

The diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease was established in accordance with clinical recommendations for the diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association [7] with the following ultrasound diagnostic criteria: diffuse hyperechogenicity of the liver parenchyma and heterogeneity of its structure, vagueness and/or underlined vascular pattern, higher echogenicity of the liver in comparison with the cortical substance of the kidneys. The alcoholic nature of liver damage, viral and autoimmune hepatitis, copper metabolism disorders and cholestatic liver diseases were excluded. To exclude the alcoholic nature of fatty liver disease/steatohepatitis patients, the AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test)

го характера стеатогепатоза/стеатогепатита пациентами заполнялся опросник AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test). При повышении уровня маркеров цитолиза ставился диагноз стеатогепатита.

Для определения степени фиброза печени больным рассчитывали индексы фиброза FIB-4 и APRI. Пятнадцати пациентам выполнялась фиброэластометрия печени. Выраженность фиброза оценивалась методом фиброэластометрии и путем расчета индексов фиброза APRI и FIB-4 [8, 9].

У 45 больных в биоптатах из толстой кишки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) выявлены вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1, 2). У 20 больных определялся уровень аммиака капиллярной крови при помощи полуавтоматического анализатора PocketChem BA (Arkray, Япония).

Для оценки показателей качества жизни пациенты заполняли опросники SF-36 (ShortForm — 36) и IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire). Оценка выраженности тревоги и депрессии у пациентов проводилась при помощи опросника HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale).

Статистическая обработка данных производилась при помощи программ STATISTICA 12.0 (StatSoft Inc., США), RStudio (RStudio Inc., США). Распределение значений количественных показателей оценивалось на нормальность. Для сравнения количественных показателей в разных группах больных применялся *t*-критерий Стьюдента при нормальном характере распределения (сравнивались средние значения показателей) и критерий Манна — Уитни при ненормальном характере распределения (сравнивались медианы показателей). Для оценки взаимосвязи двух количественных показателей применялся корреляционный анализ Спирмена. Ассоциация двух качественных показателей оценивалась при помощи четырехпольных таблиц сопряженности с подсчетом отношения шансов и критерия Пирсона. При количестве ожидаемых явлений в одной из ячеек таблицы сопряженности менее 5 применялся точный критерий Фишера. Влияние нескольких факторов на изучаемый признак оценивалось с помощью множественной логистической регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с ЯК частота неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита составляла 48 %, а у пациентов с БК — 51 %. Статистически зна-

patients filled out a questionnaire. With an increase in the level of markers of cytolysis, steatohepatitis was diagnosed.

To determine the degree of liver fibrosis in patients, the indices of fibrosis for FIB-4 and APRI were calculated. The density of the liver was measured using fibroelastometry in 15 patients. The extent of fibrosis was assessed by the method of fibroelastometry and by calculating the index of fibrosis APRI and FIB-4 [8, 9].

Polymerase chain reaction (PCR) of biopsy specimens from large intestine detected Epstein — Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV), herpes simplex virus of the 1st and 2nd types (HSV-1, 2) in 45 patients. In 20 patients, the level of capillary blood ammonia was determined using a semi-automatic analyzer “PocketChem BA” (Arkray, Japan).

To assess the quality of life indicators, patients completed the SF-36 (ShortForm — 36) and IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) questionnaires. Evaluation of the severity of anxiety and depression in patients was performed using the HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) questionnaire.

Statistical data processing was performed using the programs STATISTICA 12.0 (“StatSoft”, Inc., USA), RStudio (“RStudio”, Inc., USA). The distribution of values of quantitative indicators was assessed for normality. To compare quantitative indicators in different groups of patients, Student’s *t*-test was used with a normal distribution (average values of indicators were compared) and Mann — Whitney test for abnormal distribution (comparison of medians of indicators were compared). Spearman’s correlation analysis was used to assess the relationship between the two quantitative indicators. The association of two qualitative indicators was estimated using four-way contingency tables by calculating the odds ratio and the Pearson criterion. When the number of expected phenomena in one of the cells of the contingency table is less than 5, Fisher’s exact test was used. The influence of several factors on the trait under study was assessed using multiple logistic regression.

RESULTS AND DISCUSSION

In patients with UC, the incidence of non-alcoholic fatty liver disease/steatohepatitis was 48%, and in patients with CD — 51%. There were no statistically significant differences in the frequency of non-alcoholic fatty liver disease between patients with UC and CD ($\chi^2 = 0.019$, $p = 0.892$). Among

чимые различия в частоте неалкогольного стеатогепатоза между пациентами с ЯК и БК отсутствовали ($\chi^2 = 0.019$, $p = 0.892$). Среди случаев неалкогольного стеатогепатоза частота неалкогольного стеатогепатита — 36 % (11 пациентов) у больных БК и 14 % (4 пациента) — у больных ЯК. У пациентов с ВЗК неалкогольный стеатогепатоз был ассоциирован с возрастом старше 40 лет ($\chi^2 = 26.5$, $p < 0.0001$, OR = 7.0, 95% CI 3.1–15.5). Частота неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита среди пациентов с БК младше 40 лет без метаболических факторов риска (нарушений углеводного обмена, артериальной гипертензии, дислипидемии, избыточной массы тела или ожирения) составила 17 % от всех пациентов с БК и 15 % среди пациентов с ЯК.

При анализе взаимосвязи показателей метаболических расстройств (избыточная масса тела и ожирение, артериальная гипертензия, повышенный уровень общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ), нарушения углеводного обмена) и неалкогольного стеатогепатоза у пациентов с ВЗК с неалкогольным стеатогепатозом были выявлены более высокие значения индекса массы тела (ИМТ) (26.7 ± 5.4 против 21.3 ± 3.4 кг/м², $p < 0.0001$), ЛПНП (3.56 ± 0.59 против 2.51 ± 0.88 ммоль/л, $p = 0.01$) и ТГ (1.54 ± 0.71 против 1.05 ± 0.41 ммоль/л, $p = 0.05$). Неалкогольный стеатогепатоз у больных с ВЗК был ассоциирован с абдоминальным типом ожирения ($\chi^2 = 13.9$, $p = 0.0001$, OR = 11.8, 95% CI 1.4–97.9), артериальной гипертензией ($\chi^2 = 17.6$, $p < 0.0001$, OR = 9.5, 95% CI 3.5–25.9) и нарушениями углеводного обмена ($\chi^2 = 10.4$, $p = 0.001$, OR = 10.9, 95% CI 1.3–90.6). У пациентов с БК неалкогольный стеатогепатит был ассоциирован с абдоминальным ожирением ($\chi^2 = 6.6$, $p = 0.01$, OR = 8.2, 95% CI 1.2–104.8) и артериальной гипертензией ($\chi^2 = 6.4$, $p = 0.01$, OR = 8.2, 95% CI 1.3–51.3). Похожие результаты были получены в нескольких работах, посвященных данной проблеме [10–12]. Такая ассоциация соответствует определению неалкогольной жировой болезни печени согласно отечественным и зарубежным подходам [13, 14].

Неалкогольный стеатогепатит у пациентов с БК был ассоциирован с непрерывным течением основного заболевания ($\chi^2 = 6.3$, $p = 0.01$, OR = 10.5, 95% CI 1.2–89.6), наличием иммунологических внекишечных проявлений основного заболевания (артралгия, периферическая артропатия 1-го и 2-го типов, осевая артропатия, увеит, склерит, эписклерит, афтозный стома-

cases of non-alcoholic fatty liver disease, the incidence of non-alcoholic steatohepatitis was 36% (11 patients) in patients with CD and 14% (4 patients) in patients with UC. In patients with IBD, non-alcoholic fatty liver disease was associated with age older than 40 years ($\chi^2 = 26.5$, $p < 0.0001$, OR = 7.0, 95% CI 3.1–15.5). The incidence of non-alcoholic fatty liver disease/steatohepatitis among patients with CD younger than 40 years without metabolic risk factors (carbohydrate metabolism disorders, arterial hypertension, dyslipidemia, overweight or obesity) was 17% of all patients with CD and 15% among patients with UC.

When analyzing the relationship between metabolic disorders (overweight and obesity, arterial hypertension, elevated levels of total cholesterol, low density lipoproteins (LDL) and triglycerides (TG), carbohydrate metabolism disorders) and non-alcoholic fatty liver disease in patients with IBD and fatty liver disease we revealed higher body mass index (BMI) values (26.7 ± 5.4 vs. 21.3 ± 3.4 kg/m², $p < 0.0001$), LDL (3.56 ± 0.59 vs. 2.51 ± 0.88 mmol/l, $p = 0.01$) and TG (1.54 ± 0.71 vs. 1.05 ± 0.41 mmol/l, $p = 0.05$). Non-alcoholic fatty liver disease in patients with IBD was associated with abdominal obesity ($\chi^2 = 13.9$, $p = 0.0001$, OR = 11.8, 95% CI 1.4–97.9), arterial hypertension ($\chi^2 = 17.6$, $p < 0.0001$, OR = 9.5, 95% CI 3.5–25.9) and impaired carbohydrate metabolism ($\chi^2 = 10.4$, $p = 0.001$, OR = 10.9, 95% CI 1.3–90.6). In patients with CD, non-alcoholic steatohepatitis was associated with abdominal obesity ($\chi^2 = 6.6$, $p = 0.01$, OR = 8.2, 95% CI 1.2–104.8) and arterial hypertension ($\chi^2 = 6.4$, $p = 0.01$, OR = 8.2, 95% CI 1.3–51.3). Similar results were obtained in several studies devoted to this problem [10–12]. Such an association conforms to the Russian and foreign definitions of non-alcoholic fatty liver disease [13, 14].

Non-alcoholic fatty liver disease in CD patients was associated with a continuous course of the basic disease ($\chi^2 = 6.3$, $p = 0.01$, OR = 10.5, 95% CI 1.2–89.6), the presence of immunological extraintestinal manifestations of the basic disease (arthralgia, peripheral arthropathy of the 1st and 2nd type, axial arthropathy, uveitis, scleritis, episcleritis, aphthous stomatitis, nodular erythema and pyoderma gangrenosum ($\chi^2 = 4.7$, $p = 0.03$, OR = 3.3, 95% CI 1.1–10.1), and a history of a large intestine resection ($\chi^2 = 6.4$, $p = 0.001$, OR = 9, 95% CI 1.2–62.6). Patients with non-alcoholic steatohepatitis underwent surgical treatment earlier than patients

тит, узловая эритема и гангренозная пиодермия) ($\chi^2 = 4.7$, $p = 0.03$, OR = 3.3, 95% CI 1.1–10.1), резекцией толстой кишки в анамнезе ($\chi^2 = 6.4$, $p = 0.001$, OR = 9, 95% CI 1.2–62.6). Пациентам с неалкогольным стеатогепатитом оперативное лечение проводилось раньше, чем пациентам без неалкогольного стеатогепатита (медиана времени от дебюта заболевания до оперативного лечения 0 [0.0–0.5] г. против 5.25 [2.57–12.00] г. соответственно, $p = 0.034$), также больше у них была частота госпитализаций (медиана количества госпитализаций 4 [3–7] против 2 [1.5–4], $p = 0.045$). У пациентов с БК и неалкогольным стеатогепатозом медиана принимаемой дозы азатиоприна была выше по сравнению с пациентами, у которых не было неалкогольного стеатогепатоза (137.5 [100–150] г против 100 [60–100] г $p = 0.02$).

Вышеперечисленные факторы свидетельствуют о более тяжелом течении заболевания кишечника при наличии неалкогольного стеатогепатита.

Исследовалась ассоциация неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита и терапии при ВЗК. Применение пероральных аminosалицилатов в дозе более 40 мг/кг массы тела у пациентов с ЯК было ассоциировано с меньшим риском наличия неалкогольного стеатогепатоза ($\chi^2 = 5.926$; $p = 0.015$, OR = 0.2, 95% CI 0.07–0.76). У пациентов с ВЗК доза пероральных аminosалицилатов отрицательно коррелировала с индексом фиброза печени по APRI ($r = -0.38$, $p = 0.05$). У пациентов с ВЗК с отсутствием неалкогольного стеатогепатоза, получавших глюкокортикоиды, медиана дозы этих препаратов из расчета на 1 кг массы тела была выше, чем в группе пациентов с неалкогольным стеатогепатозом (1.09 [0.7–1.4] г/кг массы тела против 0.78 [0.54–1.00] г/кг массы тела, $p = 0.02$). При этом по данным множественной логистической регрессии отмечалась ассоциация неалкогольного стеатогепатита у пациентов с ВЗК с применением глюкокортикостероидов в анамнезе ($\chi^2 = 7.7$, $p = 0.02$, OR = 9.3, 95% CI 1.1–75.4).

Назначение глюкокортикоидов пациентам с ВЗК, как правило, обусловлено средней или тяжелой формой манифестирования заболевания, которая в дальнейшем обычно требует применения биологических препаратов или азатиоприна в качестве поддерживающей терапии [5, 6]. У пациентов с БК, получавших иммуносупрессанты или биологические препараты в качестве поддерживающей терапии, после назначения глюкокортикостероидов в анамнезе неалкогольный стеатогепатоз встречался реже ($\chi^2 = 4.25$,

without non-alcoholic steatohepatitis (median time from onset of the disease to surgical treatment 0 [0.0–0.5] years vs. 5.25 [2.57–12.00] years respectively, $p = 0.034$), also they were hospitalized more often (median number of hospitalizations 4 [3–7] vs. 2 [1.5–4], $p = 0.045$). In patients with CD and non-alcoholic fatty liver disease, the median of the dose of azathioprine was higher compared with patients without non-alcoholic fatty liver disease (137.5 [100–150] g vs. 100 [60–100] g, $p = 0.02$).

The above factors indicate a more severe bowel disease in the presence of non-alcoholic steatohepatitis.

The association of non-alcoholic fatty liver disease/steatohepatitis and therapy in IBD was studied. The use of oral aminosaliclates at a dose of more than 40 mg/kg body weight in patients with UC was associated with a lower risk of non-alcoholic fatty liver disease ($\chi^2 = 5.926$; $p = 0.015$, OR = 0.2, 95% CI 0.07–0.76). In patients with IBD, the dose of oral aminosaliclates negatively correlated with the liver fibrosis index by APRI ($r = -0.38$, $p = 0.05$). In patients with IBD with no non-alcoholic fatty liver disease who received glucocorticoids, the median dose of these drugs per 1 kg of body weight was higher than in the group of patients with non-alcoholic fatty liver disease (1.09 [0.7–1.4] g/kg body weight vs. 0.78 [0.54–1.00] g/kg body weight, $p = 0.02$). At the same time, according to multiple logistic regression, an association of non-alcoholic steatohepatitis was observed in patients with IBD with a history of glucocorticosteroids ($\chi^2 = 7.7$, $p = 0.02$, OR = 9.3, 95% CI 1.1–75.4).

Prescription of glucocorticoids to patients with IBD is usually due to a moderate or severe form of the disease, which later usually requires the use of biological drugs or azathioprine as maintenance therapy [5, 6]. Patients with CD who received immunosuppressants or biological drugs as maintenance therapy, after prescribing glucocorticosteroids with a history of non-alcoholic fatty liver disease, were less common ($\chi^2 = 4.25$, $p = 0.04$, OR = 0.22, 95% CI 0.05–0.96). These factors may indicate the protective properties of drugs used for the treatment of IBD in relation to the formation of non-alcoholic fatty liver disease in patients with CD and UC. In the literature, there are conflicting data on the effect on the formation of non-alcoholic fatty liver disease therapy for IBD. According to two studies [10, 12], no association of non-alcoholic fatty liver disease with IBD was identified. The study

$p = 0.04$, OR = 0.22, 95% CI 0.05–0.96). Перечисленные факторы могут свидетельствовать о протективных свойствах препаратов, применяемых для терапии ВЗК, в отношении формирования неалкогольного стеатогепатоза у пациентов с БК и ЯК. В литературе встречаются противоречивые данные о влиянии на формирование неалкогольного стеатогепатоза терапии при ВЗК. По данным двух работ [10, 12] не было выявлено ассоциации неалкогольного стеатогепатоза с терапией ВЗК. В исследовании A. Sartini et al. [15] была продемонстрирована протективная роль биологических препаратов в отношении развития неалкогольного стеатогепатоза. A. Sourianarayanane et al. [11] также показали протективную роль биологических препаратов, а также ассоциацию неалкогольного стеатогепатоза с применением глюкокортикостероидов на момент обследования. Подобная неоднозначность может быть связана с тем, что препараты, используемые для лечения ВЗК, могут не только способствовать формированию неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита или, наоборот, обладать протективным эффектом, но и косвенно отражать тяжесть течения основного заболевания. Кроме того, в перечисленных работах не оценивалась доза применяемых препаратов.

У пациентов с БК была выявлена ассоциация приема азатиоприна с наличием неалкогольного стеатогепатита ($\chi^2 = 4.276$, $p = 0.039$, OR = 5.5, 95% CI 0.95–31.2).

У больных ВЗК ВЭБ выявлялся в 56 % случаев, ЦМВ — в 8.5 %, ВПГ не было ни у одного пациента. Статистически значимых различий в частоте инфицирования ЦМВ и ВЭБ между пациентами с ЯК и БК не было. Наблюдалась сильная корреляционная связь между наличием ВЭБ и применением стероидов при лечении ЯК ($r = 0.89$, $p = 0.001$) и БК ($r = 0.97$, $p = 0.005$). Пациенты с ЯК, получавшие глюкокортикостероиды в анамнезе, в 100 % случаев были инфицированы ВЭБ, тогда как среди пациентов, не получавших глюкокортикостероиды, частота выявления ВЭБ составляла лишь 30 %. У пациентов с БК, не получавших глюкокортикостероиды в анамнезе, не наблюдалось значительного повышения частоты ВЭБ-инфекции. Статистически значимой ассоциации наличия ВЭБ-инфекции и ЦМВ-инфекции с неалкогольным стеатогепатозом/стеатогепатитом у пациентов с ВЗК не было. В ходе анализа литературы мы не нашли исследований, посвященных влиянию ВЭБ-, ЦМВ- и ВПГ-инфекции на формирование неалкогольного стеатогепатоза.

by A. Sartini et al. [15] showed the protective role of biological drugs in the development of non-alcoholic fatty liver disease. A. Sourianarayanane et al. [11] also showed the protective role of biological drugs, as well as the association of non-alcoholic fatty liver disease with the use of glucocorticosteroids at the time of the examination. This ambiguity may be due to the fact that the drugs used for the treatment of IBD can not only contribute to the formation of non-alcoholic fatty liver disease/steatohepatitis or, conversely, have a protective effect, but also indirectly reflect the severity of the basic disease. In addition, in the listed works, the dose of the drugs used was not assessed.

A correlation of azathioprine with the presence of non-alcoholic steatohepatitis ($\chi^2 = 4.276$, $p = 0.039$, OR = 5.5, 95% CI 0.95–31.2) was found in patients with CD.

In patients with IBD, EBV was detected in 56% of cases, CMV — in 8.5%, no patients had HSV. There were no statistically significant differences in the incidence of infection of CMV and EBV between patients with UC and CB. A strong correlation was observed between the presence of EBV and the use of steroids in the treatment of UC ($r = 0.89$, $p = 0.001$) and CD ($r = 0.97$, $p = 0.005$). UC patients with the history of prescription of glucocorticosteroids were infected with EBV in 100% of cases, whereas among patients who did not receive glucocorticoids, the detection rate of EBV was only 30%. In patients with CD, who did not receive a glucocorticoid in history, no significant increase in the frequency of EBV infection was observed. There was no statistically significant association of EBV infection and CMV infection with non-alcoholic fatty liver disease/steatohepatitis in patients with IBD. Analysing the literature, we did not find studies on the effects of EBV, CMV and HSV infections on the formation of non-alcoholic fatty liver disease.

The presence of non-alcoholic fatty liver disease in patients with CD is associated with lower indicators of quality of life. The median total score on the SF-36 questionnaire on the pain intensity scale was 32 [21–51] points vs. 51 [41.5–62.0] points respectively, $p = 0.035$. In patients with IBD and steatohepatitis, pain intensity scores were lower compared with patients without steatohepatitis (32 [16–32] points vs. 61.5 [41.0–84.0] points, $p = 0.016$). Also, patients with IBD and non-alcoholic steatohepatitis had lower values on the intestinal manifestations scale of the IBDQ questionnaire compared with patients without steatohepa-

Таблица 1. Факторы, ассоциированные с неалкогольным стеатогепатозом/стеатогепатитом у пациентов с БК
Table 1. Factors associated with non-alcoholic fatty liver disease/steatohepatitis in patients with CD

Фактор / Factor	Exp(B)	95% CI	p	χ^2
Возраст старше 40 лет / Age over 40 years	10.3	1.9–54.7	<0.001	22.8
Ожирение / Obesity	4.2	1.1–16.0		

Наличие неалкогольного стеатогепатоза у пациентов с БК ассоциировано с более низкими показателями качества жизни. Медиана суммарного балла по опроснику SF-36 по шкале интенсивности боли составляла 32 [21–51] против 51 [41.5–62.0] балла соответственно, $p = 0.035$. У пациентов с ВЗК и стеатогепатитом значения по шкале интенсивности боли были ниже по сравнению с пациентами без стеатогепатита (32 [16–32] балла против 61.5 [41.0–84.0] балла, $p = 0.016$). Также у пациентов с ВЗК и неалкогольным стеатогепатитом отмечались более низкие значения по шкале кишечных проявлений опросника IBDQ по сравнению с пациентами без стеатогепатита (31 [30–33] балл против 47.5 [38.5–56.5] балла, $p = 0.01$). Выраженность тревоги и депрессии у пациентов с ВЗК не была ассоциирована с наличием неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита.

У пациентов с ВЗК проводился множественный регрессионный анализ факторов, ассоциированных с неалкогольным стеатогепатозом/стеатогепатитом. Результаты представлены в табл. 1 и 2.

У пациентов с БК по данным множественного регрессионного анализа отмечалась ассоциация неалкогольного стеатогепатита с резекцией толстой кишки в анамнезе ($\chi^2 = 6.4$, $p = 0.001$, OR = 9, 95% CI 1.2–62.6). В [11, 15] также отмечается ассоциация неалкогольного стеатогепатоза с перенесенным хирургическим лечением. У пациентов с БК младше 40 лет без метаболических факторов риска неалкогольный стеатогепатоз был ассоциирован с частотой госпитализаций более 1 раза в год ($\chi^2 = 10.1$, $p = 0.001$, OR = 40, 95% CI 2.8–554.7). Данная ассоциация может быть обусловлена взаимным влиянием активности воспалительного процесса и обмена жировой ткани, в том числе в печени. Существуют работы, демонстрирующие влияние провоспалительных цитокинов на пролиферацию висцеральной жи-

титис (31 [30–33] points vs. 47.5 [38.5–56.5] points, $p = 0.01$). The severity of anxiety and depression in patients with IBD was not associated with the presence of non-alcoholic fatty liver disease/steatohepatitis.

In patients with IBD, a multiple regression analysis of factors associated with non-alcoholic fatty liver disease/steatohepatitis was performed. The results are presented in Table 1 and 2.

Multiple regression analysis showed an association of non-alcoholic steatohepatitis with large intestine resection in history in patients with CD ($\chi^2 = 6.4$, $p = 0.001$, OR = 9, 95% CI 1.2–62.6). An association of non-alcoholic fatty liver disease with got over surgical treatment was also noted [11, 15]. In patients with CD under 40 years of age without metabolic risk factors, non-alcoholic fatty liver disease was associated with a hospitalization rate more than 1 time per year ($\chi^2 = 10.1$, $p = 0.001$, OR = 40, 95% CI 2.8–554.7). This association may be due to the mutual influence of the activity of the inflammatory process and the metabolism of adipose tissue, including that in the liver. There are studies demonstrating the effect of proinflammatory cytokines on the proliferation of visceral adipose tissue, as well as the ability of adipose tissue to produce a large amount of biologically active substances, including interleukin-6 [16–19]. This assumption is indirectly confirmed by the fact that in CD patients who received glucocorticosteroids due to the high activity of the basic disease but did not use further biological drugs or immunosuppressants as a basic therapy, the incidence of non-alcoholic fatty liver disease was higher.

In patients with UC, according to multiple logistic regression, an association of non-alcoholic fatty liver disease with a patient over 40 years of age was found ($\chi^2 = 14.6$, $p = 0.001$, OR = 6.0, 95%

Таблица 2. Факторы, ассоциированные с неалкогольным стеатогепатозом в целом в группе ВЗК
Table 2. Factors associated with non-alcoholic fatty liver disease in general in the IBD group

Фактор / Factor	Exp(B)	95% CI	p	χ^2
Возраст старше 40 лет / Age over 40 years	9.6	1.9–48.3	<0.001	34.3
Ожирение / Obesity	6.4	2.7–15.0		

ровой ткани, а также способность жировой ткани вырабатывать большое количество биологически активных веществ, в том числе интерлейкин-6 [16–19]. Косвенно данное предположение подтверждается тем, что у пациентов с БК, получавших глюкокортикостероиды вследствие высокой активности основного заболевания, но не применявших в дальнейшем в качестве базисной терапии биологические препараты или иммуносупрессанты, частота неалкогольного стеатогепатоза была выше.

У пациентов с ЯК по данным множественной логистической регрессии была выявлена ассоциация неалкогольного стеатогепатоза с возрастом пациента старше 40 лет ($\chi^2 = 14.6$, $p = 0.001$, OR = 6.0, 95% CI 1.9–21.1). Аналогичные результаты продемонстрированы в исследовании A. Sourianarayanane et al. [11].

Ни у одного пациента не было выявлено значимого фиброза печени, соответствовавшего 3–4-й степеням фиброза по классификации Metavir. По результатам фиброэластометрии у 2 пациентов с ЯК и 2 с БК были отмечены показатели плотности печени, соответствовавшие 1–2-й степеням фиброза по классификации Metavir. Таким образом, фиброз был выявлен у 26 % больных неалкогольным стеатогепатозом, которым была проведена фиброэластометрия печени. Такая частота фиброза у больных ВЗК соответствует литературным данным [3].

У пациентов с ВЗК наблюдалась корреляция индекса FIB-4 с ИМТ ($r = 0.3$, $p = 0.03$). У больных ВЗК уровень общего холестерина положительно коррелировал со значениями индекса APRI ($r = 0.3$, $p = 0.04$). Полученные результаты соответствуют данным литературы, согласно которым в качестве предикторов формирования фиброза выступают метаболические факторы, такие как ожирение и сахарный диабет [3, 12].

Значения индекса APRI отрицательно коррелировали со значением шкалы кишечных проявлений IBDQ ($r = -0.37$, $p = 0.04$) и с суммарными значениями по опроснику IBDQ ($r = -0.5$, $p = 0.04$). Такая корреляция может отражать влияние активности ВЗК на формирование фиброза печени. В то же время в исследовании C.S. Palumbo et al. не было продемонстрировано ассоциации фиброза печени с активностью ВЗК [3].

У 11 пациентов с БК и 9 с ЯК оценивался уровень аммиака в крови. Статистически значимых различий уровня аммиака у пациентов с ВЗК с неалкогольным стеатогепатозом и без него не было (медиана уровня аммиака крови 34.5 [10.2–

CI 1.9–21.1). Similar results were demonstrated in a study by A. Sourianarayanane et al. [11].

No patient had significant liver fibrosis, corresponding to 3–4 degrees of fibrosis according to Metavir classification. Fibroelastometry showed that in 2 patients with UC and 2 with CD, liver density indicators were observed, which corresponded to the 1–2th degrees of fibrosis according to Metavir classification. Thus, fibrosis was detected in 26% of patients with non-alcoholic fatty liver disease, who underwent liver fibroelastometry. This frequency of fibrosis in patients with IBD corresponds to the data of many studies [3].

Patients with IBD showed a correlation between the FIB-4 index and BMI ($r = 0.3$, $p = 0.03$). In patients with IBD, the level of total cholesterol positively correlated with the values of the APRI index ($r = 0.3$, $p = 0.04$). The results obtained are consistent with data of studies, according to which metabolic factors, such as obesity and diabetes mellitus, act as predictors of fibrosis formation [3, 12].

The values of the APRI index negatively correlated with the scale value of intestinal manifestations of IBDQ ($r = -0.37$, $p = 0.04$) and with the total values according to the IBDQ questionnaire ($r = -0.5$, $p = 0.04$). Such a correlation may reflect the effect of IBD activity on the formation of liver fibrosis. At the same time, C.S. Palumbo et al. did not reveal an association of liver fibrosis with IBD [3].

We assessed the level of ammonia in the blood in 11 patients with CD and 9 with UC. There were no statistically significant differences in the level of ammonia in patients with IBD with non-alcoholic fatty liver disease and without it (median blood ammonia level was 34.5 [10.2–54.7] $\mu\text{mol/l}$ vs. 30.8 [4.6–52.6] $\mu\text{mol/l}$, $p = 0.75$). None of the patients had an excess of the normal level of capillary blood ammonia (60 $\mu\text{mol/l}$). These results are due to the fact that among the patients included in the study, there were no patients with significant liver fibrosis and clinical and laboratory manifestations of liver lesion. Despite the available research papers on the possibility of developing hyperammonemia in patients with non-alcoholic fatty liver disease at the pre-cirrhotic stage of the disease [20], we have not obtained conclusive data confirming the existence of this phenomenon in patients with IBD.

CONCLUSION

The study leads to the following conclusions:

1. The frequency of non-alcoholic fatty liver disease/steatohepatitis in patients with UC and CD

54.7] мкмоль/л против 30.8 [4.6–52.6] мкмоль/л, $p = 0.75$). Ни у одного пациента не было зафиксировано превышения нормального уровня аммиака капиллярной крови (60 мкмоль/л). Данные результаты обусловлены тем, что среди пациентов, включенных в исследование, отсутствовали больные со значимым фиброзом печени и с клинико-лабораторными проявлениями печеночной недостаточности. Несмотря на имеющиеся публикации о возможности развития гипераммониемии у пациентов с неалкогольным стеатогепатозом на доцирротической стадии заболевания [20], убедительные данные, подтверждающие существование данного явления у больных ВЗК, нами получены не были.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. Частота неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита у пациентов с ЯК и БК статистически значимо не различалась и составляла 48 и 51 % соответственно.

2. Основными факторами, ассоциированными с наличием неалкогольного стеатогепатоза у пациентов с ВЗК, являются возраст старше 40 лет и проявления метаболического синдрома: абдоминальный тип ожирения, артериальная гипертензия, нарушения углеводного обмена.

3. Среди пациентов с неалкогольным стеатогепатозом частота синдрома цитолиза составляла 36 % у больных БК и 14 % у больных ЯК.

4. Неалкогольный стеатогепатит у пациентов с БК ассоциирован с непрерывным течением основного заболевания, резекцией толстой кишки в анамнезе, приемом азатиоприна.

5. Наличие вируса Эпштейна — Барр и цитомегаловируса в слизистой оболочке толстой кишки не ассоциировано с неалкогольным стеатогепатозом/стеатогепатитом.

6. Фиброз печени диагностирован у 26 % больных ВЗК с неалкогольным стеатогепатозом. Наличие фиброза печени у больных ВЗК ассоци-

was not statistically significant and was 48 and 51% respectively.

2. The main factors associated with the presence of non-alcoholic fatty liver disease in patients with IBD are over 40 years of age and manifestations of the metabolic syndrome: abdominal obesity, arterial hypertension, and disorders of carbohydrate metabolism.

3. Among patients with non-alcoholic fatty liver disease, the incidence of cytolysis syndrome was 36% in patients with CD and 14% in patients with UC.

4. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with CD is associated with a continuous course of the basic disease, a large intestine resection and azathioprine intake.

5. The presence of Epstein — Barr virus and cytomegalovirus in the mucous membrane of the large intestine is not associated with non-alcoholic fatty liver disease/steatohepatitis.

6. Liver fibrosis was diagnosed in 26% of patients with IBD with non-alcoholic fatty liver disease. The presence of liver fibrosis in patients with IBD is associated with lower indicators of quality of life according to the IBDQ questionnaire.

7. The level of capillary blood ammonia in patients with IBD and non-alcoholic fatty liver disease does not go beyond the reference values.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

ировано с более низкими показателями качества жизни по данным опросника IBDQ.

7. Уровень аммиака капиллярной крови у больных ВЗК и неалкогольным стеатогепатозом не выходит за пределы референсных значений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gizard E., Ford A.C., Bronowicki J.P., Peyrin-Biroulet L. Systematic review: The epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014. Vol. 40 (1). P. 3–15.
2. Chao C.Y., Battat R., Al Khoury A. et al. Co-existence of non-alcoholic fatty liver disease and inflammatory bowel disease: A review article // *World J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 22 (34). P. 7727–7734.

REFERENCES

1. Gizard E., Ford A.C., Bronowicki J.P., Peyrin-Biroulet L. (2014). Systematic review: The epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 40 (1), 3–15.
2. Chao C.Y., Battat R., Khoury A.A. et al. (2016). Co-existence of non-alcoholic fatty liver disease and inflammatory bowel disease: A review article. *World J. Gastroenterol.*, 22 (34), 7727–7734.

3. Palumbo C.S., Restellini S., Chao C.Y. et al. Screening for nonalcoholic fatty liver disease in inflammatory bowel diseases: A cohort study using transient elastography // *Inflam. Bowel Dis.* 2015. Vol. 25 (1). P. 124–133.
4. Fousekis F.S., Theopistos V.I., Katsanos K.H., Tsianos E.V., Christodoulou D.K. Hepatobiliary manifestations and complications in inflammatory bowel diseases: A review // *Gastroenterol. Res.* 2018. Vol. 11 (2). P. 83–94.
5. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита // *Колопроктология.* 2017. № 1. С. 6–30.
6. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона // *Колопроктология.* 2017. № 2. С. 7–29.
7. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* 2016. Т. 26 (2). С. 24–42.
8. Wai C.T., Greenson J.K., Fontana R.J. et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C // *Hepatology.* 2003. Vol. 38. P. 518–526.
9. Vallet-Pichard A., Mallet V., Nalpas B. et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest // *Hepatology.* 2007. Vol. 46. P. 32–36.
10. Principi M., Iannone A., Losurdo G. Nonalcoholic fatty liver disease in inflammatory bowel disease: prevalence and risk factors // *Inflam. Bowel Dis.* 2018. Vol. 24 (7). P. 1589–1596.
11. Sourianarayanane A., Garg G., Smith T.H. et al. Risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease // *J. Crohn's Colitis.* 2013. Vol. 7 (8). P. 279–285.
12. Carr R.M., Patel A., Bownik H. Intestinal inflammation does not predict nonalcoholic fatty liver disease severity in inflammatory bowel disease patients // *Dig. Dis. Sci.* 2017. Vol. 62 (5). P. 1354–1361.
13. Marchesini G., Day C.P., Dufour J.F. et al. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // *J. Hepatol.* 2016. Vol. 64. P. 1388–1402.
14. Cheng H.Y., Wang H.Y., Chang W.H. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: Prevalence, influence on age and sex, and relationship with metabolic syndrome and insulin resistance // *Int. J. Gerontol.* 2013. Vol. 7 (4). P. 194–198.
15. Sartini A., Gitto S., Bianchini M. et al. Non-alcoholic fatty liver disease phenotypes in patients with inflammatory bowel disease // *Cell Death Dis.* 2018. Vol. 9: 87.
16. Charrière G., Cousin B., Arnaud E. et al. Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278 (11). P. 9850–9855.
3. Palumbo C.S., Restellini S., Chao C.Y. et al. (2019). Screening for nonalcoholic fatty liver disease in inflammatory bowel diseases: A cohort study using transient elastography. *Inflam. Bowel Dis.*, 25 (1), 124–133.
4. Fousekis F.S., Theopistos V.I., Katsanos K.H., Tsianos E.V., Christodoulou D.K. (2018). Hepatobiliary manifestations and complications in inflammatory bowel diseases: A review. *Gastroenterol. Res.*, 11 (2), 83–94.
5. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L. et al. (2017). Clinical recommendations of the Russian Association of Gastroenterology and the Russian Association of Coloproctology for the diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Coloproctology*, 1, 6–30. In Russ.
6. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L. et al. (2017). Clinical guide of Russian Association of Gastroenterology and Russian Association of Coloproctology on diagnostics and treatment of Crohn's disease. *Coloproctology*, 2, 7–29. In Russ.
7. Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S. et al. (2016). Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Russ. J. of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology*, 26 (2), 24–42.
8. Wai C.T., Greenson J.K., Fontana R.J. et al. (2003). A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 38, 518–526.
9. Vallet-Pichard A., Mallet V., Nalpas B. et al. (2007). FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*, 46, 32–36.
10. Principi M., Iannone A., Losurdo G. et al. (2018). Nonalcoholic fatty liver disease in inflammatory bowel disease: prevalence and risk factors. *Inflam. Bowel Dis.*, 24 (7), 1589–1596.
11. Sourianarayanane A., Garg G., Smith T.H. et al. (2013). Risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease. *J. Crohn's Colitis*, 7 (8), 279–285.
12. Carr R.M., Patel A., Bownik H. et al. (2017). Intestinal inflammation does not predict nonalcoholic fatty liver disease severity in inflammatory bowel disease patients. *Dig. Dis. Sci.*, 62 (5), 1354–1361.
13. Marchesini G., Day Ch.P., Dufour J.F. et al. (2016). EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.*, 64, 1388–1402.
14. Cheng H.Y., Wang H.Y., Chang W.H. et al. (2013). Nonalcoholic fatty liver disease: Prevalence, influence on age and sex, and relationship with metabolic syndrome and insulin resistance. *Int. J. Gerontol.*, 7 (4), 194–198.
15. Sartini A., Gitto S., Bianchini M. et al. (2018). Non-alcoholic fatty liver disease phenotypes in patients with inflammatory bowel disease. *Cell Death Dis.*, 9, 87.
16. Charrière G., Cousin B., Arnaud E. et al. (2003). Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity. *J. Biol. Chem.*, 278 (11), 9850–9855.

17. Desreumaux P., Geboes K., Gambiez L. et al. Has the mesenteric tissue an inflammatory role in Crohn's disease? // *Digestion*. 1998. Vol. 59 (3). P. 751–757.
18. Schäffler A., Herfarth H. Creeping fat in Crohn's disease: travelling in a creeper lane of research? // *Gut*. 2005. Vol. 54 (6). P. 742–744.
19. Goh E.C., Jeong Y.Y., Donghee K. et al. Associations between white blood cell count and the development of incidental nonalcoholic fatty liver disease // *Gastroenterol. Res. Pract.* 2016. Vol. 2016.
20. Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г. Гипераммониемия у пациентов на доцирротической стадии: клиническая реальность? // *Архивъ внутренней медицины*. 2018. Т. 8 (3). С. 186–193.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Краснер Яков Аркадьевич — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Осипенко Марина Федоровна — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Валуйских Екатерина Юрьевна — канд. мед. наук, заведующий терапевтическим отделением ФГБНУ «Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины» (Новосибирск).

Резакова Мария Викторовна — канд. мед. наук, заведующий отделением лучевой диагностики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины» (Новосибирск).

Бабич Ксения Аркадьевна — студентка 6-го курса Новосибирского государственного университета, Институт медицины и психологии.

Образец цитирования: Краснер Я.А., Осипенко М.Ф., Валуйских Е.Ю., Резакова М.В., Бабич К.А. Частота и особенности неалкогольного стеатогепатоза/стеатогепатита у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2019. № 3. С. 63–73.

17. Desreumaux P., Geboes K., Gambiez L. et al. (1998). Has the mesenteric tissue an inflammatory role in Crohn's disease? *Digestion*, 59 (3), 751–757.
18. Schäffler A., Herfarth H. (2005). Creeping fat in Crohn's disease: travelling in a creeper lane of research? *Gut*, 54 (6), 742–744.
19. Goh E.C., Jeong Y.Y., Donghee K. et al. (2016). Associations between white blood cell count and the development of incidental nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2016.
20. Ilchenko L.Yu., Nikitin I.G. (2018). Hyperammonium in patients with pre-cirrhosis stage: clinical reality? *Russ. Archives of Internal Medicine*, 8 (3), 186–193. In Russ.

ABOUT THE AUTHORS

Krasner Yakov Arkadyevich — Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Novosibirsk State Medical University.

Osipenko Marina Fedorovna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Novosibirsk State Medical University.

Valuyskikh Ekaterina Yuryevna — Cand. Sci. (Med.), Head of the Therapeutic Department, State Scientific-Research Institute of Physiology and Basic Medicine (Novosibirsk).

Rezakova Mariya Viktorovna — Cand. Sci. (Med.), Head of the Radiology Department, State Scientific-Research Institute of Physiology and Basic Medicine (Novosibirsk).

Babich Ksenya Arkadyevna — 6th-year Student, Novosibirsk State University, Institute of Medicine and Psychology.

Citation example: Krasner Ya.A., Osipenko M.F., Valuyskikh E.Yu., Rezakova M.V., Babich K.A. (2019). Frequency and features of non-alcoholic fatty liver disease/steatohepatitis in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 3, 63–73.

Состояние полости рта у пациентов с сахарным диабетом типа MODY

Петрова Т.Г.¹, Морева Н.А.¹, Рымар С.Д.¹, Овсянникова А.К.², Рымар О.Д.²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

²НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (Новосибирск)

The condition of the oral cavity in patients with MODY type diabetes mellitus

Petrova T.G.¹, Moreva N.A.¹, Rymar S.D.¹, Ovsyannikova A.K.², Rymar O.D.²

¹Novosibirsk State Medical University

²Research Institute of Internal and Preventive Medicine (Novosibirsk)

АННОТАЦИЯ

В исследовании, посвященном оценке стоматологического статуса у пациентов с редкой формой диабета — MODY, приняли участие 9 чел. (3 женщины и 6 мужчин). Диагноз MODY-диабета им был поставлен на основании результатов молекулярно-генетического исследования. У обследованных с разными подтипами (2, 6 и 12) MODY-диабета выявлена высокая интенсивность кариеса, воспалительных заболеваний пародонта и зубочелюстных аномалий, что существенно не влияло на качество жизни обследованных. В полости рта у больных MODY-диабетом подтипа 2 отсутствовали выраженные специфические проявления нарушений углеводного обмена, что, вероятно, может быть связано с хорошей компенсацией диабета. Также представлено клиническое описание MODY-диабета подтипа 2 у представителей двух поколений — отца и сына.

Ключевые слова: MODY-диабет, стоматологический статус, гликированный гемоглобин, кариес, индекс гингивита, индекс пародонтита.

ABSTRACT

In a study on the assessment of dental status in patients with a rare form of diabetes — MODY, 9 people were involved (3 women and 6 men). The diagnosis of MODY was based on the results of molecular genetic research. In patients with different subtypes (2, 6 and 12) of MODY a high intensity of caries, inflammatory periodontal diseases and dental anomalies was detected, which did not significantly affect the quality of life of the patients. In the oral cavity of patients with MODY subtype 2 there were no pronounced specific manifestations of disorders of carbohydrate metabolism, which probably can be associated with good diabetes compensation. Clinical descriptions of MODY subtype 2 in representatives of two generations — father and son — is also presented.

Keywords: MODY, dental status, glycated hemoglobin, caries, gingivitis index, periodontitis index.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) представляет собой мировую проблему в связи с большой распространенностью, достигшей в настоящее

INTRODUCTION

Type 2 diabetes mellitus (T2D) is a global problem due to the high prevalence that has now reached epidemic proportions in many develop-

Поступила 19.10.2018
Принята 15.01.2019

*Автор, ответственный за переписку
Рымар Оксана Дмитриевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52
E-mail: orymar23@gmail.com

Received 19.10.2018
Accepted 15.01.2019

*Corresponding author
Rymar Oksana Dmitriyevna: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: orymar23@gmail.com

время масштабов эпидемии во многих развивающихся и в большинстве развитых стран. Распространенность СД2 в популяции быстро растет. В мире число больных данной патологией составило 425 млн чел. По данным Международной федерации диабета Российская Федерация входит в первую десятку стран с наибольшей численностью людей с диагнозом СД2 (8.5 млн) [1]. Растет количество молодых пациентов с диагностированным сахарным диабетом [2, 3]. На борьбу с болезнью из бюджета здравоохранения тратится около 30 % финансовых средств, при этом почти 90 % из них расходуется на лечение осложнений, а не самой болезни.

Хроническая гипергликемия при СД2 сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов и систем, в том числе органов и тканей полости рта. СД2 признан фактором риска развития более тяжелых форм пародонтита. Воспалительные заболевания пародонта, согласно данным литературы, являются шестым осложнением СД, наряду с нейропатией, нефропатией, ретинопатией и микро- и макрососудистыми заболеваниями [4–6].

Диабет представляет собой гетерогенную группу метаболических заболеваний, характеризующихся этиологическими, патогенетическими и клиническими особенностями. Наряду с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа существуют более редкие формы, вызванные генетическими мутациями. К таким формам относится «сахарный диабет взрослого типа у молодых» (MODY-диабет), который отличается клиническим течением, подходами к терапии и прогнозом. MODY-диабет — генетически обусловленная гетерогенная форма сахарного диабета с началом заболевания в молодом возрасте, аутосомно-доминантным типом наследования и наличием первичного дефекта в функции β -клеток поджелудочной железы [7, 8]. К настоящему времени известно 14 форм MODY-диабета, самыми распространёнными являются подтипы 2, 3 и 5, на которые приходится 90 % выявленных случаев. В г. Новосибирске MODY-диабет диагностирован у 22 пациентов старше 16 лет [9]. И если состояние полости рта у больных диабетом 1-го и 2-го типа описано в литературе достаточно подробно, то стоматологический статус у больных MODY-диабетом практически не изучен.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение стоматологического статуса у больных MODY-диабетом.

ing and most developed countries. The prevalence of T2D in the population is growing rapidly. In the world the number of patients with this pathology is 425 million people. According to the International Diabetes Federation, the Russian Federation is among the top ten countries with the largest number of people diagnosed with T2D (8.5 million) [1]. The number of young patients with diagnosed diabetes mellitus is growing [2, 3]. About 30% of financial resources from the health budget are spent on fighting the disease, while almost 90% of them are spent on treating complications, and not the disease itself.

Chronic hyperglycemia in T2D is accompanied by damage, dysfunction and insufficiency of various organs and systems, including organs and tissues of the oral cavity. T2D is recognized as a risk factor for the development of more severe forms of periodontitis. According to the literature, inflammatory periodontal diseases are the sixth complication of diabetes, along with neuropathy, nephropathy, retinopathy, and micro- and macrovascular diseases [4–6].

Diabetes is a heterogeneous group of metabolic diseases characterized by etiological, pathogenetic and clinical features. Along with type 1 and type 2 diabetes, there are rarer forms caused by genetic mutations. These forms include “Maturity onset diabetes of the young” (MODY), which differs in clinical course, approaches to therapy and prognosis. MODY is a genetically determined heterogeneous form of diabetes mellitus with the onset of the disease at a young age, autosomal dominant type of inheritance and the presence of a primary defect in the function of pancreatic β -cells [7, 8]. To date, 14 forms of MODY are known, the most common are subtypes 2, 3 and 5, which account for 90% of the detected cases. In Novosibirsk MODY was diagnosed in 22 patients over 16 years [9]. While the state of the oral cavity in patients with type 1 and type 2 diabetes is described in the literature in sufficient detail, the dental status in patients with MODY is practically not studied.

AIM OF THE RESEARCH

The study of dental status in patients with MODY.

MATERIALS AND METHODS

Dental examination of 9 people (3 women and 6 men) with MODY verified on the basis of molecular genetic research was carried out. All examined

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено стоматологическое обследование 9 чел. (3 женщины и 6 мужчин) с MODY-диабетом, верифицированным на основе молекулярно-генетического исследования. Все обследованные являлись пациентами НИИ терапии и профилактической медицины (Новосибирск) (НИИТПМ). Группа пациентов с MODY-диабетом была гетерогенна: 7 чел. с MODY-диабетом подтипа 2 (MODY-2), 1 чел. с MODY-диабетом подтипа 6 (MODY-6) и 1 пациент с MODY-диабетом подтипа 12 (MODY-12). Возраст обследованных варьировал от 16 до 43 лет и в среднем составил 29.78 ± 13.24 года. На момент обследования 2 пациента получали терапию инсулином, 1 — пероральными сахароснижающими препаратами, 5 чел. нормализовывали показатели глюкозы крови соблюдением диеты. Средний уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) составил 6.4 ± 0.8 %, что свидетельствует о хорошей компенсации углеводного обмена у обследованных пациентов.

При изучении стоматологического статуса оценивалось состояние слизистой оболочки рта, учитывались вид прикуса, положение зубов в зубной дуге, состояние височно-нижнечелюстного сустава, наличие некариозных поражений твердых тканей зубов. Оценку гигиенического состояния полости рта проводили с помощью упрощенного гигиенического индекса Green — Vermillion (1964) и индекса зубного налета PI (Silness, Loe, 1964), состояния твердых тканей зубов — по индексу КПУ (индекс интенсивности кариеса зубов, который определяется количеством зубов с кариесом, пломбами и удаленных), КПП (количество поверхностей зубов с кариесом и пломбами). Для определения степени воспаления десны использовали индекс РМА в модификации Parma (1964). Степень кровоточивости десен оценивали по индексу РБИ (Muhlemann — Saxer, 1975). Для выявления распространенности и интенсивности поражения пародонта применялся индекс гингивита GI (Loe, Silness, 1963), пародонтальный индекс PDI (Marthaler et al., 1971), при необходимости проводили рентгенографическое исследование. Для оценки качества жизни (КЖ) использовали валидированную русскоязычную версию опросника «Профиль влияния стоматологического здоровья» OHIP-49-RU [10]. У всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании (у лиц моложе 18 лет информированное согласие подписывал один из родителей).

patients were patients of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine (Novosibirsk). The group of patients with MODY was heterogeneous: 7 people with MODY subtype 2 (MODY-2), 1 person with MODY subtype 6 (MODY-6) and 1 patient with MODY subtype 12 (MODY-12). The age of the examined varied from 16 to 43 years and averaged 29.78 ± 13.24 years. At the time of examination 2 patients received insulin therapy, 1 — oral hypoglycemic drugs, 5 people normalized blood glucose levels by diet. The average level of glycated hemoglobin (HbA1c) was 6.4 ± 0.8 %, which indicates a good compensation of carbohydrate metabolism in the examined patients.

In the study of dental status the state of the oral mucosa was assessed, the type of bite, the position of the teeth in the dental arch, the state of the temporomandibular joint, the presence of non-carious lesions of the hard tissues of the teeth were taken into account. The assessment of oral hygiene was carried out using the simplified hygienic index Green — Vermillion (1964) and the plaque index PI (Silness, Loe, 1964), the state of hard tissues of teeth — according to the DMF index (index of intensity of dental caries, which is determined by the number of teeth with caries, fillings and removed), DMFS (the number of surfaces of teeth with caries and fillings). To determine the degree of inflammation of the gums, the PMA index in the modification of Parma (1964) was used. The degree of bleeding of the gums was estimated by the PBI index (Muhlemann — Saxer, 1975). The gingival index GI (Loe, Silness, 1963) and the periodontal index PDI (Marthaler et al., 1971) were used to identify the prevalence and intensity of periodontal lesions, if necessary, x-ray examination was performed. To assess the quality of life (QL) we used a validated Russian version of the questionnaire “Oral Health Impact Profile” OHIP-49-RU [10]. Informed consent to participate in the study was obtained from all patients (in those younger than 18 years old, informed consent was signed by one of the parents).

RESULTS AND DISCUSSION

In the study of the dental status of patients with MODY it was established that all the examined patients complained of a dental nature. Most often patients complained of increased sensitivity of teeth to various types of irritants (66.7%) and dryness in the oral cavity (44.4%), less often — bleeding gums (33.3%), bad breath, tooth decay, discomfort in the

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении стоматологического статуса больных MODY-диабетом установлено, что все обследованные предъявляли жалобы стоматологического характера. Чаще всего пациенты жаловались на повышенную чувствительность зубов к различным видам раздражителей (66.7 %) и сухость в полости рта (44.4 %), реже — на кровоточивость десен (33.3 %), неприятный запах изо рта, разрушенность зубов, дискомфорт в полости рта. Один пациент жаловался на ограничения открывания рта.

При внешнем осмотре у 100 % больных наблюдалась сухость красной каймы губ. У одного обследованного с MODY-2 диагностирован метеорологический хейлит. У этого же пациента выявлена лейкоплакия Тappeйнера (пациент курит) и травматическая эрозия на твердом нёбе и слизистой щеки по линии смыкания зубов.

У всех обследованных диагностирован кариес. Интенсивность кариеса по индексу КПУ у больных MODY-диабетом была высокой и составила 11.0 ± 1.5 . Количество запломбированных зубов (7.67 ± 1.24) преобладало над зубами, пораженными кариесом (2.44 ± 1.23). Рецидив кариеса под ранее поставленными пломбами в среднем по группе был равен 0.67 ± 0.33 . Удаленные зубы отмечены у 4 пациентов и в среднем по группе составили 0.78 ± 0.29 . Интенсивность кариеса по индексу КПП была 19.0 ± 2.49 . Чаще кариозный процесс регистрировался на окклюзионных (46.5 %) и контактных поверхностях (43.9 %). Доля лиц, нуждающихся в лечении кариеса и его осложнений, составила 44.4 %. Интенсивность кариеса зависела от возраста обследованных. У подростков индекс КПУ составил 8.33 ± 1.2 , у пациентов старше 20 лет — 12.33 ± 2.01 .

При изучении состояния пародонта только у одного обследованного с MODY-6 зарегистрировано отсутствие воспалительных явлений в пародонте. У 88.9 % больных MODY-диабетом выявлен воспалительный процесс в тканях пародонта, сопровождающийся гиперемией, отеком, кровоточивостью. Тяжесть воспалительных заболеваний пародонта увеличивалась с возрастом. Так, у подростков с MODY-2 (3 чел.) и у больного MODY-12 воспаление в пародонте протекало без нарушения целостности зубодесневого соединения, что позволило диагностировать гингивит. У 4 больных MODY-2 среднего возраста выявлен хронический генерализованный пародонтит легкой и средней степеней тяжести. Кровоточивость десен, как один из наиболее информативных показателей наличия воспали-

oral cavity. One patient complained of limitation of mouth opening.

On external examination a dry red border of the lips was observed in 100% of patients. One patient with MODY-2 was diagnosed with meteorological cheilitis. Tappeiner's leukoplakia (the patient smokes) and traumatic erosion on the hard palate and cheek mucosa along the line of teeth closing were detected in the same patient.

All patients were diagnosed with caries. The intensity of caries according to the DMF index in patients with MODY was high and amounted to 11.0 ± 1.5 . The number of filled teeth (7.67 ± 1.24) prevailed over the teeth damaged by caries (2.44 ± 1.23). The recurrence of caries under the previously placed fillings was 0.67 ± 0.33 on average in the group. Removed teeth were noted in 4 patients and the average for the group was 0.78 ± 0.29 . The intensity of caries by DMFS index was 19.0 ± 2.49 . Most of the carious process was recorded on the occlusal (46.5%) and contact surfaces (43.9%). The proportion of people in need of treatment of caries and its complications was 44.4%. The intensity of caries depended on the age of the examined. Adolescents DMF index amounted to 8.33 ± 1.2 , in patients older than 20 years — 12.33 ± 2.01 .

In the study of the periodontal state only one examined with MODY-6 registered the absence of inflammatory phenomena in the periodontium. In 88.9% of patients with MODY an inflammatory process was found in periodontal tissues, accompanied by hyperemia, edema, and bleeding. The severity of inflammatory periodontal disease increased with age. Thus, in adolescents with MODY-2 (3 people) and in the patient with MODY-12 inflammation in the periodontal disease proceeded without disturbance of the integrity of the periodontal junction, which made it possible to diagnose gingivitis. Chronic generalized periodontitis of mild and moderate severity was revealed in 4 middle age patients with MODY-2. Bleeding gums, as one of the most informative indicators of the presence of inflammation in periodontal tissues, was observed in 8 of 9 patients with MODY. The index of bleeding in patients with MODY and inflammatory periodontal disease was 1.47 ± 0.38 points. The prevalence and intensity of inflammatory periodontal diseases was estimated using the PMA index, which was $37.83 \pm 7.93\%$. Gingival index GI, reflecting the intensity of inflammation, was equal to 1.44 ± 0.22 points. The periodontitis index PDI allowed to estimate not

ния в тканях пародонта, отмечалась у 8 из 9 обследованных с MODY-диабетом. Индекс кровоточивости у больных MODY-диабетом и воспалительными заболеваниями пародонта составил 1.47 ± 0.38 балла. Распространенность и интенсивность воспалительных заболеваний пародонта оценивалась с помощью индекса РМА, который составил 37.83 ± 7.93 %. Индекс гингивита GI, отражающий интенсивность воспаления, был равен 1.44 ± 0.22 балла. Индекс пародонтита PDI позволил оценить не только выраженность гингивита, но и утрату прикрепления и составил 2.58 ± 1.02 .

Отложения на зубах преимущественно в виде мягкого зубного налета были обнаружены у всех обследованных при индексе зубного налета PI, равном 1.57 ± 0.24 . Твердые зубные отложения выявлены у 44.4 % больных. Суммарная оценка наличия твердых и мягких зубных отложений проводилась по индексу Green — Vermillion и составляла 1.74 ± 0.29 , что соответствовало неудовлетворительной гигиене полости рта.

Сошлифовывание зубов проявлялось клиновидными дефектами и обнаружено у 2 обследованных (22.2 %). Наличие клиновидных дефектов сопровождалось гиперестезией и рецессией десны.

Аномалии зубочелюстной системы встречались у всех обследованных с MODY-2. В боковых участках зубных рядов отмечалась медиальная и дистальная окклюзия, во фронтальном отделе — глубокая и прямая резцовая окклюзия. У больных с MODY-6 и MODY-12 аномалий прикуса не установлено.

Аномалии положения зубов верхней и нижней челюстей обнаружены у 7 обследованных (77.8 %) и были весьма разнообразны. В большинстве случаев аномалии зубов сочетались между собой и с другими аномалиями зубочелюстной системы. Наиболее часто встречались скученность и ротация зубов. У одного больного отмечены тремы и диастемы верхней и нижней челюстей, а также ретрузия нижних резцов и адентия двух нижних резцов.

Патология височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) зафиксирована у 66.7 % пациентов, что проявлялось щелчками в суставе, не сопровождающимися нарушением функции, и болевым синдромом (2 чел.), девиацией нижней челюсти (2 чел.). Двое больных отмечали в анамнезе эпизоды вывиха нижней челюсти, ограничение открывания рта, дискомфорт в ВНЧС.

Как показали результаты исследования качества жизни, индекс по OHIP-49-RU у больных

only the severity of gingivitis, but also the loss of attachment and amounted to 2.58 ± 1.02 .

Dental deposits mainly in the form of soft dental plaque were found in all patients with plaque index PI equal to 1.57 ± 0.24 . Hard dental deposits were found in 44.4% of patients. The total assessment of the presence of hard and soft dental deposits was carried out according to the Green — Vermillion index and amounted to 1.74 ± 0.29 , which corresponded to poor oral hygiene.

Tooth grinding was manifested by wedge-shaped defects and was found in 2 patients (22.2%). The presence of wedge-shaped defects were accompanied by hypersensitivity and gingival recession.

Anomalies of the dentoalveolar system were found in all patients with MODY-2. Medial and distal occlusion was noted in the lateral parts of the dentition, in the frontal part — deep and direct incisive occlusion. No malocclusion was found in patients with MODY-6 and MODY-12.

Anomalies in the position of the teeth of the upper and lower jaws were found in 7 examined (77.8%) and were very diverse. In most cases, dental anomalies were combined with each other and with other anomalies of the dentition. The most common were crowding and rotation of teeth. One patient had trema and diastema of the upper and lower jaws, as well as retrusion of the lower incisors and adentia of the two lower incisors.

Pathology of the temporomandibular joint (TMJ) was recorded in 66.7% of patients, which was manifested by clicks in the joint, not accompanied by dysfunction, and pain syndrome (2 people), deviation of the lower jaw (2 people). Two patients noted a history of episodes of dislocation of the lower jaw, restriction of mouth opening, discomfort in the TMJ.

As shown by the results of the study of quality of life, the OHIP-49-RU index in patients with MODY was 22.83 ± 6.05 . The data obtained did not differ significantly from the control norm of the OHIP-49-RU index calculated for somatically preserved residents of the Russian Federation with intact oral cavity (27.44 ± 2.86).

Thus, the presented results indicate that the participation of dentists in maintaining the health of the body as a whole, through the provision of complex oral therapy in patients with MODY is required. Prevention and treatment of dental diseases in patients with MODY plays an important role in improving the quality of life of patients with this disease.

MODY-диабетом составил 22.83 ± 6.05 . Полученные данные статистически значимо не отличались от контрольной нормы индекса ОНIP-49-RU, рассчитанной для соматически сохранных жителей РФ с интактной полостью рта (27.44 ± 2.86).

Таким образом, представленные результаты свидетельствуют о том, что требуется участие врачей-стоматологов в поддержании состояния здоровья организма в целом, посредством комплексной терапии полости рта у пациентов с MODY-диабетом. Профилактика и лечение стоматологических заболеваний у больных MODY-диабетом играет важную роль в улучшении качества жизни пациентов с данным заболеванием.

Клинический пример: пациент Д. (2002 года рождения (г. р.) и его отец С. (1978 г. р.) направлены эндокринологом на стоматологическое обследование. Оба пациента в течение десяти лет наблюдаются с редкой формой сахарного диабета — GCK-MODY (MODY-2).

В 2018 г. проведён осмотр пациента Д. и его отца эндокринологом в НИИТПМ. Возраст мальчика на момент осмотра 16 лет (2002 г. р.). Жалобы не предъявляет. Психическое, физическое развитие соответствует возрасту. Простудными заболеваниями болеет 2 раза в год. Объективный статус без особенностей, ИМТ соответствует возрастной норме. Уровень HbA1c в 2018 г. в пределах целевых значений — 6.1 %. Пациент принимает глибенкламид (манинил м) 1.75 мг 1/4 табл. утром.

Отец пробанда (возраст 40 лет) жалоб при осмотре не предъявлял. Уровень HbA1c в пределах целевых значений — 6.4 %, диету не соблюдает, сахароснижающие препараты не принимает. Для коррекции артериальной гипертензии (АГ) принимает эналаприл 10 мг в сутки.

Из анамнеза: мальчик родился от первой беременности (у матери самопроизвольные роды в 39–40 нед), вес при рождении 2650 г, рост 49 см. В 5 лет 8 мес (июль 2008 г.) появилась жажда, кожный зуд, уровень глюкозы натощак 6.7 ммоль/л (капиллярная кровь), поставлен диагноз «Нарушение толерантности к углеводам (НТГ)». В 2009 г. (в возрасте 7 лет) диагностирован СД (тип, требующий уточнения). Лабораторные показатели в 2008 г.: антитела GAD, к инсулину, к ICA отрицательны, уровень HbA1c — 5.9 %, ТТГ — 1.5 мкМЕ/мл, антитела к ТПО менее 10. Уровень С-пептида в 2010 г. — 0.562 нг/мл (референсные значения 0.7–1.9 нг/мл). Пациент соблюдал диету с ограничением легкоусвояемых углеводов. При гипергликемии принимал препараты суль-

Clinical example: patient D. (born in 2002) and his father S. (born in 1978) were referred by an endocrinologist for dental examination. Both patients for ten years are observed with a rare form of diabetes mellitus — GCK-MODY (MODY-2).

In 2018 the examination of the patient D. and his father is an endocrinologist in of the Research Institute of Internal and Preventive Medicine was conducted. The age of the boy at the time of examination was 16 years (born in 2002). No complaints. Mental, physical development corresponds to age. Catarrhal diseases sick 2 times a year. Objective status without features, BMI corresponds to the age norm. The HbA1c level in 2018 within the target values is 6.1%. The patient takes glibenclamide (maninil m) 1.75 mg 1/4 table in the morning.

The father of the proband (40 years old) did not make any complaints during the examination. HbA1c level within target values — 6.4%, does not follow the diet, does not take glucose-lowering drugs. For the correction of arterial hypertension (AH) takes enalapril 10 mg per day.

From the anamnesis: the boy was born from the first pregnancy (spontaneous labor in 39–40 weeks), birth weight is 2650 g, height — 49 cm. In 5 years 8 months (July 2008) appeared thirst, itching, fasting glucose 6.7 mmol/l (capillary blood), he was diagnosed with “Impaired carbohydrate tolerance”. In 2009 (at the age of 7 years) diabetes was diagnosed (type requiring clarification). Laboratory values in 2008: GAD antibodies are negative to insulin and ICA, HbA1c level — 5.9%, TSH — 1.5 μ IU/ml, antibodies to TPO are less than 10. C-peptide level in 2010 — 0.562 ng/ml (reference values are 0.7–1.9 ng/ml). The patient was on a diet with restriction of easily digestible carbohydrates. During hyperglycemia he took sulfonylureas in small doses or received insulin injections in small doses.

Patient D. showed no signs of diabetes, typical for the “classic” T1D (no ketoacidosis, weight loss, antibodies, the need for exogenous insulin) and T2D (no signs of insulin resistance, no overweight and obesity). Heredity: mother of a proband at the age of 30 years (2009) during the examination, after identifying diabetes in her son, was diagnosed with a disturbance of carbohydrate tolerance, father — at the age of 31 years (2009) during the examination revealed fasting hyperglycemia (6.0 mmol/l), grandmother of a proband on the father’s side — glucose intolerance. Parents of the patient D. had no complaints.

фонилмочевины в малых дозах либо получали инъекции инсулина в малых дозах.

У пациента Д. не отмечено признаков течения диабета, характерных для «классических» СД1 (отсутствуют кетоацидоз, снижение массы тела, антитела, потребность в экзогенном инсулине) и СД2 (отсутствуют признаки инсулинорезистентности, нет избыточной массы тела и ожирения). Наследственность: у матери пробанда в возрасте 30 лет (2009 г.) при обследовании после обнаружения СД у сына диагностировано нарушение толерантности к углеводам, у отца — в возрасте 31 года (2009 г.) при обследовании обнаружена гипергликемия натощак (6.0 ммоль/л), у бабушки пробанда по линии отца — НТГ. Родители пациента Д. жалоб не предъявляли.

Так как у ребёнка и его отца превалировала гипергликемия натощак (у отца была бессимптомная гипергликемия), наблюдалось стабильное течение СД, не было потребности в инсулинотерапии, был поставлен предварительный диагноз: GCK-MODY (MODY-2). Пациенту Д. в возрасте 8 лет проведено прямое автоматическое секвенирование 12 экзонов гена глюкокиназы. Обнаружена миссенс-мутация CTG > GTG в экзоне 4 в нуклеотидной позиции 146 (146C > G), приводящей к замене аминокислоты лейцина на валин (Leu146Val). Данная мутация характерна для GCK-MODY. Молекулярно-генетическое исследование было проведено родителям пробанда и его сестре (2014 г. р., возраст 5 мес на момент исследования). У матери и сестры пробанда изменений в гене глюкокиназы не выявлено. У отца обнаружена миссенс-мутация Leu146Val, идентичная мутации пробанда. Таким образом, в семье пациента Д. MODY-2 диагностирован в двух поколениях.

Стоматологический статус пациента Д.: при стоматологическом осмотре предъявляет жалобы на кровоточивость десен и повышенную чувствительность зубов. При внешнем осмотре отмечена сухость красной каймы губ. У пациента — глубокая резцовая окклюзия, ретрузия вторых верхних резцов, сужение нижнего зубного ряда, мелкое преддверие полости рта. Открывание рта свободное, безболезненное, при открывании рта определяется щелчок в ВНЧС слева. При осмотре полости рта зарегистрирована эрозия в стадии эпителизации по линии смыкания зубов слева, связанная с прикусыванием щеки. В анамнезе пациент отмечает неоднократное прикусывание щек. Интенсивность кариеса по индексу КПУ — 6, по индексу КПП — 11. У пациента диагностирован гингивит хрони-

Since the child and his father had fasting hyperglycemia (the father had asymptomatic hyperglycemia), there was a stable course of diabetes, there was no need for insulin therapy and a preliminary diagnosis was made: GCK-MODY (MODY-2). Patient D. at the age of 8 years underwent direct automatic sequencing of 12 exons of the glucokinase gene. The missense mutation of CTG > GTG in exon 4 in the nucleotide position 146 (146C > G), leading to the replacement of the amino acid leucine for valine (Leu146Val), was detected. This mutation is typical for GCK-MODE. Molecular genetic research was conducted in proband's parents and his sister (born in 2014, age 5 months at the time of the study). No changes in the glucokinase gene were detected in the mother and sister of the proband. The father discovered a missense mutation Leu146Val, identical to the proband mutation. Thus, in the family of the patient D. MODY-2 was diagnosed in two generations.

Dental status of the patient D.: during dental examination complains of bleeding gums and increased sensitivity of the teeth. An external examination marked dry red border of the lips. The patient has a deep incisional occlusion, retrusion of the second upper incisors, narrowing of the lower dentition, small vestibule of the oral cavity. Opening the mouth is free, painless, when opening the mouth is determined by a click in the TMJ on the left. During the examination of the oral cavity erosion was registered in the epithelialization stage along the closing line of the teeth on the left, associated with cheek biting. In the history of the patient notes repeated biting cheeks. The intensity of caries according to the DMF index — 6, DMFS index — 11. The patient was diagnosed with gingivitis chronic simple marginal generalized, accompanied by pronounced bleeding gums (PBI index — 3.54), high intensity and prevalence of gingival inflammation (PMA index — 70.24%), as well as an abundance of soft dental plaque (PI index — 2.67).

Patient C. at the dental examination complained about the destruction of the teeth. An external examination revealed dryness of the red border of the lips. When opening the mouth, there is a deviation of the lower jaw. The patient has a deep bite, crowding of teeth in the anterior part of the lower and upper jaws. On examination, the oral mucosa was diagnosed with Tappeiner's leukoplakia (the patient has a long smoking history, smokes more than one pack a day). The intensity of caries according to the DMF index — 14, DMFS index — 26. The patient was

ческий простой маргинальный генерализованный, сопровождающийся выраженной кровоточивостью десен (индекс РВІ — 3.54), высокой интенсивностью и распространенностью воспаления десны (индекс РМА — 70.24 %), а также обилием мягкого зубного налета (индекс РІ — 2.67).

Пациент С. при стоматологическом осмотре предъявлял жалобы на разрушенность зубов. При внешнем осмотре обнаружена сухость красной каймы губ. При открывании рта наблюдается девиация нижней челюсти. У пациента глубокий прикус, скученность зубов во фронтальном отделе нижней и верхней челюстей. При осмотре слизистой оболочки рта диагностирована лейкоплакия Таппейнера (пациент имеет большой стаж курения, выкуривает больше пачки в день). Интенсивность кариеса по индексу КПУ — 14, по индексу КПП — 26. У пациента выявлен пародонтит хронический генерализованный средней степени тяжести (индекс РВІ — 2.59; индекс РМА — 45.68 %; индекс РІ — 2.0; индекс пародонтита РДІ — 4.83).

Таким образом, несмотря на то, что при GCK-MODY нарушена функция β -клеток и гепатоцитов, гипергликемия, ассоциированная с дефектами глюкокиназы, обычно умеренная. В приведённом клиническом случае в полости рта у больных MODY-2 отсутствовали выраженные специфические проявления нарушений углеводного обмена, что, вероятно, может быть связано с хорошей компенсацией СД на протяжении десяти лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При изучении стоматологического статуса у больных MODY-диабетом выявлена высокая интенсивность кариеса зубов, распространенность воспалительных заболеваний пародонта и зубочелюстных аномалий, что существенно не влияло на качество жизни обследованных. В полости рта у больных MODY-диабетом отсутствовали выраженные специфические проявления нарушений углеводного обмена, что, вероятно, мо-

diagnosed with chronic generalized periodontitis of moderate severity (PBI index — 2.59; PMA index — 45.68%; PI index — 2.0; PDI index — 4.83).

Thus, despite the fact that the function of β -cells and hepatocytes is impaired in GCK-MODY, hyperglycemia associated with glucokinase defects is usually mild. In the above clinical case in the oral cavity in patients with MODY-2 there were no pronounced specific manifestations of carbohydrate metabolism disorders, which may be associated with good DM compensation for ten years.

CONCLUSION

The study of dental status in patients with MODY revealed high intensity of dental caries, the prevalence of inflammatory periodontal diseases and dentoalveolar anomalies, which did not significantly affect the quality of life of the examined. In the oral cavity in patients with MODY there were no pronounced specific manifestations of carbohydrate metabolism disorders, which may be associated with good diabetes compensation. Taking into account the fact that each subtype of diabetes has its own clinical features, in our opinion, it is interesting to conduct further comparative analysis of the oral cavity in patients with different subtypes of diabetes.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

жет быть связано с хорошей компенсацией СД. Учитывая, что каждый подтип диабета имеет свои особенности клинического течения, интересным, на наш взгляд, представляется дальнейший сравнительный анализ состояния полости рта у больных разными подтипами диабета.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cho N.H., Shaw J.E., Karuranda S. et al. IDF diabetes atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045 // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018. Vol. 138. P. 271–281. doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.023.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // *Сахарный диабет.* 2016. Т. 19 (2). С. 104–112.

REFERENCES

1. Cho N.H., Shaw J.E., Karuranda S. et al. (2018). IDF diabetes atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 138, 271–281. doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.023.
2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. (2016). The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus*, 19, 2, 104–112.

3. Мустафина С.В., Рымар О.Д., Малютин С.К. и др. Распространенность сахарного диабета у взрослого населения Новосибирска // Сахарный диабет. 2017. Т. 20 (5). С. 329–334.
4. Loe H. Periodontal disease: The sixth complication of diabetes mellitus // Diabetes Care. 1993. Vol. 16. P. 329–334.
5. Sanz M., Ceriello A., Buysschaert M. et al. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology // J. Clin. Periodontol. 2018. Vol. 45 (2). P. 12. doi: 10.1111/jcpe.12808.
6. Петрова Т.Г., Бородин Н.Б., Рымар С.Д. и др. Взаимодействие стоматолога с эндокринологом — командный подход в лечении воспалительных заболеваний пародонта у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (обзор литературы) // Пародонтология. 2019. Т. 24 (2). С. 140–144.
7. Tattersall R.B., Fajans S.S., Arbor A. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people // Diabetes. 1975. Vol. 24 (1). P. 44–53.
8. Brunerová L., Urbanová J., Brož J. Current treatment options in Maturity-Onset Diabetes of the Young // Vnitr. Lek. 2018. Vol. 64 (4). P. 375–379.
9. Воевода М.И., Шахтштейн Е.А., Рымар О.Д. и др. Молекулярная генетика и клиника MODY-диабета / под общ. ред. М.И. Воеводы; ФГБНУ НИИТМ. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2017. 164 с.
10. Гилева О.С., Халилаева Е.В., Либик Т.В. и др. Многоступенчатая валидизация международного опросника качества жизни «Профиль влияния стоматологического здоровья» OHIP-49-RU // Урал. мед. журн. 2009. № 8. С. 104–109.
3. Mustafina S.V., Rymar O.D., Malyutina S.K. et al. (2017). The prevalence of diabetes in the adult population of Novosibirsk. *Diabetes Mellitus*, 20, 5, 329–334.
4. Loe H. (1993). Periodontal disease: The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 16, 329–334.
5. Sanz M., Ceriello A., Buysschaert M. et al. (2018). Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *J. Clin. Periodontol*, 45, 2, 12. doi: 10.1111/jcpe.12808.
6. Petrova T.G., Borodina N.B., Rymar S.D. et al. (2019). The interaction of the dentist with an endocrinologist — team approach in the treatment of inflammatory periodontal diseases in patients with type 2 diabetes (literature review). *Periodontology*, 24, 2, 140–144. In Russ.
7. Tattersall R.B., Fajans S.S., Arbor A. (1975). A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes*, 24, 1, 44–53.
8. Brunerová L., Urbanová J., Brož J. (2018). Current treatment options in Maturity-Onset Diabetes of the Young. *Vnitr. Lek.*, 64, 4, 375–379.
9. Voevoda M.I. (ed.), Shakhshneider E.A., Rymar O.D. et al. (2017). *Molecular Genetics and Clinical Picture of MODY*. Novosibirsk, 164 p. In Russ.
10. Gileva O.S., Khalilaeva E.V., Libik T.V. et al. (2009). Multistep validation of the international questionnaire of quality of life “Oral health impact profile” (OHIP-49-RU). *Ural Med. Journal*, 8, 104–109.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Петрова Татьяна Геннадьевна — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Морева Нина Андреевна — канд. мед. наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Рымар Софья Дмитриевна — студентка стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Овсянникова Алла Константиновна — канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины — филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (Новосибирск).

Рымар Оксана Дмитриевна — д-р мед. наук, заведующий лабораторией клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИ тера-

ABOUT THE AUTHORS

Petrova Tatyana Gennadyevna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Therapeutic Dentistry Department, Novosibirsk State Medical University.

Moreva Nina Andreyevna — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Therapeutic Dentistry Department, Novosibirsk State Medical University.

Rymar Sofya Dmitriyevna — Student of the Dental Faculty, Novosibirsk State Medical University.

Ovsyannikova Alla Konstantinovna — Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Laboratory of Clinical Population and Preventive Studies of Therapeutic and Endocrine Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine (Novosibirsk).

Rymar Oksana Dmitriyevna — Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Clinical Population and Preventive Studies of Therapeutic and Endocrine Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine (Novosibirsk).

Citation example: Petrova T.G., Moreva N.A., Rymar S.D., Ovsyannikova A.K., Rymar O.D. (2019). The condition of the oral cavity in patients with MODY type diabetes mellitus. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 3, 74–83.

пии и профилактической медицины — филиала
ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр
Институт цитологии и генетики СО РАН» (Ново-
сибирск).

Образец цитирования: Петрова Т.Г., Морева
Н.А., Рымар С.Д., Овсянникова А.К., Рымар О.Д. Со-
стояние полости рта у пациентов с сахарным диабе-
том типа MODY // *Journal of Siberian Medical Sciences*.
2019. № 3. С. 74–83.



Функциональное состояние левого предсердия у лиц, подвергающихся воздействию органических растворителей

Третьяков С.В., Попова А.А.

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

The functional state of the left atrium in individuals exposed to organic solvents

Tretyakov S.V., Popova A.A.

Novosibirsk State Medical University

АННОТАЦИЯ

С целью изучения функционального состояния левого предсердия у лиц, подвергающихся воздействию органических растворителей ароматического ряда, обследовано 80 женщин (средний возраст 38.8 ± 3.4 года), работающих на промышленном предприятии в профессии маляра и контактирующих с лакокрасочными материалами различных наименований на основе органических растворителей ароматического ряда, основными из которых являлись: толуол, ксилол, ацетон, бутилацетат, этилацетат, бутанол, интенсивно выделявшиеся в воздух рабочей зоны при проведении малярных работ. Группа контроля представлена здоровыми женщинами — 20 чел., средний возраст 39.3 ± 4.1 года; группа сравнения — лицами с вегетативно-дисгормональной кардиомиопатией (ВДК) — 30 чел., средний возраст 40.5 ± 3.4 года, не имевшими контакта с токсическими веществами, и больными железодефицитной анемией легкой степени — 25 чел., средний возраст 39.68 ± 3.3 года. Всем участникам исследования проводилась эхокардиография.

Выявлено, что в зависимости от стажа работы прослеживается изменение в деятельности левого предсердия, выражающееся в формировании механизма регуляции функции миокарда левого желудочка сокращающимся предсердием. Этот предсердный механизм начинает формироваться в группах средне- и высокостажированных маляров с ВДК. Гиперфункциональный режим работы левого предсердия отмечается у маляров с анемической кардиомиопатией. В целом состояние сократительной функции левых отделов сердца у маляров с вторичной кардиомиопатией отражает сложный механизм взаимодействия желудочка и предсердия, реализующегося с активацией их компенсаторных и адаптивных ресурсов, направленной на поддержание функции сердца на оптимальном для организма уровне в условиях длительного воздействия повреждающих факторов.

Ключевые слова: левое предсердие, органические растворители, ароматические углеводороды.

ABSTRACT

In order to study the functional state of the left atrium in individuals exposed to organic solvents of the aromatic series, 80 women working at an industrial enterprise in the profession of a painter and contacting with paints of various names on the basis of organic solvents of the aromatic series were examined, the main of which were: toluene, xylene, acetone, butyl acetate, ethyl acetate, butanol, which were intensively released into the air of the working area during the painting works. The control group was represented by healthy women — 20 people, an average age 39.3 ± 4.1 years; comparison group was represented by the individuals with vegetative-dishormonal cardiomyopathy (VDC) — 30 people, an average age 40.5 ± 3.4 years, who had no contact with toxic substances and patients with mild iron deficiency anemia (IDA) — 25 people, an average age 39.68 ± 3.3 years. All individuals underwent echocardiography.

It was revealed that depending on the length of service, there is a change in the activity of the left atrium, which is expressed in the formation of the mechanism of regulation of the left ventricular myocardial function by the contracting atrium. This atrial mechanism begins to form in the groups of medium- and high-level painters with VDC. Hyperfunctional mode of the left atrium is noted in painters with anemic cardiomyopathy. In general, the state of the contractile function of the left heart in painters with secondary cardiomyopathy reflects the complex mechanism of interaction

Поступила 12.02.2019
Принята 24.03.2019

*Автор, ответственный за переписку
Третьяков Сергей Владиславович: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52
E-mail: ser53953824@yandex.ru

Received 12.02.2019
Accepted 24.03.2019

*Corresponding author
Tretyakov Sergey Vladislavovich: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: ser53953824@yandex.ru

between the ventricle and the atrium, which occurs with the activation of their compensatory and adaptive resources, aimed at maintaining the heart function at the optimal level for the body in conditions of prolonged exposure to damaging factors.

Keywords: left atrium, organic solvents, aromatic hydrocarbons.

ВВЕДЕНИЕ

Оценка функции левого предсердия (ЛП) является важным аспектом всестороннего исследования компетентности сердечно-сосудистой системы. Многочисленные кардиальные заболевания могут влиять на работу ЛП, как непосредственно воздействуя на миокард предсердий, так и путем изменения состояния гемодинамики [1–4]. Изучение размера и функции левого предсердия как функции накопления, протекания и насоса может предсказывать сердечно-сосудистые события при кардиомиопатиях, ишемической болезни сердца и клапанных пороках [1–4]. Известно, что органические растворители оказывают как прямое повреждающее действие на миокард, так и опосредованное, через нарушение экстракардиальной регуляции [5].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение функционального состояния левого предсердия у лиц, подвергающихся воздействию органических растворителей ароматического ряда.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 80 женщин, работающих на промышленном предприятии в профессии маляра и контактирующих с лакокрасочными материалами различных наименований на основе органических растворителей ароматического ряда, основными из которых являлись: толуол, ксилол, ацетон, бутилацетат, этилацетат, бутанол, интенсивно выделявшиеся в воздух рабочей зоны при проведении малярных работ. Содержание токсических веществ в воздухе рабочей зоны: средние концентрации ксилола (190.8–175.4 мг/м³), толуола (125.2 мг/м³) превышали ПДК в основном за счет пиковой (максимальной) концентрации (400 мг/м³); концентрации ацетона, бензина, этилацетата, бутилацетата и уайт-спирита не превышали установленных нормативных значений. Время выполнения операций, связанных с выделением в воздух рабочей зоны компонентов лакокрасочных материалов и растворителей, составляло 67.5–78.6 %.

Средний возраст обследуемых составил 38.8 ± 3.4 года, средний стаж работы с токсическими веществами — 17.5 ± 3.6 года. С целью вы-

INTRODUCTION

Assessment of function of the left atrium (LA) is important aspect of a comprehensive investigation of cardiovascular system competence. Numerous cardiac diseases can influence on work of LA as directly influencing myocardium of atria, and by change of hemodynamics condition [1–4]. Studying of the size and function of the left atrium as functions of accumulation, course and the pump can predict cardiovascular events at cardiomyopathies, coronary heart disease and valve defects [1–4]. It is known that organic solvents render both the direct damaging action on a myocardium and mediated through disturbance of noncardiac regulation [5].

AIM OF THE RESEARCH

Studying of functional condition of the left atrium in individuals who are affected by organic solvents of aromatic series.

MATERIALS AND METHODS

There were examined 80 women working at the industrial enterprise in a profession of the painter and contacting to paints and varnishes of various names on the basis of organic solvents of an aromatic series. The basic these solvents were: toluene, xylol, acetone, butyl acetic ether, ethyl acetate, butanol which were intensively allocated in air of the work area when carrying out paintings. Content of toxic substances in air of the work area was the following: an average concentration of xylene (190.8–175.4 mg/m³), toluene (125.2 mg/m³) exceeded maximum allowable concentration generally due to peak (maximum) concentration (400 mg/m³); concentration of acetone, gasoline, ethyl acetate, butyl acetate ether and white spirit did not exceed the established standard values. The duration of performance of the operations connected with allocation in air of the work area of components of paints and varnishes and solvents was 67.5–78.6%.

An average age of surveyed was 38.8 ± 3.4 years, an average length of service with toxic substances was 17.5 ± 3.6 years. For the purpose of identification of extent of influence of the accompanying anemic syndrome on the established devia-

явления степени влияния сопутствующего анемического синдрома на установленные отклонения в систолической функции левого предсердия основную группу изучаемых лиц разделили на две подгруппы: маляров с анемической кардиомиопатией (А) — 23 чел. с легкой степенью анемии (средний возраст 37.6 ± 2.4 года) и маляров с вегетативно-дисгормональной кардиомиопатией (КМ) — 57 чел. С целью изучения сократительной функции левого предсердия у маляров в зависимости от производственного стажа группа КМ была разделена три подгруппы: первую составили лица малостажированные (М) — 10 чел. (средний возраст 34.1 ± 2.3 года), вторую — среднестажированные (С): 17 чел. (средний возраст 38.3 ± 3.0 года) и третью — высокостажированные (В): 30 чел. (средний возраст 40.5 ± 2.1 года).

Анализ структуры сопутствующих заболеваний в этой группе свидетельствует о преобладании патологии нервной системы (астеноневротический синдром у 60 %), опорно-двигательного аппарата (остеохондроз у 90 %).

Электрокардиографические изменения у большинства больных представлены изменением фазы реполяризации в виде уплощенного зубца Т, что с учетом клиники укладывалось в понятие вторичной кардиомиопатии.

Группа контроля (К) представлена здоровыми женщинами — 20 чел., средний возраст 39.3 ± 4.1 года; группа сравнения — лицами с вегетативно-дисгормональной кардиомиопатией (ВДК) — 30 чел., средний возраст 40.5 ± 3.4 года, не имевшими контакта с токсическими веществами, и больными железодефицитной анемией (ЖДА) легкой степени — 25 чел., средний возраст 39.68 ± 3.3 года.

В исследование не включались лица с гипертонической болезнью, вторичной артериальной гипертензией, с врожденными и приобретенными пороками сердца, поражением гепатобилиарной системы, эндокринологическими заболеваниями.

С помощью эхокардиографии определялись следующие показатели: конечно-диастолический размер (КДР ЛП, см) и объем (КДО ЛП, мл) левого предсердия; отношение КДР ЛП к диаметру аорты (КДР ЛП/Ао); конечно-систолический размер (КСР ЛП, см) и объем (КСО ЛП, мл) левого предсердия; отношение КДР ЛП к конечно-диастолическому размеру левого желудочка (КДР ЛП/КДР ЛЖ). Определялись: остаточный объем левого предсердия (ОО ЛП, мл), фракция изменения объема левого предсердия (ФИО ЛП, %), степень передне-заднего укорочения ле-

таций in systolic function of the left atrium the main group of the studied individuals was divided into two subgroups: painters with an anemic cardiomyopathy (A) — 23 people with easy degree of anemia (average age of 37.6 ± 2.4 years) and painters with vegetative and dishormonal cardiomyopathy (VDK) — the 57 individuals. For the purpose of studying of contractile function of the left atrium in painters depending on a production experience the cardiomyopathy group was divided three subgroups: the first one was of small working experience (S) — 10 individuals (average age of 34.1 ± 2.3 years) made, the second one — of an medium working experience (M): 17 individuals (average age of 38.3 ± 3.0 years) and third — long working experience (L): 30 individuals (average age of 40.5 ± 2.1 years).

The analysis of structure of associated diseases in this group confirms prevalence of pathology of nervous system (asthenoneurotic syndrome in 60%), musculoskeletal system (osteocondrosis in 90%).

Electrocardiographic changes in most of patients are presented by change of a phase of repolarization in the form of the flattened T wave that taking into account the clinical picture kept within a concept of a secondary cardiomyopathy.

The group of control (C) is provided by healthy women — 20 people, average age of 39.3 ± 4.1 years; group of comparison — individuals with vegetative and dishormonal cardiomyopathy — 30 individuals, middle age of 40.5 ± 3.4 years, not having contact with toxic substances, and patients with an iron deficiency anemia (IDA) of light degree — 25 individuals, average age of 39.68 ± 3.3 years.

The research did not include individuals with hypertension, secondary arterial hypertension, with the congenital and acquired heart diseases, damage of hepatobiliary system, endocrinological diseases.

By means of echocardiography the following indicators were defined: left atrial end-diastolic dimension (LA EDD, cm) and volume (LA EDV, ml); LA EDD relationship to aortic diameter (LA EDD/AD); left atrial end-systolic dimension (LA ESD, cm) and end-systolic volume (LA ESV, ml); LA EDD relationship to left ventricular end-diastolic dimension (LA EDD/LV EDD). There were defined: the residual volume of the left atrium (LA RV, ml), fraction of change of volume of the left atrium (LA FCV, %), extent of anterior-posterior shortening of the left atrium (ΔS , %), cardiac output of the left

вого предсердия (ΔS , %), минутный объем левого предсердия (МО ЛП, л в 1 мин), среднее давление в левом предсердии (Ср. Д в ЛП, дин/см²), фракция наполнения левого предсердия (ФН, ед.).

Полученный цифровой материал был обработан с помощью вариационно-статистических методов путём расчета средней арифметической (M), среднеквадратичного отклонения (σ). Различие показателей рассчитывалось методом разностной статистики по критерию Стьюдента и было статистически значимым при $p < 0.05$ (при 5% уровне значимости).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами была изучена сократительная функция левого предсердия у маляров со вторичной кардиомиопатией. Сравнительный анализ показателей относительно группы здоровых выявил достоверные отличия по значению среднего давления в левом предсердии (36.11 ± 3.11 дин/см² у здоровых, 24.35 ± 1.82 у маляров, $p < 0.001$) (табл. 1).

От больных вегетативно-дисгормональной кардиомиопатией группа маляров отличалась достоверно большими линейными и объемными диастолическими значениями левого предсердия (табл. 2). Так, конечно-диастолический размер левого предсердия у маляров составил 3.06 ± 0.06 см, у больных вегетативно-дисгормональной кардиомиопатией 2.72 ± 0.07 см ($p < 0.001$), а конечно-диастолический объем левого предсердия у маляров превышал таковой относительно второй группы сравнения в 1.21 раза ($p < 0.05$). Между значениями конечно-диастолического размера и конечно-систолического объема левого предсердия в группе маляров выявлена тесная корреляционная связь ($r = +0.8$). В группе маляров с анемической кардиомиопатией конечно-диастолический размер левого предсердия, по сравнению со здоровыми, был в 1.1 раза больше ($p < 0.05$). Группа КМ отличалась от группы здоровых по следующим показателям: минутный объем левого предсердия увеличен в 1.34 раза ($p < 0.005$), снижено среднее давление в левом предсердии в 1.48 раза ($p < 0.01$), повышена фракция наполнения левого желудочка во время предсердной систолы в 1.2 раза ($p < 0.01$) по сравнению с контролем. При этом возрастание последнего показателя наблюдалось за счет групп средне- (С) и высокостажированных (В), а минутный объем левого предсердия — за счет группы высокостажированных рабочих (1.50 ± 0.11 л/мин у маляров, 1.27 ± 0.08 у здоровых, $p < 0.05$). Более низкие

atrium (LA CO, л per 1 min), mean pressure in the left atrium (LA MP, dynes/cm²), fraction of filling of the left atrium (LA FF, unit).

The received digital data were processed by means of variation and statistical methods by calculation of average arithmetic (M), root-mean-square deviation (σ). The distinction of indicators was calculated by method of differential statistics on Student's test and was statistically significant at $p < 0.05$ (at 5% level of significance).

RESULTS AND DISCUSSION

The authors studied contractile function of the left atrium at painters with a secondary cardiomyopathy. The comparative analysis of indicators concerning group of healthy revealed reliable differences on value of mean pressure in the left atrium (36.11 ± 3.11 dynes/cm² at healthy, 24.35 ± 1.82 at painters, $p < 0.001$) (Table 1).

The group of painters differed from patients with vegetative and dishormonal cardiomyopathy in reliability great linear and volume diastolic values of the left atrium (Table 2). So, the end-diastolic dimension of the left atrium in painters was 3.06 ± 0.06 cm, in patients with vegetative and dishormonal cardiomyopathy 2.72 ± 0.07 cm ($p < 0.001$), and the end-diastolic volume of the left atrium in painters exceeded that concerning the second group of comparison in 1.21 time ($p < 0.05$). The close correlative connection is revealed ($r = +0.8$) between the values of end-diastolic dimension and end-systolic volume of the left atrium in group of painters. In group of painters with an anemic cardiomyopathy end-diastolic dimension of the left atrium, in comparison with healthy individuals, was 1.1 times more ($p < 0.05$). The cardiomyopathy group differed from group of healthy individuals by the following indicators: cardiac output of the left atrium is increased at 1.34 time ($p < 0.005$), mean pressure in the left atrium by 1.48 time is reduced ($p < 0.01$), the fraction of filling of a left ventricle is raised during an atrial systole by 1.2 times ($p < 0.01$) in comparison with control group. At the same time the increase of the last indicator was observed at the expense of groups of medium working experience (M) and long working experience (L), and cardiac output of the left atrium — at the expense of group of long working experience workers (1.50 ± 0.11 l/min in painters, 1.27 ± 0.08 in healthy individuals, $p < 0.05$). Lower indicators of mean pressure in general in the cardiomyopathy group were caused by reduction of these values in

Таблица 1. Показатели сократительной функции левого предсердия у лиц разных стажевых групп, подвергавшихся воздействию органических растворителей, в сравнении со здоровыми ($M \pm \sigma$)**Table 1.** Indicators of contractile function of the left atrium in individuals from groups of different length of service exposed to organic solvents in comparison with healthy individuals ($M \pm \sigma$)

Показатель Indicator	Здоровые ($n = 20$) Healthy individuals ($n = 20$)	A ($n = 23$) A ($n = 23$)	M ($n = 10$) S ($n = 10$)	C ($n = 17$) M ($n = 17$)	B ($n = 30$) L ($n = 30$)	KM ($n = 57$) Cardiomyo- pathy ($n = 57$)
КДР ЛП/Ао LA EDD/AD	1.05 ± 0.02	1.08 ± 0.05	1.13 ± 0.02	1.02 ± 0.03	1.02 ± 0.03	1.05 ± 0.02
КДР ЛП / КДР ЛЖ LA EDD/ LV EDD	1.66 ± 0.06	1.49 ± 0.07	$1.46 \pm 0.05^*$	1.60 ± 0.07	1.67 ± 0.08	1.61 ± 0.05
КДР ЛП, см LA EDD, cm	2.87 ± 0.09	$3.13 \pm 0.08^*$	$3.20 \pm 0.09^*$	3.06 ± 0.11	3.01 ± 0.10	3.06 ± 0.06
КСР ЛП, см LA ESD, cm	1.99 ± 0.11	2.07 ± 0.08	2.01 ± 0.07	1.93 ± 0.12	3.90 ± 1.90	2.98 ± 1.00
КДО ЛП, мл LA EDV, cm	33.47 ± 3.20	36.89 ± 2.44	39.02 ± 2.85	34.19 ± 3.36	31.98 ± 2.65	33.87 ± 1.79
КСО ЛП, мл LA ESV, ml	13.11 ± 1.81	12.72 ± 1.19	11.57 ± 0.86	11.84 ± 1.73	12.79 ± 1.53	12.29 ± 0.96
ОО ЛП, мл LA RV, ml	18.61 ± 1.10	24.16 ± 7.16	$27.46 \pm 2.19^{***}$	28.33 ± 2.07	21.07 ± 1.63	22.57 ± 1.15
ΔS , %	31.41 ± 1.87	34.83 ± 1.28	37.07 ± 1.36	36.26 ± 2.53	34.01 ± 2.15	35.22 ± 1.37
МО ЛП, л в 1 мин LA CO, l per 1 min	1.27 ± 0.56	$1.72 \pm 0.11^*$	$2.09 \pm 0.19^*$	1.52 ± 0.77	$1.50 \pm 0.11^*$	$1.703 \pm 0.13^*$
Ср. Д в ЛП, дин/см ² MP in LA, dynes/cm ²	36.11 ± 3.11	27.63 ± 1.48	$21.69 \pm 1.56^{**}$	$19.69 \pm 1.76^{**}$	27.88 ± 3.15	$24.35 \pm 1.82^{**}$
ФНО ЛП, % LA FCV, %	93.98 ± 33.79	63.74 ± 3.30	70.00 ± 1.12	66.63 ± 2.48	63.33 ± 3.25	65.49 ± 1.89
ФН, ед. FF, unit	0.31 ± 0.02	0.30 ± 0.03	0.31 ± 0.03	$0.41 \pm 0.04^{**}$	$0.38 \pm 0.01^{***}$	$0.37 \pm 0.01^{**}$

* Достоверность различий при $p < 0.05$.Reliability of differences at $p < 0.05$.** При $p < 0.01$.At $p < 0.01$.*** При $p < 0.001$.At $p < 0.001$.

показатели среднего давления в целом в группе КМ были обусловлены уменьшением этих значений у малостажированных (21.69 ± 1.56 дин/см² в группе М, 36.11 ± 0.11 в первой контрольной группе, $p < 0.01$) и среднестажированных лиц (19.69 ± 1.76 дин/см² в группе С, 36.11 ± 3.11 в первой контрольной группе, $p < 0.001$, см. табл. 1). Также в группе малостажированных (см. табл. 1) выявлен несколько более высокий показатель конечно-диастолического размера левого предсердия (3.20 ± 0.09 см по сравнению с 2.87 ± 0.09 см в первой контрольной группе, $p < 0.05$). Значения конечно-диастолического размера левого предсердия коррелировали со значениями соотношения КДР ЛП/КДР ЛЖ. В группе малостажированных отмечалось достоверное уменьше-

small working experienced (21.69 ± 1.56 dynes/cm² in group M, 36.11 ± 0.11 in the first control group, $p < 0.01$) and medium working experienced individuals (19.69 ± 1.76 dynes/cm² to group M, 36.11 ± 3.11 in the first control group, $p < 0.001$, see Table 1). Also in the small working experienced group (see Table 1) a little higher rate of end-diastolic dimension of the left atrium (3.20 ± 0.09 cm in comparison with 2.87 ± 0.09 cm in the first control group, $p < 0.05$) is revealed. Values of end-diastolic dimension of the left atrium correlated with values of LA EDD/LV EDD ratio. In small working experienced group reliable reduction of this indicator was noted (1.46 ± 0.05 in comparison with 1.66 ± 0.06 in healthy group, $p < 0.05$).

Таблица 2. Показатели сократительной функции левого предсердия у лиц разных стажевых групп, подвергающихся воздействию органических растворителей, в сравнении с больными вторичной кардиомиопатией ($M \pm \sigma$)
Table 2. Indicators of contractile function of the left atrium in individuals from groups of different length of service exposed to organic solvents in comparison with patients with secondary cardiomyopathy ($M \pm \sigma$)

Показатель Indicator	ВДК ($n = 30$) VDC ($n = 30$)	М ($n = 10$) S ($n = 10$)	С ($n = 17$) М ($n = 17$)	В ($n = 30$) L ($n = 30$)	КМ ($n = 57$) Cardiomyo- pathy ($n = 57$)
КДР ЛП/Ао LA EDD/AD	0.94 ± 0.03	$1.13 \pm 0.02^{**}$	$1.05 \pm 0.04^*$	1.02 ± 0.03	$1.05 \pm 0.02^{**}$
КДР ЛП / КДР ЛЖ LA EDD/ LV EDD	1.72 ± 0.06	$1.46 \pm 0.05^*$	1.60 ± 0.07	1.67 ± 0.08	1.61 ± 0.05
КДР ЛП, см LA EDD, cm	2.72 ± 0.07	$3.20 \pm 0.09^{**}$	$3.06 \pm 0.11^*$	$3.01 \pm 0.10^*$	$3.06 \pm 0.06^{***}$
КСР ЛП, см LA ESD, cm	1.85 ± 0.07	2.01 ± 0.07	1.93 ± 0.12	3.90 ± 1.90	2.98 ± 1.00
КДО ЛП, мл LA EDV, ml	28.82 ± 1.85	$39.02 \pm 2.85^{**}$	34.19 ± 3.36	31.98 ± 2.65	33.87 ± 1.79
КСО ЛП, мл LA ESV, ml	11.31 ± 1.09	11.57 ± 0.86	11.84 ± 1.73	12.79 ± 1.53	12.29 ± 0.96
ОО ЛП, мл LA RV, ml	17.51 ± 1.02	$27.46 \pm 2.19^{**}$	$22.33 \pm 2.07^*$	21.07 ± 1.63	$22.57 \pm 1.15^{**}$
ΔS , %	32.27 ± 1.55	37.07 ± 1.36	36.26 ± 2.53	34.01 ± 2.15	35.22 ± 1.37
МО ЛП, л в 1 мин LA CO, l per 1 min	1.27 ± 0.08	$2.09 \pm 0.19^{***}$	1.52 ± 0.77	1.50 ± 0.11	1.703 ± 0.3
Ср. Д в ЛП, дин/см ² MP in LA, dynes/cm ²	25.06 ± 1.63	21.69 ± 1.56	$19.69 \pm 1.76^*$	27.88 ± 3.15	24.35 ± 1.82
ФИО ЛП, % LA FCV, %	62.91 ± 1.88	$7.00 \pm 1.12^*$	66.63 ± 2.48	63.33 ± 3.25	65.49 ± 1.89
ФН, ед. FF, unit	0.37 ± 0.01	0.31 ± 0.03	0.41 ± 0.04	0.38 ± 0.01	0.37 ± 0.01

* Достоверность различий при $p < 0.05$.
Reliability of differences at $p < 0.05$.

** При $p < 0.01$.
At $p < 0.01$.

*** При $p < 0.001$.
At $p < 0.001$.

ние этого показателя (1.46 ± 0.05 по сравнению с 1.66 ± 0.06 в группе здоровых, $p < 0.05$).

Сопоставление параметров, отражающих сократительную функцию левого предсердия маляров с анемической миокардиодистрофией (А) по сравнению с группой В, выявило отличие в значениях фракции наполнения левого желудочка во время предсердной систолы, которая увеличивалась в 1.23 раза ($p < 0.01$) у маляров с вегетативно-дисгормональной кардиомиопатией. Повышение этого показателя произошло за счет средне- и высокостажированных рабочих (см. табл. 2). Кроме того, в отличие от маляров с анемической кардиомиопатией (А), у маляров с малым (М) и средним (С) стажем наблюдались достоверно более низкие цифры среднего давления в левом предсердии. Сравнительный анализ показателей в зависимости от ста-

Comparison of the parameters reflecting contractile function of the left atrium of painters with anemic myocardial dystrophy (A) in comparison with group L revealed difference in values of filling fraction of a left ventricle during an atrial systole which increased in 1.23 time ($p < 0.01$) in painters with vegetative and dishormonal cardiomyopathy. Increase in this indicator occurred at the expense of average and the long working experienced workers (see Table 2). Besides, unlike painters with anemic cardiomyopathy (A), in painters with small (S) and medium (M) the experience showed reliability lower figures of mean pressure in the left atrium. The comparative analysis of indicators depending on experience revealed reliable distinctions of group S from group L. So, in group L reduction of change fraction of volume of the left atrium by 1.3 times

Таблица 3. Показатели сократительной функции левого предсердия у лиц разных стажевых групп, подвергающихся воздействию органических растворителей, в сравнении с больными вторичной кардиомиопатией ($M \pm \sigma$)
Table 3. Indicators of contractile function of the left atrium in individuals from groups of different length of service exposed to organic solvents in comparison with patients with secondary cardiomyopathy ($M \pm \sigma$)

Показатель / Indicator	M ($n = 10$) S ($n = 10$)	C ($n = 17$) M ($n = 17$)	B ($n = 30$) L ($n = 30$)	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
КДР ЛП/Ао LA EDD/AD	1.13 $\pm$ 0.02	1.05 $\pm$ 0.04	1.02 $\pm$ 0.03	—	—	—
КДР ЛП /КДР ЛЖ LA EDD/LV EDD	1.46 $\pm$ 0.05	1.60 $\pm$ 0.07	1.67 $\pm$ 0.08	—	—	—
КДР ЛП, см LA EDD, cm	3.20 $\pm$ 0.09	3.06 $\pm$ 0.11	3.01 $\pm$ 0.10	—	—	—
КСР ЛП, см LA ESD, cm	2.01 $\pm$ 0.07	1.93 $\pm$ 0.12	3.90 $\pm$ 1.90	—	—	—
КДО ЛП, мл LA EDV, ml	39.02 $\pm$ 2.85	34.19 $\pm$ 3.36	31.98 $\pm$ 2.65	—	<0.05	—
КСО ЛП, мл LA ESV, ml	11.57 $\pm$ 0.86	11.84 $\pm$ 1.73	12.79 $\pm$ 1.53	—	—	—
ОО ЛП, мл LA RV, ml	27.46 $\pm$ 2.19	22.33 $\pm$ 2.07	21.07 $\pm$ 1.63	—	<0.05	—
ΔS , %	37.07 $\pm$ 1.36	36.26 $\pm$ 2.53	34.01 $\pm$ 2.15	—	—	—
МО ЛП, л в 1 мин LA CO, l per 1 min	2.09 $\pm$ 0.19	1.52 $\pm$ 0.77	1.50 $\pm$ 0.11	—	<0.05	—
Ср. Д в ЛП, дин/см ² MP in LA, dynes/cm ²	21.69 $\pm$ 1.56	19.69 $\pm$ 1.76	27.88 $\pm$ 3.15	—	<0.05	<0.05
ФНО ЛП, % LA FCV, %	70.00 $\pm$ 1.12	66.63 $\pm$ 2.48	63.33 $\pm$ 3.25	—	<0.05	—
ФН, ед. FF, unit	0.31 $\pm$ 0.03	0.41 $\pm$ 0.04	0.38 $\pm$ 0.01	—	<0.05	—

жа выявил достоверные различия группы М от группы В. Так, в группе В наблюдалось уменьшение фракции изменения объема левого предсердия в 1.3 раза ($p < 0.05$), минутного объема — в 1.39 раза ($p < 0.05$) при увеличении в 1.23 раза ($p < 0.05$) фракции наполнения левого желудочка во время предсердной систолы по сравнению с группой с малым стажем (табл. 3). Наблюдаемое у малостажированных маляров (см. табл. 3) увеличение конечно-диастолического размера левого предсердия и значения соотношения КДР ЛП/КДР ЛЖ свидетельствует о мобилизации компенсаторного механизма Франка — Старлинга. Известно, что этот механизм применим и к предсердиям позвоночных [6, 7]. Выявляется тесная корреляционная взаимосвязь между конечно-диастолическим размером левого предсердия и его конечно-диастолическим объемом ($r = +0.8$). Увеличение последнего обуславливает рост минутного объема и фракции изменения объема левого предсердия. Наблюдаемое при этом снижение среднего давления в полости предсердия свидетельствует о его хороших адаптационных способностях [8, 9].

($p < 0.05$) was observed, cardiac output — by 1.39 time ($p < 0.05$) at increase of 1.23 time ($p < 0.05$) fractions of filling of a left ventricle during an atrial systole after comparison with group with a small experience (Table 3). The increase in end-diastolic dimension of the left atrium and value of a ratio of LA EDD/LV EDD observed in the small working experienced painters (see Table 3) demonstrates mobilization of the Frank — Starling mechanism of compensation. It is known that this mechanism is applicable also to atria of vertebrae [6, 7]. The close correlative interrelation between end-diastolic dimension of the left atrium and its end-diastolic volume is revealed ($r = +0.8$). Increase in the last causes growth of cardiac output and change fraction of volume of the left atrium. The decrease in mean pressure observed at the same time in a cavity of atrium demonstrates its good adaptative abilities [8, 9].

In general the obtained data confirm mainly isotonic hyperfunction of the left atrium in small working experienced painters. The increase in fraction of filling of a left ventricle during atrial systole

В целом полученные данные свидетельствуют о преимущественно изотонической гиперфункции левого предсердия у малостажированных маляров. В группах средне- и высокостажированных рабочих наблюдается увеличение фракции наполнения левого желудочка во время предсердной систолы. Сильное сокращение предсердий увеличивает наполнение желудочка и его конечно-диастолический объем [10, 11]. Чем больше крови поступит в желудочки при систоле предсердий, тем значительно растянутся мышцы желудочков и тем сильнее будет их сокращение в систолу. В этом заключается один из механизмов регуляции функции миокарда желудочков сокращающимися предсердиями [12, 13]. Описанный предсердный механизм регуляции по представленным данным начинает формироваться в группах средне- и высокостажированных маляров.

У маляров с анемической кардиомиопатией (табл. 4), по сравнению с третьей контрольной группой, наблюдается повышение в 1.12 раза ($p < 0.05$) конечно-диастолического, в 1.22 раза ($p < 0.01$) конечно-систолического размера левого предсердия, в 1.33 раза его конечно-диастолического ($p < 0.05$) и в 1.54 раза ($p < 0.05$) конечно-систолического объемов при увеличении в 1.3 раза минутного объема ($p < 0.05$) левого предсердия. Эти результаты сравнительного анализа также можно рассматривать с позиций компенсаторной мобилизации механизма Франка — Старлинга в отношении левого предсердия у маляров с анемией (А). В отличие от больных вегетативно-дисгормональной кардиомиопатией

is observed in groups of medium and long working experienced workers. Strong contraction of atria increases filling of a ventricle and its end-diastolic volume [10, 11]. The more blood will come to ventricles at an atrial systole, more considerable will be the stretch of the ventricular muscles and stronger will be their contraction in a systole. One of mechanisms of regulation of myocardial function of ventricles the contracting atria consists in it [12, 13]. The described atrial mechanism of regulation on the provided data begins to be formed in groups medium and long working experienced painters.

In painters with anemic cardiomyopathy (Table 4), in comparison with the third control group, increase in 1.12 time ($p < 0.05$) end-diastolic dimension, in 1.22 time ($p < 0.01$) the end-systolic one of the left atrium, in 1.33 time its end-diastolic volumes ($p < 0.05$) and at 1.54 time ($p < 0.05$) end-systolic one is observed at increase by 1.3 times of cardiac output ($p < 0.05$) in the left atrium. These results of comparative analysis can also be considered from positions of mobilization Frank — Starling mechanism of compensation concerning the left atrium in painters with anemia (A). Unlike patients with vegetative dishormonal cardiomyopathy in the cardiomyopathy group, the value of the ratio of LA EDD/AD (1.05 ± 0.02 — cardiomyopathy; 0.94 ± 0.03 — VDC, $p < 0.01$) (see Table 1, 2) were higher, EDD ($p < 0.001$) is increased in 1.13 time against the increase in 1.29 time ($p < 0.01$) of fractions of change of left atrial volume. That confirms a hyperfunctional operating mode of the left atrium, mainly on isotonic type. More distinctly it is

Таблица 4. Показатели сократительной функции левого предсердия у маляров с анемией, подвергающихся воздействию органических растворителей, в сравнении с больными ЖДА ($M \pm \sigma$)

Table 4. Indicators of contractile function of the left atrium in painters with anemia exposed to organic solvents in comparison with patients with IDA ($M \pm \sigma$)

Показатель / Indicator	ЖДА ($n = 25$) / IDA ($n = 25$)	А ($n = 23$) / А ($n = 23$)	p
КДР ЛП/Ао LA EDD/AD	0.98 ± 0.04	1.08 ± 0.05	—
КДР ЛП/КДР ЛЖ LA EDD/LV EDD	1.78 ± 0.07	1.49 ± 0.07	0.01
КДР ЛП, см LA EDD, cm	2.82 ± 0.11	3.13 ± 0.08	0.05
КСР ЛП, см LA ESD, cm	1.7 ± 0.09	2.07 ± 0.08	0.01
КДО ЛП, мл LA EDV, ml	27.8 ± 2.84	36.89 ± 2.44	0.05
КСО ЛП, мл LA ESV, ml	8.26 ± 1.25	12.72 ± 1.19	0.05
ОО ЛП, мл LA RV, ml	19.54 ± 1.94	24.16 ± 7.16	—
ΔS , %	41.13 ± 2.33	34.83 ± 1.281	0.05
МО ЛП, л в 1 мин LA CO, l per 1 min	1.32 ± 0.14	1.72 ± 0.10	0.05
Ср. Д в ЛП, дин/см ² MP in LA, dynes/cm ²	23.68 ± 1.23	2.63 ± 1.48	0.05
ФНО ЛП, % LA FCV, %	63.28 ± 5.04	63.74 ± 3.30	—
ФН, ед. FF, unit	0.35 ± 0.02	0.30 ± 0.03	—

ей в группе КМ были выше значения соотношения КДР ЛП/Ао (1.05 ± 0.02 — КМ; 0.94 ± 0.03 — ВДК, $p < 0.01$) (см. табл. 1, 2), в 1.13 раза увеличен КДР ($p < 0.001$) на фоне повышения в 1.29 раза ($p < 0.01$) фракции изменения объема левого предсердия, что подтверждает гиперфункциональный режим работы левого предсердия, преимущественно по изотоническому типу. Более отчетливо это проявляется в группе мало- и среднестажированных лиц, у которых при росте линейных и объемных конечно-диастолических показателей происходит увеличение фракции изменения объема и снижение среднего давления в полости левого предсердия (см. табл. 2).

Выявленные особенности функционирования левого предсердия носят адаптационно-приспособительный характер и определяются состоянием работы левого желудочка. В целом в группе маляров на фоне нормальных линейных объемных показателей левого желудочка, а также значений сократительной способности его миокарда и массы происходит увеличение внутримиокардиальных стрессов и напряжения преимущественно в диастолу, мощности сердечных сокращений при замедлении скорости сокращения миокарда задней стенки левого желудочка, что свидетельствует о развитии гиперфункции. Проведенный анализ показателей в зависимости от производственного стажа выявил, что отдельные признаки левожелудочковой дисфункции наблюдаются уже у малостажированных, с увеличением стажа работы происходят дальнейшие отклонения, наибольшие значения которых наблюдаются у высокостажированных. Отличий группы высокостажированных маляров с анемической кардиомиопатией (А) от высокостажированных маляров с вегетативно-дисгормональной кардиомиопатией (В) не выявлено (см. табл. 1). Преобладающим во всех изучаемых группах маляров является вариант гиперфункции левого желудочка преимущественно по изотоническому типу. Однако с увеличением стажа у маляров с вегетативно-дисгормональной кардиомиопатией повышается доля лиц с гомеометрическим механизмом авторегуляции сердечной деятельности. Это в прогностическом плане является менее благоприятным, чем функционирование левого желудочка в гетерометрическом авторегуляторном ключе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В зависимости от стажа работы прослеживается изменение в деятельности левого предсердия, выражающееся в формировании механиз-

shown in groups of small and medium working experienced individuals who have increase in fraction of change of volume and decrease of mean pressure in cavity of the left atrium along with a growth of linear and volume end-diastolic indicators (see Table 2).

The revealed features of functioning of the left atrium have adaptive character and are defined by a condition of work of the left ventricle. In there is an increase in intramyocardial stresses and tension mainly in diastole, capacities of cardiac contractions at delay of speed of contraction of myocardium of a back wall in left ventricle general in group of painters against the background of normal linear volume indicators of a left ventricle and also values of contractile ability of the myocardium and weight. That testifies to the development of hyperfunction. The carried-out analysis of indicators depending on a length of service revealed that separate signs of left ventricular dysfunction are observed already in small working experienced individuals. With an increase in length of work there are further deviations which greatest values observed in long working experienced individuals. Differences of group of the long working experienced painters with an anemic cardiomyopathy (A) from the long working experienced painters with vegetative and dishormonal cardiomyopathy (B) are not revealed (see Table 1). The option of hyperfunction of left ventricle mainly on isotonic type is prevailing in all studied groups of painters. However, the share of individuals with homeometric mechanism of autoregulation of cardiac activity raises with increase of experience length in painters with vegetative dishormonal cardiomyopathy. In the predictive plan it is less favorable, than functioning of a left ventricle in a heterometric autoregulatory way.

CONCLUSION

Depending on the length of service the change in activity of the left atrium which is expressed in forming of the mechanism of regulation of myocardial function of left ventricle by the contracting atrium is observed. This atrial mechanism begins to be formed in groups of medium and long working experienced painters with vegetative and dishormonal cardiomyopathy. The hyperfunctional operating mode of the left atrium is noted in painters with anemic cardiomyopathy. In general, the condition of contractile function of the left heart in painters with secondary cardiomyopathy reflects the difficult mechanism of interaction of ventricle

ма регуляции функции миокарда левого желудочка сокращающимся предсердием. Этот предсердный механизм начинает формироваться в группах средне- и высокостажированных маляров с вегетативно-дисгормональной кардиомиопатией. Гиперфункциональный режим работы левого предсердия отмечается у маляров с анемической кардиомиопатией. В целом состояние сократительной функции левых отделов сердца у маляров с вторичной кардиомиопатией отражает сложный механизм взаимодействия желудочка и предсердия, реализующийся с активацией их компенсаторных и адаптивных ресурсов, направленной на поддержание функции сердца на оптимальном для организма уровне в

and atrium which is implemented with the activation of their compensatory and adaptive resources directed to maintenance of cardiac function in optimum level for the human body, in the conditions of long influence of disturbing factors.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

условиях длительного воздействия повреждающих факторов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Павлюкова Е.Н., Кужель Д.А., Матюшин Г.В. Функция левого предсердия: современные методы оценки и клиническое значение // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017. Т. 13 (5). С. 675–683.
2. Матановская Т.В., Туев А.В., Орехова Е.Н., Суханов С.Г. Оценка механической функции левого предсердия у здоровых взрослых // Пермский мед. журн. 2014. Т. 31 (1). С. 64–72.
3. Lang R., Badano L., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // J. Am. Soc. Echocardiogr. 2015. Vol. 28. P. 1–39.
4. Piotrowski G., Goch A., Wlazlowski R. et al. Non-invasive methods of atrial function evaluation in heart diseases // Med. Sci. Monit. 2000. Vol. 6. P. 827–839.
5. Третьяков С.В., Шпагина Л.А. Сердечно-сосудистая система при действии ароматических углеводородов. Новосибирск, 2013. 346 с.
6. Гончарова Е.В., Говорин А.В., Кузьмин А.Г. Показатели кардиогемодинамики у больных хронической железодефицитной анемией // Сердечная недостаточность. 2007. Т. 8 (6). С. 289–293.
7. Браунвальд Е., Росс Дж., Зонненблик Е.Х. Механизмы сокращения сердца в норме и при сердечной недостаточности. М.: Медицина, 1974. 174 с.
8. Парин В.В. Избранные труды. М., 1974. Т. 1: Кровообращение в норме и патологии.
9. Пауков В.С., Фролов В.А. Элементы теории патологии сердца. М.: Медицина, 1982. 272 с.
10. Abhayaratna W.P., Seward J.B., Appleton C.P. et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications // J. Am. Coll. Cardiol. 2006. Vol. 47. P. 2357–2363.
11. Hoit B.D. Left atrial size and function. Role in prognosis // J. Am. Coll. Cardiol. 2014. Vol. 63. P. 493–505.
12. Фатенков В.Н. О механике диастолы // Физиол. журн. СССР. 1983. № 5. С. 666–671.
13. Фатенков В.Н. Биомеханика и физиологическая роль предсердий в сердечном цикле // Физиол. журн. СССР. 1985. № 4. С. 510–516.

REFERENCES

1. Pavlyukova E.N., Kuzhel D.A., Matyushin G.V. (2017). Left atrial function: modern assessment methods and clinical significance. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*, 13 (5), 675–683.
2. Matanovskaya T.V., Tuev A.V., Orekhova E.N., Sukhanov S.G. (2014). Assessment of left atrium mechanical function in healthy adults. *Perm Medical J.*, 31 (1), 64–72. In Russ.
3. Lang R., Badano L., Mor-Avi V. et al. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 28, 1–39.
4. Piotrowski G., Goch A., Wlazlowski R. et al. (2000). Non-invasive methods of atrial function evaluation in heart diseases. *Med. Sci. Monit.*, 6, 827–839.
5. Tretyakov S.V., Shpagina L.A. (2013). *Cardiovascular System at Effect of Aromatic Hydrocarbons*. Novosibirsk, 346 p. In Russ.
6. Goncharova E.V., Govorin A.V., Kuzmin A.G. (2007). Cardiohemodynamics indicators in patients with chronic iron deficiency anemia. *Russ. Heart Failure*, 8 (6), 289–293. In Russ.
7. Braunwald E., Ross J., Jr., Sonnenblick E.H. (1974). *Mechanism of Contraction in the Normal and Failing Heart*. Moscow, 174 p. In Russ.
8. Parin V.V. (1974). *Selectas. Vol. 1: Blood Circulation in Norm and in Pathology*. Moscow. In Russ.
9. Paukov V.S., Frolov V.A. (1982). *Elements of the Theory of Cardiac Pathology*. Moscow, 272 p. In Russ.
10. Abhayaratna W.P., Seward J.B., Appleton C.P. et al. (2006). Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 47, 2357–2363.
11. Hoit B.D. (2014). Left atrial size and function: role in prognosis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 63, 493–505.
12. Fatenkov V.N. (1983). The mechanics of heart diastole. *USSR Physiological J.*, 5, 666–671. In Russ.
13. Fatenkov V.N. (1985). Biomechanics and physiological role of the atria in the cardiac cycle. *USSR Physiological J.*, 4, 510–516. In Russ.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Третьяков Сергей Владиславович — д-р мед. наук, профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики (семейной медицины) ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Попова Анна Александровна — д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой поликлинической терапии и общей врачебной практики (семейной медицины) ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Образец цитирования: Третьяков С.В., Попова А.А. Функциональное состояние левого предсердия у лиц, подвергающихся воздействию органических растворителей // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2019. № 3. С. 84–94.

ABOUT THE AUTHORS

Tretyakov Sergey Vladislavovich — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Polyclinic Therapy and General Medical Practice (Family Medicine), Novosibirsk State Medical University.

Popova Anna Aleksandrovna — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Polyclinic Therapy and General Medical Practice (Family Medicine), Novosibirsk State Medical University.

Citation example: Tretyakov S.V., Popova A.A. (2019). The functional state of the left atrium in individuals exposed to organic solvents. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 3, 84–94.

Оценка изменений белков миокарда при острой ишемии по данным иммуногистохимического исследования

Савченко С.В., Новоселов В.П., Скребов Р.В., Гребенщикова А.С., Грицингер В.А., Агеева Т.А., Воронина Е.И., Казанская Г.М., Овсянко Е.В.

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Evaluation of protein changes of the myocardium in acute ischemia according to the immunohistochemical study

Savchenko S.V., Novoselov V.P., Skrebov R.V., Grebenshchikova A.S., Gritsinger V.A., Ageeva T.A., Voronina E.I., Kazanskaya G.M., Ovsyanko E.V.

Novosibirsk State Medical University

АННОТАЦИЯ

Ишемическая болезнь сердца является ведущей причиной смертности населения развитых стран, поэтому изучение различных аспектов этой патологии представляется важной медико-биологической задачей. Материалом в проведенном исследовании послужила сердечная мышца левого желудочка 37 лиц, скоропостижно умерших от острых форм ишемической болезни сердца: в результате острой коронарной недостаточности и острого инфаркта миокарда в донекротической стадии. Контрольная группа: сердечная мышца 5 лиц, умерших вследствие черепно-мозговой травмы. Кроме светового и поляризационного исследования срезов миокарда, применяли иммуногистохимический анализ, позволяющий оценивать выраженность экспрессии клеточных белков: актина, десмина, коннексина 43. Использование иммуногистохимической окраски сердечной мышцы позволяет оценить состояние макромолекулярной структуры миокарда по экспрессии актина, десмина и коннексина 43 и может быть применено для морфологической диагностики острых очаговых повреждений миокарда в судебно-медицинской или патолого-анатомической практике в случаях внезапной сердечной смерти.

Ключевые слова: миокард, актин, десмин, коннексин 43, патология, морфологическая диагностика.

ABSTRACT

Ischemic heart disease is the leading cause of mortality in the developed countries; accordingly the study of various aspects of this disorder is a crucial medico-biological task. Cardiac muscle of the left ventricle taken from 37 individuals suddenly deceased from acute forms of ischemic heart disease (as a result of acute coronary insufficiency and acute myocardial infarction at pre-necrotic stage) served as the material for the conducted study. The control group included the cardiac muscles taken from 5 individuals deceased from traumatic brain injury. Besides light and polarized investigation of myocardial sections the immunohistochemical analysis, permitting to evaluate the intensity of cellular protein expression: actin, desmin, connexin 43, was used. The use of immunohistochemical staining of the cardiac muscle allows assessing the status of the macromolecular structure of the myocardium by the expression of actin, desmin and connexin 43 and can be applied for morphological diagnostics of acute focal myocardial injuries in forensic-medical or pathological practice in cases of sudden cardiac death.

Keywords: myocardium, actin, desmin, connexin 43, pathology, morphological diagnostics.

Поступила 25.06.2019
Принята 10.07.2019

*Автор, ответственный за переписку
Савченко Сергей Владимирович: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52
E-mail: dr.serg62@yandex.ru

Received 25.06.2019
Accepted 10.07.2019

*Corresponding author
Savchenko Sergey Vladimirovich: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: dr.serg62@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца по-прежнему является ведущей причиной смертности населения развитых стран, поэтому изучение различных аспектов этой патологии — важная медико-биологическая задача [1–4]. Снижение коронарного кровотока при ишемической болезни сердца сопровождается ишемией миокарда, имеющей определенные морфофункциональные характеристики. При острой ишемии выявляют острые очаговые повреждения миокарда, которые представлены контрактурными повреждениями, миоцитоллизом и глыбчатым распадом кардиомиоцитов [1–3, 5–7]. Это связано с изменениями структуры мышечного аппарата кардиомиоцитов, левого желудочка сердца, сократительная способность которого обеспечивает циркуляцию крови по большому кругу кровообращения [1–3, 6, 7].

Изучение особенностей функционирования миокарда в норме и при патологии, а также разработка методов профилактики и коррекции при развивающихся нарушениях работы сердца невозможны без рассмотрения молекулярной структуры кардиомиоцитов [8, 9]. Структура кардиомиоцитов представлена клеточными белками, расположение которых в клетке строго детерминировано [10]. Структурные клеточные белки кардиомиоцитов multifunctional, они позволяют не только обеспечить сохранность кардиомиоцита в процессе систолы и диастолы, но и в передаче сигналов, а также во взаимодействии с внеклеточным матриксом и внутриклеточными органеллами [8–10].

В литературе описана кардиальная патология, представленная преимущественно кардиомиопатиями, при которой наблюдаются нарушения структуры кардиомиоцитов, обусловленные изменениями клеточных белков за счет мутации определенных генов [10]. При различных вариантах кардиомиопатий, в результате мутации генов, отмечены нарушения в процессах синтеза и соответственно экспрессии ряда клеточных белков, что сопровождается нарушениями сократительной способности миокарда. Изменения клеточных белков, определяющих макромолекулярную структуру кардиомиоцитов, могут быть определены визуально с помощью иммуногистохимического исследования [10–12]. Это позволяет выявлять уменьшение или увеличение количества клеточных белков, которые имеют определенную локализацию в кардиомиоците, и благодаря этому судить о степени сохранности макромолекулярной структуры мышечных клеток.

INTRODUCTION

As before ischemic heart disease is the leading cause of mortality in the developed countries; accordingly the study of various aspects of this disorder is a crucial medico-biological task [1–4]. The diminution of coronary blood flow in ischemic heart disease is accompanied by myocardial ischemia possessing the definite morphofunctional characteristics. In acute ischemia the acute focal myocardial injuries presented by contractual damages, myocytolysis, and clumpy patholysis of cardiomyocytes are revealed [1–3, 5–7]. It is associated with the changes in muscular system structure of cardiomyocytes, left ventricle, the contractility of which ensures blood circulation of the systemic loop [1–3, 6, 7].

The study of peculiarities of myocardium performance both as normal and abnormal one as well as the development of preventive measures and correction in the developing cardiac disorders are impossible without considering the molecular structure of cardiomyocytes [8, 9]. The cardiomyocyte structure consists of cellular proteins and their arrangement in the cell is strictly determined [10]. Structural cellular proteins of cardiomyocytes are multifunctional; they allow not only ensuring the cardiomyocyte preservation as both systole and diastole but signaling proceed as well as during interaction with extracellular matrix and intracellular organelles [8–10].

In the literature one describes the cardiac pathology mainly presented by cardiomyopathies in which cardiomyocyte structure disturbances caused by cellular protein changes at the expense of mutation of the certain genes are observed [10]. In different variants of cardiomyopathies as a result of gene mutation some abnormalities in synthesis processes and the expression of a number of proteins accordingly are noted that is accompanied by myocardium contractility disturbances. The changes of cellular proteins defining the macromolecular structure of cardiomyocytes can be determined by sight using immunohistochemical investigation [10–12]. It allows revealing the decrease or increase of cellular protein number that has a definite localization in a cardiomyocyte and, owing to that fact, estimating the stage of macromolecular structure preservation of myocytes.

In terms of the foregoing the estimation of macromolecular cardiomyocyte structure status in acute myocardial ischemia takes on special importance taking into consideration the wide prevalence

С учетом вышеизложенного оценка состояния макромолекулярной структуры кардиомиоцитов при острой ишемии миокарда приобретает особую важность, принимая во внимание широкую распространенность и высокую смертность населения планеты от различных форм ишемической болезни сердца.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести оценку состояния клеточных белков кардиомиоцитов — актина, десмина и коннексина 43 при острой ишемии миокарда.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом послужила сердечная мышца левого желудочка 37 скоропостижно умерших от острых форм ишемической болезни сердца: в результате острой коронарной недостаточности и острого инфаркта миокарда в донекротической стадии. Среди умерших было 32 мужчины и 5 женщин в возрасте от 41 до 63 лет. В контрольную группу вошло 5 случаев смерти (3 мужчины и 2 женщины) в результате черепно-мозговой травмы тупыми предметами.

Забор фрагментов миокарда для исследования осуществляли из области задней, боковой и передней стенок левого желудочка, перегородки, верхушки сердца и сосочковый мышцы, которые фиксировали в 10% забуференном формалине (Biovitrum, Россия) в течение 24 ч, после чего проводили стандартную проводку материала в гистопроцессоре (STP-200, Leica, Германия). На ротационном микротоме из заключенных в парафин образцов изготавливали срезы толщиной около 5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Световую и поляризационную микроскопию сердца проводили с использованием универсального микроскопа C. Zeiss Axio Scope.A1, который был оснащен анализатором, поляризатором и фотокамерой AxioCam MRc5.

Кроме световой и поляризационной микроскопии срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, использовали иммуногистохимическое окрашивание срезов миокарда, позволяющее оценивать выраженность экспрессии клеточных белков — актина, десмина и коннексина 43. Иммуногистохимическое окрашивание срезов выполняли в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя антител и согласно рекомендациям, изложенным в руководствах по иммуногистохимическим исследованиям [8, 13]. Перед проведением иммуногистохимического окрашивания приготовленные срезы депарафинизировали и производили демаскировку ан-

and high mortality worldwide caused by different forms of ischemic heart disease.

AIM OF THE RESEARCH

To evaluate the status of cellular proteins of cardiomyocytes — actin, desmin, connexin 43 in acute myocardial ischemia.

MATERIALS AND METHODS

Cardiac muscle of the left ventricle taken from 37 individuals suddenly deceased from acute forms of ischemic heart disease (as a result of acute coronary insufficiency and acute myocardial infarction at pre-necrotic stage) served as the material for the conducted study. There were 32 males and 5 females at the age of 41–63 years among deceased individuals. 5 lethal cases (3 males and 2 females) as a result of traumatic brain injury caused by the damage by blunt objects were included into the control group.

Samples of the myocardium fragments for the investigation were taken from the posterior, lateral, and anterior walls of the left ventricle, septum, apex of the heart and papillary muscle that were fixed in 10% buffered formalin (Biovitrum, Russia) for 24 hours; whereupon the standard specimen preparation was performed in the tissue processor (STP-200, Leica, Germany). In the rotary microtome the sections as thick as 5 µm were made from the specimen enclosed in paraffin that were stained with hematoxylin and eosin. Light and polarized microscopy of the heart was performed with the usage of a universal microscope C. Zeiss Axio Scope.A1 fitted out with a analyzer, polarizer, and photocalera AxioCam MRc5.

Besides light and polarized investigation of myocardial sections stained with hematoxylin and eosin the immunohistochemical analysis permitting to evaluate the intensity of cellular protein expression: actin, desmin, connexin 43 was used. Immunohistochemical staining of the sections was performed in compliance with the references of the manufacturer of the antibodies and in accordance with guidelines stated in the guidance on immunohistochemical studies [8, 13]. Before the immunohistochemical staining performance the prepared sections were dewaxed and tissue-specific antigens were disclosed in PT Link module (Dako, Denmark), in a citrate buffer (pH 6.0) at the temperature 95°C for 60 min. Then endogenous peroxidase was blocked up with H₂O₂ 3% solution; the protein block was prepared by serum. Next, the obtained

тигенов тканей в PT Link модуле (Dako, Дания) в цитратном буфере (pH 6,0) при температуре 95 °C в течение 60 мин. Затем блокировали эндогенную пероксидазу 3% раствором H_2O_2 , проводили протеиновый блок сывороткой. Далее инкубировали полученные срезы с антителами к Actin, Muscle Specific Ab-4 (HHF35); к Desmin 43/GJA1 (клон D33, mouse monoclonal, DAKO, Дания) и к Connexin 43/GJA1 (Rabbit polyclonal, ABCAM, США). Для иммунного окрашивания использовали полимерную систему детекции с пероксидазной меткой (EnVision FLEX, DAKO, Дания). Завершающим этапом явилось докрасивание ядер клеток гематоксилином.

При оценке содержания актина, десмина и коннексина 43 площадь DAB-позитивных продуктов иммуногистохимической реакции анализировали как процент площади изображения с помощью микроскопа (C. Zeiss Axio Scope. A1 с фотокамерой AxioCam MRc5) и программного обеспечения ZEN blue (C. Zeiss). Каждый параметр просчитывали по 35 изображениям с увеличением 40×10 с помощью статистической программы STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc., США), графическое представление данных — при помощи программ STATISTICA и Microsoft Excel 2010.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При световой микроскопии срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, наблюдали сладжирование эритроцитов в сосудах микроциркуляторного русла, а также в мелких артериях и венах. Отмечали развитие периваскулярного и межмышечного отека. В ряде полей зрения был отек стенок интрамуральных артерий, при этом большая часть артерий находилась в состоянии пареза; вены были расширенными, полнокровными. При исследовании кардиомиоцитов выявляли их набухание в сочетании с неравномерной окраской цитоплазмы. Кроме того, в отдельных полях зрения имело место исчезновение поперечной исчерченности кардиомиоцитов и отсутствие ядер. Некробиотически измененные мышечные волокна имели более яркую эозинофильную окраску; отмечена инфильтрация нейтрофильными лейкоцитами кардиомиоцитов в зоне ишемии (рис. 1).

При проведении поляризационной микроскопии срезов миокарда наблюдали формирование в кардиомиоцитах анизотропии различной выраженности за счет контрактур I, II и III степени. Были выявлены кардиомиоциты, в которых на протяжении нескольких сегментов отсутствовала анизотропия, что было связано с начав-

sections were incubated with Actin, Muscle Specific Ab-4 (HHF35) antibodies; Desmin 43/GJA1 (клон D33, mouse monoclonal, DAKO, Denmark) antibodies; and Connexin 43/GJA1 (Rabbit polyclonal, ABCAM, USA) antibodies. The polymeric detection system with peroxidase marking (EnVision FLEX, DAKO, Denmark) was used for the immune staining. The closing stage was the counterstaining of cell nuclei with hematoxylin.

The value of actin, desmin, and connexin 43 being estimated, the area of DAB-positive products of the immunohistochemical reaction was analyzed as the area percentage of the image by the microscope (C. Zeiss Axio Scope.A1 with photocamera AxioCam MRc5) and software ZEN blue (C. Zeiss). Every parameter was calculated according to 35 images with 40×10 magnification with the use of the statistical program STATISTICA 10.0 ("StatSoft", Inc., USA), data graphic presentation was done by STATISTICA and Microsoft Excel 2010 programs.

RESULTS AND DISCUSSION

When performing the light microscopy of the sections stained by hematoxylin and eosin, the erythrocyte sludging in the vessels of microcirculatory bed as well as in small arteries and veins was observed. The developing perivascular and intermuscular edema was revealed. In some visual fields there was the edema of the walls of intramural arteries, at that most arteries were in paresis; veins were dilated and full-blooded. Cardiomyocytes being studied, their swelling in conjunction with the irregular cytoplasm coloration was revealed. Besides, in some visual fields there was the vanishing of the cross striation of cardiomyocytes and lack of nuclei. The necrobiotic changes of the muscular fiber had a brighter eosinophil coloration; cardiomyocyte infiltration with neutrophilic leucocytes was noted (Fig. 1).

When performing the polarized microscopy of the myocardium sections, the formation of anisotropies of different intensity at the expense of contractions of I, II and III degree in cardiomyocytes was observed. Cardiomyocytes with the lack of anisotropy for the space of several segments were revealed that was related to the beginning myocytolysis. In some visual fields the appearance of anisotropic clumps alternating with the sites lacking anisotropy in the absence thereof cross striation was noted in the individual cardiomyocytes. The described changes were due to the focal mosaic lysis and clumpy patholysis of cardiomyocyte myofibrils.

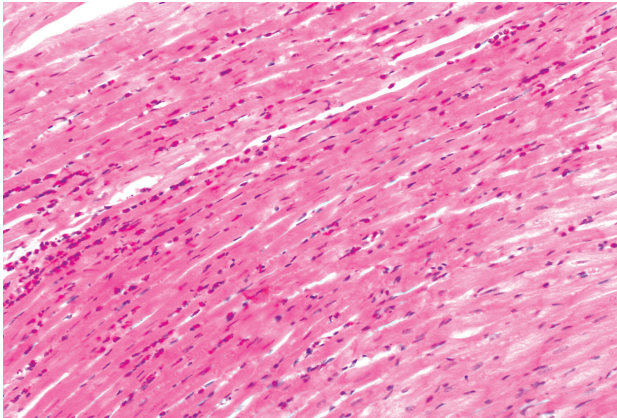


Рис. 1. Метахромазия кардиомиоцитов, инфильтрация нейтрофильными лейкоцитами, отек стромы. Инфаркт миокарда. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение (ув.) 100
Fig. 1. Cardiomyocyte metachromasia, infiltration by neutrophilic leukocytes, stroma edema. Myocardial infarction. Staining by hematoxylin and eosin. Magnification (mg.) 100

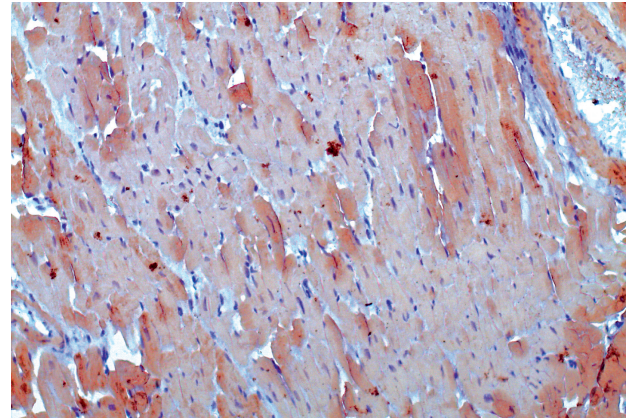


Рис. 2. Снижение экспрессии актина в зоне ишемии миокарда, отек стромы. Острая коронарная недостаточность. Иммуногистохимическое исследование (ИГХ). Актин. Ув. 200
Fig. 2. Actin expression decrease in the myocardial ischemia area, stroma edema. Acute coronary insufficiency. Immunohistochemical investigation (IHI). Actin. Mg. 200

шимся миоцитоллизисом. В ряде полей зрения в отдельных кардиомиоцитах отмечали появление анизотропных глыбок, чередующихся с участками, лишенными анизотропии, при отсутствии поперечной исчерченности. Описанные изменения были обусловлены очаговым мозаичным лизисом и глыбчатым распадом миофибрилл кардиомиоцитов.

Актин является глобулярным белком, формирующим цитоскелет кардиомиоцитов, участвует в образовании актомиозиновых комплексов саркомеров, как основной сократительный элемент миокарда [14]. Актин присутствует преимущественно в цитоплазме, но в небольшом количестве обнаруживается и в ядрах клеток.

При обзорной микроскопии срезов, окрашенных иммуногистохимически для выявления актина, в ряде полей зрения была отмечена гетерогенность повреждения кардиомиоцитов. При оценке структуры кардиомиоцитов отмечали наличие участков неравномерной окраски цитоплазмы клеток. Поперечная исчерченность поврежденных клеток была нечеткой, размытой, плохо визуализировалась, одновременно наблюдали снижение экспрессии актина в цитоплазме клеток (рис. 2).

Клеточный белок десмин играет важную роль в сохранении структуры сердечных клеток и нормального обеспечения сокращения во время систолы и диастолы [15, 16]. Десмин экспрессирован в области вставочных дисков и Z-линий саркомера, он участвует в объединении миофибрилл между собой, а также с постсинапти-

Actin is the globular protein forming the cytoskeleton of cardiomyocytes and takes part in actomyosin complexes of sarcomeres formation as the basic contractile element of myocardium [14]. Actin is present primarily in cytoplasm, but some amount is revealed in cell nuclei too.

In observation microscopy of sections stained immunohistochemically for actin revealing the heterogeneity of cardiomyocyte injury was noted in some visual fields. The cardiomyocyte structure being evaluated, the presence of sites with the irregular cytoplasm coloration was noted. Cross striation of the damaged cells was indeterminate, fuzzy, poorly visualized at the same time the decrease of actin expression in cell cytoplasm was observed (Fig. 2).

Cellular protein desmin plays an important role in structure preservation of the cardiac cells and regular contraction support during systole and diastole [15, 16]. Desmin is expressed in the area of intercalated disks and Z-lines of a sarcomere; it takes part in myofibril union between each other as well as with postsynaptic sites with outer membrane and cell nucleus, mitochondria and other cellular organelles [15–17].

Microscopy of the sections stained immunohistochemically for desmin revealing done, one observed sharply expressed cytoplasm metachromatism of cardiomyocytes that was visualized as the presence of sites intensively stained and poorly absorbing the pigment in which the cross striation was not observable. Intercalated disks in the

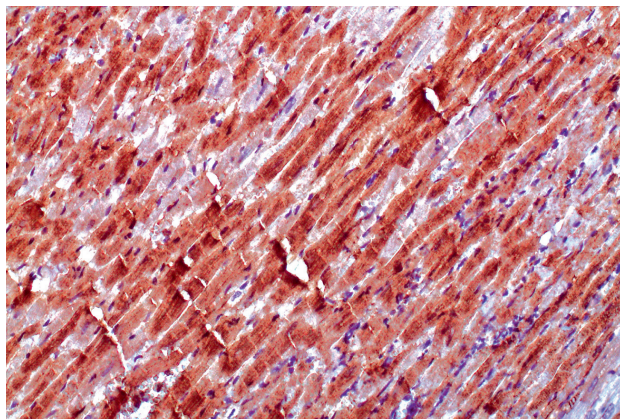


Рис. 3. Гомогенизация цитоплазмы, отсутствие поперечной исчерченности и вставочных дисков кардиомиоцитов. Инфаркт миокарда. ИГХ. Десмин. Ув. 200

Fig. 3. Cytoplasm homogenization, lack of cross striation and intercalated disks of cardiomyocytes. Myocardial infarction. IHI. Desmin. Mg. 200.

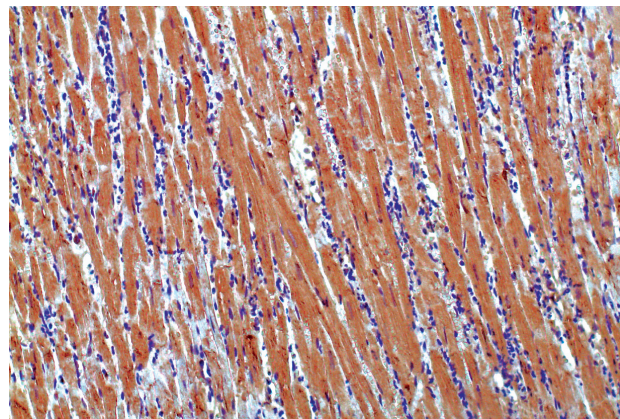


Рис. 4. Отсутствие поперечной исчерченности и вставочных дисков кардиомиоцитов, отек стромы, инфильтрация нейтрофильными лейкоцитами. Инфаркт миокарда. ИГХ. Коннексин 43. Ув. 200

Fig. 4. Lack of cross striation and intercalated disks of cardiomyocytes, stroma edema, infiltration by neutrophilic leukocytes. Myocardial infarction. IHI. Connexin 43. Mg. 200.

ческими участками, с наружной мембраной и ядром клетки, митохондриями и другими клеточными органеллами [15–17].

При микроскопии срезов, окрашенных иммуногистохимически для выявления десмина, отмечали резко выраженную метакромазию цитоплазмы кардиомиоцитов, которая визуализировалась в виде наличия участков, интенсивно окрашенных и слабо воспринимающих краситель, в которых поперечная исчерченность была не различима. Вставочные диски в пределах исследуемого среза не определялись. В отдельных местах среза встречали кардиомиоциты с умеренно сохранившейся окраской цитоплазмы и поперечной исчерченностью клеток. В некоторых полях зрения наблюдалась фрагментация кардиомиоцитов, при этом особенно отчетливой была гетерогенность окрашивания клеток (рис. 3). Отдельные кардиомиоциты выглядели набухшими, другие были истончены. В отдельных полях зрения имела место инфильтрация нейтрофильными лейкоцитами.

Исследуемый клеточный белок коннексин 43 является мембранным белком из семейства белков щелевых контактов, он участвует в обеспечении бесперебойного функционирования миокарда путем передачи синхронизированного электрического импульса по клеточным цепочкам, что важно для органоспецифической функции сердца, связанной с автоматизмом работы этого органа [7, 5, 18].

При патоморфологической оценке срезов, окрашенных с использованием иммуногистохи-

limit of a studied section were not defined. In the separate areas of the section the cardiomyocytes with moderately preserved cytoplasm coloration and cross striation of the cells were noted. In some visual fields cardiomyocyte fragmentation was observed, at that heterogeneity of cell staining was especially distinct (Fig. 3). Some individual cardiomyocytes looked swollen others were thinned. In separate visual fields there was the infiltration with neutrophilic leucocytes.

The studied cellular protein connexin 43 is a membrane protein from the family of the gap junction proteins; it takes part in support of constant myocardium functioning by means of synchronized electric pulse transmission through cellular chains that is important for organo-specific function of the heart related to work automaticity of this body organ [7, 5, 18].

When the sections stained with the use of immunohistochemical method to visualize connexin 43 being estimated pathomorphologically, microscopy at low magnification allowed observing the decrease, shortening or incomplete staining of intercellular areas of the cardiomyocyte contact in the field of intercalated disks. Along with the described changes one noted the cytoplasm staining of cardiomyocyte groups in brown color caused by connexin 43 accumulation in cell cytoplasm, the cross striation decrease of cardiomyocytes and cytoplasm homogenization (Fig. 4).

When the microscopic study of myocardium sections stained immunohistochemically for ac-

мической методики с целью визуализации коннексина 43, микроскопия на малом увеличении позволяла наблюдать уменьшение, укорочение или неполное окрашивание межклеточных зон контакта кардиомиоцитов в области вставочных дисков. Наряду с описанными изменениями были отмечены окрашивание цитоплазмы групп кардиомиоцитов в коричневый цвет, обусловленное накоплением коннексина 43 в цитоплазме клеток; снижение поперечной исчерченности кардиомиоцитов и гомогенизация цитоплазмы (рис. 4).

При проведении микроскопического исследования срезов миокарда, окрашенных иммуногистохимически для выявления актина и десмина в кардиомиоцитах, обращала на себя внимание гетерогенность повреждения клеток, что свидетельствует о различной степени выраженности ишемического повреждения клеток. Эти данные позволяют заключить, что актин и десмин играют важную роль не только как клеточные белки, обеспечивающие макромолекулярную структуру кардиомиоцитов, но и отражают сохранение пула жизнеспособных клеток в процессе их выживаемости в условиях ишемического воздействия.

При оценке срезов миокарда, окрашенных с целью выявления десмина, наряду со снижением экспрессии этого клеточного белка в цитоплазме кардиомиоцитов в местах Z-линий, отмечали отсутствие экспрессии десмина в местах вставочных дисков.

При острой ишемии одними из первых реагируют на повреждающее воздействие клеточные мембраны, и только на следующем этапе альтерации происходит активация протеаз, приводящая к повреждению цитоскелета, выполняющего связующую роль между плазматической мембраной и внутренним содержимым клетки [15]. На плазматической мембране прилежащих друг к другу клеток локализуются межклеточные контакты, которые, наряду с механическим соединением кардиомиоцитов, обеспечивают связь биологических процессов, протекающих в них, способствуют интеграции метаболической активности и развитию клетки, а также осуществляют синхронизацию физиологической деятельности кардиомиоцитов [19]. Это становится возможным за счет обеспечения обмена молекулами через каналы — коннексоны, имеющиеся в щелевых контактах и образуемые шестью белками-коннексинами [8].

Снижение экспрессии коннексина 43 в области вставочных дисков кардиомиоцитов, а так-

тин and desmin revealing in cardiomyocytes being performed, the heterogeneity of cell damage drew our attention being the evidence of various degrees of manifestation of the ischemic cell injury. These findings allow making a conclusion that actin and desmin play not only an important role as cellular proteins providing the cardiomyocyte macromolecular structure but reflect conservation of the pool of viable cells during their survival under ischemic affecting.

Estimating the myocardium sections stained in order to reveal desmin along with expression decrease of this cellular protein in cardiomyocyte cytoplasm at the sites of Z-lines the lack of desmin expression at the sites of intercalated disks was noted.

In acute ischemia they are among the first that respond to the cellular membrane injury and only at the next stage of alternation the protease activation resulting in the injury of cytoskeleton performing the linking role between plasmatic membrane and inner cell contents emerges [15]. On the plasmatic membrane of the adjacent cells the intercellular contacts providing the interrelation of biological processes taking place in cardiomyocytes together with the mechanical cardiomyocyte connection are localized, they contribute to the integration of metabolic activity and cell development as well as accomplish the synchronizing of physiological cardiomyocyte activity [19]. It is possible at the expense of the providing of molecular interchange between canals — connexons presenting in the gap junctions and formed by six connexin-proteins [8].

The decrease of connexin 43 expression in the field of cardiomyocyte intercalated disks as well as its accumulation in cell cytoplasm can be explained by the disturbance of the processes of metabolism support and connexin 43 degradation. In ischemic cardiomyocytes the decrease of connexin 43 expression takes place and at the same time the process abnormality of cellular protein phosphorylation is accompanied by the accumulation of nonphosphorylized connexin 43 in cardiomyocyte cytoplasm.

CONCLUSION

The use of immunohistochemical staining of cardiac muscle sections is highly informative morphological analysis technique permitting to evaluate the abnormality nature of macromolecular structure of cardiomyocytes. The immunohistochemical staining study of the myocardium substantially

же его накопление в цитоплазме клеток можно объяснить нарушением процессов обеспечения метаболизма и деградации коннексина 43. В ишемизированных кардиомиоцитах происходит уменьшением экспрессии коннексина 43 в области вставочных дисков, при этом процесс нарушения фосфорилирования клеточного белка сопровождается накоплением нефосфорилированного коннексина 43 в цитоплазме кардиомиоцитов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование иммуногистохимической окраски срезов сердечной мышцы является высокоинформативным методом морфологического анализа, позволяющим оценить характер нарушений макромолекулярной структуры кардиомиоцитов. Иммуногистохимическое исследование миокарда в значительной степени дополняет данные, полученные при световой и поляризационной микроскопии в ходе морфологической оценки острых очаговых повреждений миокарда. Визуализация состояния структуры миокарда

supplements the findings obtained in the light and polarized microscopy in the course of morphological diagnostics of acute focal myocardial injuries. The visualization of the myocardium structure with the use of immunohistochemical investigation with the revealing of actin, desmin and connexin 43 can be applied in forensic-medical or pathological practice in cases of sudden cardiac death.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

с использованием иммуногистохимического исследования с выявлением актина, десмина и коннексина 43 может быть использована в судебно-медицинской или патолого-анатомической практике в случаях внезапной сердечной смерти.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Максимов В.Н., Куликов И.В., Устинов С.Н. и др. Ассоциация полиморфизма гена SREBF2 с внезапной сердечной смертью // Бюл. Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2011. Т. 31, № 5. С. 14–18.
2. Кактурский Л.В., Рыбакова М.Г., Кузнецова И.А. Внезапная сердечная смерть (морфологическая диагностика). СПб.: ГПAB, 2008. Вып. 100. 80 с.
3. Непомнящих Л.М. Морфогенез важнейших общепатологических процессов в сердце. Новосибирск: Наука, 1991. 352 с.
4. Rubin E., Farber J.L. Pathology. Philadelphia; New York: Lippincott-Raven Publishers, 1999. P. 577–581.
5. Лушников Е.Л., Непомнящих Л.М. Методика количественного морфологического анализа острых очаговых повреждений и инфаркта миокарда // Бюл. эксперимент. биологии и медицины. 1998. Т. 125, № 1. С. 112–115.
6. Резник А.Г. Судебно-медицинская оценка патоморфологических изменений сердца и биохимических показателей перикардиальной жидкости при смерти от различных причин: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2009. 37 с.
7. Целлариус Ю.Г., Семенова Л.А., Непомнящих Л.М. Очаговые повреждения и инфаркт миокарда: Световая, поляризационная и электронная микроскопия. Методические разработки по патологической анатомии. Новосибирск: СО АМН СССР, 1980. 72 с.
8. Butkevich E. Submembrane cytoskeleton-regulated assembly and functional activity of gap junctions. Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultäten der Georg-August-Universität zu Göttingen, 2004. 82 p.

REFERENCES

1. Maksimov V.N., Kulikov I.V., Ustinov S.N. (2011). Association of gene polymorphism SREBF2 with sudden cardiac death. *Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*, 31 (5), 14–18.
2. Kakturskiy L.V., Rybakova M.G., Kuznetsova I.A. (2008). *Sudden Cardiac Death (Morphological Diagnostics)*. St. Petersburg, 100, 80 p. In Russ.
3. Nepomnyashchih L.M. (1991). *Morphogenesis of the Most Important General Pathologic Processes in the Heart*. Novosibirsk, 352 p. In Russ.
4. Rubin E., Farber J.L. (1999). *Pathology*. Philadelphia; New York: Lippincott-Raven Publishers, pp. 577–581.
5. Lushnikova E.L., Nepomnyashchich L.M. (1998). Quantitative morphological analysis of acute focal damage and myocardial infarction. *Bull. of Experimental Biology and Medicine*, 125 (1), 112–115.
6. Reznik A.G. (2009). Forensic-medical assessment of pathomorphological changes of the heart and biochemical indices of pericardial fluid in death from different causes: Abstract of theses ... Dr. Sci. (Med.). St. Petersburg, 37 p. In Russ.
7. Tsellarius Y.G., Semenova L.A., Nepomnyashchich L.M. (1980). *Focal Injuries and Myocardial Infarction: Light, Polarized and Electronic Microscopy. Methodic Elaborations on Pathologic Anatomy*. Novosibirsk, 72 p. In Russ.
8. Butkevich E. (2004). Submembrane cytoskeleton-regulated assembly and functional activity of gap junctions. Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultäten der Georg-August-Universität zu Göttingen, 82.

9. Herman D.S., Lam L., Taylor M.R. et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 336 (7). P. 619–628.
10. Куприянова А.Г., Белецкая Л.В., Зайденев В.А. и др. Оценка состояния макромолекулярной структуры кардиомиоцитов у больных различными формами кардиомиопатии // *Вестн. трансплантологии и искусственных органов.* 2012. Т. 14, № 2. С. 32–42.
11. Савченко С.В., Новоселов В.П., Морозова А.С. и др. Экспрессия десмина в миокарде при экспериментальном моделировании острой ишемии // *Вестн. судебной медицины.* 2016. Т. 5, № 4. С. 24–28.
12. Савченко С.В., Новоселов В.П., Гребенщикова А.С. и др. Морфологическая диагностика острых очаговых повреждений миокарда с использованием иммуногистохимического исследования // *Сиб. мед. вестн.* 2018. № 4. С. 43–46.
13. Петров С.В., Райхлин Т.Н. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. 4-е изд., перераб. и доп. Казань: DESIGN studio “RED”, 2012. 624 с.
14. Dos Remedios C.G., Chhabra D., Kekic M. et al. Actin binding proteins: regulation of cytoskeletal microfilaments // *Physiol. Rev.* 2003. Vol. 83 (2). P. 433–473.
15. Bär H., Strelkov S.V., Sjöberg G., Aebi U., Herrmann H. The biology of desmin filaments: how do mutations affect their structure, assembly, and organisation? // *J. Struct. Biol.* 2004. Vol. 148 (2). P. 137–152.
16. Radu R.I., Bold A., Pop T.O. et al. Histological and immunohistochemical changes of the myocardium in dilated cardiomyopathy // *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2012. Vol. 53 (2). P. 269–275.
17. Shah S.B., Davis J., Weisleder N. et al. Structural and functional roles of desmin in mouse skeletal muscle during passive deformation // *Biophys. J.* 2004. Vol. 86 (5). P. 2993–3008.
18. Antunes E., Borrecho G., Oliveira P. et al. Immunohistochemical evaluation of cardiac connexin43 in rats exposed to low-frequency noise // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2013. Vol. 6. P. 1874–1879.
19. Baranova A., Ivanov D., Petrash N. et al. The mammalian pannexin family is homologous to the invertebrate innexin gap junction proteins // *Genomics.* 2004. Vol. 83 (4). P. 706–716.
9. Herman D.S., Lam L., Taylor M.R. et al. (2012). Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.*, 336 (7), 619–628.
10. Kupriyanova A.G., Beletskaya L.V., Zaydenov V.A. et al. (2012). Evaluation of the macromolecular structure of cardiac myocytes in patients with various forms of cardiomyopathy. *Russ. J. of Transplantology and Artificial Organs*, 14 (2), 32–42.
11. Savchenko S.V., Novoselov V.P., Morozova A.S. et al. (2016). Desmin expression in myocardium in experimental modeling of acute ischemia. *Bulletin of Forensic Medicine*, 5 (4), 24–28. In Russ.
12. Savchenko S.V., Novoselov V.P., Grebenshchikova A.S. et al. (2018). Morphological diagnostics of acute focal damage of the use of immunohistochemical studies. *Siberian Medical Bull.*, 4, 43–46.
13. Petrov S.V., Rayhlin T.N. (ed.) (2012). *Manual on Immunohistochemical Diagnostics of Human Tumors.* Kazan, 624 p. In Russ.
14. Dos Remedios C.G., Chhabra D., Kekic M. et al. (2003). Actin binding proteins: regulation of cytoskeletal microfilaments. *Physiol. Rev.*, 83 (2), 433–473.
15. Bär H., Strelkov S.V., Sjöberg G., Aebi U., Herrmann H. (2004). The biology of desmin filaments: how do mutations affect their structure, assembly, and organisation? *J. Struct. Biol.*, 148 (2), 137–152.
16. Radu R.I., Bold A., Pop T.O. et al. (2012). Histological and immunohistochemical changes of the myocardium in dilated cardiomyopathy. *Rom. J. Morphol. Embryol.*, 53 (2), 269–275.
17. Shah S.B., Davis J., Weisleder N. et al. (2004). Structural and functional roles of desmin in mouse skeletal muscle during passive deformation. *Biophys. J.*, 86 (5), 2993–3008.
18. Antunes E., Borrecho G., Oliveira P. et al. (2013). Immunohistochemical evaluation of cardiac connexin 43 in rats exposed to low-frequency noise. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 6, 1874–1879.
19. Baranova A., Ivanov D., Petrash N. et al. (2004). The mammalian pannexin family is homologous to the invertebrate innexin gap junction proteins. *Genomics*, 83 (4), 706–716.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Савченко Сергей Владимирович — д-р мед. наук, профессор, заведующий курсом судебной медицины кафедры судебной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Новоселов Владимир Павлович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; начальник ГБУЗ НСО «Новосибирское областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы».

Скребов Роман Владимирович — аспирант кафедры судебной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

ABOUT THE AUTHORS

Savchenko Sergey Vladimirovich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Forensic Medicine Course of the Forensic Medicine Department, Novosibirsk State Medical University.

Novoselov Vladimir Pavlovich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Forensic Medicine Department, Novosibirsk State Medical University; Head of the Novosibirsk Regional Clinical Bureau of Forensic Medical Examination.

Skrebov Roman Vladimirovich — Post-graduate Student of the Forensic Medicine Department, Novosibirsk State Medical University.

Grebenshchikova Alina Sergeyevna — Assistant of the Forensic Medicine Department, Novosibirsk State Medical University; Doctor — Forensic Medical Examiner of Forensic Histological Unit, Novosibirsk Regional Clinical Bureau of Forensic Medical Examination.

Гребенщикова Алина Сергеевна — ассистент кафедры судебной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач — судебно-медицинский эксперт судебно-гистологического отделения ГБУЗ НСО «Новосибирское областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы».

Грицингер Валентина Александровна — канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры судебной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач — судебно-медицинский эксперт судебно-гистологического отделения ГБУЗ НСО «Новосибирское областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы».

Агеева Татьяна Августовна — д-р мед. наук, профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»; заведующий патолого-анатомическим отделением ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (Новосибирск).

Воронина Евгения Игоревна — канд. мед. наук, ассистент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»; врач-патологоанатом ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (Новосибирск).

Казанская Галина Михайловна — канд. биол. наук, старший научный сотрудник патолого-анатомического отделения ФГБУ «Новосибирский медицинский исследовательский центр им. академика Е. Н. Мешалкина» Минздрава России.

Овсянко Елена Владимировна — д-р мед. наук, профессор кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Образец цитирования: Савченко С.В., Новоселов В.П., Скребов Р.В., Гребенщикова А.С., Грицингер В.А., Агеева Т.А., Воронина Е.И., Казанская Г.М., Овсянко Е.В. Оценка изменений белков миокарда при острой ишемии по данным иммуногистохимического исследования // Journal of Siberian Medical Sciences. 2019. № 3. С. 95–104.

Gritsinger Valentina Aleksandrovna — Cand. Sci. (Med.), Senior Teacher of the Forensic Medicine Department, Novosibirsk State Medical University; Doctor — Forensic Medical Examiner of Forensic Histological Department, Novosibirsk Regional Clinical Bureau of Forensic Medical Examination.

Ageyeva Tatyana Avgustovna — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Pathologic Anatomy Department, Novosibirsk State Medical University; Head of the Pathologic Anatomical Department, City Clinical Hospital No. 2, Novosibirsk.

Voronina Evgeniya Igorevna — Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Pathologic Anatomy Department, Novosibirsk State Medical University; Mortal Anatomist City Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk.

Kazanskaya Galina Mikhailovna — Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher of the Pathologic Anatomical Department, Novosibirsk Medical Research Center named after Academician E.N. Meshalkin.

Ovsyanko Elena Vladimirovna — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Human Anatomy Department, Novosibirsk State Medical University.

Citation example: Savchenko S.V., Novoselov V.P., Skrebov R.V., Grebenshchikova A.S., Gritsinger V.A., Ageyeva T.A., Voronina E.I., Kazanskaya G.M., Ovsyanko E.V. (2019). Evaluation of protein changes of the myocardium in acute ischemia according to the immunohistochemical study. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 3, 95–104.

ТРЕБОВАНИЯ К ПРЕДОСТАВЛЕНИЮ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В JOURNAL OF SIBERIAN MEDICAL SCIENCES

В Journal of Siberian Medical Sciences (далее — JSMS) публикуются научные обзоры и статьи по медицинским наукам, подготовленные по материалам оригинальных научных исследований. JSMS выходит 4 раза в год.

Требования, предъявляемые к публикациям в JSMS, сформулированы с учетом требований, предъявляемых к рецензируемым научным изданиям, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.

Статьи, отправленные авторами в другие издания и/или напечатанные ранее в них, к опубликованию не принимаются.

При описании научно-исследовательских клинических работ с привлечением человека в качестве объекта исследования авторы должны указать, соответствовали ли они международным и российским законодательным актам о юридических и этических принципах медико-биологических исследований такого рода. Не допускается использование фамилий, инициалов больных и номеров историй болезни. При описании экспериментов на животных необходимо указать, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

Авторские права соблюдаются в соответствии с Гражданским кодексом Российской Федерации (ч. 4) и другими действующими нормативными документами. Авторы несут полную ответственность за содержание статей.

В редакцию JSMS авторы должны предоставить:

1) *электронную версию статьи*, подготовленную в соответствии с требованиями к оформлению статей, изложенными ниже;

2) *оригинал статьи* в печатном виде с указанием города, даты, фамилии с подписью каждого автора (на последней странице), визой «В печать» и подписью (на первой странице) заведующего кафедрой или иного должностного лица организации, на базе которой выполнено исследование.

Авторы предоставляют статьи в редакцию лично или по почте;

3) *согласие* на публикацию статьи в JSMS и обработку персональных данных авторов (заполняется каждым автором) (см. на сайте НГМУ: www.ngmu.ru/cozo/mos);

4) для сотрудников ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (далее — НГМУ) — *экспертное заключение* отдела координации федеральных программ, конкурсных проектов и инновационного развития управления по науке, инновациям и информатизации НГМУ (см. www.ngmu.ru); для сторонних авторов — *направление на опубликование* на фирменном бланке организации, на базе которой выполнено оригинальное научное исследование, за подписью ответственного должностного лица.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

1. Текст статьи набирается в текстовом редакторе Microsoft Word, Open Office и др., все поля 2 см, шрифт Times New Roman, кегль 12, межстрочный интервал 1,5. Текст статьи необходимо направить в редакцию JSMS в виде отдельного файла с указанием ФИО первого автора — Иванов И.И. текст.doc. Допускается отправка файлов в форматах doc, docx.

2. ФИО авторов набирается строчными буквами курсивом на русском языке. Инициалы помещаются перед фамилией автора. Порядок, в котором будут указаны авторы, определяется их совместным решением.

3. Город и название мест работы авторов оформляются строчными буквами курсивом на русском языке.

4. Статья должна содержать аннотацию на русском языке. В аннотации должны быть изложены цели исследования, основные процедуры, результаты оригинальных исследований и выводы. Под аннотацией помещается подзаголовок «Ключевые слова», после него до 10 ключевых слов или коротких фраз, которые будут способствовать правильному индексированию статьи в поисковых системах и системах цитирования. Аннотацию необходимо направить в редакцию JSMS вместе с текстом статьи в виде отдельного файла с указанием ФИО первого автора — Иванов И.И. аннотация.doc. Также предоставляются сведения о каждом из авторов: фами-

лия, имя, отчество (полностью на русском языке и в транслитерации), ученые звания и ученая степень, должность, место работы, рабочий телефон и адрес электронной почты (e-mail). Сведения необходимы для обработки публикаций в базе данных Российского индекса научного цитирования и других системах цитирования. Аннотация, ключевые слова, информация об авторах и название учреждений должны быть также предоставлены на английском языке.

5. Таблицы помещаются в текст статьи. Таблицы должны быть пронумерованы последовательно в соответствии с порядком, в котором они упоминаются в тексте (например, табл. 1, табл. 2 и т. д.).

6. Рисунки вставляются в текст статьи, а также предоставляются в виде отдельных пронумерованных файлов формата .jpg или .gif с разрешением не менее 300 dpi. Рисунки должны быть контрастными и четкими, буквы, цифры и символы на них должны быть различимы. Рисунками считаются графики, рентгенограммы, фотографии или любые другие графические объекты. Фотографии людей не должны быть узнаваемыми, либо к ним должно быть приложено письменное разрешение на их публикацию. Рисунки должны быть пронумерованы последовательно в соответствии с порядком, в котором они впервые упоминаются в тексте — рис. 1, рис. 2 и т. д. Подписи размещаются в тексте под рисунками. В подписях к микрофотографиям указывается степень увеличения и способ окраски.

7. В тексте статьи используются следующие заголовки: введение, цель исследования, материалы и методы, результаты и обсуждение, заключение, список литературы.

8. Используются только стандартные общепринятые сокращения (аббревиатуры). Не применяются сокращения в названии статьи. Полный термин, вместо которого вводится сокращение, должен предшествовать первому использованию этого сокращения в тексте.

9. Обязательно наличие списка литературы. Библиографические ссылки в тексте статьи даются арабскими цифрами в квадратных скобках, в полном соответствии с нумерацией списка литературы. Ссылки в тексте статьи должны даваться последовательно по возрастанию: [1]...[2]...[3]... и т. д. Развернутое описание источника в списке литературы предоставляется по ГОСТ 7.0.5-2008. Список литературы должен содержать публикации за последние 5 лет. В списке литературы все информационные источники перечисляются в порядке их цитирования.

10. Редакция JSMS берет на себя присвоение каждой публикуемой статье номера УДК и осуществление полного перевода статьи на английский язык.

11. Статьи, не соответствующие указанным редакцией требованиям, к опубликованию не принимаются.

ПОРЯДОК РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ РУКОПИСЕЙ, ПРИНИМАЕМЫХ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ

1. Рукописи статей, поступивших в редакцию, направляются для рецензирования членам редакционного совета с целью их экспертной оценки на предмет соответствия требованиям JSMS и Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки РФ.

Рецензенты уведомляются о том, что в целях обеспечения авторских и других неимущественных прав присланные рукописи не подлежат разглашению, копированию, распространению. Рецензирование проводится анонимно.

При отказе в направлении на рецензирование представленной автором рукописи редакция направляет автору мотивированный ответ в электронном виде.

Редакция журнала по письменному запросу направляет авторам рецензии на поступившие материалы в электронном виде. Авторы обязаны учесть замечания рецензентов и внести в статью соответствующие исправления или предоставить мотивированный ответ о несогласии с замечаниями рецензента.

Редакционная коллегия принимает решение о возможности публикации статьи или отклоняет её по результатам рецензирования.

Рецензии хранятся в редакции журнала в течение 5 лет с момента публикации.

2. Редакцией не допускаются к публикации:

— статьи, тематика которых не соответствует научному направлению журнала;

— статьи, авторы которых отказываются от технической доработки статей;

— статьи, авторы которых не внесли конструктивные замечания рецензента в текст статьи и не предоставили мотивированный ответ о несогласии с замечаниями рецензента.

В случае отклонения статьи редакция направляет автору мотивированный отказ. Редакция JSMS не хранит рукописи, не принятые к печати. Рукописи, принятые к публикации, не возвращаются.

Регистрационное свидетельство ПИ № ФС 77-72398 выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
28 февраля 2018 г.

Journal of Siberian Medical Sciences является преемником журнала «Медицина и образование в Сибири», который был включен ВАК Минобрнауки России в Перечень рецензируемых научных изданий

Территория распространения: РФ, страны СНГ, зарубежные страны
При перепечатке материалов из журнала Journal of Siberian Medical Sciences ссылка на источник — обязательна
Ответственность за достоверность сведений в рекламе несет рекламодатель

Электронная версия (аннотированное содержание) доступна по адресам:
<http://jsms.ngmu.ru>
<https://elibrary.ru>

Выпускающий редактор: *В.Г. Кузнецова*
Корректурa: *Е.В. Егоров*
Компьютерная верстка и дизайн: *О.В. Пустынникова, И.А. Тимошенко*
Дизайн обложки: *Ю.В. Студеникина*
Ответственный за перевод: *Т.Ф. Извекова*

Подписано в печать 26.07.2019. Формат 60 × 84/8
Бумага Color Copy. Гарнитура Georgia.
Усл. печ. л. 12,96. Тираж 1000 экз. Изд. 102 с.

Оригинал-макет изготовлен Издательско-полиграфическим центром НГМУ
г. Новосибирск, ул. Залесского, 4
E-mail: sibmedizdat@mail.ru
Тел.: (383) 225-24-29

Отпечатано в типографии Издательско-полиграфического центра НГМУ
г. Новосибирск, ул. Залесского, 4
Тел.: (383) 225-24-29

ISSN 2542-1174



9 772542 117003