

Рецензируемый научно-практический
медицинский журнал



Медицина в Кузбассе

Practical-scientific journal

Медицина
Medicine
in Kuzbass

2019

Volume XVIII Number 4

Том XVIII № 4



ФИЛИМОНОВ СЕРГЕЙ НИКОЛАЕВИЧ (к 60-летию со дня рождения)

Филимонов Сергей Николаевич, врач и ученый, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 22 ноября 2019 года отметил свой 60-летний юбилей.

Филимонов С.Н. родился в поселке Ижморка Кемеровской области. Окончив с отличием в 1983 году Кемеровский государственный медицинский институт, работал врачом линейной бригады, затем анестезиологом-реаниматологом кардиологической бригады станции скорой помощи г. Новокузнецка. Имеет значительный опыт оказания квалифицированной медицинской помощи пострадавшим в результате аварий на шахтах и крупных промышленных предприятиях Кузбасса. Сергей Николаевич является одним из разработчиков алгоритма диагностики и лечения больных с неотложными состояниями на догоспитальном этапе, внедрение которых позволило снизить показатели летальности и сократить время пребывания бригады на вызове.

С 1987 по 1989 год С.Н. Филимонов проходил обучение в ординатуре на кафедре кардиологии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей.

Во время учебы он продолжал работать врачом кардиобригады скорой помощи и был признан одним из лучших врачей по числу случаев успешной реанимации при внезапной остановке сердца.

В 1989 году Сергей Николаевич начинает свою научно-исследовательскую деятельность в Новокузнецком ГИУВе в должности ассистента, затем доцента, а с 2008 года — профессора кафедры терапии. Ежегодно Филимонов С.Н. курирует и консультирует более 500 тяжелых больных разного профиля, оказывает постоянную консультативную помощь врачам Кузбасса.

Много лет он является ведущим специалистом по оказанию помощи больным с патологией почек.

Сергей Николаевич участвовал во внедрении метода плазмафереза при лечении сердечно-сосудистых заболеваний и патологии суставов, что способствовало значительному сокращению сроков пребывания пациентов в стационаре больницы.

При непосредственном участии Филимонова С.Н. подготовлено более 400 молодых специалистов (ординаторы и интерны). У него прошли обучение более пяти тысяч врачей и фельдшеров. Его ученики работают в различных России: в Москве и Санкт-Петербурге, Владивостоке и Калининграде, городах Сибирского федерального округа. Многие из них стали кандидатами медицинских наук, заведующими отделениями крупных лечебно-профилактических учреждений здравоохранения.

С 2004 по 2016 год Сергей Николаевич занимает должность проректора по учебной работе НГИУВа. При его непосредственном участии разработана система управления качеством обучения врачей и средних медицинских работников, внедрено дистанционное обучение, усовершенствована нормативная база образовательного процесса. Он участвовал в реализации приоритетного национального проекта «Здоровье», а также в организации выездных мобильных бригад для оказания квалифицированной медицинской помощи жителям отдаленных районов Кемеровской области.

С 1996 года судьба Сергея Николаевича тесно связана с Научно-исследовательским институтом комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний (г. Новокузнецк): он консультирует и лечит больных в клинике института в качестве врача-кардиолога, является членом врачебной комиссии по установлению связи заболевания с профессией и экспертизе профессиональной пригодности.

Работу клинициста С.Н. Филимонов сочетает с активной научной деятельностью. В 1995 году защищает кандидатскую диссертацию по специальности «Кардиология», а в 2007 году на основе исследований, проведенных в клинике НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний, — докторскую диссертацию по специальности «Медицина труда» на тему «Научное обоснование прогнозирования возникновения ИБС у рабочих угольной и алюминиевой промышленности».

В 2000 году ему присвоено ученое звание доцента, а в 2008 году — профессора.

В 2017 году С.Н. Филимонов избирается директором ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний». Под его руководством сотрудники НИИ КППЗ успешно продолжают дело, ради которого институт был создан, — работу по сохранению и укреплению здоровья работающего населения, прежде всего шахтеров и металлургов.

Широкий научный кругозор и эрудиция профессора С.Н. Филимонова нашли отражение в 368 научных и методических работах. Он является автором 4 монографий, 62 учебных и методических пособий, 14 патентов на изобретения.

Сергей Николаевич участвовал в подготовке Национальных рекомендаций по профессиональной патологии. Был региональным координатором Международной программы клинического исследования «Перспектива». Он подготовил 4 кандидатов медицинских наук, под его руководством выполнена и представлена к защите докторская диссертация.

За трудовые успехи и научные достижения С. Н. Филимонов награжден грамотой Министерства здравоохранения РФ, почетными грамотами и областными наградами. Он «Отличник здравоохранения РФ».

Коллектив ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», редакция журнала "Медицина в Кузбассе", коллеги и ученики сердечно поздравляют Сергея Николаевича Филимонова с юбилеем, желают ему здоровья, счастья и дальнейших успехов в труде.



ISSN: 2687-0053
E-ISSN: 2588-0411 (online)

Медицина в Кузбассе Medicine in Kuzbass

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Учредитель и издатель:

НП ИД «Медицина
и просвещение»

Адрес учредителя, издателя и редакции:

650066, Россия, Кемеровская
область, г. Кемерово,
пр. Октябрьский, 22
Тел: 8-905-969-68-63
E-mail: m-i-d@mail.ru
www.mednauki.ru

Директор:

А.А. Коваленко

Научный редактор:

Н.С. Черных

Макетирование:

А.А. Черных
И.А. Коваленко

Издание зарегистрировано
Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных
технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзор).

Регистрационный номер:
серия Эл № ФС77-73457
от 24 августа 2018 г.

Подписано в печать: 05.12.2019 г.

Дата выхода в свет: 10.12.2019 г.

Тираж: 50 экз.

Решением ВАК Министерства
образования и науки РФ журнал
«Медицина в Кузбассе» включен
в «Перечень рецензируемых
научных изданий, в которых
должны быть опубликованы
основные научные результаты
диссертаций на соискание ученой
степени кандидата наук,
на соискание ученой степени
доктора наук».

Главный редактор

д.м.н., профессор, отличник здравоохранения РФ С.Н. Филимонов (Новокузнецк)

Редакционная коллегия

д.б.н., профессор, зам. главного редактора	Н.Н. Михайлова	Новокузнецк
д.м.н., профессор	В.В. Агаджанян	Ленинск-Кузнецкий
д.м.н., профессор, академик РАН	Л.С. Барбараш	Кемерово
д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ	Г.К. Золотов	Новокузнецк
д.м.н., профессор, профессор РАН	О.Л. Лахман	Ангарск
д.м.н., профессор, академик РАН	В.В. Новицкий	Томск
д.м.н., профессор, чл.-кор. РАН	В.С. Рукавишников	Ангарск
д.м.н., профессор	Н.К. Смагулов	Караганда, Казахстан
д.м.н., профессор	А.Н. Флейшман	Новокузнецк

Редакционный совет

д.м.н., профессор	И.Б. Алексеев	Москва
д.м.н., доцент	В.В. Анищенко	Новосибирск
д.м.н., доцент	К.В. Атаманов	Новосибирск
д.м.н., профессор	А.И. Бабенко	Новосибирск
д.м.н., профессор	А.И. Баранов	Новокузнецк
к.м.н.	О.И. Бондарев	Новокузнецк
к.м.н.	Н.И. Влах	Новокузнецк
д.м.н., профессор	А.Н. Глушков	Кемерово
д.м.н., профессор, чл.-кор. РАН	Г.Ц. Дамбаев	Томск
д.м.н., профессор	Ю.В. Дроздовский	Омск
д.м.н., профессор, чл.-кор. РАН	А.В. Ефремов	Новосибирск
д.м.н., доцент	А.Н. Жариков	Барнаул
д.б.н., профессор	А.Г. Жукова	Новокузнецк
д.м.н., профессор	В.Б. Колядо	Барнаул
д.м.н., профессор	А.Г. Короткевич	Новокузнецк
д.м.н.	А.М. Олещенко	Новокузнецк
д.м.н., профессор	А.Л. Онищенко	Новокузнецк
к.м.н.	Н.И. Панев	Новокузнецк
д.м.н., профессор	А.Я. Перевалов	Пермь
д.м.н., профессор	О.И. Салмина-Хвостова	Новокузнецк
д.м.н., профессор	В.А. Семенихин	Ленинск-Кузнецкий
д.б.н., доцент	Д.В. Суржиков	Новокузнецк
д.м.н., доцент	Н.В. Тапешкина	Новокузнецк
д.м.н., доцент	С.И. Трибунский	Барнаул
д.м.н., доцент	Д.И. Трухан	Омск
д.м.н., профессор, чл.-кор. РАН	О.И. Уразова	Томск
д.б.н., профессор	И.М. Устьянцева	Ленинск-Кузнецкий
д.м.н., профессор	КУМАР Винок	Москва
д.м.н., профессор	Афзал Джавед	Лахор, Пакистан
д.м.н., профессор	Альфريد Лэнгле	Вена, Австрия
д.м.н., профессор	А. Пуховский	Эдмонтон, Канада
д.м.н., профессор	Я.Л. Эльгудин	Кливленд, США
д.м.н., профессор	В.В. Вакс	Лондон, Великобритания

Индексация: Российский Индекс научного цитирования (РИНЦ), Научная электронная библиотека «КиберЛенинка», электронно-библиотечная система «Лань», Directory of Open Access Journals (DOAJ), Ulrich's International Periodicals Directory, OCLC WorldCat, BASE (Bielefeld Academic Search Engine), OpenAIRE, ResearchBib.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОБЗОРЫ НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Чаулин А.М., Александров А.Г., Александрова О.С., Дупляков Д.В. РОЛЬ ПРОПРОТЕИН-КОНВЕРТАЗЫ СУБТИЛИЗИН/КЕКСИН ТИПА 9 (PCSK9) В ПАТОФИЗИОЛОГИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА	5
---	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Коротенко О.Ю., Филимонов Е.С., Блажина О.Н., Уланова Е.В. ЧАСТОТА ХРОНИЧЕСКОЙ ОБЩЕСОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У РАБОТНИКОВ ОСНОВНЫХ ПРОФЕССИЙ УГЛЕДОБЫВАЮЩИХ ПРЕДПРИЯТИЙ ЮГА КУЗБАССА	16
--	----

Погодина В.А., Бабенко А.И., Половникова А.В., Бабенко Е.А. ПОКАЗАТЕЛИ ФИЗИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ И СТРУКТУРА ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА	21
--	----

Горохова Л.Г., Корсакова Т.Г., Логунова Т.Д. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ СУЛЬПИРИДА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ЕГО ПОСТУПЛЕНИЯ В ОРГАНИЗМ	27
--	----

Задорожная М.П., Разумов В.В. К МЕТОДОЛОГИИ ОЦЕНКИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ОДНОИМЁННЫХ АРТЕРИЙ ЭЛАСТИЧЕСКИ-МЫШЕЧНОГО ТИПА	34
---	----

ОБМЕН ОПЫТОМ

Осипов В.Д., Суржикова Г.С., Филимонов С.Н., Клочкова-Абельянц С.А. ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА И ВИРУС ЭПШТЕЙНА-БАРРА В ДИАГНОСТИКЕ И КЛИНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКОГО ЛАРИНГИТА	43
--	----

Султанов Р.В., Казакова О.С., Лихачева Т.Ю., Московская Е.В., Архангельский В.В. ОПЫТ ОРГАНИЗАЦИИ РАБОТЫ ВЫЕЗДНОЙ БРИГАДЫ ВРАЧЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ХИРУРГОВ В КУЗБАССЕ	46
---	----



ISSN: 2687-0053
E-ISSN: 2588-0411 (online)

Медицина в Кузбассе Medicine in Kuzbass

SCIENTIFICALLY-PRACTICAL REVIEWED JOURNAL

Founder and Publisher:
"Medicine and Enlightenment"
Publishing House

**Address of the founder,
publisher and editorial staff:**
October boulevard, 22,
Kemerovo, 650066,
Tel: +7-905-969-68-63
E-mail: m-i-d@mail.ru
www.mednauki.ru

Director:
Kovalenko A.A.

Science Editor:
Chernykh N.S.

Imposition planning:
Chernykh A.A.
Kovalenko I.A.

Edition is registered
in the Federal Service
for Control of Communication,
Information Technologies
and Mass Communications.

Registration number:
series EI No FS77-73457
August 24, 2018

Signed to print: 05.12.2019
Date of publication: 10.12.2019
Circulation: 50 copies

According to the decision
by the Ministry of Education
and Science of the Russian Federation
the journal *Medicine in Kuzbass*
has been included into "The List
of reviewed scientific publications,
which should publish main scientific
results of dissertations for candidate
of sciences and PhD in medicine".

Chief editor MD, PhD, professor Filimonov S.N. (Novokuznetsk)

Editorial staff

PhD, professor, deputy chief editor	Mikhailova N.N.	Novokuznetsk
MD, PhD, professor	Agadzhanian V.V.	Leninsk-Kuznetsky
MD, PhD, professor, academician of RAS	Barbarash L.S.	Kemerovo
MD, PhD, professor	Zoloev G.K.	Novokuznetsk
MD, PhD, professor	Lachman O.L.	Angarsk
MD, PhD, professor, academician of RAS	Novitsky V.V.	Tomsk
MD, PhD, professor, corresponding member of RAS	Rukavishnikov V.S.	Angarsk
MD, PhD, professor	Smagulov N.K.	Karaganda, Kazakhstan
MD, PhD, professor	Fleyshman A.N.	Novokuznetsk

Editorial board

MD, PhD, professor	Alexeev I.B.	Moscow
MD, PhD, associate professor	Anischenko V.V.	Novosibirsk
MD, PhD, associate professor	Atamanov K.V.	Novosibirsk
MD, PhD, professor	Babenko A.I.	Novosibirsk
MD, PhD, professor	Baranov A.I.	Novokuznetsk
Candidate of Medical Science	Bondarev O.I.	Novokuznetsk
Candidate of Medical Science	Vlakh N.I.	Novokuznetsk
MD, PhD, professor	Glushkov A.N.	Kemerovo
MD, PhD, professor, corresponding member of RAS	Dambaev G.Ts.	Tomsk
MD, PhD, professor	Drozdovsky Yu.V.	Omsk
MD, PhD, professor, corresponding member of RAS	Yefremov A.V.	Novosibirsk
MD, PhD, associate professor	Zharikov A.N.	Barnaul
PhD, professor	Zhukova A.G.	Novokuznetsk
MD, PhD, professor	Kolyado V.B.	Barnaul
MD, PhD, professor	Korotkevich A.G.	Novokuznetsk
MD, PhD	Oleschenko A.M.	Novokuznetsk
MD, PhD, professor	Onishchenko A.L.	Novokuznetsk
Candidate of Medical Science	Panev N.I.	Novokuznetsk
MD, PhD, professor	Perevalov A.Ya.	Perm
MD, PhD, professor	Salmina-Khvoostova O.I.	Novokuznetsk
MD, PhD, professor	Semenikhin V.A.	Leninsk-Kuznetsky
PhD, associate professor	Surjikov D.V.	Novokuznetsk
MD, PhD, associate professor	Tapeshkina N.V.	Novokuznetsk
MD, PhD, associate professor	Tribunsky S.I.	Barnaul
MD, PhD, associate professor	Trukhan D.I.	Omsk
MD, PhD, professor, corresponding member of RAS	Urazova O.I.	Tomsk
PhD, professor	Ustyantseva I.M.	Leninsk-Kuznetsky
MD, PhD, professor	Kumar V.	Moscow
FRCPsych Visiting Associate Professor	Javed Afzal	Lahore, Pakistan
MD, PhD, professor	Langle Alfried	Vienna, Austria
MD, PhD, professor	Poukhovski Andrei	Edmonton, Canada
MD, PhD, professor	Elgudin J.L.	Cleveland, USA
MD, PhD, professor	Wax V.V.	London, UK

Indexing: Russian Science Citation Index (RSCI), Scientific Electronic Library CyberLeninka, Directory of Open Access Journals (DOAJ), Ulrich's International Periodicals Directory, OCLC WorldCat, BASE (Bielefeld Academic Search Engine), OpenAIRE, ResearchBib.

The members of the Scientific Electronic Library E-library.ru have full access to materials published by the journal.

CONTENTS

REVIEWS OF SCIENTIFIC LITERATURE

Chaulin A.M., Aleksandrov A.G., Aleksandrova O.S., Duplyakov D.V.
THE ROLE OF THE PROPROTEIN
CONVERTASE SUBTILISIN / KEXIN
TYPE 9 (PCSK9) IN THE PATHOPHYSIOLOGY
OF ATHEROSCLEROSIS 5

ORIGINAL ARTICLES

Korotenko O.Yu., Filimonov E.S., Blazhina O.N., Ulanova E.V.
FREQUENCY OF CHRONIC COMMON
SOMATIC PATHOLOGY IN THE WORKERS
OF MAIN PROFESSIONS OF COAL MINING
ENTERPRISES OF THE SOUTH OF KUZBASS 16

Pogodina V.A., Babenko A.I., Polovnikova A.V., Babenko E.A.
INDICATORS OF THE PHYSICAL
CONDITION AND DISEASE STRUCTURE
IN THE ELDERLY 21

Gorokhova L.G., Korsakova T.G., Logunova T.D.
EXPERIMENTAL STUDY OF SULPIRIDE TOXICITY
AT DIFFERENT FORMS OF ITS INTAKE INTO THE BODY 27

Zadorozhnaya M.P., Razumov V.V.
TO THE METHODOLOGY FOR EVALUATING
THE REMODELING OF THE SAME ARTERIES
OF AN ELASTIC-MUSCULAR TYPE 34

EXCHANGE OF EXPERIENCE

Osipov V.D., Surzhikova G.S., Filimonov S.N., Klochkova–Abelyants S.A.
HUMAN PAPILLOMA VIRUS
AND EPSTEIN-BARR VIRUS IN THE DIAGNOSIS
AND CLINICAL COURSE OF CHRONIC
HYPERPLASTIC LARYNGITIS 43

Sultanov R.V., Kazakova O.S., Likhacheva T.U., Moskovskaya E.V., Arkhangelsky V.V.
EXPERIENCE IN ORGANIZING OF THE WORK
OF THE MOBILE TEAM OF CARDIOVASCULAR
SURGEONS IN KUZBASS 46

Статья поступила в редакцию 17.09.2019 г.

Чаулин А.М., Александров А.Г., Александрова О.С., Дупляков Д.В.
 ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России,
 ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер»,
 ООО «Инвитро-Самара»,
 ГБУЗ СО «Самарская Медико-санитарная часть № 5 Кировского района»,
 г. Самара, Россия

РОЛЬ ПРОПРОТЕИН-КОНВЕРТАЗЫ СУБТИЛИЗИН/КЕКСИН ТИПА 9 (PCSK9) В ПАТОФИЗИОЛОГИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Повышенная концентрация липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови, бесспорно, является важнейшим фактором риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время статины являются наиболее широко используемыми препаратами для лечения пациентов с гиперхолестеринемией, однако у некоторых пациентов резидуальный сердечно-сосудистый риск остается высоким даже после проведения статинотерапии максимальными дозами. Относительно недавно обнаруженная белковая молекула – пропротеин-конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) стала новой терапевтической мишенью для снижения сывороточных уровней ЛПНП. PCSK9 усиливает деградацию рецепторов липопротеинов низкой плотности (рЛПНП), из-за чего снижается элиминация частиц ЛПНП из кровотока, что приводит к гиперлипидемии и возникновению атеросклероза. Помимо липидных эффектов, PCSK9 обладает также нелипидными функциями, среди которых усиление воспалительных реакций имеет наибольшее значение для патофизиологии атеросклероза. В обзоре также обсуждается возможность использования PCSK9 в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: пропротеин-конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9); атеросклероз; липопротеины низкой плотности (ЛПНП); рецепторы липопротеинов низкой плотности (рЛПНП); воспаление

Chaulin A.M., Aleksandrov A.G., Aleksandrova O.S., Duplyakov D.V.

Samara State Medical University,
 Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary,
 LLC Invitro Samara,
 Samara Health Unit N 5 of the Kirov District, Samara, Russia

THE ROLE OF THE PROPROTEIN CONVERTASE SUBTILISIN / KEXIN TYPE 9 (PCSK9) IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF ATHEROSCLEROSIS

Increased serum low-density lipoprotein (LDL) concentrations are clearly the most important risk factors for cardiovascular diseases. Currently, statins are the most widely used drugs for treating patients with hypercholesterolemia, however, in some patients, the residual cardiovascular risk remains high even after the statin therapy is given with the maximum tolerated dose. A relatively recently discovered protein molecule, the proprotein convertase subtilisin / kexin type 9 (PCSK9), has become a new therapeutic target for lowering serum LDL levels. PCSK9 increases the degradation of low-density lipoprotein receptors (rLDL), which reduces the elimination of LDL particles from the bloodstream, leading to hyperlipidemia and the occurrence of atherosclerosis. In addition to the lipid effects, PCSK9 also has non-lipid functions, among which, the enhancement of inflammatory reactions is of greatest importance for the pathophysiology of atherosclerosis. The review also discusses the possibility of using PCSK9 as a diagnostic marker of cardiovascular diseases.

Key words: proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9); atherosclerosis; low-density lipoproteins (LDL); low-density lipoprotein receptors (rLDL); inflammation

ВВЕДЕНИЕ. ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ И ИЗУЧЕНИЯ PCSK9

В результате экспериментальных работ на кроликах русские исследователи А.И. Игнатовский и Н.Н. Аничков (1908-1913 гг.) доказали, что атеросклеротическое поражение артерий

развивается вследствие гиперхолестеринемии. Однако, далеко не все ученые поначалу признавали липидную теорию ввиду определенных причин. Так, некоторые исследователи в своих экспериментах на других животных не зафиксировали поражения сосудов в ответ на липидную диету, так как в то время еще не было известно о метаболических особенностях обмена холестерина отдельных видов животных.

Еще одна значимая причина заключалась в преобладающей тогда фаталистической точке зрения, согласно которой атеросклероз у человека является неизбежным следствием старения и не подлежит модификации [1]

Корреспонденцию адресовать:

ЧАУЛИН Алексей Михайлович,
 ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России,
 443001, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89.
 Тел: +7-927-770-25-87
 E-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

Всемирное признание липидная теория возникновения атеросклероза получила только в 1984 г., после того как Национальный Институт Сердца завершил крупное рандомизированное 7-летнее исследование. Было окончательно доказано, что уменьшение концентрации холестерина в крови приводит к значимому снижению риска возникновения инфаркта миокарда.

Американские исследователи Goldstein J.L. и Brown M.S. изучали регуляцию метаболизма холестерина в организме пациентов, страдающих семейной гиперхолестеринемией (СГХС), для которой характерно рефрактерное к терапии увеличение уровней общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и смерть в молодом возрасте от инфаркта или инсульта. В 1973 г. данные ученые обнаружили рецепторы липопротеинов низкой плотности (рЛПНП) на поверхности фибробластов, полученных при помощи метода культивирования тканей. В 1984 г. они установили нуклеотидную последовательность гена, кодирующего рЛПНП, а также описали несколько генетических мутаций у больных с СГХС. Изучив молекулярные механизмы регуляции обмена холестерина, исследователи сделали вывод, что скорость синтеза рЛПНП в гепатоцитах, а в последующем плотность рЛПНП на поверхности гепатоцитов зависит от внутриклеточной концентрации холестерина: при снижении интраклеточного холестерина активируется синтез рЛПНП, а при повышении холестерина – замедляется. За эти важнейшие открытия в 1985 г. ученые были удостоены Нобелевской премии [2].

Тем не менее, механизмы элиминации уже синтезированных рЛПНП с поверхности мембраны гепатоцитов по-прежнему оставались неизвестными.

В 2003 году канадский ученый Seidah N.G. обнаружил белок пропротеин-конвертазу субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9). Данное название было дано ввиду принадлежности данного белка к семейству пропротеиновых конвертаз млечопитающих – ферменты, отвечающие за посттрансляционные созревания белков. Другое название PCSK9 – конвертаза 1, регулирующая апоптоз нейронов (NARC-1), используется реже и было дано вследствие участия данного белка в инициации апоптоза в нейрональных клетках [3, 4].

Poirier S. с коллегами (2006) сообщили о том, что PCSK9 (NARC-1) играет важную роль в развитии ЦНС. Специфическое нокаутирование PCSK9 у мышей и рыбок Данио вызывало общую дезорганизацию нейронов ЦНС и гибель эмбрионов через 96 ч от момента оплодотворения [5].

Abifadel M. с соавт (2003), при помощи метода секвенирования, обнаружили 2 миссенс-мутации в гене, кодирующем PCSK9 (S127R, F216L) в французских семьях, страдающих СГХС [6]. В результате этой находки ген PCSK9 стали считать еще одним геном, причастным к возникновению СГХС (третьим по распространенности – после мутаций в гене рЛПНП и в гене атерогенного аполипопротеина В).

В результате дальнейших исследований удалось установить, что мутации гена PCSK9, сопровождающиеся усилением активности фермента PCSK9, вызывают повышение концентрации холестерина, ЛПНП и увеличивают риск развития атеросклероза. А мутации гена PCSK9, вызывающие снижение активности PCSK9, сопровождались уменьшением сывороточных уровней ЛПНП и снижением риска атеросклеротического поражения. К настоящему времени уже известно более 50 мутаций и полиморфизмов гена PCSK9, оказывающих значимое влияние на уровни ЛПНП [7, 8].

Распространенность, клинико-функциональные и лабораторные признаки большинства известных мутаций и полиморфизмов PCSK9 сильно различаются и определяются региональными, расовыми и популяционными особенностями. Один из полиморфизмов гена PCSK9 (1420G>A), вызывающий усиление активности белка PCSK9, у жителей Японии был связан с повышенными концентрациями ЛПНП, тогда как в большинстве остальных популяций этот полиморфизм не ассоциировался с изменениями уровней ЛПНП [9]. Другим примером служит полиморфизм гена PCSK9 (23968A>G), сопровождающийся усилением функции: в итальянском регионе наблюдалась положительная ассоциация с уровнем ЛПНП, повышенным риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) и толщиной интима-медиа общей сонной артерии, однако у жителей Тайваня данный полиморфизм не был связан с повышенными уровнями ЛПНП и риском возникновения ИБС [10, 11].

Cohen J. с коллегами обнаружили 2 мутации, которые сопровождались ослаблением активности PCSK9 и примерно 40 % снижением уровней ЛПНП. Примечательно, что обе мутации гораздо чаще встречались у «темнокожих» афроамериканцев (2 %), по сравнению с «белыми» европейскими американцами (0,1 %) [12].

В крупном генетическом исследовании обнаружено: из 3363 обследованных «темнокожих» пациентов 2,6 % имели мутации в гене PCSK9, которые были связаны с 28 %-ным снижением концентрации ЛПНП и 88 %-ным снижением риска развития

Сведения об авторах:

ЧАУЛИН Алексей Михайлович, ассистент, кафедра гистологии и эмбриологии, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России; врач клинической лабораторной диагностики, ГБУЗ «СОККД», г. Самара, Россия. E-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

АЛЕКСАНДРОВ Артем Геннадьевич, врач клинической лабораторной диагностики, ООО «ИНВИТРО-Самара», г. Самара, Россия.

АЛЕКСАНДРОВА Ольга Сергеевна, врач клинической лабораторной диагностики, ГБУЗ СО МСЧ № 5, г. Самара, Россия.

ДУПЛЯКОВ Дмитрий Викторович, доктор мед. наук, профессор, кафедра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России; зам. гл. врача по мед. части, ГБУЗ «СОККД», г. Самара, Россия.

ИБС. Из 9524 обследованных «белых» пациентов 3,2 % имели мутацию PCSK9, которая ассоциировалась с 15 %-ным снижением сывороточных уровней ЛПНП и 47 %-ным снижением риска ИБС [13].

Актуальность более детального изучения обнаруженной молекулы PCSK9 была вызвана необходимостью совершенствования терапии при атеросклерозе и создания новой группы гиполипидемических препаратов. Наиболее используемые препараты – статины – во многих случаях не эффективны для достижения целевых уровней общего холестерина и ЛПНП. Использование максимально переносимых дозировок статинов у некоторых пациентов не приводит к снижению резидуального сердечно-сосудистого риска и, в то же время, может сопровождаться осложнениями, преимущественно со стороны скелетных мышц и печени. Кроме того, статины практически бессильны в отношении СГХС [14, 15].

В экспериментальных исследованиях на животных моделях и изолированных человеческих гепатоцитах изучались механизмы регуляции активности PCSK9. Maxwell K.N. с соавт. [16] сообщили, что высокохолестериновая диета приводит к снижению экспрессии PCSK9 в печени мышей. При снижении внутриклеточного холестерина происходит активация 3-х факторов транскрипции, обозначаемых как SREBP-1a, -1c, -2 (Sterol Regulatory Element Binding Proteins, белки, связывающие стерол-регуляторный элемент), которые, в свою очередь, активируют гены ферментов, катализирующих реакции биосинтеза и метаболизма холестерина: β -гидрокси- β -метилглутарил-КоА-синтаза (ГМГ-КоА-синтаза), 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктаза (ГМГ-КоА-редуктаза), PCSK9 (рис. 1).

Dubuc G. с коллегами [17] исследовали влияние статинов (ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы) на экспрессию гена PCSK9 в культивируемых гепатоцитах человека. Исследователи выявили сильное дозозависимое повышение уровней мРНК PCSK9 под

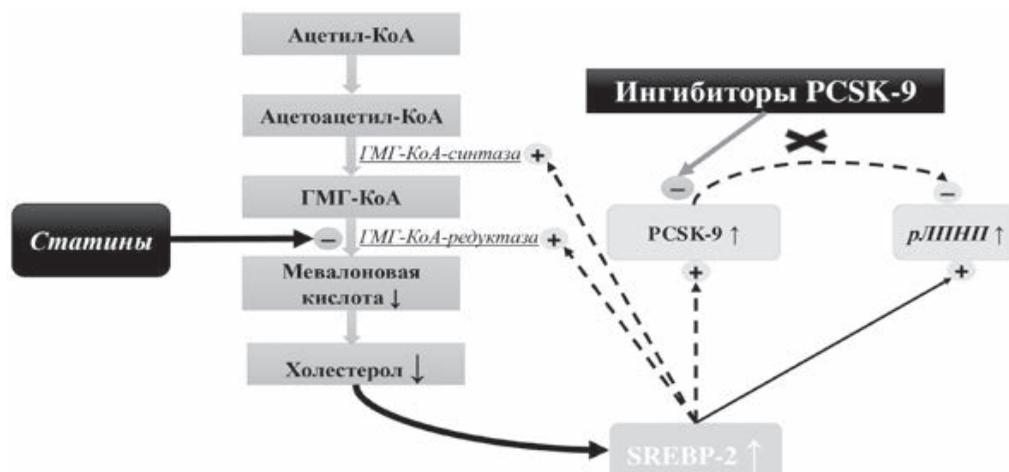
действием статинов. Добавление мевалоновой кислоты (предшественника биосинтеза холестерина) уменьшало статин-индуцированную экспрессию PCSK9. Механизм статин-индуцированного повышения PCSK9 авторы связывают с развитием внутриклеточной гипохолестеринемии, активацией в данных условиях фактора транскрипции SREBP-2, который усиливает экспрессию PCSK9 (рис. 1).

В ряде клинических исследований также установлено значимое дозозависимое влияние статинов на уровни PCSK9, а это является одним из механизмов, который вызывает ослабление восприимчивости к статинотерапии. Увеличение дозы статина в два раза не сопровождается пропорциональным (удвоенным) снижением сывороточных уровней ЛПНП. Так, например, в исследовании Careskey H.E. с соавт. (2008) каждое удвоение дозы приводило к снижению концентрации ЛПНП только на 6 %: 10 мг аторвастатина снижали уровни ЛПНП на 30 %, а при использовании 20 мг и 40 мг аторвастатина концентрация ЛПНП уменьшалась на 36 % и 42 %, соответственно [18].

Остальные эндогенные факторы, влияющие на биосинтез PCSK9 и имеющие потенциальное практическое значение, рассматриваются нами чуть позже.

Новые гиполипидемические препараты - ингибиторы PCSK9, в силу своей способности угнетать статин-индуцированное повышение активности PCSK9, могут использоваться совместно со статинами, т.е. являются синергистами. В 2015 г. в США и странах Европы после успешного прохождения клинических испытаний для практического использования одобрены 2 препарата, которые являются моноклональными антителами против PCSK9: алирокумаб (Regeneron/Sanofi), эволокумаб (Amgen). В 2016 г. эти препараты разрешены в Российской Федерации. Они могут использоваться как в виде монотерапии (дополнение к диете), так и в виде

Рисунок 1
Статин-индуцированное повышение PCSK9
Picture 1
Statin-induced PCSK9 enhancement



комплексной липидснижающей терапии (в дополнение к статинам/фибратам) [19-22].

ЭТАПЫ БИОСИНТЕЗА PCSK9

По химическому строению PCSK9 относится к сложным белкам – гликопротеинам, поэтому стадии биосинтеза такие же, как у любого другого белка: 1) транскрипция, 2) посттранскрипционные модификации (процессинг), 3) трансляция, 4) посттрансляционные модификации (рис. 2).

Ген PCSK9 состоит из 12 экзонов (кодирующих участков) и 11 интронов; располагается на коротком плече 1 хромосомы в позиции 1p.32.3. Экспрессия данного гена запускается фактором транскрипции – SREBP2. Еще одним активатором транскрипции PCSK9, как правило, характерным для печени, является ядерный фактор гепатоцитов-1 альфа (HNF-1α)

Продуктом транскрипции гена PCSK9 является пре-матричная РНК (пре-мРНК) PCSK9. Затем в процессе посттранскрипционных модификаций,

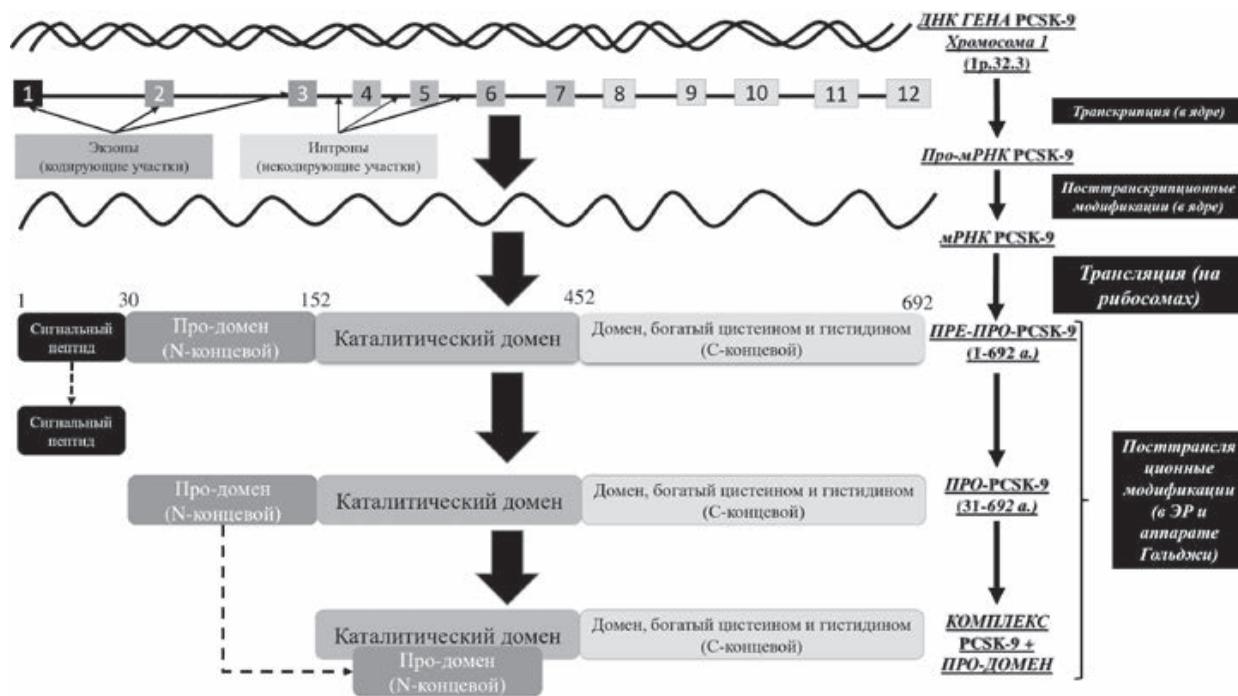
важнейшим из которых является сплайсинг, происходит вырезание некодирующих последовательностей (интронов) и сшивание экзонов, в результате чего образуется матричная РНК (мРНК) PCSK9 (рис. 2).

Следующий этап – трансляция – заключается в переводе последовательности нуклеотидов мРНК PCSK9 в аминокислотную последовательность (белковую молекулу). В конце данного этапа образуется незрелый белковый предшественник – пре-про-PCSK9, который имеет молекулярную массу 74 кДа и состоит из 4 доменов (участков): сигнальный пептид, продомен (N-концевой домен), каталитический домен и домен, богатый цистеином и гистидином (С-концевой) [23].

Посттрансляционные модификации включают несколько важнейших событий: фолдинг (сворачивание), частичный протеолиз, гликозилирование, которые происходят в эндоплазматической сети и комплексе Гольджи и заканчиваются формированием зрелого белка-фермента PCSK9.

Изучение этапов образования PCSK9 имеет не только теоретическую ценность, но и важнейшее

Рисунок 2
Стадии биосинтеза PCSK9
Figure 2
PCSK9 biosynthesis steps



Information about authors:

CHAULIN Aleksey Michailovich, assistant, department of histology and embryology, Samara State Medical University; doctor of clinical laboratory diagnostics, Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia. E-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com
 ALEKSANDROV Artem Gennadievich, doctor of clinical laboratory diagnostics, LLC Invitro-Samara, Samara, Russian Federation.
 ALEKSANDROVA Olga Sergeevna, doctor of clinical laboratory diagnostics, Samara Health Unit N 5 of the Kirov District, Samara, Russia.
 DUPLYAKOV Dmitry Victorovich, doctor of medical sciences, professor, department of cardiology and cardiovascular surgery, Samara State Medical University; deputy chief doctor for the medical part, Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia.

практическое значение, необходимое для поиска и изучения потенциальных мишеней для таргетной терапии. Так, на данный момент на стадии доклинических и клинических испытаний находятся группы препаратов, ингибирующие биосинтез PCSK9 на этапах транскрипции и посттранскрипционных модификаций: антисмысловые нуклеотиды, малые интерферирующие РНК (миРНК) [24].

Пре-про-PCSK9 превращается в про-PCSK9 в результате отщепления сигнального пептида (30 аминокислотных остатков, мол. масса = 2 кДа), которое происходит в эндоплазматической сети. После чего от про-PCSK9 аутокаталитически отщепляется продомен, однако затем он нековалентно связывается с каталитическим доменом, образуя комплекс PCSK9-продомен. Продомен при этом действует в качестве помощника, блокируя ферментативную активность PCSK9, а также обеспечивает правильное формирование пространственной структуры белка (фолдинг), а это является необходимым условием для транспорта PCSK9 из эндоплазматической сети в комплекс Гольджи.

Benjannet S. с соавт. сообщили, что из-за мутации С679Х возникает потеря части продомена, что приводит к нарушению фолдинга и транспортировки PCSK9 из эндоплазматической сети [25]. Нарушение фолдинга и снижение секреции PCSK9 зафиксировано также при мутации S462P [26].

Strom T.V. с коллегами (2014) установили, что в эндоплазматической сети частицы про-PCSK9 взаимодействуют с белковыми молекулами рЛПНП, которые также после синтеза на рибосомах находятся на стадии посттрансляционных модификаций. При этом рЛПНП способствуют аутокаталитическому отщеплению продомена от про-PCSK9, а аутокаталитически расщепленный PCSK9 действует как шаперон для нормального фолдинга белковых молекул рЛПНП [27].

Из эндоплазматической сети комплекс PCSK9-продомен транспортируется в аппарат Гольджи, при этом продомен, присоединенный к каталитическому домену, блокирует присоединение других белковых молекул, ингибирует ферментативную активность и защищает PCSK9 от расщепляющего действия других ферментов, в частности от фурина. Обнаружено, что в результате двух мутаций (A443T и С679Х) устойчивость молекулы PCSK9 к действию фурина снижается, что приводит к укорочению продолжительности жизни PCSK9. При этом концентрация рЛПНП в сыворотке крови и риск возникновения атеросклероза снижены. Отсюда исследователи считают, что препараты, модулирующие действие фурина, могут оказаться полезными для терапии гиперлипидемии [25].

Еще одним важным участником транспорта PCSK9 считается белок SEC24A, который обеспечивает формирование транспортных везикул. Chen X.W. с соавт. (2013) в эксперименте показали, что мыши с дефицитом белка SEC24A имеют заметно сниженные сывороточные уровни ЛПНП.

Опираясь на эти сведения, авторы считают, что разработка ингибиторов SEC24A может стать полезным терапевтическим подходом [28].

Окончательное отсоединение про-домена, а также гликозилирование PCSK9 происходит в комплексе Гольджи, в результате чего образуется зрелый белок PCSK9. В комплексе Гольджи с PCSK9 взаимодействует белок сортилин. Gustafsen C. с соавт. (2014) считают, что сортилин необходим для транспортировки PCSK9 к клеточной мембране и последующей секреции в кровь. Основанием для подобного мнения послужило наличие тесной корреляции между плазменными уровнями PCSK9 и сортилина. Кроме того, у экспериментальных мышей с нокаутом гена сортилина SORT1 плазменные концентрации PCSK9 были снижены, в то время как при гиперэкспрессии SORT1 концентрация PCSK9 в плазме крови повышалась. Принимая во внимание корреляцию между PCSK9 и сортилином, авторы считают, что сортилин может также использоваться в качестве биомаркера [29].

Использование ингибиторов сортилина у мышей с гиперхолестеринемией, а также нокаутирование гена SORT1, у подопытных животных сопровождалось снижением сывороточных уровней ЛПНП. Кроме того, у сортилин-дефицитных животных отмечалось снижение концентрации триглицеридов в печени и ослабление стеатоза. Таким образом, ингибиторы сортилина являются новым перспективным классом гиполипидемических средств, что нуждается в дальнейшем изучении и уточнении [30, 31].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ PCSK9: ЛИПИДНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Циркулирующие в крови ЛПНП, несущие в своем составе холестерин, связываются с рЛПНП на поверхности гепатоцитов, после чего холестерин используется на нужды клеток, а его излишки элиминируются по маршруту: гепатоцит, желчь, кишечник, кал.

Основная функция белка PCSK9 заключается в регуляции плотности (численности) рЛПНП на клеточной поверхности гепатоцитов [32]. Синтезированная молекула PCSK9 взаимодействует с рЛПНП на поверхности печеночных гепатоцитов с образованием комплекса PCSK9-рЛПНП, который в дальнейшем погружается внутрь гепатоцита посредством эндоцитоза. Затем этот комплекс захватывается лизосомами и подвергается деградации. Чем выше концентрация PCSK9, тем больше рЛПНП будет инактивировано (разрушено) и, соответственно, меньшее количество рЛПНП останется на клеточной мембране гепатоцитов.

В нескольких работах было показано, что PCSK9, помимо деградации зрелых рЛПНП, нарушает образование рЛПНП на уровне посттрансляционных модификаций (в эндоплазматической сети

и комплексе Гольджи) и на этапе транспортировки синтезированных рЛПНП к поверхности гепатоцита [33, 34].

Опосредованное PCSK9 снижение плотности рЛПНП на плазматической мембране гепатоцита сопровождается более длительной циркуляцией частиц ЛПНП в крови и возникновением гиперхолестеринемии. В таких условиях нарушается баланс между скоростью доставки холестерина в стенки сосудов и скоростью уборки макрофагами-сквенджерами, их перегрузке холестерином, а затем и трансформации в пенные клетки, что является одним из ключевых факторов развития и прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов.

Помимо рЛПНП, мишенями для действия PCSK9 служат и другие рецепторы: рецептор липопротеинов очень низкой плотности (рЛПОНП) и лектиноподобный рецептор окисленных липопротеинов низкой плотности (LOX-1) [35-37].

PCSK9 способствует деградации рЛПОНП в гепатоцитах, фибробластах и нейронах. Roubtsova A. с соавт. (2011) исследовали роль PCSK9 в метаболизме жировой ткани. Мыши, нокаутированные по гену PCSK9, накапливали на 80 % больше жировой ткани, чем мыши дикого типа. Это свидетельствует о том, что PCSK9 регулирует уровень рЛПОНП в жировой ткани и ограничивает висцеральный адипогенез [35].

LOX-1 экспрессируется в моноцитах, сосудистых гладких миоцитах и играет важную роль в формировании пенных клеток и миграции гладких миоцитов. При воспалительном состоянии PCSK9 способствует активации LOX-1 и формированию атеросклероза [36]. Делеция (нокаут) LOX-1 у мышей уменьшает воспаление, снижает миграцию макрофагов и ослабляет атеросклероз [37].

НЕЛИПИДНЫЕ ЭФФЕКТЫ PCSK9

По мере накопления информации о PCSK9 стали появляться сообщения о нелипидных эффектах PCSK9, исходя из чего возникло мнение, что функции данной молекулы выходят за узкие рамки регуляции липидного обмена. Ряд исследователей направили свои усилия для изучения нелипидных эффектов, имеющих важное значение для генеза сердечно-сосудистой патологии.

Lan H. et al. (2010) одними из первых сообщили о новых функциях фермента PCSK9, которые не зависят от его влияния на метаболизм холестерина. Показано, что PCSK9 участвует в процессах убиквитирования белков, метаболизме ксенобиотиков, клеточном цикле, воспалении и стрессовой реакции [38].

Китайские исследователи под руководством Li S. (2014) отметили ассоциацию между плазменными уровнями PCSK9 и количеством лейкоцитов ($r = 0,167$; $p = 0,008$) у пациентов ($n = 251$) со

стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС). При помощи многовариантного регрессионного анализа показано, что концентрация PCSK9 в плазме достоверно и независимо связана как с количеством лейкоцитов ($\beta = 0,217$; $p < 0,001$), так и с их субпопуляциями (нейтрофилами – $\beta = 0,152$; $p < 0,05$; лимфоцитами – $\beta = 0,241$; $p < 0,001$). Примечательно, что при проведении анализа с учетом гендерных особенностей корреляция между PCSK9 и лейкоцитами, а также их разновидностями, оставалась значимой у мужчин, но не была значимой у женщин. На основании этого авторы выдвинули предположение, что PCSK9 участвует в развитии хронического воспаления у пациентов с ИБС, которое, вероятно, играет роль в прогрессировании атеросклероза [39].

Экспериментальные исследования Walley K.R. с соавт. [40-42] свидетельствуют об участии PCSK9 в регуляции воспалительных реакций. Лабораторным мышам внутривенно вводили эндотоксин кишечной палочки [липолисахарид (ЛПС)]. При этом в группе мышей, нокаутированных по гену PCSK9, плазменные концентрации воспалительных цитокинов [интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1)] были значительно ниже по сравнению с мышами дикого типа [40]. Введение мышам со смоделированным перитонитом (путем перевязки и прокола слепой кишки) ингибиторов PCSK9 ослабляло воспалительный ответ (уменьшало концентрацию цитокинов и эндотоксина) и улучшало выживаемость у данной группы мышей, по сравнению с теми животными, которые не получили ингибиторов PCSK9 [41]. Авторы выявили, что снижение функции PCSK9 приводит к увеличению элиминации патогенных липидов (ЛПС), снижению воспалительного ответа, улучшению клинических показателей и выживаемости у септических мышей. Увеличение элиминации связывают со свойством ЛПС адсорбироваться на частицах ЛПНП, которые затем транспортируются к печени, откуда попадают в желчь, кишечник и удаляются из организма. Избыточная активность PCSK9 в данном случае снижает клиренс ЛПС, способствуя эндотоксинемии. Отсюда исследователи полагают, что блокирование PCSK9 может стать полезной терапевтической стратегией у пациентов с сепсисом, что нуждается в дальнейшем изучении [42].

В другом экспериментальном исследовании, проведенном Dwivedi D.J. и соавт. (2016), изучено влияние PCSK9 на системное воспаление (сепсис) и систему гемостаза. Так, у мышей с гиперэкспрессией PCSK9 утяжелялась патология печени, почек, усиливалась воспалительная реакция (более высокие концентрации ИЛ-6) и гиперкоагуляция. В то же время мыши с дефицитом PCSK9 (нокаутированные по гену) отличались менее выраженными воспалением и нарушениями в системе коагуляции. Тем самым, результаты данного исследования свидетельствуют о том, что повышенная активность PCSK9 усугубляет патологию многих органов, тече-

ние воспалительных и гиперкоагуляционных состояний при сепсисе [43].

По данным Ueland T. et al. (2018), сывороточные концентрации PCSK9 у пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (NSTEMI) при поступлении значительно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). Уровни PCSK9 повышались во время острой фазы и ассоциировались с количеством нейтрофилов ($r = 0,24$; $p = 0,009$) и гиперхолестеринемией ($r = 0,019$; $p = 0,045$). Введение препарата тоцилизумаба, который содержит моноклональные антитела против рецептора важнейшего воспалительного цитокина ИЛ-6, способствовало снижению количества лейкоцитов и концентрации PCSK9 у пациентов с гиперхолестеринемией. Тем самым, авторы предполагают, что анти-ИЛ-6 терапия может быть полезной для терапии ишемической болезни сердца (ИБС) и острого коронарного синдрома (ОКС). По мнению исследователей, механизм снижения PCSK9 при действии тоцилизумаба связан с уменьшением числа активированных лейкоцитов, которые выделяют меньше воспалительных цитокинов, что приводит к меньшему выделению PCSK9 [44].

В исследовании Ferri N. с соавт. (2012) показано, что PCSK9 экспрессируется в сосудистых гладкомышечных клетках и атеросклеротических бляшках человека. PCSK9, секретируемый гладкомышечными клетками, способен снижать экспрессию рЛПНП в макрофагах. Исследователи предположили наличие прямой роли (не связанной с регуляцией липидного обмена) PCSK9 в образовании пенистых клеток и атерогенезе [45].

Принимая во внимание, что воспалительные цитокины (ИЛ-6, ФНО- α , MCP-1 и др.) играют важную роль в этиопатогенезе атеросклероза, а также наличие экспрессии PCSK9 в сосудистых клетках и атеросклеротической бляшке, можно предположить, что блокирование PCSK9 будет замедлять течение атеросклероза не только за счет улучшения липидного профиля, но и, возможно, за счет ограничения воспалительной реакции, что свидетельствует о наличии плейотропных эффектов у ингибиторов PCSK9. Тем не менее, вышеперечисленные исследования представляют только косвенные сведения об участии PCSK9 в патогенезе атеросклеротического воспаления.

Geneser B. с коллегами в крупном проспективном исследовании, включившем 2030 пациентов, установили, что концентрации PCSK9 связаны с концентрацией маркера острофазового воспаления (С-реактивного белка) и гиперхолестеринемией [46].

Прямое подтверждение участия PCSK9 в патогенезе атеросклеротического воспаления представлено в крупном исследовании ATHEROREMO-IVUS. В нем 581 пациенту, перенесшему коронарографию по поводу ОКС, проводилось внутрисосудистое ультразвуковое исследование с виртуальной гистологией и измерялась концентрация PCSK9 в сыворотке крови. Сывороточные уровни PCSK9, незави-

симо от сывороточных уровней холестерина, ЛПНП и использования пациентами статинов, оказались линейно связаны с фракцией и количеством ткани некротического ядра при атеросклерозе венечных сосудов. А это свидетельствует о том, что PCSK9, напрямую и независимо от параметров липидного спектра, участвует в усилении воспалительного процесса в атеросклеротической бляшке коронарных сосудов [47].

Отмечено, что повреждение митохондриальной ДНК (мтДНК) в стенках сосудов (гладкомышечных и эндотелиальных клетках) и циркулирующих клетках (лейкоцитах) связано с высоким риском развития атеросклероза [48]. При снижении повреждения мтДНК и усилении митохондриального дыхания уменьшается некротическое ядро бляшки и увеличивается площадь фиброзной покрышки, что может быть перспективной терапевтической стратегией при лечении атеросклероза [49].

В экспериментальном исследовании Ding Z. et al. (2016) показали, что PCSK9 высвобождается из гладких миоцитов сосудов в ответ на провоспалительный стимул. Затем PCSK9, полученный из сосудистых миоцитов, индуцирует повреждение мтДНК, а поврежденные фрагменты мтДНК, в свою очередь, стимулируют высвобождение PCSK9, замыкая тем самым порочный патогенетический круг при развитии атеросклероза [50].

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ PCSK9 В КАЧЕСТВЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО МАРКЕРА ПРИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ

С учетом того, что повышенные концентрации PCSK9 связаны с гиперлипидемией, воспалением и более высоким количеством некротического компонента в атеросклеротической бляшке, некоторые исследователи предположили, что уровни циркулирующего белка PCSK9 могут использоваться в качестве маркера для диагностики и оценки степени тяжести сердечно-сосудистых заболеваний.

Ряд данных свидетельствует о взаимосвязи повышенных уровней PCSK9 в крови с частотой возникновения ИБС [51]. В крупном проспективном когортном исследовании, включившем 4232 пациента, концентрации PCSK9 в сыворотке были связаны с будущим риском сердечно-сосудистой патологии, даже после корректировки на установленные факторы риска [52].

Almontashiri N.A. et al. (2014) сообщили, что плазменные уровни PCSK9 у пациентов с острым инфарктом миокарда выше, чем у пациентов с ИБС, но без инфаркта ($363,5 \pm 140,0$ нг/мл против $302,0 \pm 91,3$ нг/мл, $p = 0,004$). Эти результаты свидетельствуют о том, что концентрация PCSK9 повышается либо перед инфарктом миокарда, либо во время инфаркта. Среди пациентов, которые не получали лечение статинами или фибра-

тами: более высокие уровни PCSK9 отмечены при наличии ИБС, в том числе ОКС, по сравнению с контрольной группой (без ангиографически подтвержденной ИБС) [53].

Cariou В. с коллегами (2017) в проспективном исследовании обнаружили, что у пациентов с ОКС (n = 174) сывороточные уровни PCSK9 связаны с тяжестью поражения коронарных артерий по шкале SYNTAX независимо от концентрации ЛПНП [54].

Данные других исследователей также подтверждают связь между уровнями PCSK9 и поражением сосудов. Вае К.Н. с соавт. (2018) провели ретроспективное исследование для оценки взаимосвязи между сывороточными концентрациями PCSK9 и данными коронарографии. В исследование вошли 121 человек, поступившие в отделение неотложной помощи с подозрением на ОКС. Пациенты с атеросклеротическим поражением венечных артерий по данным коронарографии имели более высокие концентрации PCSK9 по сравнению с пациентами без подтвержденного поражения венечных сосудов. Сывороточные уровни PCSK9 связаны с количеством пораженных коронарных артерий. Кроме того, при помощи многовариантной линейной регрессии показано, что концентрация PCSK9 в сыворотке крови положительно коррелировала с баллами по шкале SYNTAX и шкале GRACE [55].

Toth S. с соавт. (2017) установили, что плазменные уровни PCSK9 достоверно коррелируют с субклиническими сосудистыми изменениями сонной артерии по данным ультразвуковой диагностики: толщиной интима-медиа, скоростью пульсовой волны и индексом жесткости β . Отсюда исследователи полагают возможное использование

PCSK9 в качестве предиктора раннего сосудистого поражения до появления манифестного атеросклероза [56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, PCSK9 играет важную роль в патофизиологии атеросклероза. Наиболее изученными эффектами PCSK9 является влияние на метаболизм липопротеинов низкой плотности за счет разрушения рЛПНП. Данные открытия способствовали созданию новой группы эффективных противолипидемических препаратов – ингибиторов PCSK9. Кроме того, в некоторых исследованиях доказано, что PCSK9 усиливает воспалительные реакции, что является еще одним важным звеном в патогенезе атеросклероза. PCSK9 также может использоваться в качестве биомаркера для диагностики и прогнозирования ИБС, оценке тяжести поражения коронарных артерий и выявлении субклинических атеросклеротических изменений в сосудах. Однако на данный момент подобные исследования немногочисленны и существует необходимость дальнейшего изучения и уточнения.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Buja LM, Nikolai N, Anitschkow and the lipid hypothesis of atherosclerosis. *Cardiovascular Pathology*. 2014; 23(3): 183-184. doi: 10.1016/j.carpath.2013.12.004
2. Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2009; 29: 431-438. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.179564
3. Basak A. Inhibitors of proprotein convertases. *Journal of Molecular Medicine*. 2005; 83(11): 844-855. doi: 10.1007/s00109-005-0710-0
4. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, Marcinkiewicz J, Jasmin SB, Stifani S, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100(3): 928-933. doi: 10.1073/pnas.0335507100
5. Poirier S, Prat A, Marcinkiewicz E, Paquin J, Chitramuthu BP, Baranowski D, et al. Implication of the proprotein convertase NARC-1/PCSK9 in the development of the nervous system. *Journal of Neurochemistry*. 2006; 98(3): 838-850. doi:10.1111/j.1471-4159.2006.03928.x
6. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nature Genetics*. 2003; 34: 154-156. doi: 10.1038/ng1161
7. Abifadel M, Rabes JP, Devillers M, Munnich A, Erlich D, Junien C, et al. Mutations and polymorphisms in the proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) gene in cholesterol metabolism and disease. *Hum Mutat*. 2009; 30(4): 520-529. doi: 10.1002/humu.20882
8. Abifadel M, Guerin M, Benjannet S, Rabes JP, Le Goff W, Julia Z, et al. Identification and characterization of new gain-of-function mutations in the PCSK9 gene responsible for autosomal dominant hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2012; 223(2): 394-400. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.04.006
9. Miyake Y, Kimura R, Kokubo Y, Okayama A, Tomoike H, Yamamura T, Miyata T. Genetic variants in PCSK9 in the Japanese population: rare genetic variants in PCSK9 might collectively contribute to plasma LDL cholesterol levels in the general population. *Atherosclerosis*. 2008; 196(1): 29-36. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.12.035

10. Norata GD, Garlaschelli K, Grigore L, Raselli S, Tramontana S, Meneghetti F, et al. Effects of PCSK9 variants on common carotid artery intima media thickness and relation to ApoE alleles. *Atherosclerosis*. 2010; 208(1): 177-182. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.06.023
11. Hsu LA, Teng MS, Ko YL, Chang CJ, Wu S, Wang CL, Hu CF. The PCSK9 gene E670G polymorphism affects low-density lipoprotein cholesterol levels but is not a risk factor for coronary artery disease in ethnic Chinese in Taiwan. *Clin Chem Lab Med*. 2009; 47(2): 154-158. doi: 10.1515/CCLM.2009.032
12. Cohen JC, Pertsemlidis A, Kotowski IK, Graham R, Garcia CK, Hobbs HH. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nature Genetics*. 2005; 37(2): 161-165. doi: 10.1038/ng1509
13. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *The New England Journal of Medicine*. 2006; 354(12): 1264-1272.
14. Al-Mohaisen MA, Ignaszewski MJ, Frohlich J, Ignaszewski AP. Statin-associated muscle adverse events: update for clinicians. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2016; 16(4): e406-e415. doi: 10.18295/squmj.2016.16.04.002
15. Stroses ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *European Heart Journal*. 2015; 36(17): 1012-1022. doi: 10.1093/eurheartj/ehv043
16. Maxwell KN, Soccio RE, Duncan EM, Sehayek E, Breslow JL. Novel putative SREBP and LXR target genes identified by microarray analysis in liver of cholesterol-fed mice. *J Lipid Res*. 2003; 44: 2109-2119. doi: 10.1194/jlr.M300203-JLR200
17. Dubuc G, Chamberland A, Wassef H, Davignon J, Seidah NG, Bernier L, Prat A. Statins upregulate PCSK9, the gene encoding the proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase-1 implicated in familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2004; 24(8): 1454-1459. doi: 10.1161/01.ATV.0000134621.14315.43
18. Careskey HE, Davis RA, Alborn WE, Troutt JS, Cao G, Konrad RJ. Atorvastatin increases human serum levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *J Lipid Res*. 2008; 49(2): 394-398. doi: 10.1194/jlr.M700437-JLR200
19. Koylan N, Mamedov MN. Opportunities of new lipid-lowering therapy: proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors' clinical efficacy and safety profile. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2016; 4(11): 3-7. Russian (Koylan N., Мамедов М.Н. Перспективы новой тактики липидснижающей терапии: клиническая эффективность и профиль безопасности ингибиторов пропротеин/конвертазы субтилизин/кексина типа 9 // Междунар. журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2016. Т. 4, № 11. С. 3-7.)
20. Pavlova TV, Duplyakov DV, Vorontsova SA, Guseva GN. Prospects for managing patients with stable atherosclerosis. *Cardiology: News, Opinions, Training*. 2018; 6(2): 9-14. Russian (Павлова Т.В., Дупляков Д.В., Воронцова С.А., Гусева Г.Н. Перспективы ведения пациентов со стабильным течением атеросклероза // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 6, № 2. С. 9-14.)
21. Chaulin AM, Duplyakov DV. PCSK-9: modern views about biological role and possibilities of use as a diagnostic marker for cardiovascular diseases. Part 1. *Cardiology: News, Opinions, Training*. 2019; 7(2): 45-57. Russian (Чаулин А.М., Дупляков Д.В. PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Часть 1 // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 2. С. 45-57.)
22. Chaulin AM, Mazaev AY, Aleksandrov AG. The role of proprotein convertase subtilisin/kexin of type 9 (pcsk-9) in cholesterol metabolism and new opportunities of lipid corrective therapy. *International Research Journal*. 2019; 4-1(82): 124-126. Russian (Чаулин А.М., Мазаев А.Ю., Александров А.Г. Роль пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK-9) в метаболизме холестерина и новые возможности липидкорректирующей терапии // Междунар. науч.-исслед. журнал. 2019. № 4-1(82). С. 124-126.)
23. Denis M, Marcinkiewicz J, Zaid A, Gauthier D, Poirier S, Lazure C, et al. Gene Inactivation of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces atherosclerosis in mice. *Circulation*. 2012; 125(7): 894-901. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.057406
24. Nishikido T, Ray KK. Non-antibody Approaches to Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9 Inhibition: siRNA, Antisense Oligonucleotides, Adnectins, Vaccination, and New Attempts at Small-Molecule Inhibitors Based on New Discoveries. *Front Cardiovasc Med*. 2019; 5: 199. doi: 10.3389/fcvm.2018.00199
25. Benjannet S, Rhoads D, Hamelin J, Nassoury N, Seidah NG. The proprotein convertase (PC) PCSK9 is inactivated by furin and/or PCS/6A: functional consequences of natural mutations and post-translational modifications. *J Biol Chem*. 2006; 281(41): 30561-30572. doi: 10.1074/jbc.M606495200
26. Cameron J, Holla OL, Laerdahl JK, Kulseth MA, Berge KE, Leren TP. Mutation S462P in the PCSK9 gene reduces secretion of mutant PCSK9 without affecting the autocatalytic cleavage. *Atherosclerosis*. 2009; 203(1): 161-165. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.10.007
27. Strom TB, Tveten K, Leren TP. PCSK9 acts as a chaperone for the LDL receptor in the endoplasmic reticulum. *Biochem J*. 2014; 457(1): 99-105. doi: 10.1042/BJ20130930
28. Chen XW, Wang H, Bajaj K, Zhang P, Meng ZX, Ma D. et al. SEC24A deficiency lowers plasma cholesterol through reduced PCSK9 secretion. *Elife*. 2013; 2: e00444. doi: 10.7554/eLife.00444
29. Gustafsen C, Kjolby M, Nyegaard M, Mattheisen M, Lundhede J, Buttenschon H, et al. The hypercholesterolemia-risk gene SORT1 facilitates PCSK9 secretion. *Cell Metab*. 2014; 19(2): 310-318. doi: 10.1016/j.cmet.2013.12.006

30. Chen C, Li J, Matye DJ, Wang Y, Li T. Hepatocyte sortilin 1 knockout and treatment with a sortilin 1 inhibitor reduced plasma cholesterol in Western diet-fed mice. *J Lipid Res.* 2019; 60(3): 539-549. doi: 10.1194/jlr.M089789
31. Gao A, Cayabyab FS, Chen X, Yang J, Wang L, Peng T, Lv Y. Implications of Sortilin in Lipid Metabolism and Lipid Disorder Diseases. *DNA Cell Biol.* 2017; 36(12): 1050-1061. doi: 10.1089/dna.2017.3853
32. Chaulin AM, Karslyan LS, Aleksandrov AG, Mazaev AYu, Grigorieva EV, Nurbaltaeva DA. The Role of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 in Atherosclerosis Development. *Bulletin of Science and Practice.* 2019; 5(5): 112-120. Russian (Чаулин А.М., Карслян Л.С., Александров А.Г., Мазаев А.Ю., Григорьева Е.В., Нурбалтаева Д.А. Роль пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 в развитии атеросклероза //Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5, № 5. С. 112-120.)
33. Park SW, Moon YA, Horton JD. Post-transcriptional regulation of low density lipoprotein receptor protein by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9a in mouse liver. *The Journal of Biological Chemistry.* 2004; 279(48): 50630-50638. doi: 10.1074/jbc.M410077200
34. Maxwell KN, Fisher EA, Breslow JL. Overexpression of PCSK9 accelerates the degradation of the LDLR in a post-endoplasmic reticulum compartment. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102(6): 2069-2074. doi: 10.1073/pnas.0409736102
35. Roubtsova A, Munconda MN, Awan Z, Marcinkiewicz J, Chamberland A, Lazure C, et al. Circulating proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) regulates VLDLR protein and triglyceride accumulation in visceral adipose tissue. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011; 31(4): 785-791. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.220988
36. Ding Z, Liu S, Wang X, Deng X, Fan Y, Shahanawaz J, et al. Cross-talk between LOX-1 and PCSK9 in vascular tissues. *Cardiovasc Res.* 2015; 107(4): 556-567. doi: 10.1093/cvr/cvv178
37. Ding Z, Mizeracki AM, Hu C, Mehta JL. LOX-1 deletion and macrophage trafficking in atherosclerosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013; 440(2): 210-214. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.09.020
38. Lan H, Pang L, Smith MM, Levitan D, Ding W, Liu L, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) affects gene expression pathways beyond cholesterol metabolism in liver cells. *J Cell Physiol.* 2010; 224(1): 273-281. doi: 10.1002/jcp.22130
39. Li S, Guo YL, Xu RX, Zhang Y, Zhu CG, Sun J, et al. Association of plasma PCSK9 levels with white blood cell count and its subsets in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2014; 234(2): 441-445. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.001
40. Walley KR, Francis GA, Opal SM, Stein EA, Russell JA, Boyd JH. The central role of Pcsk9 in septic pathogen lipid transport and clearance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 191(11): 1275-1286. doi: 10.1164 / rccm.201505-0876CI
41. Walley KR, Thain KR, Russell JA, Reilly MP, Meyer NJ, Ferguson JF, et al. Pcsk9 is a critical regulator of the innate immune response and septic shock outcome. *Sci Transl Med.* 2014; 6(258): 258ra143. doi: 10.1126 / sci-translmed.3008782
42. Walley KR. Role of lipoproteins and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in endotoxin clearance in sepsis. *Curr Opin Crit Care.* 2016; 22(5): 464-469. doi: 10.1097/MCC.0000000000000351
43. Dwivedi DJ, Grin PM, Khan M, Prat A, Zhou J, Fox-Robichaud AE, et al. Differential Expression of PCSK9 Modulates Infection, Inflammation, and Coagulation in a Murine Model of Sepsis. *Shock.* 2016; 46(6): 672-680. doi: 10.1097/SHK.0000000000000682
44. Ueland T, Kleveland O, Michelsen AE, Wiseth R, Damas JK, Aukrust P, et al. Serum PCSK9 is modified by interleukin-6 receptor antagonism in patients with hypercholesterolaemia following non-ST-elevation myocardial infarction. *Open Heart.* 2018; 5(2): e000765. doi: 10.1136/openhrt-2017-000765
45. Ferri N, Tibolla G, Pirillo A, Cipollone F, Mezzetti A, Pacia S, et al. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) secreted by cultured smooth muscle cells reduces macrophages LDLR levels. *Atherosclerosis.* 2012; 220(2): 381-386. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.11.026
46. Gencer B, Montecucco F, Nanchen D, Carbone F, Klingenberg R, Vuilleumier N, et al. Prognostic value of PCSK9 levels in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2016; 37(6): 546-553. doi: 10.1093/eurheartj/ehv637
47. Cheng JM, Oemrawsingh RM, Garcia-Garcia HM, Boersma E, van Geuns RJ, Serruys PW, et al. PCSK9 in relation to coronary plaque inflammation: Results of the ATHEROREMO-IVUS study. *Atherosclerosis.* 2016; 248: 117-122. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.010
48. Yu E, Calvert PA, Mercer JR, Harrison J, Baker L, Figg NL, et al. Mitochondrial DNA damage can promote atherosclerosis independently of reactive oxygen species through effects on smooth muscle cells and monocytes and correlates with higher-risk plaques in humans. *Circulation.* 2013; 128(7): 702-712. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002271
49. Yu EPK, Reinhold J, Yu H, Starks L, Uryga AK, Foote K, et al. Mitochondrial Respiration Is Reduced in Atherosclerosis, Promoting Necrotic Core Formation and Reducing Relative Fibrous Cap Thickness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017; 37(12): 2322-2332. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.310042
50. Ding Z, Liu S, Wang X, Mathur P, Dai Y, Theus S, et al. Cross-talk between PCSK9 and damaged mtDNA in vascular smooth muscle cells: role in apoptosis. *Antioxidants & Redox Signalling.* 2016; 25(18): 997-1008. doi: 10.1089 / ars.2016.6631
51. Seidah NG, Awan Z, Chretien M, Mbikay M. PCSK9: a key modulator of cardiovascular health. *Circ Res.* 2014; 114(6): 1022-1036. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.301621

52. Leander K, Malarstig A, Van't Hooft FM, Hyde C, Hellenius ML, Troutt JS, et al. Circulating proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) predicts future risk of cardiovascular events independently of established risk factors. *Circulation*. 2016; 133(13): 1230-1239. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018531
53. Almontashiri NA, Vilmundarson RO, Ghasemzadeh N, Dandona S, Roberts R, Quyyumi AA, et al. Plasma PCSK9 levels are elevated with acute myocardial infarction in two independent retrospective angiographic studies. *PLoS One*. 2014; 9(9): e106294. doi: 10.1371/journal.pone.0106294
54. Cariou B, Guerin P, Le May C, Letocart V, Arnaud L, Guyomarch B, et al. Circulating PCSK9 levels in acute coronary syndrome: Results from the PC-SCA-9 prospective study. *Diabetes Metab*. 2017; 43(6): 529-535. doi: 10.1016/j.diabet.2017.07.009
55. Bae KH, Kim SW, Choi YK, Seo JB, Kim N, Kim CY, et al. Serum Levels of PCSK9 Are Associated with Coronary Angiographic Severity in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Diabetes Metab J*. 2018; 42(3): 207-214. doi: 10.4093/dmj.2017.0081
56. Toth S, Fedacko J, Pekarova T, Hertelyova Z, Katz M, Mughees A, et al. Elevated Circulating PCSK9 Concentrations Predict Subclinical Atherosclerotic Changes in Low Risk Obese and Non-Obese Patients. *Cardiol Ther*. 2017; 6(2): 281-289. doi: 10.1007/s40119-017-0092-8



Статья поступила в редакцию 23.09.2019 г.

Коротенко О.Ю., Филимонов Е.С., Блажина О.Н., Уланова Е.В.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний»,
г. Новокузнецк, Россия

ЧАСТОТА ХРОНИЧЕСКОЙ ОБЩЕСОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У РАБОТНИКОВ ОСНОВНЫХ ПРОФЕССИЙ УГЛЕДОБЫВАЮЩИХ ПРЕДПРИЯТИЙ ЮГА КУЗБАССА

Предмет исследования. Обследовано 1563 работника шахт юга Кузбасса – мужчины в возрасте от 22 до 60 лет, которые были разделены на 2 профессиональные группы в зависимости от классов опасности и вредности, на подгруппы по возрасту (от 22 до 30 лет, от 31 до 40 лет, более 40 лет) и стажу работы (до 10 лет, от 11 до 20 лет, свыше 20 лет).

Цель – оценить частоту хронической общесоматической патологии у шахтеров-угольщиков.

Методы исследования. Проанализированы данные профмаршрута, условий труда, показатели состояния здоровья по данным периодических медицинских осмотров. Шифры хронических общесоматических заболеваний по МКБ-10, включая дату установленного диагноза, получены при обработке амбулаторных карт.

Основные результаты. В структуре общесоматических заболеваний лидирующие места соответствовали трем основным нозологическим направлениям: в первой группе с классом опасности 3.3 и 3.4 преобладали заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани (36,5 %), нервной системы (24,4 %), болезни системы кровообращения (16,9 %); в группе с классом опасности 3.2 и 3.1 – болезни системы кровообращения (27 %), болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (25,5 %), болезни нервной системы (11,6 %). У лиц со стажем работы до 10 лет и от 11 до 20 лет установлен больший процент частоты соматической патологии в первой группе по сравнению с работниками второй группы. Среди обследованных, занятых на производстве с более высокими классами опасности и вредности, выявлена большая доля общесоматических заболеваний среди респондентов старших возрастных групп.

Область их применения. Данные результаты применимы в практике врачей-профпатологов, терапевтов, кардиологов, неврологов.

Выводы. В проведенном нами исследовании изучена частота хронических общесоматических заболеваний у шахтеров-угольщиков основных профессий. Установлена большая превалентность соматической патологии в группе шахтеров с высоким классом опасности и вредности.

Ключевые слова: шахтеры; угледобывающие предприятия; возраст; стаж работы; хронические общесоматические заболевания

Korotenko O.Yu., Filimonov E.S., Blazhina O.N., Ulanova E.V.

Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases,
Novokuznetsk, Russia

FREQUENCY OF CHRONIC COMMON SOMATIC PATHOLOGY IN THE WORKERS OF MAIN PROFESSIONS OF COAL MINING ENTERPRISES OF THE SOUTH OF KUZBASS

Subject of the study. 1563 workers of the mines in the South of Kuzbass were examined: men aged from 22 to 60 years who were divided into 2 professional groups depending on the classes of danger and harmfulness, on subgroups by age (from 22 to 30 years, from 31 to 40 years, more than 40 years) and work experience (up to 10 years, from 11 to 20 years, over 20 years).

Objective – to assess the frequency of chronic common somatic pathology in coal miners.

Methods of the study. The data of the occupational history, working conditions, health indicators according to periodic medical examinations were analyzed. The codes of chronic common somatic diseases in accordance with ICD-10, including the date of the established diagnosis, were obtained during the processing of outpatient cards.

Main results. In the structure of common somatic diseases the leading places corresponded to three main nosological directions: in the first group with hazard class 3.3 and 3.4 diseases of the musculoskeletal system and connective tissue (36.5 %), of the nervous system (24.4 %), diseases of the circulatory system (16.9 %) prevailed; in the group with hazard class 3.2 and 3.1 there were diseases of the circulatory system (27 %), diseases of the musculoskeletal system and connective tissue (25.5 %), diseases of the nervous system (11.6 %). The subjects with work experience up to 10 years and from 11 to 20 years had a higher percentage of the frequency of somatic pathology in the first group compared to the workers of the second group. Among the surveyed subjects engaged in the workplace with higher classes of danger and harmfulness, a large proportion of common somatic diseases among the respondents of older age groups was revealed.

Scope of their application. These results are applicable in the practice of occupational therapists, therapists, cardiologists, neurologists.

Conclusions. In our research, we studied the frequency of chronic common somatic diseases in coal miners of the main professions. The great prevalence of somatic pathology in the group of miners with a high class of danger and harmfulness has been established.

Key words: miners; coal-mining enterprises; age; work experience; chronic common somatic diseases

Самым мощным и перспективным поставщиком угля в России является Кузнецкий бассейн — здесь производится более половины (58 %) всего добываемого угля в стране и 75 % углей коксующихся марок. Добыча угля является одной из наиболее тяжелых отраслей труда, по данным Росстата в 2017 г. удельный вес занятых во вредных и опасных условиях труда составил в угледобывающей отрасли 80 % [1].

В Кемеровской области показатели профессиональной заболеваемости среди работающих в угольной промышленности имеют постоянную тенденцию к росту и превышают значение показателя среди работников этой отрасли по России в целом в 2,4 раза, составляя 10,6-14,7 случая на 10 тыс. населения. При этом профзаболеваемость в Кузбассе гораздо выше, чем в других шахтерских регионах, например, в Ростовской области (в 2010 г. — 14,59 и 4,7 на 10 тыс. работающих, соответственно) [2].

Есть данные, что распространенность гетерогенной патологии у работников угольной отрасли значимо выше общепопуляционной [3]. Однако распространенность общесоматической патологии у работников угольной промышленности в зависимости от условий труда и стажа работы во вредных условиях изучена недостаточно.

Цель исследования — оценить частоту хронической общесоматической патологии у шахтеров-угольщиков юга Кузбасса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 1563 работника шахт юга Кемеровской области — мужчины в возрасте от 22 до 60 лет, которые в последующем были разделены на подгруппы по возрасту (от 20 до 30 лет, от 31 до 40 лет и более 40 лет) и стажу работы (до 10 лет, от 11 до 20 лет и свыше 20 лет). Включение в исследование проводилось методом случайной выборки. Проанализированы данные профессионального маршрута, специальной оценки условий труда (ФЗ «О социальной оценке условий труда» от 28.12.2013), а также показатели состояния здоровья, выявленные в результате предварительных, периодических медицинских осмотров, проводимых в соответствии с приказом Минздравсоцразвития РФ № 302н от 12.04.2011. Шифры хронических общесоматических заболеваний по МКБ-10, включая дату установленного диагноза, получены при обработке амбулаторных карт работников.

Все работники, участвующие в исследовании, предоставили информированное согласие на обработку данных и проведение исследования.

Корреспонденцию адресовать:

КОРОТЕНКО Ольга Юрьевна,
654041, Кемеровская область, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, д. 23,
ФГБНУ НИИ КППЗ.
Тел: +7-913-419-58-27. E-mail: olgakorotenko@yandex.ru

Критериями исключения являлись лица, не работающие в подземных условиях.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Microsoft Excel. Для определения достоверности различий использовали непараметрический критерий χ^2 Пирсона. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все обследованные рабочие угольных предприятий были разделены на 2 группы по воздействию комплекса неблагоприятных факторов производственной среды и трудового процесса в соответствии с Р 2.2.2006-05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда», в котором учтены основные положения документов Организации объединенных наций, Всемирной организации здравоохранения, Международной организации труда [4].

В первую группу вошли шахтеры-угольщики ведущих профессий с классом опасности и вредности 3.3 и 3.4: горнорабочие очистного забоя (ГРОЗ), проходчики (ПР) и машинисты горновыемочных машин (МГВМ) — 555 человек, во вторую — шахтеры-угольщики вспомогательных профессий с классом опасности и вредности 3.1 и 3.2 — машинисты электровоза, электрослесари, горнорабочие подземные, инженерно-технические работники, работавшие в подземных условиях, всего 1008 человек. Изучение частоты искомой патологии проводилось в зависимости от стажа работы и возраста обследуемых. Все шахтеры-угольщики имели подземный стаж с комплексом неблагоприятных факторов, к которым относились запыленность воздуха, шум, вибрация, охлаждающий микроклимат, тяжесть и напряженность труда. Анализ данных, полученных при проведении периодических медицинских осмотров работников исследуемых групп, показал, что 42,8 % имеют хотя бы одно хроническое соматическое заболевание. В 1 группе соматическая патология выявлена в 47,9 % случаев (266 человек), во 2 группе — 33,4 % (337 человек).

В структуре хронических общесоматических заболеваний обеих групп лидирующие места соответствовали трем основным нозологическим направлениям: в группе с более высоким классом опасности и вредности преобладали заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани (36,5 %), нервной системы (24,4 %) и болезни системы кровообращения (16,9 %); в группе с классом опасности 3.2 и 3.1 — болезни системы кровообращения (27 %), болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (25,5 %), а также болезни нервной системы (11,6 %). Заболевания эндокринной, дыхательной, кроветворной, мочеполовой систем, а также травмы, инфекционные и кожные болезни, патология офтальмологического, оторино-

ларингологического, гастроэнтерологического профилей отнесены в группу «другие», т.к. диагностировались менее чем в 5 % случаев (рис. 1, 2).

Нами изучена частота хронических соматических заболеваний в зависимости от длительности стажа среди работников угледобывающих предприятий юга Кемеровской области. У лиц с продолжительностью работы в подземных условиях до 10 и от 11 до 20 лет установлен больший процент частоты соматической патологии в первой группе по сравне-

нию с работниками 2-й группы, соответственно (табл. 1).

В таблице 2 представлена превалентность изученных нозологических направлений, где прослеживается ее закономерное увеличение с возрастом работников обеих групп. Среди обследованных, занятых на производстве с более высокими классами «опасности и вредности», выявлено преобладание общесоматических заболеваний среди респондентов старших возрастных групп.

Рис. 1. Частота хронических общесоматических заболеваний среди шахтеров-угольщиков 1 группы (%)

Fig. 1. Frequency of chronic common somatic diseases in coal miners of the group 1 (%)

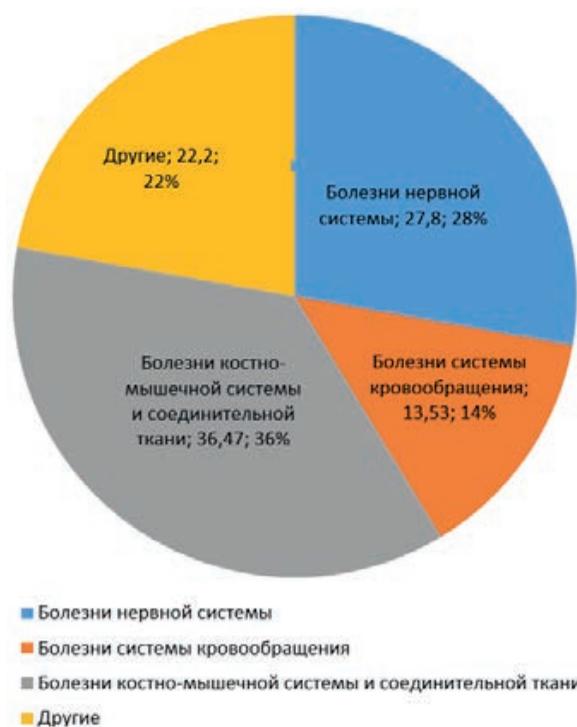
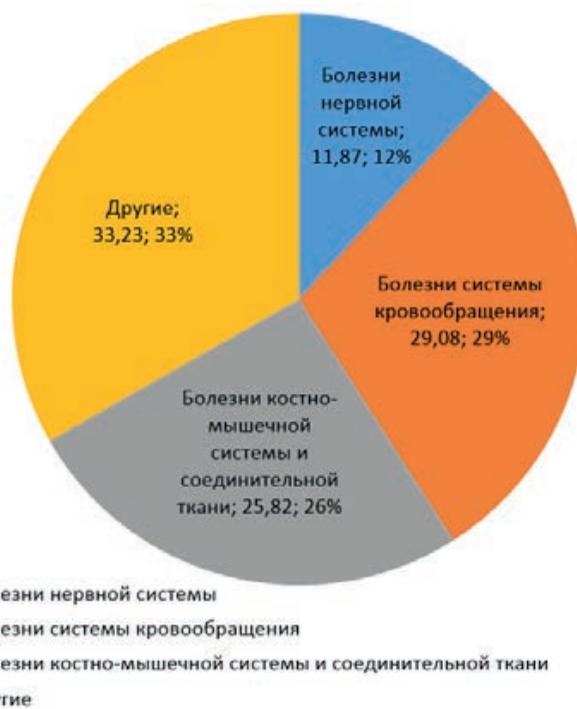


Рис. 2. Частота хронических общесоматических заболеваний среди шахтеров-угольщиков 2 группы (%)

Fig. 2. Frequency of chronic common somatic diseases in coal miners of the group 2 (%)



Сведения об авторах:

КОРОТЕНКО Ольга Юрьевна, канд. мед. наук, зав. отделением функциональной и ультразвуковой диагностики, ФГБНУ НИИ КППЗ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: olgakorotenko@yandex.ru

ФИЛИМОНОВ Егор Сергеевич, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория охраны здоровья работающего населения, ФГБНУ НИИ КППЗ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: 171fes@gmail.com

БЛАЖИНА Ольга Николаевна, аспирант, руководитель коммерческого отдела, ФГБНУ НИИ КППЗ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: olgablaz9@mail.ru

УЛАНОВА Евгения Викторовна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория молекулярно-генетических и экспериментальных исследований, ФГБНУ НИИ КППЗ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: sledui_mechte@mail.ru

Information about authors:

KOROTENKO Olga Yuryevna, candidate of medical sciences, head of the department for functional and ultrasonic diagnostics, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: olgakorotenko@yandex.ru

FILIMONOV Egor Sergeevich, candidate of medical sciences, senior researcher, laboratory for health protection of the working population, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: 171fes@gmail.com

BLAZHINA Olga Nikolaevna, post-graduate student, head of the commercial department, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: olgablaz9@mail.ru

ULANOVA Evgenya Viktorovna, candidate of biology sciences, senior researcher, laboratory for molecular-genetic and experimental researches, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: sledui_mechte@mail.ru

Таблица 1

Частота хронических общесоматических заболеваний среди шахтеров-угольщиков в зависимости от стажа работы
Table 1

Frequency of chronic common somatic diseases in coal miners depending on the work experience

Стаж	1 группа (n = 555)	2 группа (n = 1008)	Хи-квадрат	p
До 10 лет	12,6 % (68)	8,8 % (89)	4,641	0,032*
11-20 лет	19,8 % (110)	10,9 % (110)	22,034	< 0,0001*
21 и более лет	15,8 % (88)	13,7 % (138)	1,375	0,245

Примечание: * – достоверность различий между группами, $p < 0,05$.

Note: * – reliability of the differences between the groups, $p < 0.05$.

Таблица 2

Частота хронических общесоматических заболеваний среди шахтеров-угольщиков в зависимости от возраста
Table 2

Frequency of chronic common somatic diseases in coal miners depending on age

Возраст	1 группа (n = 555)	2 группа (n = 1008)	Хи-квадрат	p
20-30 лет	2,7 % (15)	3,6 % (36)	0,856	0,355
31-40 лет	15,9 % (88)	7,4 % (75)	27,136	< 0,001*
41 и более лет	29,4 % (163)	22,4 % (226)	9,245	0,003*

Примечание: * – достоверность различий между группами, $p < 0,05$.

Note: * – reliability of the differences between the groups, $p < 0.05$.

В сравнении с заболеваемостью в Сибирском федеральном округе и в Кемеровской области в целом, где первое место заняли болезни органов дыхания, второе – болезни костно-мышечной системы и затем болезни системы кровообращения [5, 6], у работников угольной промышленности выявлено некоторое отличие в преобладании общесоматической патологии. В группе шахтеров с более опасными условиями труда чаще встречались заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани, нервной системы и болезни системы кровообращения, во второй группе наиболее часто выявлялись болезни системы кровообращения, болезни органов дыхания встречались в обеих группах лишь в 3,76 % и 3,86 % случаев. Полученные данные могут указывать на то, что, помимо вредных производственных факторов (пыль, шум, вибрация, охлаждающий микроклимат, тяжесть и напряженность труда), имеют немаловажное значение и воздействие стрессовых нагрузок, связанных с риском для жизни, которые вызывают перенапряжение сердечно-сосудистой и других систем организма, что определяет риск развития производственно обусловленных заболеваний.

Более низкий уровень заболеваемости болезнью системы кровообращения у шахтеров 1 группы может быть следствием «эффекта здорового работника», который формируется под воздействием отбора наиболее здоровых лиц в профессии с вред-

ными условиями труда [7]. Данный феномен подтвержден тем, что с 2012 года у работников шахт Кузнецкого угольного бассейна отмечена тенденция к снижению заболеваемости системы кровообращения с временной утратой трудоспособности. В 2017 году показатель заболеваемости системы кровообращения работников предприятия был в 3,6 раза ниже показателя по Кемеровской области и в 2,5 раза ниже показателя по РФ. Снижение показателей заболеваемости достигнуто путем усовершенствования систем проведения предварительных и периодических медицинских осмотров [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном нами исследовании изучена частота хронических общесоматических заболеваний у шахтеров-угольщиков основных профессий юга Кузбасса. Установлена большая превалентность соматической патологии в группе шахтеров с высоким классом опасности и вредности.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Tarazanov IG. Russia's coal industry performance for January – December, 2018. *Coal*. 2019; (3): 64-79. Russian (Таразанов И.Г. Итоги работы угольной промышленности России за январь-декабрь 2018 года //Уголь. 2019. № 3. С. 64-79.)
2. Evaluation of the effect of environmental factors on the health of the population of the Kemerovo Region: Information and analytical review. Kemerovo: Kuzbassvuzizdat, 2016. 163 p. Russian (Оценка влияния факторов среды обитания

- на здоровье населения Кемеровской области: Информационно-аналитический обзор. Кемерово: Кузбассвуиздат, 2016. 163 с.)
3. Khanin AL, Andreyava MA, Shutnikova GA. The distribution of somatic and occupational diseases in colliers of Kuzbass. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2016; 9(5): 56-60. Russian (Ханин А.Л., Андреева М.А., Шутникова Г.А. Анализ распространенности общесоматической и профессиональной патологии у рабочих угольных шахт и разрезов шахтерского города Кузбасса //Вестник современной клинической медицины. 2016. Т. 9, № 5. С. 56-60.)
 4. Guide on hygienic assessment of factors of working environment and work load. Criteria and classification of working conditions: P 2.2.2006-05. М., 2005. Russian (Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда: P 2.2.2006-05. М., 2005.)
 5. Strelchenko OV, Chernyshev VM, Mingazov IF. Morbidity with temporary disability in Siberian Federal District. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013; (3-1): 153-157. Russian (Стрельченко О.В., Чернышев В.М., Мингазов И.Ф. О заболеваемости с временной утратой трудоспособности в сибирском федеральном округе //Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2013. № 3-1. С. 153-157.)
 6. Strashnikova TN. The comparative analysis of the general and primary incidence at persons of able-bodied age in the Russian Federation and in its administrative territories. *Modern problems of science and education*. 2014; (2): 352. Russian (Страшникова Т.Н. Сравнительный анализ общей и первичной заболеваемости у лиц трудоспособного возраста в Российской Федерации и на ее административных территориях //Современные проблемы науки и образования. 2014. № 2. С. 352.)
 7. Maksimov SA, Artamonova GV. Hygienic characteristic of working conditions and prevalence of arterial hypertension. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2014; (4): 47-52. Russian (Максимов С.А., Артамонова Г.В. Гигиеническая характеристика условий труда и распространенность артериальной гипертензии //Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2014. № 4. С. 47-52.)
 8. Shipilov IV, Voronin VN, Ladik EA. Peculiarities of morbidity with temporary disability of workers of the mines of the Kuznetsk coal basin. *Journal of restorative medicine and rehabilitation*. 2019; (2): 74-79. Russian (Шипилов И.В., Воронин В.Н., Ладик Е.А. Особенности заболеваемости с временной утратой трудоспособности работников шахт Кузнецкого угольного бассейна //Вестник восстановительной медицины. 2019. № 2. С. 74-79.)



Статья поступила в редакцию 30.09.2019 г.

Погодина В.А., Бабенко А.И., Половникова А.В., Бабенко Е.А.
ФБУН Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены Роспотребнадзора,
ГАУЗ НО Городская клиническая поликлиника № 1,
г. Новосибирск, Россия

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,
г. Новокузнецк, Россия

ПОКАЗАТЕЛИ ФИЗИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ И СТРУКТУРА ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Отсутствие повозрастных стандартов физиометрических параметров у взрослого населения не позволяет адекватно оценивать физическое здоровье.

Цель исследования – проанализировать физиометрические показатели состояния здоровья и распространенность патологии среди лиц пожилого возраста.

Материал и методы. Оценивались параметры физического здоровья и наличие заболеваний из статистических учетных форм (№ 025/у-04; № 025-12/у; № 131/у) за 2015-2016 годы в городе Новосибирске. Проводилось выборочное исследование 300 пациентов 60-70 лет. Физиометрические показатели здоровья лиц этой группы сравнивались с данными общепринятых классификаций для взрослого человека без учета возраста.

Результаты. С нормальным типом телосложения и средними параметрами уровня артериального давления, частоты сердечных сокращений, дыхательных движений было от 17,0 до 51,0 % лиц пожилого населения. При этом людей астенического и гиперстенического типа телосложения выявлялось, соответственно, 23,0 % и 46,0 %. Доля лиц, имеющих брадикардию, составляла 13,9 % и тахикардию – 38,7 %. Высокие уровни артериального давления отмечались у 83,0 %. Пациентов с брадипноэ определялось 16,3 % и тахипноэ установлено у 32,7 %. Наиболее распространены заболевания системы кровообращения – 24,5 % (ишемическая болезнь сердца – 14,7 %), патология мочеполовой системы – 24,5 % (невоспалительные заболевания женских половых органов – 16,7 %), реакция на тяжелый стресс, нарушения адаптации – 23,5 %. Все лица имели хроническую патологию преимущественно тяжелой (47,0 %) и легкой (27,7 %) степени тяжести и требовали диспансерного наблюдения состояния здоровья.

Заключение. Установленные параметры физического состояния здоровья и наличие патологии у лиц пожилого возраста свидетельствуют о большой амплитуде разброса населения, что предполагает разработку соответствующих возрастных норм для данного контингента, с целью установления востребованности диагностических, лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: физиометрические показатели; структура патологии; население 60-70 лет

Pogodina V.A., Babenko A.I., Polovnikova A.V., Babenko E.A.

Novosibirsk Research Institute of Hygiene,
City Clinical Polyclinic N 1, Novosibirsk, Russia

Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia

INDICATORS OF THE PHYSICAL CONDITION AND DISEASE STRUCTURE IN THE ELDERLY

The lack of age-specific standards of physiometric parameters in the adult population does not allow an adequate assessment of physical health.

Objective. The objective is analyzing physiometric indicators of health status and prevalence of pathology among the elderly people.

Material and methods. Parameters of physical health and presence of diseases from statistical registration forms (N 025/u-04; N 025-12/u; N 131/u) for 2015-2016 in Novosibirsk were estimated. A sample study of 300 patients aged 60-70 years was conducted. Physiometric health indicators of this group were compared with the data of generally accepted classifications for adults without regard to age.

Results. There were from 17.0 % to 51.0 % of the elderly population with a normal body type and average parameters of arterial blood pressure, heart rate, respiratory movements accepted in the Russian Federation. At the same time, people of this age of asthenic and hypersthenic body type were revealed, respectively, 23.0 % and 46.0 %. The share of the contingent, which had the bradycardia was 13.9 %, while tachycardia was 38.7 %. High levels of arterial blood pressure were noted in 83.0 % of the subjects. Persons 60-70 years with bradypnea were determined by 16.3 % and tachypnea was established in 32.7 %. The most common were diseases of the circulatory system – 24.5 % (coronary heart disease – 14.7 %), pathology of the genitourinary system – 24.5 % (non-inflammatory diseases of the female genital organs – 16.7 %), reaction to severe stress, adaptation disorders – 23.5 %. All patients in this age group had severe chronic pathology (47.0 %) and light (27.7 %) degree of severity, and need of dynamic observation of the condition.

Conclusion. The established parameters of the physical state of health and the presence of pathology in elderly people indicate large amplitude of the population spread, which suggests the development of appropriate age standards for this contingent in order to determine the relevance of diagnostic, treatment and prevention and rehabilitation measures.

Key words: physical indicators; pathology; contingent of 60-70 years

В последние годы в стране отмечается значительный прирост доли лиц пожилого возраста, что увеличивает нагрузку на врача и медицинскую службу в целом [1]. Население старше 60 лет имеет свои особенности в образе жизни. В пожилом возрасте одна часть лиц продолжает быть индивидуально и общественно активна, а другая способна только к элементарному самообслуживанию и передвижению в пределах ограниченной территории. В случае адаптации к жизненной ситуации у людей в возрасте 60-70 лет более медленно происходит развитие функциональных нарушений, тогда как неприспособленность к новым условиям жизни ведет к значительному росту заболеваний и повышенной вероятной обращаемости за медицинской помощью. Это предполагает необходимость пересмотра показателей, характеризующих степень состояния здоровья лиц пожилого возраста. Отсутствие норм или средних физиометрических параметров у населения старше 60-ти лет не позволяет адекватно оценивать их физическое состояние и снижает эффективность геронтологической службы. Существующие физиометрические показатели для лиц других возрастов не подходят ввиду развивающихся возрастных изменений в здоровье людей старше 60-ти лет.

Параметры физического состояния населения с учетом возраста могут указывать на особенности системы здравоохранения и социально-экономического формирования региона, что будет влиять на процессы управления в федеральном округе [2]. Характеристики здоровья лиц старше 60-ти лет, разность территориального развития субъектов Российской Федерации диктуют специфичный подход в изучении здоровья, лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятиях пожилого населения.

Цель исследования — проанализировать физиометрические показатели состояния здоровья и распространенность патологии среди лиц в возрасте 60-70 лет.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Оценка параметров физического состояния здоровья, структуры заболеваний проводилась по данным статистических учетных форм (№ 025/у-04 «Медицинская карта амбулаторного больного»; № 025-12/у «Талон амбулаторного пациента»; № 131/у «Карта учета диспансеризации (профилактического медицинского осмотра)») 300 пациентов 60-70 лет из государственных бюджетных учреждений здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая поликлиника № 13» и

Корреспонденцию адресовать:

ПОГОДИНА Вера Александровна,
630108, Россия, г. Новосибирск, ул. Пархоменко, д. 7,
ФБУН «Новосибирский НИИГ» Роспотребнадзора.
Тел: +7-913-003-69-51. E-mail: vera-pogodina@yandex.ru

«Городская клиническая поликлиника № 16» (по 150 взрослых) с применением выборочной совокупности (рассматривалось здоровье отдельной части лиц от всего взрослого населения города Новосибирска).

Аналитическим обсуждением оценивались тип телосложения, артериальное давление, частота сердечных сокращений и дыхательных движений [3], а также исследовалась последовательность патологии на основе МКБ-10 [4], ее течение и степень тяжести в соответствии с общепринятой системой, определялись группы здоровья по критериям, рекомендованным в приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения», № 869н от 26 октября 2017 года. Физическое здоровье населения 60-70 лет сравнивалось с традиционными классификациями для взрослого человека без учета возраста.

В настоящее время среди изучаемой информации не найдены средние (нормальные, стандартные) цифровые значения отдельных физиометрических показателей здоровья, характерные для этого возраста с учетом возможной трудовой активности пожилого человека.

Обработка материалов осуществлялась программой Microsoft Office Excel 2016 и статистическим пакетом типа SPSS, версия 11.5.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Мониторинг физического состояния и наличия патологии у лиц 60-70 лет позволяет более точно сформировать представление об их особенностях (табл. 1).

Анализ физиометрических параметров исследуемого населения в городе Новосибирске выявил, что лиц с нормальным типом телосложения было 31,0 %, тогда как с астеническим и гиперстеническим типами телосложения отмечалось, соответственно, 23,0 % и 46,0 %.

У большего количества (42,0 %) людей пожилого возраста определялась средняя частота сердечных сокращений, при этом у 13,9 % наблюдалась брадикардия, а у 38,7 % — тахикардия.

Взрослых 60-70 лет, имеющих пониженный уровень артериального давления, не было. В то же время, у большей доли (83,0 %) лиц установлены повышенные цифры артериального давления, а 17,0 % населения этой группы составили меньший удельный вес с нормальным уровнем артериального давления.

Средняя частота дыхательных движений наблюдалась у 51,0 % лиц пожилого возраста. При этом брадипноэ отмечалось у меньшего количества (16,3 %), а тахипноэ установлено у 32,7 % контингента.

Соответствующие изменения в физическом здоровье могут определять специфичность болезней (табл. 2).

Таблица 1
Оценка показателей физического состояния организма у взрослых 60–70 лет в городе Новосибирске за период 2015–2016 годов (n = 300)

Table 1
Assessment of the physical condition of the organism in adults aged 60–70 years in the city of Novosibirsk for the period 2015–2016 (n = 300)

Показатель	Оценка показателя	Количество взрослых (60–70 лет)	
		Абсолютное	Удельный вес (%)
Тип телосложения	Астенический	69	23,0
	Нормостенический	93	31,0
	Гиперстенический	138	46,0
Частота сердечных сокращений (ударов в минуту)	Брадикардия	58	13,9
	Нормокардия	126	42,0
	Тахикардия	116	38,7
Артериальное давление (мм рт. ст.)	Пониженное	0	0,0
	Нормальное	51	17,0
	Повышенное	249	83,0
Частота дыхательных движений (в минуту)	Брадипноэ	49	16,3
	Нормопноэ	153	51,0
	Тахипноэ	98	32,7

Таблица 2
Структура заболеваемости у взрослых 60–70 лет в городе Новосибирске за период 2015–2016 годов (n = 300)

Table 2
Structure of incidence in adults 60–70 years in the city of Novosibirsk for the period 2015–2016 (n = 300)

Класс	Международная классификация болезней (МКБ-10) Название заболеваний	Код	Наличие случаев заболеваний у взрослых 60–70 лет	
			Абсолютное количество	Удельный вес (%)
V	Психические расстройства и расстройства поведения, в том числе реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации	F00-F99 (F43)	210	23,5
IX	Болезни системы кровообращения, в том числе: – болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением	I00-I99	219	24,5
		(I10-I15)	(88)	(9,8)
X	Болезни органов дыхания, в том числе: – другие болезни верхних дыхательных путей – хронические болезни нижних дыхательных путей	(I20-I25)	(131)	(14,7)
		J00-J99	192	21,5
		(J30-J39)	(57)	(6,4)
XIII	Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, в том числе: – артропатии – дорсопатии	(J40-J47)	(135)	(15,1)
		M00-M99	54	6,0
		(M00-M25)	(32)	(3,6)
XIV	Болезни мочеполовой системы, в том числе: – болезни мужских половых органов – болезни женских половых органов	(M40-M54)	(22)	(2,4)
		N00-N93	219	24,5
		(N40-N51)	(70)	(7,8)
		(N80-N98)	(149)	(16,7)
	Итого		894	100,0

Сведения об авторах:

ПОГОДИНА Вера Александровна, кандидат медицинских наук, исполняющая обязанности ведущего научного сотрудника, Федеральное бюджетное учреждение науки «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Новосибирск, Россия. E-mail: vera-pogodina@yandex.ru

БАБЕНКО Анатолий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией медико-социальных проблем и стратегического планирования в здравоохранении, ФГБНУ НИИ КППГЗ, г. Новокузнецк, Россия.

ПОЛОВНИКОВА Анастасия Владимировна, врач-педиатр, ГАУЗ НО ГКП № 1, г. Новосибирск, Россия.

БАБЕНКО Евгений Анатольевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, лаборатория медико-социальных проблем и стратегического планирования в здравоохранении, ФГБНУ НИИ КППГЗ, г. Новокузнецк, Россия.

При анализе заболеваний было установлено, что ведущими у контингента данного возраста являются патология системы кровообращения – 24,5 % (ишемическая болезнь сердца – 14,7 %; заболевания, характеризующиеся повышенным кровяным давлением – 9,8 %), патология мочеполовой системы – 24,5 % (невоспалительные болезни женских половых органов – 16,7 %, заболевания мужских половых органов – 7,8 %), психические расстройства и расстройства поведения (реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации) – 23,5 %.

Также в нашем исследовании выявлено, что все пожилое население имело только хронические заболевания, а лиц с острой патологией и без болезней не наблюдалось.

Проведенный анализ степени тяжести заболевания показал, что преобладающими были тяжелая (47,0 %) и легкая (27,7 %) степени тяжести. При этом у оставшихся (25,3 %) больных отмечалась средняя степень тяжести патологии (табл. 3).

Таблица 3
Степень тяжести патологии у взрослых 60–70 лет в городе Новосибирске за период 2015–2016 годов (n = 300)

Table 3
The severity of the pathology in adults aged 60–70 years in Novosibirsk for the period 2015–2016 (n = 300)

Степень тяжести патологии	Количество взрослых (60–70 лет)	
	Абсолютное	Удельный вес (%)
Легкая	83	27,7
Средняя	76	25,3
Тяжелая	141	47,0

Для более полной характеристики здоровья необходима оценка состояния организма с учетом соответствующих групп здоровья. Исследование показало, что у всех лиц этой возрастной группы определялась только III«а» группа здоровья. Других групп здоровья не наблюдалось.

В городе Новосибирске за период 2015–2016 годов у 17,0–51,0 % пожилого поколения определены нормальные антропометрические и физиометрические показатели. При этом лица с отклонениями от стандартных норм взрослого человека имели астенический и гиперстенический типы телосложения, выявлялась брадикардия и тахикардия, брадикапноэ и тахипноэ, отмечался повышенный уровень артериального давления, что могло способствовать нарушению состояния здоровья, обострению хрониче-

ской патологии. С этой целью проведен анализ структуры заболеваний.

В городе Новосибирске среди исследованного контингента наиболее распространены ишемическая болезнь сердца (14,7 %), невоспалительные заболевания женских половых органов (16,7 %) приблизительно в равных долях и реакция на тяжелый стресс, нарушения адаптации (23,5 %), составляющие половину (54,9 %) от всей зарегистрированной патологии.

Болезнь характеризует состояние здоровья и является компонентом комплексной оценки. В городе Новосибирске за рассматриваемый период все пожилое поколение имело хронические заболевания, среди которых преобладал контингент с тяжелой (47,0 %) и легкой (27,7 %) степенями тяжести патологии, требующий диспансерный контроль состояния здоровья.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование степени здоровья, включая физиометрические показатели у лиц в возрасте 60–70 лет, позволяет попытаться ответить на вопрос: «При какой степени возрастных изменений население после 60-ти лет может быть активным в трудовой деятельности?» [5, 6].

В настоящее время, ввиду использования современной диагностической базы и применения новейших лекарственных препаратов, продолжительность жизни людей пожилого возраста увеличивается [7, 8]. Повышается нагрузка на геронтологическую службу. Вследствие этого можно произвести пересмотр параметров физического здоровья населения в возрасте 60–70 лет. Разработка средних физиометрических показателей для лиц пожилой возрастной группы позволяет иметь больше приоритетов в жизни.

Анализ результатов различных научных исследований поможет определить вопросы по стандартам показателей здоровья и их взаимосвязь с деятельностью населения старше 60-ти лет. В предыдущих наших работах мы проводили сравнительную характеристику отдельных показателей здоровья у населения различных возрастных групп, включая лиц 60–70 лет, с учетом особенностей развития региона [9, 10].

Изучая источники информации (интернет-ресурсы: <http://www.rusmedserv.com>, [### Information about the authors:](http://www.</p>
</div>
<div data-bbox=)

POGODINA Vera Aleksandrovna, candidate of medical sciences, acting lead researcher, Novosibirsk Research Institute of Hygiene, Novosibirsk, Russia.

BABENKO Anatoly Ivanovich, doctor of medical sciences, professor, the head of the laboratory for medical and social problems and strategic planning in healthcare, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia.

E-mail: vera-pogodina@yandex.ru

POLOVNIKOVA Anastasia Vladimirovna, doctor-pediatrician, City Clinical Polyclinic N 1, Novosibirsk, Russia.

BABENKO Evgeny Anatolyevich, candidate of medical sciences, the senior researcher of the laboratory for medical and social problems and strategic planning in healthcare, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia.

biomedcentral.com, Web of Science, Scopus, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> и другие), выявлено, что существенная доля контингента пожилого возраста имеет различные хронические заболевания. Аналогичные наблюдения были у Л.П. Мамчиц. Автор утверждает, что в 2013-2014 годах среди обследованного населения старше 60 лет основная масса (85,5 %) имела хроническую патологию, из них у 25,5 % лиц было одно заболевание и у остального контингента наблюдалось несколько болезней [11].

В то же время, по разным данным, структура патологии немного отличается, это подтверждают исследования А.В. Поликарпова и Е.В. Огрызко. Так, при оценке заболеваемости по обращаемости взрослых людей за медицинской помощью в амбулаторно-поликлинические организации установлено, что в пожилой возрастной группе ведущей патологией являются болезни органов дыхания — 24,7 %. Существенное значение имеют травмы, отравления, некоторые другие последствия воздействия внешних причин — 13,6 % и болезни системы кровообращения — 11,4 %. Вместе с тем, основная патология

составляла одну вторую часть (49,7 %) от всех выявленных заболеваний [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наблюдался большой разброс удельного веса (от 17,0 % до 51,0 %) лиц в возрасте 60-70 лет города Новосибирска за период 2015-2016 годов со стандартными физиометрическими параметрами для взрослого человека, тогда как другая часть пожилого населения имела отклонения от средних норм. Ведущими патологиями для данной возрастной группы являются ишемическая болезнь сердца и невоспалительные заболевания женских половых органов, составляющие равные доли. У всех исследуемых людей патология имела хроническое течение, при этом тяжелую степень в половине случаев (47,0 %). Установленные физиометрические параметры у населения в возрасте 60-70 лет могут являться оценкой состояния здоровья для разработки возрастных норм и дифференцированного подхода в подборе социально-лечебно-профилактических мероприятий.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Pliev PM, Solomonov AD. Life expectancy of older people, potential years of life and major causes of death in Stavropol territory. *Social aspects of public health*. 2013; (1). Available at: <https://vestnik.mednet.ru> Russian (Плиев П.М., Соломонов А.Д. Средняя продолжительность предстоящей жизни пожилых, их жизненный потенциал и основные причины его потерь в Ставропольском крае // Социальные аспекты здоровья населения. 2013. № 1. URL: <http://vestnik.mednet.ru>)
2. Tribunsky SI, Kolyado VB, Kolyado EV, Dorofeyev YuYu, Leshchenko VA. Typology of the entities of the Siberian Federal District based on the full assessment of public health, public health services and social and economic development. *Siberian medical journal (Tomsk)*. 2011; 26(4-1): 175-178. Russian (Трибунский С.И., Колядо В.Б., Колядо Е.В., Дорофеев Ю.Ю., Лещенко В.А. Типологизация субъектов Сибирского федерального округа на основе комплексной оценки здоровья населения, здравоохранения и социально-экономического развития // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2011. Т. 26, № 4-1. С. 175-178.)
3. Chazova IE, Oshchepkova EV, Zhernakova YuV, Karpov YuA, Arkhipov MV, Barbarash OL, et al. Clinical guidelines. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. *Cardiology*. 2015; 10(1): 3-30. Russian (Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В., Карпов Ю.А., Архипов М.В., Барбараш О.Л. и др. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии // Кардиологический вестник. 2015. Т. 10, № 1. С. 3-30.)
4. International statistical classification of diseases and related health problems. Tenth revision. M.: Medicine Publ., 1995. 170 p. Russian (Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. М.: Медицина, 1995. 170 с.)
5. Kuulasmaa K, Tolonen H, Koponen P, Kilpeläinen K, Avdicová M, Broda G, et al. An overview of the European health examination survey pilot joint action. *Arch Public Health*. 2012; 70(1): 20.
6. Lagiewka K. European innovation partnership on active and healthy ageing: triggers of setting the headline target of 2 additional healthy life years at birth at EU average by 2020. *Arch Public Health*. 2012; 70(1): 23.
7. Robine JM, Cambois E, Nusselder W, Jeune B, Oyen VH, Jagger C. The joint action on healthy life years (JA: EHLEIS). *Arch Public Health*. 2013; 71(1): 2.
8. Trusova LN, Rasskazova VN, Ivanova EA, Abasheva TV. To improve medical assistance to rural citizens. *of public health and health care of the Far East of Russia*. 2013; (1). Available at: <http://www.fesmu.ru/voz/20131/2013107.aspx>. Russian (Трусова Л.Н., Рассказова В.Н., Иванова Е.А., Абашева Т.В. К вопросу совершенствования медицинской помощи сельскому населению // Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России. 2013. № 1. URL: <http://www.fesmu.ru/voz/20131/2013107.aspx>)

9. Pogodina VA, Babenko AI, Khaiatova ZB, Babenko EA. Comparative analysis of health indicators in the adult population in the city of Novosibirsk. *Social aspects of public health*. 2018; (1). <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2018-59-1-1>. Russian (Погодина В.А., Бабенко А.И., Хаятова З.Б., Бабенко Е.А. Сравнительный анализ показателей здоровья у взрослого контингента в городе Новосибирске //Социальные аспекты здоровья населения. 2018. № 1. <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2018-59-1-1>.)
10. Pogodina VA, Babenko AI, Babenko EA, Khaiatova ZB. Analytical health evaluation of young age persons (18-29 years) in the city of Novosibirsk. *Kazan medical journal*. 2018; 99(1): 116-121. Russian (Погодина В.А., Бабенко А.И., Бабенко Е.А., Хаятова З.Б. Аналитическая оценка здоровья у лиц молодого возраста (18-29 лет) в Новосибирске //Казанский медицинский журнал. 2018. Т. 99, № 1. С. 116-121.)
11. Mamchits LP. Health state and quality of life in elderly and old people. *Health and environmental problems*. 2014; (4): 116-120. Russian (Мамчиц Л.П. Состояние здоровья и качество жизни людей пожилого и старческого возраста //Проблемы здоровья и экологии. 2014. № 4. С. 116-120.)
12. Polikarpov AV, Ogryzko EV. Dynamics of morbidity of the population older than working age in the Russian Federation for 2010-2013. *Health manager*. 2015; (2): 37-46. Russian (Поликарпов А.В., Огрызко Е.В. Динамика заболеваемости населения старше трудоспособного возраста в Российской Федерации за 2010-2013 годы //Менеджер здравоохранения. 2015. № 2. С. 37-46.)



Статья поступила в редакцию 23.09.2019 г.

Горохова Л.Г., Корсакова Т.Г., Логунова Т.Д.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,
Новокузнецкий институт (филиал) ФГБОУ ВО Кемеровский государственный университет,
г. Новокузнецк, Россия

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ СУЛЬПИРИДА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ЕГО ПОСТУПЛЕНИЯ В ОРГАНИЗМ

Предмет исследования. Токсичность сульпирида при различных формах поступления в организм.

Цель исследования – экспериментальное изучение риска интоксикации при различных формах поступления сульпирида в организм.

Материалы и методы. Изучены показатели токсичности сульпирида. Экспериментальные токсико-гигиенические исследования проведены на аутбредных белых мышах и крысах, кроликах, морских свинках, собаках. Функциональное состояние органов оценивали по комплексу биохимических, физиологических, гематологических и морфологических показателей. При ингаляционном воздействии концентрацию веществ в воздухе затравочных камер определяли спектрофотометрически. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программы «Statistic for Windows 10.0».

Основные результаты. Среднесмертельная доза сульпирида при введении в желудок для крыс-самок составляет 6000 мг/кг, крыс-самцов – 7200 мг/кг, для мышей-самок и самцов – 2300 и 3400 мг/кг соответственно. Препарат относится к веществам III-IV классов опасности. Среднесмертельная доза при внутрибрюшинном введении для крыс-самцов равна 220 мг/кг, для крыс-самок – 150 мг/кг. Порог острого ингаляционного действия 63,5 мг/м³. Препарат обладает выраженной способностью к кумуляции, коэффициент кумуляции – 2,9.

У сульпирида не обнаружено иммунотоксического, мутагенного и эмбриотоксического действия. Он не оказывает местного раздражающего действия на кожу. Кожно-резорбтивный и сенсибилизирующий эффекты не выявлены. Вызывает слабое раздражающее действие на слизистые оболочки глаз. Оказывает токсическое действие на ткань головного мозга и гепаторенальную систему.

Выводы. Результаты экспериментальных исследований позволяют отнести сульпирид к умеренно опасным и малопасным веществам (III-IV классы опасности) с отсутствием достоверно значимых различий в параметрах видовой и половой чувствительности.

Проведенные токсико-гигиенические исследования позволили рассчитать и предложить величину ориентировочного безопасного уровня воздействия в воздухе рабочей зоны на уровне 0,5 мг/м³. Соблюдение указанных нормативов на производстве способно обеспечить минимизацию риска для здоровья работающих.

Ключевые слова: сульпирид; токсичность; гигиеническое нормирование; экспериментальное исследование

Gorokhova L.G., Korsakova T.G., Logunova T.D.

Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases,
Novokuznetsk Institute (Branch Campus) of the Kemerovo State University, Novokuznetsk, Russia

EXPERIMENTAL STUDY OF SULPIRIDE TOXICITY AT DIFFERENT FORMS OF ITS INTAKE INTO THE BODY

Subject of the study. Sulpiride toxicity at different forms of its intake into the body.

The objective of the study was an experimental study on the risk of intoxication in various forms of sulpiride intake into the body.

Materials and methods. The toxicity indicators of sulpiride were studied. Experimental toxic and hygienic studies were carried out on outbred white mice and rats, rabbits, guinea pigs and dogs. The functional organ state was assessed by a complex of biochemical, physiological, hematological and morphological indices. During inhalation exposure, the concentration of substances in the air of the priming chambers was determined spectrophotometrically. Statistical data processing was performed using the program «Statistic for Windows 10.0».

Main results. The average lethal dose of sulpiride, when introduced into the stomach, for female rats was 6000 mg/kg, for male rats – 7200 mg/kg, for female and male mice – 2300 and 3400 mg/kg, respectively. It belongs to the substances of the III-IV classes of danger. Intraperitoneal average lethal dose was 220 mg/kg for male rats and 150 mg/kg was for female rats. The threshold of acute inhalation action was 63.5 mg/m³. The study medication had a marked ability to cumulation, the cumulation coefficient was 2.9.

No immunotoxic, mutagenic and embryotoxic action was detected in sulpiride. It did not have a local irritant effect on the skin. Skin resorptive and sensitizing effects were not detected. It caused mild irritant effect on mucous membranes of eyes. It had a toxic effect on the central nervous system tissue and hepatorenal system.

Conclusions. The results of experimental studies allow us to classify sulpiride as moderately hazardous and low-hazard substances (III-IV hazard classes) with no reliably significant differences in the parameters of species and sexual sensitivity.

The conducted toxicological and hygienic studies allowed calculating and proposing the value of the tentative safe level of exposure in the air of the working area at the level of 0.5 mg/m³. Compliance with these standards in the workplace can minimize the risk to the health of workers.

Key words: sulpiride; toxicity; hygienic rating; experimental study

Для создания безопасных условий труда необходимы гигиенические исследования содержания вредных веществ на основе экспериментального изучения токсичности [1]. Токсико-гигиенические исследования промышленных химических соединений в обязательном порядке включают этап выявления их хронического действия на организм. В химико-фармацевтическом производстве амиды замещенной бензойной кислоты являются перспективным классом химических соединений. Среди них найдены вещества с противовоспалительным, гербицидным, антиаритмическим действием, биологическая активность которых зависит от природы заместителей как в бензольном кольце кислоты, так и в амидном фрагменте [2].

В настоящее время в медицинской практике широко применяется группа нейролептиков, замещенных бензамидами. К лекарственным препаратам этой группы относятся: амисульприд, тиаприд, сульпирид и сультоприд. Сульпирид в химическом отношении принципиально отличается от большинства других традиционных нейролептиков, он существует в форме двух стереоизомеров, и вещество, применяемое в клинических условиях, фактически является рацемической смесью право- и левовращающих изомеров. Возможно, это и объясняет разные, и даже полярные, эффекты препарата в клинических условиях [3].

Сульпирид действует как селективный антагонист D2-рецепторов преимущественно в лимбической зоне в отличие от большинства нейролептиков, которые блокируют D1- и D2-дофаминовые рецепторы в различных областях мозга (в т.ч. стриатной и префронтальной) и, кроме того, обладают активностью в отношении ряда иных нейрохимических систем. Бензамиды селективно блокируют дофаминовые рецепторы 2-го и 3-го типов (D2/D3), причем в префронтальной области – пресинаптические (усиливая высвобождение дофамина), а в лимбической – постсинаптические (блокируя дофаминовую трансмиссию). Продофаминергическое действие наиболее выражено при использовании этих препаратов в дозах до 600-800 мг/сут., оно сопровождается активацией нейронов лобной коры, антидефицитарным, тимоаналептическим, стимулирующим, вегетостабилизирующим клиническими эффектами. В более высоких дозах бензамиды оказывают антигаллюцинаторно-антибредовый и антикататонический эффекты, сохраняя при этом довольно слабые каталептогенные свойства. Кроме того, сульпирид обнаруживает более слабое блокирующее влияние на D4-рецепторы [4]. Сульпирид оказывает некоторое воздействие на глутаматовые рецепторы, что не свойственно типичным нейролептикам. Сульпирид не влияет на адренергические, холинергические,

серотонинергические и ГАМК-рецепторы, не обнаруживает гистаминоподобного эффекта, что оказывается благоприятным при лечении различных больных.

Сульпирид применяется для коррекции аффективных (преимущественно апатоадинамических, депрессивных, тревожных, дисфорических) и обсессивно-компульсивных расстройств, а также при лечении психотических нарушений, сопровождающихся выраженной продуктивной симптоматикой [5]. Вегетостабилизирующее, анальгетическое, цитопротекторное и антиэметическое (противорвотное) действие сульпирида позволяет использовать его в комплексном лечении больных с психосоматической патологией (язвенная болезнь, неспецифический язвенный колит, головокружения различной этиологии) и соматоформными расстройствами при пульмонологической и кардиологической патологии [6]. Сульпирид также применяется в неврологической практике для терапии целого ряда алгических синдромов (мигрени, головные боли напряжения, миофасциальные боли) и головокружения. На фоне терапии сульпиридом значительно снижается частота и тяжесть болевых приступов, а также редуцируются сопутствующие вегетативные и гастроинтестинальные нарушения, что сопровождается снижением потребности в назначении классических анальгетиков.

Большинство исследователей сходятся во мнении, что сульпирид является препаратом выбора для лечения пациентов с так называемыми функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Сульпирид широко используется в лечении больных с эрозиями желудка и двенадцатиперстной кишки [7].

Минимальная суточная терапевтическая доза (МСТД) сульпирида равна 0,15 г, высшая суточная терапевтическая доза (ВСТД) – 1,6 г.

По данным литературы, при определенных условиях препараты ряда замещенных бензамидов, к которым относится сульпирид, могут вызывать острые отравления. При их приеме могут наблюдаться психотропное, нейротоксическое действие. Отравление нейролептиками происходит при передозировке, злоупотреблении и повышенной чувствительности организма к ним. Отравления тяжелой степени препаратами этой группы могут привести к летальному исходу [8].

Таким образом, несмотря на то, что сульпирид, по сравнению с другими психотропными средствами, отличается низкой токсичностью и отсутствием высокого уровня побочных эффектов [9], многократное и длительное воздействие данного вещества может быть причиной интоксикации, особенно в условиях его химико-фармацевтического производства. Схема получения сульпирида включает в себя 4 стадии. Концентрации химических веществ в воздухе рабочей зоны могут значительно возрастать при нарушении герметичности аппаратуры, технологических отборах проб, аварийных ситуациях [10]. Наиболее неблагоприятные условия труда при

Корреспонденцию адресовать:

ГОРОХОВА Лариса Геннадьевна,
654041, Кемеровская область, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, д. 23,
ФГБНУ НИИ КПГПЗ.
Тел: 8 (3843) 71-63-75. E-mail: ponomarikova@mail.ru

производстве сульфарида складываются на стадии фильтрации и сушки субстанции, где происходит интенсивное поступление аэрозоля в воздух рабочей зоны. При этом начальные стадии развития хронической интоксикации и ранние метаболические изменения крови сложно диагностировать как патологические.

В связи с этим, целью работы явилось экспериментальное изучение риска интоксикации при различных формах поступления сульфарида в организм.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнен комплекс токсикологических и биохимических исследований. Токсические свойства сульфарида изучали в опытах на крысах, мышах, морских свинках, кроликах и собаках, прошедших карантин и содержащихся в стандартных условиях вивария. В опытах моделировали различные режимы и способы воздействия (однократный ингаляционный, подострый внутрижелудочный, подострый внутримышечный, хронический внутрижелудочный). Эксперименты и выведение животных из них проводились в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ Минздрава РФ № 267 от 19.06.2003 г.). Постановка опытов, питание и содержание животных соответствовали требованиям МУГН I.I.726-98 «Гигиеническое нормирование лекарственных средств в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест и воде водных объектов». Забор крови осуществляли: у мышей после декапитации; у крыс – из хвостовой вены; у собак – из бедренной; у кроликов – из краевой вены уха. Для сбора проб суточной мочи крыс помещали в обменные клетки, животным давали 3 % водную нагрузку.

Анализировались следующие показатели: в плазме крови – активность аспаратаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), содержание общего белка, мочевины, холестерина, ионов хлора; в моче – общее содержание белка. Использовали спектрофотометрический метод с тест-наборами «Вектор-Бест». Унифицированным методом проводили тимоловую пробу. Содержание ионов натрия и калия в сыворотке определяли методом пламенной фотометрии, ионов хлора в сыворотке и моче – методом титрования. Гистологическим

исследованиям подвергались органы и ткани экспериментальных животных: головной мозг, сердце, легкие, печень, почки, селезенка, желудок, поджелудочная железа, щитовидная железа. Кусочки фиксировали 12 % нейтральным формалином и проводили в парафине. Готовили срезы толщиной 5-7 мкм. Депарафинированные срезы окрашивали гематоксилином и эозином и пикрофуксином по Ван Гизону. Гистологические препараты исследовали методом световой микроскопии на «Nicon Eclipse E 200» с передачей цифрового изображения на монитор и обработкой с помощью программы «BioVision 4.0».

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета статистических программ «Statistic for Windows 10.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среднесмертельная доза (ЛД₅₀) сульфарида при введении в желудок в виде масляной суспензии для крыс и мышей-самцов составляет соответственно 7200 (580648928) и 3400 (259544484) мг/кг, для крыс и мышей-самок – 6000 ± 1020 и 2300 мг/кг (метод Литчфилда и Уилкоксона и метод Deichmann и LeBlanc), что позволило, согласно требованиям ГОСТ 12.1.007-76, отнести сульфарида к веществам III-IV классов опасности (умеренно опасные и малоопасные).

ЛД₅₀ при внутрибрюшинном введении для крыс-самцов равна 220 мг/кг, для крыс-самок – 150 мг/кг (малотоксично по классификации К.К. Сидорова, 1973). Значительных различий в видовой и половой чувствительности животных к сульфарида не выявлено: коэффициент видовых различий (КВР) составил 2,1-2,6; коэффициент половой чувствительности (КПЧ) – 1,2-1,5, что составляет менее трех единиц.

Развитие признаков интоксикации и динамику выживаемости наблюдали по клинической картине отравления, которая характеризовалась малоподвижностью животных, редким затрудненным дыханием, клоническими судорогами.

Гибель мышей при внутрижелудочном введении наступала в течение 1 суток, у крыс клинические проявления острого отравления при внутрижелудочном введении развивались медленнее и гибель наступала в течение 1-7 суток, тогда как при внутрибрюшинном крысы погибали через 20-40 минут после введения вещества.

Сведения об авторах:

ГОРОХОВА Лариса Геннадьевна, канд. биол. наук, ведущ. науч. сотрудник, лаборатория молекулярно-генетических и экспериментальных исследований, ФГБНУ НИИ КППГЗ; доцент кафедры естественнонаучных дисциплин, Новокузнецкий институт (филиал) ФГБОУ ВО КемГУ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: ponomarikova@mail.ru

КОРСАКОВА Татьяна Георгиевна, канд. биол. наук, ведущ. науч. сотрудник, лаборатория экологии человека и гигиены окружающей среды, ФГБНУ НИИ КППГЗ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: ecologia_nie@mail.ru

ЛОГУНОВА Татьяна Дмитриевна, ст. науч. сотрудник, научно-организационный и учебный отдел, ФГБНУ НИИ КППГЗ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: logunovatd@gmail.com

При внесении в конъюнктивальный мешок глаза кроликов 50 мг порошка сульфпирида отмечено небольшое слезотечение и слабая гиперемия слизистой, проходящие через 2-3 часа. Двадцатикратное 4-часовое нанесение 30-процентной мази вещества на вазелиновой основе на кожу морских свинок и хвосты крыс не вызывало местного раздражающего действия; не выявлено симптомов интоксикации, гибель животных не наблюдалась. В опытах на морских свинках, проведенных методом многократных эпикутанных аппликаций, аллергенного действия сульфпирида не выявлено.

Количественные и качественные параметры способности веществ к материальной и функциональной кумуляции в организме определяли методом Р.К. Лима (Lim et al., 1961) с последующим вычислением коэффициента кумуляции ($K_{\text{кум}}$) [11]. Эксперимент показал, что сульфпирид обладает выраженной способностью к кумуляции — коэффициент кумуляции ($K_{\text{кум}}$) равен 2,9. При определении кумулятивных свойств методом Ю.С. Когана (введение 1/10 ЛД₅₀), введение суммарной дозы, равной 3,8 ЛД₅₀, гибели крыс не вызывало.

Для токсико-гигиенического исследования промышленных химических соединений обязательным является этап выявления хронического действия и получение данных о функциональной целостности различных органических систем. Необходимо было острого и хронического эксперимента определялась отсутствием сведений о биохимических и морфологических аспектах отравления.

Внутрижелудочное введение сульфпирида в эксперименте показало отсутствие различий в концентрации общего белка и холестерина в сыворотке крови по сравнению с контролем, что говорит о сохранении синтетических функций печени. Содержание белка в сыворотке не отличалось от контрольных значений при всех способах затравки (табл.).

При этом тимоловая проба (фактор присутствия в крови денатурированных белков) оказалась увеличенной в 1,7 раза в сыворотке крови животных, получавших сульфпирид. Явления диспротеинемии, коррелирующие с полуторакратным увеличением уровня мочевины, отражали, скорее, не доминирование катаболических процессов в печени, а роль альбуминов в детоксикационной цепи, обеспечивающей связывание и перенос ксенобиотиков. Изменение активности трансаминаз является высокоспецифичным маркером функционального состояния печени. Введение сульфпирида в организм всеми избранными способами вызывало стойкое

достоверное снижение активности АЛАТ в сыворотке крови: на 20 % при подостром внутрижелудочном и внутримышечном отравлении и на 30 % при хронической внутрижелудочной затравке. При этом активность АсАТ была повышена на 45 % при внутримышечном введении кроликам в течение месяца и при хроническом внутрижелудочном поступлении сульфпирида в организм собак. Рассогласованность между активностью аминотрансфераз при интоксикациях, не вызывающих массового цитолиза гепатоцитов, в большей степени отражает состояние проницаемости мембран клеток, чем функциональное состояние органа в целом [12].

Результаты исследования мочи животных опытных групп свидетельствуют о влиянии сульфпирида на функциональное состояние почек животных. Отмечено уменьшение спонтанного диуреза и содержания ионов хлора в моче в 2 раза при повышении общего содержания белка. Увеличение белка в моче относится к числу важных диагностических признаков патологии почек [13]. Проницаемость гломерулярного фильтра для белков очень мала, а возможности их реабсорбции в проксимальном канальце велики. Поэтому уменьшение объема мочеобразования параллельно с повышением выведения белка в 2 раза представляет безусловный интерес для диагностирования отравления организма сульфпиридом. В сыворотке крови также наблюдались нарушения ионного состава: достоверно снижено содержание ионов хлора, натрия, калия на 10-20 %. Почечный механизм регуляции натрия и калия — самый важный фактор в поддержании их концентрации в плазме. Даже небольшие сдвиги уровня ионов в сыворотке являются признаками снижения клубочковой фильтрации [14].

При исследовании периферической крови у крыс в процессе затравки выявлены признаки токсического эритроцитоза — увеличение количества эритроцитов и повышение уровня гемоглобина.

Гистологические исследования токсического действия при внутрижелудочном введении сульфпирида показали органоспецифические изменения разной степени выраженности. На срезах ткани печени наблюдалось наличие гепатоцитов с резко выраженными дистрофическими изменениями различной степени: зернистыми и баллонными, с оптически пустой расширенной цитоплазмой. На отдельных участках в ткани выявлены четкие признаки пролиферации клеток ретикуло-гистиоцитарной системы (клетки Купфера) как проявление компенсаторно-приспособительной реакции организма на действие токсиканта.

Information about authors:

GOROKHOVA Larisa Gennadyevna, candidate of biology sciences, lead researcher, laboratory for the molecular-genetic and experimental researches, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases; docent of the chair for natural sciences, Novokuznetsk Institute (Branch Campus) of the Kemerovo State University, Novokuznetsk, Russia. E-mail: ponomarikova@mail.ru

KORSAKOVA T.G., candidate of biology sciences, lead researcher, laboratory for human ecology and environmental hygiene, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: ecologia_nie@mail.ru

LOGUNOVA Tatyana Dmitrievna, senior researcher, scientific-organizational and training department, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: logunovatd@gmail.com

Таблица
Биохимические показатели сыворотки крови и мочи крыс при различных видах затравки сульпиридом, M ± m
Table

Biochemical indices of rat blood serum and urine with various priming types with sulphiride, M ± m

Показатель	Группа животных (n = 10)	Подострое внутрижелудочное введение, 720 мг/кг, крысы	Подострое внутримышечное введение, 50 мг/кг, кролики	Хроническое внутримышечное введение, 50 мг/кг, собаки
Активность АсАТ, ммоль/(ч·л)	опыт	0,83 ± 0,05	0,42 ± 0,03**	0,66 ± 0,05**
	контроль	0,83 ± 0,03	0,29 ± 0,03	0,45 ± 0,03
Активность АлАТ, ммоль/(ч·л)	опыт	0,43 ± 0,03**	0,23 ± 0,01*	0,25 ± 0,02**
	контроль	0,55 ± 0,03	0,29 ± 0,02	0,36 ± 0,03
Белок, г/л	опыт	79,4 ± 1,54	57,0 ± 2,46	67,4 ± 2,44
	контроль	75,7 ± 1,64	59,44 ± 2,88	67,8 ± 2,49
Тимоловая проба	опыт	-	2,74 ± 0,31**	3,3 ± 0,30*
	контроль	-	1,64 ± 0,09	2,17 ± 0,17
Холестерин, ммоль/л	опыт	2,35 ± 0,15	1,64 ± 0,11	2,67 ± 0,18*
	контроль	2,10 ± 0,18	1,71 ± 0,13	3,23 ± 0,10
Мочевина, ммоль/л	опыт	5,17 ± 0,32**	2,91 ± 0,21*	2,54 ± 0,17
	контроль	3,8 ± 0,25	2,17 ± 0,25	2,35 ± 0,32
Концентрация ионов хлора в сыворотке, моль/л	опыт	101,7 ± 0,35**	95,6 ± 1,37*	99,5 ± 1,49
	контроль	105,9 ± 0,75	100,5 ± 1,17	102,0 ± 1,12
Концентрация ионов натрия в сыворотке, моль/л	опыт	142,5 ± 1,12	146,1 ± 1,3	139,5 ± 0,67*
	контроль	142,3 ± 1,68	145,5 ± 1,1	146 ± 2,89
Концентрация ионов калия в сыворотке, моль/л	опыт	4,3 ± 0,074	3,98 ± 0,02*	3,9 ± 0,03*
	контроль	4,1 ± 0,070	4,23 ± 0,08	4,2 ± 0,10
Концентрация ионов хлора в моче, моль/л	опыт	34,8 ± 8,82	-	-
	контроль	40,9 ± 6,71	-	-
Общее содержание ионов хлора в моче, моль/л	опыт	0,041 ± 0,01*	-	-
	контроль	0,100 ± 0,02	-	-
Концентрация белка в моче, г/л	опыт	0,808 ± 0,19*	-	-
	контроль	0,378 ± 0,07	-	-

Примечание: * при $p < 0,05$; ** при $p < 0,01$ – достоверное различие по сравнению с контрольной группой животных.

Note: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ – the asterisks denote a reliable difference compared with the control group of animals.

В почках животных изменения развивались по типу мезангиального гломерулонефрита: отмечалась выраженная пролиферация клеток мезангиума, в некоторых клетках – увеличенные гиперхромные ядра. Канальцы с признаками некротических изменений – набухший нефроэпителий, на отдельных участках отсутствуют ядра в клетках, цитоплазма гомогенизирована. Между канальцами в строме – резко выраженное полнокровие с перивазальными кровоизлияниями.

В тканях головного мозга обнаружены диффузно-дистрофические изменения нейронов (нейронофагия), зональное выпадение отдельных нейронов, глиальные рубцы, гиперхроматоз части нейронов и рексис отдельных клеток. Выявлены признаки периваскулярного и перицеллюлярного отека.

В сердце крыс, затравленных сульпиридом, прослеживались дистрофические изменения различной степени выраженности. В периваскулярных пространствах крупных сосудов мышечного типа отмечается наличие тонких коллагеновых волокон с формированием слабо выраженного сетчатого кардиосклероза.

В ткани поджелудочной железы отмечена субатрофия и атрофия паренхиматозных элементов. В толще ткани прослеживалось наличие очаговых

лимфоцитарных инфильтратов с формированием структур по типу лимфоидных фолликулов.

В микроскопическом строении остальных изученных органов патологических изменений не выявлено.

Изучение способности сульпирида вызывать повреждения наследственного аппарата клеток проведено в дозе 2 г/кг при использовании методов учета частоты доминантных летальных мутаций в зародышевых клетках крыс [15]. Оценка данных эксперимента свидетельствует об отсутствии повреждающего действия на семенники и сперматозоиды при пероральном воздействии препарата. Ни на одной из стадий сперматогенеза не обнаружено признаков увеличения постимплантационной гибели эмбрионов. Таким образом, установлено, что сульпирид в дозе 2 г/кг не обладает эмбриотоксическим и мутагенным действием.

На линейных мышцах Balb/c и C57BL при однократном внутримышечном введении изучали влияние на гуморальный и клеточный иммунные ответы. Сульпирид вводили в дозах 1 мг/кг, 10 мг/кг и 30 мг/кг (1/10 от ЛД₅₀ для мышей). Результаты исследований показали, что сульпирид не оказывает иммунотоксического влияния на клеточный и гуморальный иммунные ответы.

Таким образом, в ходе эксперимента выяснено, что при длительном поступлении сульпирида в организм возможен риск его токсического действия. Данные эксперимента выявили политропный характер ответа на подострое внутрижелудочное поступление сульпирида в организм экспериментальных животных. Патоморфологические исследования диагностируют возможность возникновения клинически значимых необратимых поражений гепаторенальной системы, ткани головного мозга.

Порог острого ингаляционного действия (Lim_{ac}) в условиях динамического ингаляционного воздействия установлен на уровне $63,5 \text{ мг/м}^3$ по достоверному снижению ректальной температуры, урежению частоты дыхания, увеличению количества лейкоцитов в периферической крови и спонтанного диуреза [16].

Среднее значение ориентировочного безопасного уровня воздействия (ОБУВ) сульпирида, рассчитанное по уравнениям, рекомендованным МУ ГН 1.1.726-98, с учетом LD_{50} , $K_{жум}$, Lim_{ac} и суточных терапевтических доз равно $0,86 \text{ мг/м}^3$.

ВЫВОДЫ

Результаты экспериментальных исследований позволяют отнести сульпирид к умеренно опасным и малоопасным веществам (III-IV классы опасности) с отсутствием достоверно значимых различий в

параметрах видовой и половой чувствительности. Изученное вещество не обладает раздражающим действием на кожные покровы, не является промышленным аллергеном, но обладает слабым раздражающим действием на слизистые оболочки глаз. У сульпирида не обнаружено иммунотоксического, мутагенного и эмбриотоксического действия. Препарат обладает выраженной способностью к кумуляции.

Подострое внутрижелудочное поступление в организм вызывает выраженное поражение гепаторенальной системы и ткани головного мозга, характерное для хронических интоксикаций. Порог острого ингаляционного действия (Lim_{ac}) находится на уровне $63,5 \text{ мг/м}^3$.

Проведенные токсико-гигиенические исследования позволили рассчитать и предложить величину ориентировочного безопасного уровня воздействия в воздухе рабочей зоны на уровне $0,5 \text{ мг/м}^3$. Соблюдение указанных нормативов на производстве способно обеспечить минимизацию риска для здоровья работающих.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Rakhmanin YuA. Actualization of methodological problems of reclamation of chemical pollutions on the environment. *Hygiene and sanitation*. 2016; 95(8): 701-707. Russian (Рахманин Ю.А. Актуализация методологических проблем регламентирования химического загрязнения окружающей среды // Гигиена и санитария. 2016. Т. 95, № 8. С. 701-707.)
2. Kulkarni R, Mitkari U, Achaiah G, Laufer S, Bikshapti DVRN, Chandrashekaretal VM, et al. Substituted benzamides from anti-inflammatory and p38 kinase inhibitors to antitubercular activity: design, synthesis and screening. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2018; 18(17): 1486-1497. DOI: 10.2174/1389557517666170707105416
3. Kalinin VV. Paradoxes of eglonil – an atypical neuroleptic of bipolar action. *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2001; 3(6): 207-210. Russian (Калинин В.В. Парадоксы эглонила – атипичного нейролептика биполярного действия // Психиатрия и психофармакотерапия. 2001. Т. 3, № 6. С. 207-210.)
4. Kolyutskaya EV. Role of sulphiride in the treatment of somatoform disorders. *Medical Council*. 2017; (17): 20-24. Russian (Колюцкая Е.В. Роль сульпирида в лечении соматоформных расстройств // Медицинский совет. 2017. № 17. С. 20-24.)
5. Vykov YuV, Bekker RA. Effectiveness of an atypical antipsychotic sulphiride in the therapy of various anxiety disorders and anxiety symptoms present in other disorders (a review of the literature). *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2016; 18(5): 25-33. Russian (Быков Ю.В., Беккер Р.А. Сульпирид в терапии тревожных расстройств и тревожной симптоматики в рамках иных расстройств (обзор литературы) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2016. Т. 18, № 5. С. 25-33.)
6. Drobizhev MYu. Sulpiride: the mechanism of action and clinical use. *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2004; 6(4): 173-179. Russian (Дробижев М.Ю. Сульпирид: механизм действия и возможности клинического использования // Психиатрия и психофармакотерапия. 2004. Т. 6, № 4. С. 173-179.)
7. Belova EV. The effectiveness of sulphiride in the treatment of patients with erosions and ulcers of the stomach and duodenum. *Clinical medicine*. 2007; 85(7): 70-73. Russian (Белова Е.В. Эффективность применения сульпирида в лечении больных с эрозиями и язвами желудка и двенадцатиперстной кишки // Клиническая медицина. 2007. Т. 85, № 7. С. 70-73.)
8. Kalyokin RA, Salomatin EM, Kalyokina VA. Toxicological characteristic of neuroleptics, substituted benzamides. *Forensic and medical examination*. 2007; (6): 31-34. Russian (Калекин Р.А., Саломатин Е.М., Калекина В.А. Токсикологическая

- характеристика нейролептиков – замещенных бензамидов //Судебно-медицинская экспертиза. 2007. № 6. С. 31-34.)
9. Gor'kov VA, Oleychik IV, Rayushkin VA, Churilin YuYu. Atypical antipsychotics of the benzamide group. *Pharmateca*. 2000; (2): 19-24. Russian (Горьков В.А., Олейчик И.В., Раюшкин В.А., Чурилин Ю.Ю. Атипичные нейролептики группы бензамидов //Фарматека. 2000. № 2. С. 19-24.)
 10. Gorokhova LG, Ulanova EV, Shavtsova GM, Erdeeva SV, Blazhina ON. Health state of workers in chemical and pharmaceutical industry. *Occupational medicine and industrial ecology*. 2018; (6): 38-42. Russian (Горохова Л.Г., Уланова Е.В., Шавцова Г.М., Ердеева С.В., Блажина О.Н. Состояние здоровья работающих в химико-фармацевтической отрасли //Медицина труда и промышленная экология. 2018; (6): 38-42.)
 11. Shtabsky BM. The doctrine of cumulation and its application in preventive toxicology (Part 3. Experimental data and discussion). *Actual problems of transport medicine*. 2014; (1): 7-20. Russian (Штабский Б.М. Учение о кумуляции и его применение в профилактической токсикологии (Часть 3. Экспериментальные данные и их обсуждение) // Актуальные проблемы транспортной медицины. 2014. № 1. С. 7-20.)
 12. Gorokhova LG, Martynova NA. Evaluation of functional metabolic and morphological changes in the body during intoxication with sulphiride. In: *Ecology and public health : the materials of the All-Russian scientific and practical conference of young scientists*. Irkutsk, 2015. P. 183-189. Russian (Горохова Л.Г., Мартынова Н.А. Оценка функционально-метаболических и морфологических изменений в организме при интоксикации сульпиридом //Экология и здоровье населения: матер. Всерос. науч.-практ. конф. молодых ученых. Иркутск, 2015. С. 183-189.)
 13. Mukhin NA, Natochin YuV. Introduction to nephrology. М.: GEOTAR-Media Publ., 2007. Russian (Мухин Н.А., Наточин Ю.В. Введение в нефрологию. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.)
 14. Lu M, Giebisch G, Wang W. Nitric oxide links the apical Na⁺ transport to the basolateral K⁺ conductance in the rat cortical collecting duct. *J. Gen. Physiol.* 1997; 110(6): 717-726.
 15. Beketova DD, Kryshen KL, Kastornova AE, Atsapkina AA, Makarova MN, Makarov VG. Mutagenic activity analysis. Dominant lethal assay in mammals. *International veterinary herald*. 2014; (3): 95-104. Russian (Бекетова Д.Д., Крышень К.Л., Касторнова А.Е., Ацапкина А.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Анализ мутагенной активности. Тест по учету доминантных летальных мутаций у млекопитающих //Международный вестник ветеринарии. 2014. № 3. С. 95-104.)
 16. Martynova NA, Gorokhova LG. Toxicity assessment of sulphiride as the basis of its hygienic standardization. *Hygiene and sanitation*. 2015; 94(1): 114-117. Russian (Мартынова Н.А., Горохова Л.Г. Оценка токсичности сульпирида как основа его гигиенического нормирования //Гигиена и санитария. 2015. Т. 94, № 1. С. 114-117.)



Статья поступила в редакцию 19.11.2019 г.

Задорожная М.П., Разумов В.В.

ГАУЗ КО Новокузнецкая городская клиническая больница № 1,
Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей,
г. Новокузнецк, Россия

К МЕТОДОЛОГИИ ОЦЕНКИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ОДНОИМЕННЫХ АРТЕРИЙ ЭЛАСТИЧЕСКИ-МЫШЕЧНОГО ТИПА

Классические методы оценки упруго-эластических свойств сосудов, восходящие ко временам Юнга, Моэнса и Кортвега, методика определения скорости распространения пульсовой волны, предложенная Г.Ф. Лангом в начале 20-х годов минувшего века, дуплексное сканирование периферических артерий, а также современные методы контурного анализа пульсовых волн с определением кардиально-лодыжечного сосудистого индекса и брахиально-лодыжечной скорости пульсовой волны применительно к исследованию сосудистых бассейнов, имеющих парные артерии, страдают недостатком дуалистического представления информации об их состоянии отдельно для левой и правой половин тела. В отсутствии метода оценки комплаенса артериальной системы в целом, интегральная оценка состояния сосудистых бассейнов с парными артериями, доступных клиническому изучению, остается актуальной проблемой.

Цель исследования – определение актуальности билатеральной асимметрии жесткости одноименных артерий каротидного и феморального бассейнов и создание метода интегральной оценки их ремоделирования.

Материал и методы. Оценка морфологических и функциональных параметров упруго-эластических свойств артерий каротидного и феморального бассейнов у 110 пациентов с несложненной гипертонической болезнью.

Результаты. Выявлена не только билатеральная асимметрия ремоделирования внутри каждого сосудистого бассейна, но и межбассейновая, свидетельствующая о гетеротопическом асинхронизме ремоделирования, исключающем возможность использования любой из артерий каротидного и феморального бассейнов как репрезентативно отражающей состояние сосудистого региона. Предложена методика интегральной оценки состояния каротидного и феморального бассейнов в виде единой для каждого из них виртуальной артерии без потери информативности о выраженности в них степени ремоделирования, и предоставляющая возможность более содержательного сопоставления ее с переменными, обладающими системной модальностью, чем методика раздельного их сопоставления с параметрами жесткости лево-правосторонних сосудов.

Ключевые слова: региональные сосудистые бассейны; артериальная жесткость; асимметрия упруго-эластических параметров артерий; артериальный комплаенс.

Zadorozhnaya M.P., Razumov V.V.

Novokuznetsk State Institute for Advanced Medical Training,
Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1, Novokuznetsk, Russia

TO THE METHODOLOGY FOR EVALUATING THE REMODELING OF THE SAME ARTERIES OF AN ELASTIC-MUSCULAR TYPE

Classical methods for assessing the elastic properties of blood vessels dating back to the times of Jung, Moens, and Korteweg; a method for determining the propagation velocity of a pulse wave proposed by G.F. Langom at the beginning of the 20s of the last century, duplex scanning of peripheral arteries, as well as modern methods of contour analysis of pulse waves with the determination of the cardiac-ankle vascular index and the brachial-ankle pulse wave velocity in relation to the study of vascular pools having paired arteries suffer from a lack of dualistic presentation of information about their condition separately for the left and right halves of the body. In the absence of a method for assessing the compliance of the arterial system as a whole, an integrated assessment of the state of vascular pools with paired arteries accessible to clinical study remains an urgent problem.

The purpose of the study is to determine the relevance of bilateral asymmetric stiffness indicators of the same arteries of the carotid and femoral pools and to create a method for the integral assessment of their remodeling.

Material and methods. Assessment of the morphological and functional parameters of the elastic properties of the arteries of the carotid and femoral pools in 110 patients with uncomplicated hypertension.

Results. Not only bilateral asymmetry of remodeling within each vascular basin was revealed, but also interbasin, indicating heterotopic asynchronism of remodeling, excluding the possibility of using any of the arteries of the carotid and femoral pools as representative of the state of the vascular region. A technique is proposed for the integral assessment of the state of the carotid and femoral pools in the form of a single virtual artery for each of them without loss of information about the degree of remodeling expressed in them, and providing the possibility of a more meaningful comparison of it with variables with systemic modality than the technique of separately comparing them with stiffness parameters of left-right vessels.

Key words: regional vascular basins; arterial stiff bone; asymmetry of the elastic parameters of arteries; arterial compliance

Комплекс интима-медиа (КИМ) считается ключевой фигурой в процессе ремоделирования артерий. За территориальными различиями его толщины (ТКИМ) в бассейне каротидных артерий, создающими трудности в определении интегрального значения даже при одностороннем иссле-

довании, скрываются их различные формы ответной реакции на атерогенные, гипертензионные и другие воздействия. Внутренняя сонная артерия (ВСА) склонна к преимущественному развитию в ней атеросклероза со стенозирующими проявлениями, но без признаков ремоделирования, то есть к преиму-

щественному нарушению транспортной функции [1]. В общей сонной артерии (ОСА) развиваются как атеросклеротические бляшки (АСБ), так и ремоделирование, проявляющееся, помимо изменений размеров ТКИМ, эксцентрическим изменением диаметра [1, 2]. Иными словами, ОСА подвержена нарушениям как проводящей, так и амортизирующей функции, причем в дистальных ее отделах атеросклероз прогрессирует быстрее [3].

Двойная природа увеличения размеров ТКИМ (в результате атерогенеза и/или ремоделирования), не дифференцируемая методикой наружной ультрасонографии, используемой в массовых клинических обследованиях на предмет субклинических признаков атеросклероза, привела к императивному отказу от использования ТКИМ как маркера и предиктора сердечно-сосудистого риска (ССР) [4], если ее размеры не отвечают Манхеймовским критериям АСБ [3].

Однако возможность атеросклеротического генеза утолщения ТКИМ, несколько меньшего, чем требуется этими критериями, является, вероятно, причиной ситуаций, при которых совместный учет ТКИМ и АСБ ОСА обладает большей предикторностью ССР, чем каждый из этих параметров по отдельности [5]. Поэтому, если исключение ТКИМ ОСА из признаков поражения органов-мишеней при атеросклерозе оправдано с позиций клинических рекомендаций (Guideline) для практикующих врачей, то для научных изысканий оно не может быть руководством к действию.

Еще менее оправданным является исключение ТКИМ ОСА из поражения органов-мишеней (ПООГ) при гипертонической болезни (ГБ), поскольку оно опирается на метаанализы проспективных и обсервационных исследований ССР, посвященных преимущественно атеросклеротическим стенозирующим поражениям артерий. ГБ свойственен ремоделирующий процесс в артериальной системе, приводящий к нарушению ее амортизирующей функции, возникающий и выявляемый еще до развития визуализируемого ультрасонографией увеличения размеров ТКИМ [6-8]. Исследований с выводами о прогностической или маркерной бесперспективности изучения ТКИМ относительно неосложненной ГБ с малой «примесью» атеросклероза не существует по причине вообще малочисленности исследований по закономерностям ремоделирования артериального дерева при ГБ как таковой.

На современном этапе для характеристики морфологических проявлений ремоделирования артерии определения ее диаметра и ТКИМ недостаточно. Значения ТКИМ обладают существенным недостатком — одномерностью [9], не в пример трехмерным характеристикам ремоделирования сердца. Индекс Керногана, давно бытующий в литературе, переименованный в последние годы в понятие «относитель-

ная толщина сосудистой стенки» и широко использующийся в различных модификациях как характеристика перестройки сосуда, хоть и двухмерен, но также не отражает всей полноты процесса ремоделирования артерии как объемной структуры. Различие в единицах измерения процесса ремоделирования в сердце и в артериях была постепенно преодолена первоначально введением понятия «артериальная масса» (АМ) определенного участка артерии (Поливода С.Н. и соавт. [10]), с последующим использованием этой переменной для определения типов ремоделирования (ТР) артерий на принципах определения ТР сердца (Агафонов А.В. и соавт. [11]).

Однако определение ТР артерий не свободно, как и определение ТКИМ и других локальных переменных артериальной жесткости, от билатеральной асимметрии, затрудняющих интегральную оценку состояния ремоделирования в артериальном бассейне в целом. Использование средних арифметических величин не корректно в связи с приглушением выраженности ремоделирования, особенно при значительном билатеральном расхождении значений одноименных переменных. В этих случаях, по рекомендации Американского общества эхокардиографии (ASE), следует пользоваться максимальным из двух значений [3]. Нами также было показано, что использование средних арифметических значений ТКИМ обеих ОСА не имеет преимуществ перед использованием ее средних значений какой-либо одной из них [12].

При использовании же в качестве интегрального показателя удвоенного количества переменных обеих ОСА возникает необходимость удваивать количество остальных сравниваемых переменных, что искажает результаты статистического анализа, а ТР, как порядковые переменные, суммировать вообще невозможно. Следует отметить, что на сегодня интегральная оценка состояния артериальной системы в целом не решена современными усовершенствованными методами контурного анализа центральных и периферических пульсовых волн с определением кардиально-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI) и брахиально-лодыжечной скорости пульсовой волны (PWVba), представляющих информацию отдельно для левой и правой половин тела. Таким образом, в отсутствии метода оценки комплаенса артериальной системы в целом, интегральная оценка состояния сосудистых бассейнов, доступных клиническому изучению, остается актуальной проблемой.

Цель исследования — определение актуальности билатеральной асимметричности показателей жесткости одноименных артерий каротидного и феморального бассейнов и создание метода интегральной оценки их ремоделирования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОД

Изучение выраженности асимметрии переменных артериальной жесткости у одноименных арте-

Корреспонденцию адресовать:

ЗАДОРЖНАЯ Марина Петровна,
г. Новокузнецк, пр. Metallургов, д. 31, кв. 43.
Тел: +7-923-507-85-88. E-mail: zmp@mail.ru

рий каротидного и феморального бассейнов делало излишним стандартизацию обследованных по каким-либо признакам и позволяло его проведение на всем контингенте без подразделения на группу контроля (ГК) и больных ГБ. Но, поскольку у лиц ГК по определению могла быть только нормальная геометрия (НГ) артерий, работа проведена на контингенте только больных ГБ.

В исследование были включены пациенты с ГБ, не принимающие постоянной гипотензивной терапии, не имеющие сопутствующей патологии органов дыхания, эндокринной системы, онкопатологии. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Диагноз ГБ устанавливался согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 г. [4].

Обсервационное исследование было выполнено на 110 пациентах с медианой возраста и квартильным его распределением (Me , Q_1 , Q_3) в 53, 47 и 60 на всей группе, при I стадии ГБ – 47, 41,5 и 51 лет, при II + III стадии ГБ – 56, 50 и 61 лет, соответственно. Мужчин и женщин было 53 (48,2 %) и 57 (51,8 %) по всей группе. Количество пациентов с I, II + III ст. ГБ было 33 и 77 человек. Среди лиц с ГБ АСБ не были выявлены у 52 человек (47,3 %), клинически и гемодинамически незначимые АСБ – у 52 (47,3 %), значимые – у 6 (5,5 %) пациентов.

Проведено дуплексное сканирование (ДС) ОСА и ОБА с обеих сторон на УЗ-сканере «Medison 8000». Из структурных параметров определяли толщину стенки (ТС) артерии, в том числе и относительную ($WL = 2 \text{ Ч } TC/D$ просвета) в продольном сечении дистальной трети ОСА и дистальном отделе ОБА на протяжении 1 см от их бифуркации по удаленной стенке; ТКИМ на том же уровне; диаметры артерий (D – в систолу и диастолу, диаметр просвета); массу артериальной стенки (АМ) площадью 1 см^2 , рассчитанную по формуле: $AM = \rho \times L \times (\pi \times Re^2 - \pi \times Ri^2)$, где ρ – плотность артериальной стенки, L – референтная длина артериального сегмента, равная 1 см, Re – наружный радиус сосуда, Ri – внутренний радиус сосуда. Из параметров же, характеризующих функциональные свойства артериальной стенки, рассчитывали: коэффициент диаметального расширения ($DC = ((2 \times (Ds - Dd) / Dd) \times 10^3) / (\text{ПАД} / 5,5187))$, индекс жесткости ($\beta = \ln(\text{САД} / \text{ДАД}) \times Dd / (Ds - Dd)$), циркуферентное напряжение ($\text{ЦН} = \text{АДср} / (ТС / D_{\text{пр}})$ мм рт. ст.), эластический модуль Петерсона ($E_p = \text{ПАД} \times (Dd / (Ds - Dd))$ мм рт. ст. на единицу относительной дефор-

мации), статический эластический модуль Юнга ($E_s = E_p \times Dd / (2 \times TC)$ мм рт. ст. на единицу относительной деформации), скорость распространения пульсовой волны ($PWV = \frac{R}{\Delta t}$, где R – радиус сосуда) [11].

ТР ОСА и ОБА классифицированы по аналогии с ремоделированием левого желудочка на нормальную геометрию (НГ), концентрическое ремоделирование (КР), концентрическую гипертрофию (КГ) и эксцентрическую гипертрофию (ЭГ) артериальной стенки с учетом наибольших значений АМ и WL в группе контроля, описанных нами в предыдущей статье [12]. Отдельно в группу выделяли все перестроечные ТР (ПТР) для сравнения с группой отсутствия ремоделирования, т.е. НГ.

Статистический анализ данных проводили с применением пакета программы IBM SPSS Statistics (Версия 22; лицензионный договор № 20 160 413 – 1 от 22.04.16). Характер распределения признаков оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении данные представлены в виде $M \pm m$ (M – среднее значение, m – среднеквадратичная ошибка среднего), при негауссовском – в виде медианы (Me) и процентилей (Q_1 и Q_3). Поскольку распределение большинства переменных отклонялось от нормального, сравнение групп проводилось по непараметрическим тестам для независимых и зависимых выборок (критерии Манна-Уитни, критерий знаков и критерий знаковых рангов Вилкоксона). Статистические критерии различий номинальных и порядковых переменных определялись через критерий правдоподобия χ^2 Пирсона. Оценку взаимосвязи изучаемых признаков проводили регрессионным анализом (метод подгонки кривых) с определением коэффициента детерминации (КД, R^2) и на его основе определяли коэффициент корреляции (r). При проверке статистических гипотез достигнутый уровень значимости различий оценивался относительно точного критического уровня значимости, принимаемого за 5 % ($p \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Значения ТКИМ ОСА слева (ОСАлв) и справа (ОСАпр) (Me ; Q_1 ; Q_3) выражались числами 0,80; 0,70; 1,00 и 0,80; 0,70; 0,90 мм, соответственно. Распределение значений ТКИМ обеих ОСА по критерию Колмогорова-Смирнова для независимых парных выборок было однозначным ($p = 0,997$). Из 110 одноименных ОСА в 46 (42 %) парах наблюда-

Сведения об авторах:

ЗАДОРОВАЯ Марина Петровна, канд. мед. наук, доцент, кафедра функциональной диагностики, НГИУВ – Филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия; зав. отделением функциональной диагностики, ГАУЗ КО НГКБ № 1, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: 3mp@mail.ru

РАЗУМОВ Владимир Валентинович, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой профпатологии, НГИУВ – Филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

лась билатеральная симметрия значений ТКИМ. Однако различие значений ТКИМ между ОСА, изученных как зависимые выборки, в форме стандартизованных значений (*z-score*) по критерию знаков выражалось числом 0,000 и соответствовало точному уровню значимости в 1,000, а по критерию знаковых рангов Вилкоксона – 0,444 и 0,657, соответственно. Таким образом, билатеральная асимметрия ТКИМ ОСА у индивидуумов была слабо выраженной и носила случайный характер. На однозначную выраженность ремоделирования обеих ОСА указывала также однотипная структура распределения частот их ТР по критерию согласия χ^2 Пирсона (табл. 1; $\chi^2(3) = 2,175$; $p = 0,537$).

Однако распределение ТР обеих ОСА, изученных как зависимые выборки методом сопряженных таблиц по критерию χ^2 Пирсона с поправкой на правдоподобие, выявило неоднозначность у индивидуумов ремоделирования одноименных артерий (табл. 2; $\chi^2(9) = 84,411$; $p = 0,0001$). То есть, ТР одной ОСА не мог быть достоверной гарантией аналогичного ТР в противоположной, хотя одноименные ТР имели место у 73 (66 %) обследованных.

При этом, билатеральность симметрии ТР ОСА не зависела от таковой их ТКИМ (табл. 3; $\chi^2(1) = 0,390$; $p = 0,546$), указывая на то, что ТКИМ ОСА не является ключевой фигурой в процессе ремоделирования каротидных артерий.

Неоднозначной была оценка содружественности ремоделирования в обеих ОСА по функциональным параметрам упруго-эластических свойств артерий. Уровни значимости различий ДС, Ер, Es, ИЖ и ЦН между ОСАпр и ОСАлв, рассматриваемые как две независимые выборки по критериям Манна-Уитни, отвечали значения 0,124-0,980. Превышение ими критического значения в 0,05 свидетельствовало об однозначной степени ремоделирования в одноименных артериях. При анализе ОСА как зависимых выборок различия этих же показателей артериальной жесткости в форме стандартизованных значений (*z-score*) по критериям знаков достигли значений от -3,708 по -0,387, что соответствовало уровням значимости от 0,000 до 0,699, а по критериям знаковых рангов Вилкоксона – от -1,772 по -0,106 и 0,000-0,977, соответственно. Однако, критический уровень значимости ($p = 0,000$) достиг только один параметр – относительная толщина сосудистой стенки (WL). Следовательно, различия в артериальной жесткости между одноименными артериями носили также случайный характер.

В то же время, об отсутствии содружественного развития индивидуальных одноименных функцио-

Таблица 1
Частоты типов ремоделирования одноименных ОСА у больных с гипертонической болезнью

Table 1
Frequencies of types of remodeling of the same name OCA in patients with hypertension

Артерии	ТР ОСА				Всего
	НГ	КР	КГ	ЭГ	
ОСАпр	38	5	18	49	110
ОСАлв	31	5	26	48	110
Всего	69	10	44	97	220

Примечание (Note): ТР ОСА – тип ремоделирования общей сонной артерии (a type of remodeling of the common carotid artery); ОСАпр – правая общая сонная артерия (right common carotid artery); ОСАлв – левая общая сонная артерия (left common carotid artery); НГ – нормальная геометрия (normal geometry); КР – концентрическое ремоделирование (concentric remodeling); КГ – концентрическая гипертрофия (concentric hypertrophy); ЭГ – эксцентрическая гипертрофия (eccentric hypertrophy).

Таблица 2
Сопряженность частот типов ремоделирования одноименных ОСА у пациентов с гипертонической болезнью

Table 2
Frequency conjugation of remodeling types of the same name OCA in patients with hypertension

ТР ОСАлв	ТР ОСАпр				Всего
	НГ	КР	КГ	ЭГ	
НГ	27	0	0	4	31
КР	1	3	1	0	5
КГ	5	2	9	10	26
ЭГ	5	0	8	35	48
Итого	38	5	18	49	110

Примечание (Note): ТР ОСАпр и ТР ОСАлв – тип ремоделирования общей сонной артерии справа и слева соответственно (type of remodeling of the common carotid artery on the right and left, respectively), НГ – нормальная геометрия (normal geometry), КР – концентрическое ремоделирование (concentric remodeling), КГ – концентрическая гипертрофия (concentric hypertrophy), ЭГ – эксцентрическая гипертрофия (eccentric hypertrophy).

нальных показателей жесткости обеих ОСА свидетельствовали, хотя и статистически достоверные, но низкие значения коэффициента корреляции (*r*) и детерминации (R^2) (ДС $r = 0,457$ и $R^2 0,209$; Ер – 0,654 и 0,429; Es – 0,624 и 0,39; PWV – 0,658 и 0,433; ИЖ – 0,597 и 0,356; ЦН – 0,719 и 0,518, соответственно). Наибольшие значения КД наблюдались в основном при кубической зависимости переменных с уровнем значимости $p = 0,000$.

Information about authors:

ZADOROZHNAVAYA Marina Petrovna, candidate of medical sciences, docent, department of functional diagnostics, Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Physicians; head of the department of functional diagnostics Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1, Novokuznetsk, Russia. E-mail: 3mp@mail.ru

RAZUMOV Vladimir Valentinovich, doctor of medical sciences, professor, head of department of pathology, Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia. E-mail: razumov2@rambler.ru

Следовательно, у индивидуумов величины переменных жесткости в одной артерии были однозначными с таковыми в противоположной менее чем в половине случаев.

Приведенные коэффициенты корреляции выглядят, конечно, внушительными на фоне часто встречающихся в публикациях значений r в 0,20-0,30, используемых как доказательные. Так, прежние представления о маркерности ТКИМ коронарного атеросклероза по данным наружной ультрасонографии, от которых теперь отказались, аргументировались значениями r обычно не выше 0,36 [13]. Корреляционная связь, считающаяся при $r = 0,7$ как сильная, объясняет все же не более половины случаев ассоциирующихся явлений.

Итак, разные статистические критерии дают неоднозначную оценку степени содружественности ремоделирования в одноименных ОСА, вызывая сомнение в том, что произвольно выбранная ОСА репрезентативно отражает состояние каротидного бассейна. Возможно, это представление правомерно для случаев клинически манифестной ишемической болезни сердца (ИБС) и/или ангиографически выраженного коронарного атеросклероза, при которых ремоделирование артерий зашло уже довольно далеко. Однако для случаев начальных стадий ГБ или атерогенеза оно вряд ли приемлемо.

Формирование виртуальной ОСА (ОСАвр), как репрезентативно отражающей ремоделирование в каротидном бассейне в целом, проводилось нами, придерживаясь рекомендаций ASE, по состояниям ОСА, имеющих более высокий ранг ремоделирования, определяемый последовательностью ряда ЭГ > КГ > КР > НГ. При равенстве ТР обеих ОСА предпочтение отдавалось морфологическим переменным, ремоделирующая иерархия которых располагалась в убывающей последовательности в ряду АМ > ТКИМ > DC.

В сформированной ОСАвр значения ТКИМ (Ме; Q₁:Q₃) выражались числами 0,80; 0,70:1,00 мм, а частоты ТР – НГ/КР/КГ/ЭГ – были представлены числами 27/4/17/62, соответственно. Различия в частотах ТР между ОСАвр, ОСАлв и ОСАпр (табл. 1), рассматриваемых как независимые выборки, не достигли критического уровня значимости ($\chi^2(3) = 4,053$, $p = 0,255$; $\chi^2(3) = 3,524$, $p = 0,322$, соответственно). Средние значения переменных артериальной жесткости в ОСАвр относи-

тельно таковых ОСАлв и ОСАпр, рассматриваемых как независимые выборки, свидетельствовали о некотором ухудшении в ней упруго-эластических свойств. Однако различия значений ее переменных с таковыми ОСАлв и ОСАпр по критериям Манна-Уитни также не достигали критического уровня значимости в 0,05 ($p = 0,188-0,663$).

Сравнение переменных артериальной жесткости между ОСАвр, ОСАлв и ОСАпр как зависимых выборок обнаружило статистически достоверное различие по АМ – одному из параметров формирования ОСАвр: z -score критериев знаков -6,240 и -5,665 ($p = 0,000$) и критериев знаковых рангов Вилкоксона -5,684 и -4,720 ($p = 0,000$), соответственно. Кроме того, достоверное различие по критериям знаковых рангов Вилкоксона между ОСАвр и ОСАпр выявилось для PWV (z -score -2;245; $p = 0,024$); для ИЖ и Ер различия приблизились к критическому уровню значимости ($p = 0,056$ и 0,061, соответственно). Это приближение к уровню достоверности различия между ОСАвр и ОСАпр рассматривалось нами как проявление скрытой асимметрии ремоделирования между ОСАпр и ОСАлв.

ОСАвр по уменьшившейся частоте НГ демонстративнее, чем ОСАлв и ОСАпр, отражала вовлеченность в ремоделирование артерий каротидного бассейна – 75,4 % артерий, против 71,8 % в ОСАлв и 65,4 % в ОСАпр. ОСАвр манифестнее отражала представленность в ПТР преимущественно ЭГ – 74,7 % против 60,8 % в ОСАлв и 68,1 % в ОСАпр, придающей структуре ремоделирования U-образный профиль. Эти данные соответствуют публикациям об облигатном расширении сосудов эластического типа (аорты, ее магистральных артерий и легочной артерии) при ГБ, ИБС и возрастных изменениях [1, 2, 14].

U-образный профиль структуры ТР ОСАвр не мог быть производной размеров КИМ, непрерывно гипертрофирующегося по мере утяжеления ГБ и выраженности атеросклероза. Этот профиль ремоделирования ставил также под сомнение предположение о решающей роли гемодинамического фактора в его формировании. Во-первых, для трех ОСА он хотя и был аналогичным, но все же не тождественным. Во-вторых, при частотах НГ/КР/КГ/ЭГ ОСАвр в I и II + III ст. ГБ – 15/4/2/12 и 12/0/15/50, соответственно – на долю ЭГ при I ст.

Таблица 3

Сопряженность частот билатеральной симметрии размеров толщины комплекса интимы-медиа и типов ремоделирования одноименных ОСА

Table 3

Frequency conjugation of bilateral symmetry of the dimensions of the thickness of the complex of intima-media and types of remodeling of the same name OCA

Билатеральная симметрия ТКИМ одноименных ОСА	Билатеральная симметрия ТР одноименных ОСА, n (%)		Всего
	отсутствует	имеется	
Отсутствует	20 (31,3)	44 (68,7)	64 (100,0)
Имеется	17 (37,0)	29 (63,0)	46 (100,0)
Итого	37	73	110

Примечание (Note): ТР – тип ремоделирования (type of remodeling), ОСА – общая сонная артерия (common carotid artery).

пришлось уже 66,7 % случаев ПТР, частота которой не могла объясняться АДср в $95,6 \pm 2,2$ мм рт. ст. ($M \pm m$). Возрастное расширение ствола легочной артерии происходит, как известно, при остающейся нормальной величине артериального давления в ней [15].

Все сказанное в отношении асимметрии одноименных артерий каротидного бассейна в равной степени повторилось в одноименных артериях феморального бассейна. Значения ТКИМ ОБАлв и ОБАпр ($M_e; Q_1; Q_3$) выражались для обеих артерий числами 0,90; 0,80; 1,00 мм. Распределение значений ТКИМ обеих ОБА по критерию Колмогорова-Смирнова для независимых парных выборок указывало на его однозначность ($p = 0,861$).

Из 110 одноименных ОБА в 47 (43 %) парax наблюдалась билатеральная симметрия значений ТКИМ. Однако различие значений ТКИМ между ОБА, изученных как зависимые выборки, в форме стандартизованных значений по критерию знаков выражалось числом -1,260 и соответствовало точному уровню значимости в 0,207, а по критерию знаковых рангов Вилкоксона – -0,919 и 0,367, соответственно. Таким образом, билатеральная асимметрия ТКИМ ОСА у индивидуумов была слабо выраженной и также носила случайный характер. На однозначную выраженность ремоделирования обеих ОБА указывала также однотипная структура распределения частот их ТР по критерию согласия χ^2 Пирсона (табл. 4; $\chi^2_{(3)} = 1,298$; $p = 0,742$).

Однако распределение ТР обеих ОБА, изученных как зависимые выборки методов сопряженных таблиц по критерию χ^2 Пирсона с поправкой на правдоподобие, выявило неоднозначность у индивидуумов ремоделирования одноименных ОБА (табл. 5; $\chi^2_{(9)} = 57,351$; $p = 0,000$). То есть, ТР одной ОБА не мог быть достоверной гарантией аналогичного ТР в противоположной, хотя однозначные ТР имели место у 65 (59 %) обследованных.

Билатеральность симметрии ТР ОБА не зависела, как и ТР ОСА, от таковой их ТКИМ (табл. 6; $\chi^2_{(1)} = 0,483$; $p = 0,558$), подтверждая, что КИМ ОБА не является ключевой фигурой в процессе ремоделирования артерий феморального бассейна.

Таблица 4
Частоты типов ремоделирования парных общих бедренных артерий у пациентов с гипертонической болезнью

Table 4
Frequencies of remodeling types of paired common femoral arteries in patients with hypertension

Артерии	ТР ОБА				Всего
	НГ	КР	КГ	ЭГ	
ОБАпр	45	18	14	33	110
ОБАлв	52	14	15	29	110
Всего	97	32	29	62	220

Примечание (Note): ТР ОБА, ОБАпр и ОБАлв – тип ремоделирования общей бедренной артерии, общей бедренной артерии справа и слева, соответственно (type of remodeling of the common femoral artery, common femoral artery on the right and left, respectively), НГ – нормальная геометрия (normal geometry), КР – концентрическое ремоделирование (concentric remodeling), КГ – концентрическая гипертрофия (concentric hypertrophy), ЭГ – эксцентрическая гипертрофия (eccentric hypertrophy).

Неоднозначной была оценка содружественности ремоделирования в обеих ОБА по функциональным параметрам упруго-эластических свойств артерий. Уровни значимости различий ДС, Ер, Ес, ИЖ и ЦН между ОБАпр и ОБАлв, рассматриваемые как две независимые выборки, по критериям Манна-Уитни отвечали значения 0,557-0,975. Превышение ими критического уровня значимости в 0,05 свидетельствовало об однозначной степени ремоделирования в одноименных ОБА. При анализе ОБА как зависимых выборок различия этих же показателей жесткости в форме стандартизованных значений по критериям знаков для всех переменных достигли значений от -1,182 по -0,102, что соответствовало уровням значимости 0,237-0,919, а по критериям знаковых рангов Вилкоксона – от -1,227 по -0,140 и 0,221-0,990, соответственно. Следовательно, различия в артериальной жесткости между одноименными ОБА носили также случайный характер.

В то же время, об отсутствии содружественного развития индивидуальных одноименных функцио-

Таблица 5
Сопряженность частот типов ремоделирования одноименных общих бедренных артерий у больных гипертонической болезнью

Table 5
Frequency conjugation of types of remodeling of the same common femoral arteries in patients with hypertension

ТР ОБАлв	ТР ОБАпр				Всего
	НГ	КР	КГ	ЭГ	
НГ	33	8	2	9	52
КР	5	7	2	0	14
КГ	2	2	6	5	15
ЭГ	5	1	4	19	29
Итого	45	18	14	33	110

Примечание (Note): ТР ОБАпр и ОБАлв – тип ремоделирования общей бедренной артерии справа и слева соответственно (the type of remodeling of the common femoral artery to the right and left, respectively), НГ – нормальная геометрия (normal geometry), КР – концентрическое ремоделирование (concentric remodeling), КГ – концентрическая гипертрофия (concentric hypertrophy), ЭГ – эксцентрическая гипертрофия (eccentric hypertrophy).

Таблица 6

Сопряженность частот билатеральной симметрии размеров толщины интима-медиа и типов ремоделирования одноимённых общих бедренных артерий

Table 6

Correlation of bilateral symmetry frequencies of the dimensions of the thickness of the intima-media and types of remodeling of the same common femoral arteries

Билатеральная симметрия ТКИМ одноимённых ОБА	Билатеральная симметрия ТР одноимённых ОБА, n (%)		Всего
	Отсутствует	Имеется	
Отсутствует	24 (38,1)	39 (61,9)	63 (100,0)
Имеется	21 (44,7)	26 (55,3)	47 (100,0)
Итого	45	65	110

Примечание (Note): ТР – типы ремоделирования (types of remodeling), ОБА – общая бедренная артерия (common femoral artery).

нальных показателей жесткости обеих ОБА свидетельствовали хотя и статистически достоверные, но низкие коэффициенты корреляции (r) и детерминации (R^2): ДС $r = 0,492$ и $R^2 0,276$; Ер – $0,458$ и $0,255$; Es – $0,407$ и $0,21$; РWV – $0,579$ и $0,354$; ИЖ – $0,425$ и $0,237$; ЦН – $0,768$ и $0,591$, соответственно. Наибольшие значения КД наблюдались в основном при кубической зависимости переменных с уровнем значимости $p = 0,000$. У индивидуумов величины переменных жесткости в одной артерии были однозначны с таковыми в противоположной намного меньше, чем в половине случаев.

Виртуальная ОБА (ОБАвр) была сформирована по аналогичному для ОСАвр принципу. Значения ТКИМ ОБАвр (Me; $Q_1:Q_3$) соответствовали $0,90; 0,80:1,00$ мм, а частоты ТР – НГ/КР/КГ/ЭГ – были представлены числами $33/20/14/43$, соответственно. Различия в частотах ТР между ОБАвр, ОБАлв и ОБАпр (табл. 5), рассматриваемых как независимые выборки, достигли критического уровня значимости для ОБАлв ($\chi^2(3) = 8,063$, $p = 0,045$), но не с частотами ТР ОБАпр ($\chi^2(3) = 3,267$, $p = 0,352$), являясь доказательством разной степени ремоделирования между одноименными ОБА. Значения переменных жесткости ОБАвр относительно ОБАлв и ОБАпр, рассматриваемых как независимые выборки, показывали некоторую тенденцию к ухудшению упруго-эластических свойств

без статистически значимого различия по критериям Манна-Уитни ($p = 0,093-0,873$).

Сравнение переменных артериальной жесткости ОСАвр, ОСАлв и ОСАпр как зависимых выборок обнаружило лишь статистически достоверное различие по AM – z -score критериев знаков $-4,299$ и $-5,626$ ($p = 0,000$) и критериев знаковых рангов Вилкоксона $-3,635$ и $-5,626$ ($p = 0,000$), соответственно.

В ОБАвр произошло возрастание частоты ПТР до 77 (70%) случаев против 58 (53%) случаев в ОБАлв и 65 (59%) случаев в ОБАпр. ОБАвр, также, как и ОСАвр, демонстративнее отражала представленность ПТР, преимущественно за счет ЭГ ($56,0\%$ – против $50,0\%$ в ОБАлв и $51,0\%$ в ОБАпр), и аналогичный с ОСАвр U-образный профиль частот ТР. При частотах НГ/КР/КГ/ЭГ ОБАвр в I и II + III ст. ГБ – $20/3/4/6$ и $13/17/10/37$ соответственно – на долю ЭГ при I ст. пришлось 46% случаев ПТР, частота которой не могла вызываться уже указанной ранее величиной АДср в $95,6 \pm 2,2$ мм рт. ст. ($M \pm m$). Таким образом, ЭГ артерий феморального бассейна, как и каротидного, не могла полностью объясняться гемодинамическими факторами.

На существование достоверной межбассейновой асимметрии ремоделирования указывали данные анализа на сопряженность частот ТР ОСАвр и

Таблица 7

Сопряженность частот типов ремоделирования виртуальных общей сонной и общей бедренной артерий у больных гипертонической болезнью

Table 7

Frequency correlation of remodeling types of virtual common carotid and common femoral arteries in patients with hypertension

ТР ОБАвр	ТР ОСАвр				Всего
	НГ	КР	КГ	ЭГ	
НГ	16	3	2	12	33
КР	5	0	8	7	20
КГ	0	0	2	12	14
ЭГ	6	1	5	31	43
Всего	27	4	17	62	110

Примечание (Note): ТР ОСАвр – тип ремоделирования виртуальной общей сонной артерии (type of remodeling of the virtual common carotid artery), ТР ОБАвр – тип ремоделирования виртуальной общей бедренной артерии (type of remodeling of the virtual common femoral artery), НГ – нормальная геометрия (normal geometry), КР – концентрическое ремоделирование (concentric remodeling), КГ – концентрическая гипертрофия (concentric hypertrophy), ЭГ – эксцентрическая гипертрофия (eccentric hypertrophy).

ОБАвр (табл. 7; $\chi^2(9) = 36,237$; $p = 0,000$), свидетельствуя о меньшей представленности в ОБАвр частот ПТР (70 % против 74,5 % в ОСАвр), а в них – меньшей представленности ЭГ (55,8 % против 74,7 %). Однозначные ТР в обоих бассейнах имели место лишь в 49 (44,5 %) случаях.

ВЫВОДЫ

1. При неосложненной ГБ как структурные, так и функциональные переменные упруго-эластических свойств обеих ОСА и ОБА обладают статистически достоверной индивидуальной асимметрией, исключающей возможность использования любой из артерий каротидного и феморального бассейнов как репрезентативно отражающей состояние его ремоделирования.

2. Виртуальные артерии каротидного и феморального бассейнов, сформированные из составляющих их одноименных артерий по принципу более высокого ранга типа ремоделирования и/или морфологического критерия артериальной жесткости, интегрируют выраженность их ремоделирования, создавая более целостное представление о перестройке в каждом из сосудистых бассейнов, чем лево- и правосторонние характеристики парных артерий этих бассейнов.

3. Ремоделирование артерий каротидного и феморального бассейнов при гипертонической болезни характеризуется асимметрией, не только билатеральной внутри каждого сосудистого бассейна, но и межбассейновой, указывающей на гетеротопический асинхронизм ремоделирования, вызванный, скорее всего, местными факторами, модифицирующими

одинаковое воздействие на артерии многочисленных факторов системой модальности.

4. Развитие на фоне гетеротопического асинхронизма ремоделирования однообразного U-подобного профиля типов его частот в ОСА и ОБА, как билатеральных, так и виртуальных, в результате значительной частоты эксцентрической гипертрофии, манифестно представленной уже в I ст. гипертонической болезни, свидетельствует о существовании при ней закономерностей ремоделирования артерий, не объясняющихся факторами гемодинамики.

5. Возникновение морфологических перестроек в артериях уже при I ст. гипертонической болезни, при которой артериям подходит больше статус не органов-мишеней, а центриодов (организаторов) гипертонической болезни, должно приниматься во внимание при выборе сроков начала гипотензивной терапии.

6. Факты региональной билатеральной асимметрии упруго-эластических характеристик артерий каротидного и феморального бассейнов, равно как и других частных проявлений гетеротопического асинхронизма ремоделирования – билатеральной асимметрии значений САВИ, PWAbа и лодыжечно-плечевого индекса – указывают на актуальность проблемы разработки способа определения интегрального артериального комплаенса.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Crouse JR, Goldbourt U, Evans G, Pinsky J, Sharrett AR, Sorlie P, et al. Arterial enlargement in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) cohort. In vivo quantification of carotid arterial enlargement. The ARIC Investigators. *Stroke*. 1994; 25(7): 1354-1359.
2. Labropoulos N, Zarge J, Mansour MA, Kang SS, Baker WH. Compensatory arterial enlargement is a common pathobiologic response in early atherosclerosis. *Am J Surg*. 1998; 176(2): 140-143.
3. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008; 21(2): 93-111.
4. Memorandum of Experts of the Russian Cardiology Society on the recommendations of the European Society of Cardiology/European Society for Arterial Hypertension for the treatment of arterial hypertension 2018. *Russian J of Cardiology*. 2018; 23(12): 131-142. Russian (Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 г. //Рос. кардиол. журнал. 2018. Т. 23, № 12. С. 131-142.)
5. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(15): 1600-1607.
6. Zhirnova OA, Beresten NF, Pestovskaya OR, Bogdanova EYa. Non-invasive diagnosis of violation of the elastic properties of arterial vessels. *Electronic Journal of Angiology*. 2011; (1): 27-42. Russian (Жирнова О.А., Берестень Н.Ф., Пестовская О.П., Богданова Е.Я. Неинвазивная диагностика нарушения эластических свойств артериальных сосудов //Электронный журнал Angiology.ru. 2011. № 1. С. 27-42.)
7. Gonchar AV, Kovaleva ON, Khmara AT. Remodeling of the common carotid arteries in obese patients with hypertension. *Scientific sheets. Series Medicine. Pharmacy*. 2013; 23(18): 73-78. Russian (Гончарь А.В., Ковалева О.Н.,

- Хмара А.Т. Ремоделирование общих сонных артерий у больных гипертонической болезнью с ожирением // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2013. Т. 23, № 18. С. 73-78.)
8. Genkel VV, Salashenko AO, Alekseeva OA, Shaposhnik II. Endothelial shear rate and vascular stiffness at the local and regional levels in patients at different stages of atherogenesis. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2016; 15 (3): 50-56. Russian (Генкель В.В., Салашенко А.О., Алексеева О.А. Шапошник И.И. Эндотелиальная скорость сдвига и сосудистая жесткость на локальном и региональном уровнях у пациентов на разных стадиях атерогенеза //Региональное кровообращение и микроциркуляция. 2016. Т. 15, № 3. С. 50-56.)
 9. Johnsen SH, Mathiesen EB. Ultrasound imaging of carotid atherosclerosis in a normal population. The Tromsø Study. *Norsk Epidemiologi*. 2009; 19(1): 17-28.
 10. Polyvoda SM, Cherepok OO, Sichov RO. Ukraine (19) UA Patent (11) 50439 (13) A (51) 6 A61B8 / 00, A61B5 / 00 Method for identifying the mass of the bottom segment. No. 2002010269; Application 01/10/2002; Publ. 10/15/2002. Bull. Number 10. Ukrainian (Поливода С.М., Черепок О.О., Сичов Р.О. Украина (19) UA Патент (11) 50439 (13) A (51)6 A61B8/00, A61B5/00 Спосіб визначення маси судинного сегмента. № 2002010269; Заяв. 10.01.2002; Опубл. 15.10.2002. Бюл. № 10.)
 11. Agafonov AV, Tuev AV, Nekrutenko LA, Bochkova YuV. Arterial remodeling in patients with elderly and older hypertension. *Ross cardiol magazine*. 2005; (3): 25-27. Russian (Агафонов А.В., Туев А.В., Некрутенко Л.А., Бочкова Ю.В. Артериальное ремоделирование у больных гипертонией пожилого и старшего возраста //Росс. кардиол. журнал. 2005. № 3. С. 25-27.)
 12. Zadorozhnaya MP, Razumov VV. To the question of the representativeness of the vasculature as a sign of hypertension. *Medicine in Kuzbass*. 2017; 16(2): 39-45. Russian (Задорожная М.П., Разумов В.В. К вопросу о репрезентативности сосудистого бассейна как признака гипертонической болезни //Медицина в Кузбассе. 2017. Т. 16, № 2. С. 39-45.)
 13. Amato M, Montorsi P, Ravani A, Oldani E, Galli S, Ravagnani PM, et al. Carotid intima-media thickness by B-mode ultrasound as surrogate of coronary atherosclerosis: correlation with quantitative coronary angiography and coronary intravascular ultrasound findings. *Eur. Heart J*. 2007; (17): 2094-2101.
 14. Andreeva SA. Morphometric patterns of age-related changes in the arterial link of the pulmonary circulation. *Bulletin of new medical technologies*. 2011; XVIII(2): 137-138. Russian (Андреева С.А. Морфометрические закономерности возрастных изменений в артериальном звене малого круга кровообращения //Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. XVIII, № 2. С. 137-138.)
 15. Vlasov YuA. Ontogenesis of human blood circulation. Novosibirsk: Science, 1985. 266 p. Russian (Власов Ю.А. Онтогенез кровообращения человека. Новосибирск: Наука, 1985. 266 с.)



Статья поступила в редакцию 26.11.2019 г.

Осипов В.Д., Суржикова Г.С., Филимонов С.Н., Клочкова-Абельянц С.А.

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России,
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных
заболеваний»,
г. Новокузнецк, Россия

ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА И ВИРУС ЭПШТЕЙНА-БАРРА В ДИАГНОСТИКЕ И КЛИНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКОГО ЛАРИНГИТА

Предмет исследования (наблюдения). Обследованы 30 мужчин с хроническим гиперпластическим ларингитом в возрасте от 30 до 70 лет. Группу сравнения составили 30 здоровых мужчин в возрасте старше 29 лет.

Цель исследования – изучить наличие и значимость вирусов папилломы человека и вируса Эпштейна-Барра при развитии хронического гиперпластического ларингита, а также оценить эффективность иммуномодулирующей терапии в лечении заболевания.

Методы исследования. Определение вируса папилломы человека проводили методом полимеразной цепной реакции. Антитела к антигенам вируса Эпштейна-Барра исследовали методом иммуноферментного анализа.

Основные результаты. Среди больных с хроническим гиперпластическим ларингитом инфицирование ВПЧ составило 50 %: ВПЧ обнаружен в 15 из 30 изученных образцов. При этом у 3 пациентов выявлен ВПЧ 11 типа, в 12 случаях обнаружены вирусы папилломы человека высокого онкогенного риска – генотипы 16, 18, 31, 33. При непрямо́й ларингоскопии у 9 (30 %) пациентов с ХГЛ выявлена диффузная гиперплазия всех отделов слизистой оболочки гортани, у 21 (70 %) отмечена неравномерная гиперплазия слизистой оболочки и ее гиперемия. При исследовании антител к капсидному и раннему антигенам вируса Эпштейна-Барра отмечается наличие антител у 21 пациента с ХГЛ (70 %).

Выводы. Обнаружение ВПЧ высокого онкогенного риска при ХГЛ, наличие высоких титров специфических антител, характеризующих иммунный ответ на вирус Эпштейна-Барра, свидетельствует об активации вируса в организме больных с хроническим гиперпластическим ларингитом. Проведенное комплексное лечение с включением индуктора интерферона – циклоферона дает видимый клинический эффект при лечении этой категории больных.

Ключевые слова: хронический гиперпластический ларингит; вирус папилломы человека; вирус Эпштейна-Барра; диагностика; лечение

Osipov V.D., Surzhikova G.S., Filimonov S.N., Klochkova-Abelyants S.A.

Novokuznetsk Institute of Postgraduate Training,
Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia

HUMAN PAPILLOMA VIRUS AND EPSTEIN-BARR VIRUS IN THE DIAGNOSIS AND CLINICAL COURSE OF CHRONIC HYPERPLASTIC LARYNGITIS

Objective – to study the presence and significance of human papillomavirus and Epstein-Barr virus in the development of chronic hyperplastic laryngitis and evaluate the effectiveness of immunomodulating therapy in the treatment of the disease.

Methods. Thirty men with chronic hyperplastic laryngitis aged 30 to 70 years were examined. The comparison group consisted of 30 healthy men over the age of 29 years. The determination of human papillomavirus was carried out by polymerase chain reaction. Antibodies to Epstein-Barr virus antigens were investigated by enzyme immunoassay.

Results. Among patients with chronic hyperplastic laryngitis, HPV infection was 50 %: HPV was detected in 15 of the 30 samples studied. At the same time, HPV of type 11 was detected in 3 patients; in 12 cases, human papillomaviruses of high oncogenic risk were detected – genotypes 16, 18, 31, 33. Indirect laryngoscopy revealed diffuse hyperplasia of all sections of the laryngeal mucosa in 9 (30 %) patients with chronic hepatitis C and there was uneven mucosal hyperplasia and its hyperemia in 21 (70 %). Antibodies to capsid and early Epstein-Barr virus antigens were tested in 21 patients with chronic hepatitis C (70 %).

Conclusions. The detection of HPV of high oncogenic risk in chronic hepatitis C, the presence of high titers of specific antibodies characterizing the immune response to the Epstein-Barr virus, indicates the activation of the virus in the body of patients with chronic hyperplastic laryngitis. Conducted comprehensive treatment with the inclusion of an inducer of interferon - cycloferon gives a visible clinical effect in the treatment of this category of patients.

Key words: chronic hyperplastic laryngitis; human papillomavirus; Epstein-Barr virus; diagnosis; treatment

Лечение больных с хроническим гиперпластическим ларингитом является сложной, трудно решаемой и актуальной проблемой. Имеет место высокий процент рецидивов указанного забо-

левания, недостаточно изучена его этиология и клиника [1-3]. Хронический гиперпластический ларингит (ХГЛ) является первичным фоновым процессом, который служит основой для дальнейшей дисплазии слизистой оболочки гортани. Частота встречаемости ХГЛ составляет 30-65 %, при этом малигнизация, по данным различных авторов, наступает у 30-40 % больных [3, 4]. Развитие злокачественного процесса на фоне ХГЛ происходит в период от 6 месяцев до 7 лет.

Корреспонденцию адресовать:

КЛОЧКОВА-АБЕЛЬЯНЦ Сатеник Аршавиловна,
654000, Кемеровская область, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5,
НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.
Тел: 8 (3843)-32-45-19. E-mail: satenikka@mail.ru

Отмечается зависимость диспластических процессов при ХГЛ от хронического носительства онкогенных вирусов, в частности, вируса папилломы человека (ВПЧ) и вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) [5]. Имеются литературные сведения о роли вирусной инфекции в генезе развития гиперпластического ларингита и его коррекции [4, 6]. Проблема диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека, в последнее десятилетие является актуальной в связи с резким ростом заболеваемости и высоким онкологическим потенциалом данного возбудителя в различных возрастных группах [7].

Хроническое носительство онкогенных вирусов – вируса папилломы человека и вируса Эпштейна-Барр – является существенным фактором риска возникновения рака гортани [3]. Клетками-мишенями для ВПЧ являются эпителиальные клетки кожи и слизистых оболочек. Вирусы могут оказывать на эпителий продуктивное или трансформирующее действие. Результатом трансформирующего воздействия являются дисплазии различной степени, прогрессирующее развитие которых может привести к малигнизации [8].

Цель исследования – изучить наличие и значимость вирусов папилломы человека и вируса Эпштейна-Барр при развитии хронического гиперпластического ларингита, а также оценить эффективность иммуномодулирующей терапии в лечении заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 30 мужчин с хроническим гиперпластическим ларингитом в возрасте от 30 до 70 лет. Группу сравнения составили 30 здоровых мужчин в возрасте старше 29 лет, поступивших в ЛОР-отделение на оперативное лечение по поводу искривления перегородки носа.

Всем обследуемым больным с ХГЛ проведена прицельная биопсия гортани. Для определения наличия вируса папилломы человека (6, 11, 16, 18, 31, 33 генотипов) использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующей идентификацией фрагментов ДНК методом гель-электрофореза. В группе сравнения исследовалась слизистая оболочка носа, резецированная при операции подслизистой резекции перегородки носа.

Наличие специфических антител к антигенам ВЭБ (капсидному и комплексу ранних антигенов) определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования ВПЧ у группы сравнения были получены следующие результаты: у 6 из 30 обследованных обнаружен вирус папилломы человека 6 из 11 генотипов. Среди больных с хроническим гиперпластическим ларингитом инфицирование ВПЧ составило 50 %: ВПЧ обнаружен в 15 из 30 изученных образцов. При этом у 3 пациентов выявлен ВПЧ генотип 11, в 12 случаях обнаружены вирусы папилломы человека высокого онкогенного риска – генотипы 16, 18, 31, 33.

При непрямой ларингоскопии у 9 (30 %) пациентов с ХГЛ выявлена диффузная гиперплазия всех отделов слизистой оболочки гортани и у 21 (70 %) отмечена неравномерная гиперплазия слизистой оболочки и ее гиперемия.

В настоящее время многообразные клинические проявления ВПЧ, способные либо рецидивировать, либо спонтанно претерпевать обратное развитие, связывают с различными триггерными факторами, которые могут определять течение и прогноз заболевания, в частности, нарушение иммунного статуса [7].

При исследовании антител к капсидному и раннему антигенам вируса Эпштейна-Барр отмечалось наличие антител у 21 пациента с ХГЛ (70 %).

Сведения об авторах:

ОСИПОВ Виктор Дмитриевич, доктор мед. наук, профессор, кафедра оториноларингологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

СУРЖИКОВА Галина Северьевна, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

ФИЛИМОНОВ Сергей Николаевич, доктор мед. наук, профессор, директор, ФГБНУ НИИ КППГЗ, г. Новокузнецк, Россия.

КЛОЧКОВА-АБЕЛЪЯНЦ Сатеник Аршавиловна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: satenikka@mail.ru

Information about authors:

OSIPOV Viktor Dmitrievich, doctor of medical sciences, professor, department of otorhinolaryngology, Novokuznetsk Institute of Postgraduate Training, Novokuznetsk, Russia.

SURZHIKOVA Galina Severyevna, candidate of medical sciences, docent, head of the department of clinical laboratory diagnostics, Novokuznetsk Institute of Postgraduate Training, Novokuznetsk, Russia

FILIMONOV Sergei Nikolaevich, doctor of medical sciences, professor. Director, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia

KLOCHKOVA-ABELYANTS Satenik Arshavilovna, candidate of medical sciences, docent, Novokuznetsk Institute of Postgraduate Training, Novokuznetsk, Russia. E-mail: satenikka@mail.ru

Пациентам с ХГЛ назначались десенсибилизирующая терапия и местное лечение. Ежедневно больным проводились обильные лаважи гортани. Для этого в 30 мл физиологического раствора добавлялись 2 мл гидрокортизона (раствор или суспензия), 0,25 мл 0,1 % раствора адреналина и 1 мл циклоферона. Включение в раствор для лаважа гортани циклоферона обусловлено его индукторной функцией на интерфероны, что определяет широкий спектр его биологической активности. Система интерферонов обеспечивает неспецифическую противовирусную защиту организма, интерфероны являются эффективными иммуномодуляторами и оказывают стимулирующий эффект на иммунную систему.

В результате лечения вышеуказанными препаратами через 8-10 дней у пациентов исчезало ощущение парестезии в глотке. При непрямой ларингоскопии у всех пациентов отмечалось уменьшение гиперемии слизистой оболочки гортани, появилось полное смыкание голосовых связок. Позитивные результаты лечения подтверждены фониастром с помощью ларингостробоскопического исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных при хроническом гиперпластическом ларингите в 50 % случаев выявлено присутствие папилломавирусов высокого онкогенного риска (генотипы 16, 18, 31, 33). Наличие высоких титров специфических иммуноглобулинов, характеризующих иммунный ответ на вирус Эпштейна-Барр, свидетельствует об активации вируса в организме больных с хроническим гиперпластическим ларингитом. Проведенное комплексное лечение с наличием индуктора интерферона — циклоферона дает видимый клинический эффект при лечении этой категории больных.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Stepanova YE. New methods for diagnosis of disease of the larynx. *Doctor.ru*. 2009; 5: 31-34. Russian (Степанова Ю.Е. Современные методы диагностики заболеваний гортани //Доктор.Ру. 2009. № 5. С. 31-34.)
2. Muhamedov MR, Cheremisina OV, Choinzonov EL, Kulbakin DE, Balatskaya LN, Vasilev NV, Gunther VE. The modern view on complex approach when diagnosing, treating and aftercaring in larynx cancer patients. *Russian otorhinolaryngology*. 2012; 3(58): 78-84. Russian (Мухамедов М.П., Черемисина О.В., Чойнзонов Е.Л., Кульбакин Д.Е., Балацкая Л.Н., Васильев Н.В., Гюнтер В.Э. Современный взгляд на комплексный подход к диагностике, лечению и реабилитации больных раком гортани //Российская оториноларингология. 2012. № 3(58). С. 78-84.)
3. Cheremisina OV, Choinzonov EP. Potentials of endoscopic diagnosis of precancer diseases and cancer of the larynx. *Siberian Journal of Oncology*. 2007; 3: 5-10. Russian (Черемисина О.В., Чойнзонов Е.Л. Возможности эндоскопической диагностики предопухолевых заболеваний и рака гортани в современной онкологии //Сибирский онкологический журнал. 2007. № 3. С. 5-10.)
4. Paches AI. Head and neck tumors. M.: Practical Medicine, 2013. 478 p. Russian (Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М.: Практическая медицина, 2013. 478 с.)
5. Cheremisina OV, Choinzonov EL, Pankova OV, Menshikov KYu. Chronic hypeplastic laryngitis as a criterion for defining groups at high risk of laryngeal cancer. *Russian otorhinolaryngology*. 2012; 2(63): 84-89. Russian (Черемисина О.В., Чойнзонов Е.Л., Панкова О.В., Меньшиков К.Ю. Хронический гиперпластический ларингит как критерий формирования группы риска по раку гортани //Российская оториноларингология. 2013. № 2(63). С. 84-89.)
6. Baletic N, Petrovic Z, Pendjer Y, Malicevic H. Autofluorescent diagnostics in laryngeal pathology. *Eur. Otorhinolaryngol*. 2004; 261: 233-237.
7. HPV infection of the urogenital tract of women (epidemiology, clinical and pathogenetic features, methods of diagnosis, treatment, prevention): informational-methodical manual /Folyak EV, Sokolova TM, Makarov KY, Yakimova AV, Mukhamedshina VR, Usova AV. Novosibirsk, 2010. 88 p. Russian (Папилломавирусная инфекция уrogenитального тракта женщин (эпидемиология, клинико-патогенетические особенности, методы диагностики, лечение, профилактика): информационно-методическое пособие /Фоляк Е.В., Соколова Т.М., Макаров К.Ю., Якимова А.В., Мухамедшина В.Р., Усова А.В. Новосибирск: Вектор-Бест, 2010. 88 с.)
8. Rogovskaya SI. Papillomavirus infection in women and pathology of the cervix [Electronic resource]. M.: GEOTAR-Media, 2014. 192 p. Access mode: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970428733.html>. Russian (Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки [Электронный ресурс]. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 192 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970428733.html>)



Статья поступила в редакцию 11.11.2019 г.

Султанов Р.В., Казакова О.С., Лихачева Т.Ю., Московская Е.В., Архангельский В.В.
 ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница» им. С.В. Беляева,
 г. Кемерово, Россия

ОПЫТ ОРГАНИЗАЦИИ РАБОТЫ ВЫЕЗДНОЙ БРИГАДЫ ВРАЧЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ХИРУРГОВ В КУЗБАССЕ

Приведен опыт организации работы выездной бригады врачей сердечно-сосудистых хирургов в Кузбассе для выявления гемодинамически значимых стенозов сонных артерий. Полученный опыт показал, что формирование и работа выездной бригады с участием врача ультразвуковой диагностики и ангиохирурга позволяет выявлять гемодинамически значимые асимптомные стенозы сонных артерий, а своевременное оперативное лечение данной группы пациентов может существенно снизить смертность в Кузбассе от сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: Кузбасс; стеноз сонной артерии; каротидная эндартерэктомия

Sultanov R.V., Kazakova O.S., Likhacheva T.U., Moskovskaya E.V., Arkhangelsky V.V.
 Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia

EXPERIENCE IN ORGANIZING OF THE WORK OF THE MOBILE TEAM OF CARDIOVASCULAR SURGEONS IN KUZBASS

The experience of organizing the work of the visiting team of cardiovascular surgeons in Kuzbass to identify hemodynamically significant stenoses of the carotid arteries is presented. The experience gained has shown that the formation and work of an on-site team with the participation of an ultrasound diagnosis doctor and an angiosurgeon can detect hemodynamically significant asymptomatic stenosis of the carotid arteries, and timely surgical treatment of this group of patients can significantly reduce cardiovascular mortality in the Kuzbass.

Key words: Kuzbass; carotid artery stenosis; carotid endarterectomy.

Цереброваскулярная патология является одной из актуальнейших проблем современного здравоохранения, занимая третье место среди всех причин смертности в экономически развитых странах мира [1]. Статистика заболеваний системы кровообращения в России удручает — заболеваемость выросла с 17,1 на 1000 человек населения в 2000 году до 32,1 на 1000 человек в 2017 году. Ежегодно в Российской Федерации регистрируется более 400 тысяч случаев острого нарушения мозгового кровообращения, из которых 35 % сопровождаются летальностью в остром периоде заболевания, а 80 % приводят к стойкой утрате трудоспособности. Еще одной проблемой является рост инсультов у людей молодого и среднего возраста.

Проблема болезней системы кровообращения актуальна и для нашего региона — в структуре причин общей смертности в Кемеровской области данная патология занимает первое место, составляя 40,3 %.

По данным Кемеровостата, показатель смертности от болезней системы кровообращения в Кузбассе в 2018 году составил 582,0 на 100 тыс. населения, что на 2,9 % выше показателя смертности от этой патологии за 2017 год (565,8 на 100 тыс. населения). Удельный вес цереброваскулярных болезней среди болезней системы кровообращения составляет 32,1 %. В 2018 году среди умерших от церебровас-

кулярных болезней преобладали пациенты с острым нарушением мозгового кровообращения, причем в общей структуре смертности наблюдался рост доли инфаркта мозга на 7 % (с 78,5 до 84,0 на 100 тыс. населения) [2].

Одним из путей решения проблемы острых нарушений мозгового кровообращения является своевременная хирургическая помощь пациентам, страдающим патологией системы кровообращения. По данным отчета Покровского А.В. за 2018 год о состоянии сосудистой хирургии в России, в нашей стране выполнены 24794 операций на брахиоцефальных артериях (включая применение эндоваскулярных технологий), что составляет 0,02 % от общего количества населения и является недостаточным [3]. Для сравнения, в США выполняется в среднем около 230 операций на 100000 населения в год, в то время как в России, исходя из данных за 2018 год, порядка 17 случаев на 100000 населения [4]. Кемеровская область не является исключением. Так, в 2018 году в нашем регионе выполнены 529 реконструктивных вмешательств на сонных артериях, включая эндоваскулярные вмешательства, что составляет 19 случаев на 100000 населения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 2018 году в Кузбассе была разработана региональная программа «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями на 2019-2024 годы», утвержденная постановлением Правительства Кемеровской области — Кузбасса от 27 июня 2019 г. № 384).

Корреспонденцию адресовать:

СУЛТАНОВ Роман Владимирович,
 650066, г. Кемерово, пр-т. Октябрьский, 22,
 ГАУЗ КОКБ.
 Тел.: 8 (3842) 39-65-14. E-mail: sultanov-82@mail.ru

Приведенный в программе эпидемиологический анализ показал, что в Кузбассе сохраняется низкий процент прооперированных пациентов при стенозах сонных артерий, которые потенциально опасны в отношении развития ОНМК [5-7]. Этот показатель во многом был обусловлен отсутствием раннего выявления стенозов сонных артерий специалистами ультразвуковой диагностики на территориях Кузбасса, отсутствием выделения групп риска по возможному развитию ОНМК терапевтами первичного звена. В связи с чем в 2019 году на базе Кемеровской областной клинической больницы им. С.В. Беляева была организована выездная работа по активному выявлению асимптомных стенозов сонных артерий на территории Кемеровской области.

Прием организовывался на отдаленных от региональных центров территориях, где отсутствовали необходимые специалисты. Отбор пациентов осуществлялся терапевтами по месту жительства пациента, критерием включения для скринингового обследования определено наличие у пациента трех и более факторов риска: возраст старше 60 лет, длительный стаж курения (более 10 лет), наличие сахарного диабета, ИБС, гипертонической болезни, клиники неврологического дефицита или ОНМК в анамнезе. В состав выездной бригады специалистов входили врач функциональной диагностики и сосудистый хирург. Обследование пациентов выполнялось с использованием портативного ультразвукового сканера «Logiq book xr».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В течение года было осуществлено 10 выездов в 10 районов области, в результате которых обследованы 235 пациентов. Результаты деятельности выездной бригады показали высокий процент выявляемости гемодинамически значимых поражений сонных артерий при соблюдении критериев включе-

ния — у 39 (16,6 %) пациентов были выявлены гемодинамически значимые стенозы (> 60 %) сонных артерий, требующие хирургической коррекции. У 35 (89,7 %) из 39 больных при обследовании не было выявлено клинической картины неврологического дефицита.

У 29 (12,3 %) пациентов были выявлены гемодинамически не значимые стенозы внутренних сонных артерий на уровне 30-50 %. Данной группе пациентов была назначена консервативная терапия и динамический ультразвуковой контроль состояния сонных артерий через 6-12 месяцев в условиях Кемеровской областной клинической больницы им. С.В. Беляева.

Все 39 пациентов с гемодинамически значимыми стенозами сонных артерий были направлены на дообследование и оперативное лечение в условиях Кемеровской областной клинической больницы им. С.В. Беляева, 35 пациентам выполнено оперативное лечение в объеме каротидной эндартерэктомии из внутренней сонной артерии. Оперативное лечение у всех пациентов прошло без осложнений, все пациенты были выписаны на 5-9 сутки после операции. У 4 пациентов при более детальном обследовании с использованием мультиспиральной компьютерной томографии с болюсным контрастным усилением были выявлены гемодинамически не значимые стенозы сонных артерий на уровне 50-60 %, что требует дальнейшего динамического ультразвукового наблюдения, а при отсутствии эффекта от консервативной терапии, возможно, и оперативного лечения при прогрессировании атеросклеротического процесса.

ВЫВОДЫ:

Полученный опыт показал, что формирование и работа выездной бригады с участием врача ультразвуковой диагностики и ангиохирурга позволяет не

Сведения об авторах:

СУЛТАНОВ Роман Владимирович, канд. мед. наук, зав. отделением сосудистой хирургии, ГАУЗ КОКБ, г. Кемерово, Россия.

E-mail: sultanov-82@mail.ru

КАЗАКОВА Ольга Станиславовна, зам. гл. врача по организационно-методической работе, ГАУЗ КОКБ, г. Кемерово, Россия.

ЛИХАЧЁВА Татьяна Юрьевна, зав. отделением функциональной диагностики, ГАУЗ КОКБ, г. Кемерово, Россия.

МОСКОВСКАЯ Елена Викторовна, начальник отдела выездной работы, ГАУЗ КОКБ, г. Кемерово, Россия.

АРХАНГЕЛЬСКИЙ Валерий Вениаминович, канд. мед. наук, зав. отделением ультразвуковой диагностики, ГАУЗ КОКБ, г. Кемерово, Россия.

Information about authors:

SULTANOV Roman Vladimirovich, candidate of medical sciences, head of the department of vascular surgery, Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia. E-mail: sultanov-82@mail.ru

KAZAKOVA Olga Stanislavovna, deputy chief physician for organizational methods, Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia

LIKHACHEVA Tatyana Yuryevna, head of the department of functional diagnostics, Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia

MOSKOVSKAYA Elena Viktorovna, head of the department of exit work, Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia

ARKHANGELSKY Valery Veniaminovich, candidate of medical sciences, head of the department of ultrasound diagnostics, Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia

только своевременно выявлять гемодинамически значимые асимптомные стенозы сонных артерий на ранних стадиях развития у пациентов в отдаленных районах Кемеровской области, но и обеспечить правильную логистику таких пациентов в специализированный стационар высокого уровня для хирургического лечения. Постоянная работа такой бригады в группах населения высокого риска (возраст старше 60 лет, длительный стаж курения (более 10 лет), наличие сахарного диабета, ИБС, клиники неврологического дефицита или ОНМК в

анамнезе) в перспективе может существенно снизить смертность в Кузбассе от сердечно-сосудистых заболеваний.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Gusev EI, Skvortsova VI. Ischemia of the brain. M.: Medicine, 2001. 327 p. Russian (Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 327 с.)
2. Decree of the Government of the Kemerovo region – Kuzbass dated June 27, 2019 N 384 On the approval of the regional program «Combating cardiovascular diseases for 2019-2024». Kemerovo, 2019. Russian (Постановление правительства Кемеровской области – Кузбасса от 27 июня 2019 года № 384 Об утверждении региональной программы «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями на 2019-2024 годы». Кемерово, 2019.)
3. Pokrovsky AV, Golovyuk AL. The state of vascular surgery in the Russian Federation in 2018. *Angiology and Vascular Surgery*. 2019; 25(2): Attachment. 48 p. Russian (Покровский А.В., Головюк А.Л. Состояние сосудистой хирургии в Российской Федерации в 2018 году //Ангиология и сосудистая хирургия. 2019. Т. 25, № 2. Приложение. 48 с.)
4. Shchanitsyn IN. Current Trends in the Treatment of Carotid Stenosis. *Bulletin of Medical Internet Conferences (ISSN 2224-6150)*. 2017; 7(7): 1372. Russian (Щаницын И.Н. Современные тенденции в лечении стеноза сонных артерий //Bulletin of Medical Internet Conferences (ISSN 2224-6150) 2017. Volume 7. Issue 7. С. 1372.)
5. Archie JP. Prospective randomized trials of carotid endarterectomy with primary closure and patch reconstruction: the problem is power. *J Vasc Surg*. 1997; (6): 1118-1120.
6. Derebeyn C, Grubb R, Powers W. Cerebral hemodinamic impairment: methods of measurements and association with stroke risk. *Neurology*. 1999; 53: 251-259.
7. Gonzalez LL, Partusch L, Wirth P. Noninvasive carotid artery evaluation following endarterectomy. *J Vasc Surg*. 1984; (3): 403-408.

