

# Медицинский вестник Башкортостана

Научно-практический журнал  
Том 15, № 2 (86) Март-Апрель 2020 г.

## Редакционная коллегия

**Гл. редактор** - чл.-кор. РАН, акад. АН РБ, проф. В.М.Тимербулатов

**Заместители главного редактора:** проф. А.А. Бакиров; акад. АН РБ, проф. А.Б.Бакиров;

чл.-кор. АН РБ, проф. Ф.Х.Камилов, чл.-кор. РАН, проф. В.Н.Павлов

**Члены редакционной коллегии:** проф. Е.К.Алехин, проф. Э.Н.Ахмадеева, проф. В.Ш.Вагапова, акад. АН РБ, проф. Ш.Х.Ганцев, проф. А.Ж.Гильманов, проф. А.А.Гумеров, проф. Д.А.Еникеев, проф. Ш.З.Загидуллин, проф. В.А.Катаев, проф. С.А.Мещерякова, проф. Т.И.Мустафин, проф. М.А.Нартайлаков, проф. Ф.А.Халиуллин, проф. А.Г.Хасанов, проф. С.В.Чуйкин, проф. В.Л.Юлдашев.

## Редакционный совет

Акад. РАН, проф. Р.С.Акчурин (Москва); чл.-кор. РАН, проф. Ю.Г.Аляев (Москва); проф. И.Ф.Ахтямов (Казань); проф. В.В.Базарный (Екатеринбург); акад. РАН, проф. Л.А.Бокерия (Москва); проф. Р.Г.Валиуринов (Уфа); проф. В.В.Викторов (Уфа); проф. Р.С.Гараев (Казань); проф. Л.Т.Гильмутдинова (Уфа); акад. РАН, проф. М.И.Давыдов (Москва); проф. Н.Ш.Загидуллин (Уфа); проф. В.Зельман (США); проф. И.Э.Иошин (Москва); проф. Э.А.Казачкова (Челябинск); проф. А.В.Капишиников (Самара); проф. Н.А.Кириянов (Ижевск); проф. М.Клейн (США); проф. И.В.Клюшкин (Казань); чл.-кор. РАН, проф. В.Л.Коваленко (Челябинск); акад. РАН, проф. Г.П.Котельников (Самара); проф. И.С.Липатов (Самара); проф. Л.С.Логутова (Москва); акад. РАН, проф. О.Б.Лоран (Москва); проф. А.Май (Германия); проф. Э.Р.Мулдашев (Уфа); проф. Р.Б.Мумладзе (Москва); проф. А.Г.Муталов (Уфа); чл.-кор. НАМН Украины, проф. Л.В.Новицкая-Усенко (Украина); акад. РАН, проф. В.В.Новицкий (Томск); проф. Л.И.Ратникова (Челябинск); проф. Л.М.Рошаль (Москва); проф. Р.А.Салеев (Казань); проф. Н.С.Стрелков (Ижевск); проф. Т.Н.Трофимова (Санкт-Петербург); чл.-кор. РАН, проф. А.В.Тутельян (Москва); чл.-кор. РАН, проф. И.Н.Тюренков (Волгоград); проф. Удо Обертаке (Германия); проф. А.К.Усович (Беларусь); проф. В.Х.Фазылов (Казань); проф. А.А.Фокин (Челябинск); проф. Р.Функ (Германия); проф. Р.А.Хасанов (Уфа); чл.-кор. РАН, проф. Б.Д.Цыганков (Москва); акад. РАН, проф. Е.И.Чазов (Москва); акад. РАН, проф. В.А.Черешнев (Екатеринбург); проф. С.В.Чурашов (Санкт-Петербург); акад. РАН, проф. А.Г.Чучалин (Москва); акад. РАН, проф. В.Б.Шадлинский (Азербайджан); проф. С.Н.Щербо (Москва).

**Решением Президиума Высшей аттестационной комиссии Минобрнауки России  
журнал 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**

Адрес редакции, издателя,  
типографии:  
450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.  
Телефон (347) 272-73-50  
E-mail: [mvb\\_bsmu@mail.ru](mailto:mvb_bsmu@mail.ru)  
<http://mvb-bsmu.ru/>

Зав. редакцией -  
Научный редактор -  
Технический редактор -  
Художественный редактор -  
Корректор -  
Корректор-переводчик -

доц. Д.Ю. Рыбалко  
доц. А.Н. Ишмухаметова  
к.м.н. И.М. Насибуллин  
Н.И. Ровнейко  
Н.А. Брагина  
к.ф.н. О.А. Майорова

Дата выхода: 30.04.2020  
Формат 60×84 1/8  
Условных печатных листов – 11,63  
Заказ № 30  
Тираж 500 экз.  
12+  
Цена 583,33 руб.

Зарегистрирован федеральной службой по надзору в сфере связи,  
информационных технологий и массовых коммуникаций  
(Роскомнадзор) – свидетельство о регистрации средства массовой  
информации ПИ № ФС77-69728 от 5 мая 2017

Подписной индекс в каталоге «Почта России» **80133**

**ISSN 1999-6209**

---

FEDERAL STATE BUDGETARY EDUCATIONAL INSTITUTION OF HIGHER EDUCATION  
«BASHKIR STATE MEDICAL UNIVERSITY» OF THE MINISTRY OF HEALTH OF THE RUSSIAN  
FEDERATION

HEALTH MINISTRY OF THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN

FEDERAL STATE SCIENTIFIC ESTABLISHMENT

UFA RESEARCH INSTITUTE OF OCCUPATIONAL MEDICINE AND HUMAN ECOLOGY

# BASHKORTOSTAN MEDICAL JOURNAL

## Scientific Publication

Volume 15, Number 2 (86), March-April, 2020

**Editorial Board:**

**Editor-in-Chief** – Prof. V.M.Timerbulatov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, academician of the Academy of Sciences of Bashkortostan

**Associate Editors:** Prof. A.A.Bakirov, academician of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. F.Kh.Kamilov, corresponding member of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. V.N.Pavlov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences

**Editorial Director** – Assoc. Prof. D.Yu.Rybalko

**Editorial Board Members:** Prof. E.K.Alekhin; Prof. E.N.Akhmadeyeva; Prof. V.Sh.Vagapova; Prof. Sh.Kh.Gantsev, academician of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. A.Zh. Gilmanov; Prof. A.A.Gumerov; Prof. D.A.Enikeev; Prof. Sh.Z.Zagidullin; Prof. V.A.Kataev; Prof. S.A. Meshcheryakova, Prof. T.I.Mustafin; Prof. M.A.Nartailakov; Prof. F.A.Khaliullin; Prof. A.G.Khasanov; Prof. S.V.Chuykin; Prof. V.L.Yuldashev

**Editorial Committee:**

Prof. R.S.Akchurin, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. Yu.G.Alyayev, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. I.F.Akhtyamov (Kazan); Prof. V.V.Bazarniy (Ekaterinburg); Prof. L.A.Bokeria, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. R.G. Valinurov (Ufa); Prof. V.V. Viktorov (Ufa); Prof. R.S.Garaev (Kazan); Prof. L.T.Gilmudinova (Ufa); Prof. M.I.Davydov, academician of the Russian Academy of Sciences, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. N.Sh.Zagidullin (Ufa); Prof. V.Zelman (USA); Prof. I.E.Ioshin (Moscow); Prof. E.A.Kazachkova (Chelyabinsk); Prof. A.V.Kapishnikov (Samara); Prof. N.A.Kir'yanov (Izhevsk); Prof. M. Klain (USA); Prof. I.V.Klyushkin (Kazan); Prof. V.L.Kovalenko, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Chelyabinsk); Prof. G.P.Kotelnikov, academician of the Russian Academy of Sciences (Samara); Prof. I.S.Lipatov (Samara); Prof. L.S.Logutova (Moscow); Prof. O.B.Loran, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. A.May (Germany); Prof. E.R.Muldashev (Ufa); Prof. R.B.Mumladze (Moscow); Prof. A.G.Mutalov (Ufa); Prof. L.V.Novitskaya-Usenko (Ukraine); Prof. V.V.Novitski, academician of the Russian Academy of Sciences (Tomsk); Prof. L.I.Ratnikova (Chelyabinsk); Prof. L.M.Roshal (Moscow); Prof. R.A.Saleev (Kazan); Prof. N.S.Strelkov (Izhevsk); Prof. T.N.Trofimova (St. Petersburg); Prof. A.V.Tutelyan, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. I.N.Tyurenkov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Volgograd); Prof. Udo Obertacke (Germany); Prof. A.K.Usovich (Belarus); Prof. V.Kh.Fazylov (Kazan); Prof. A.A.Fokin (Chelyabinsk); Prof. R.Funk (Germany); Prof. R.A.Khasanov (Ufa); Prof. B.D.Tsygankov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. E.I.Chazov, academician of the Russian Academy of Sciences, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.A.Chershnev, academician of the Russian Academy of Sciences, (Ekaterinburg); Prof. S.V.Churashov (St. Petersburg); Prof. A.G.Chuchalin, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.B.Shadlinskiy, academician of the Russian Academy of Sciences (Azerbaijan); Prof. S.N.Scherbo (Moscow).

**According to the decision of the Presidium of State Commission for Academic Degrees and Titles  
of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation**

**Bashkortostan Medical Journal is entitled to publish fundamental scientific results of doctoral and candidate's theses.**

**Editorial Office:**

3 Lenin str., Ufa 450008  
Republic of Bashkortostan  
Russian Federation  
**Tel.:** (347) 272-73-50  
**E-mail:** mvb\_bsmu@mail.ru

Scientific Editor     Assoc. Prof. A.N. Ishmukhametova  
Technical Editor     I.M. Nasibullin, Candidate of Medical Sciences  
Art Editor             N.I. Rovneyko  
Russian editing       N.A. Bragina  
English editing       O.A. Mayorova, Candidate of Philological Sciences  
<http://mvb-bsmu.ru/>

ISSN 1999-6209

© BSMU Publishing House, 2020

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced by electronic or other means or transmitted in any form, without the permission of the publisher

---

## СОДЕРЖАНИЕ

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- И.А. Баландина, Л.П. Мартиросян  
**АНАТОМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА И ЕГО МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ У ЮНОШЕЙ И ДЕВУШЕК МЕЗОМОРФНОГО ТИПА ТЕЛОСЛОЖЕНИЯ ПО ДАННЫМ ЭХОКАРДИОГРАФИИ** 5
- I.A. Balandina, L.P. Martirosyan  
**ANATOMICAL PARAMETERS OF THE HEART PARTS AND ITS MAIN ARTERIES IN YOUNG MEN AND WOMEN OF THE MESOMORPHIC BODY TYPE ACCORDING TO ECHOCARDIOGRAPHY**
- А.Р. Гилемханов, В.В. Плечев, В.Ш. Ишметов, М.Ш. Кашаев  
**ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АНЕВРИЗМОЙ БРЮШНОЙ АОРТЫ В КЛИНИКЕ БГМУ** 9
- A.R. Gilemkanov, V.V. Plechev, V.Sh. Ishmetov, M.Sh. Kashaev  
**SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH ABDOMINAL AORTIC ANEURISM AT BSMU CLINIC**
- И.Е. Николаева, В.В. Плечев, В.А. Сурков, Н.А. Дударева, А.В. Миронова  
**ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ШКАЛЫ SOFA ДЛЯ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ ИСКУССТВЕННЫХ КЛАПАНОВ СЕРДЦА** 13
- I.E. Nikolaeva, V.V. Plechev, V.A. Surkov, N.A. Dudareva, A.V. Mironova  
**EXPERIENCE OF USING SOFA SCALES FOR EVALUATING THE CONDITION OF PATIENTS WITH INFECTIOUS ENDOCARDITIS OF ARTIFICIAL HEART VALVES**
- Е.Ю. Красюк, О.Г. Носкова, Е.Г. Токарева  
**АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОПТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА** 17
- E.Yu. Krasnyuk, O.G. Noskova, E.G. Tokareva  
**ANALYSIS OF EFFICIENCY OF OPHTHALMOLOGICAL ASSISTANCE TO CHILDREN UNDER INPATIENT CONDITIONS**
- А.С. Кулакова, И.А. Снимщикова, М.О. Плотникова  
**ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ СТАТ-СИГНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ** 22
- A.S. Kulakova, I.A. Snimshchikova, M.O. Plotnikova  
**CHARACTERISTICS OF STATE OF STAT - SIGNALING IN PATIENTS WITH OBESITY**
- К.В. Меньшиков, О.Н. Липатов, А.В. Пушкарев, И.А. Меньшикова, Д.О. Липатов, К.Т. Ахметгареева  
**РЕДКИЕ ОПУХОЛИ ВУЛВЫ ПО МАТЕРИАЛАМ РЕСПУБЛИКАНСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ДИСПАНСЕРА РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН** 25
- K.V. Menshikov, O.N. Lipatov, A.V. Pushkarev, I.A. Menshikova, D.O. Lipatov, K.T. Akhmetgareeva  
**RARE VULVAR TUMORS BASED ON MATERIALS OF THE REPUBLICAN CLINICAL ONCOLOGY CENTER OF THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN**
- И.В. Верзакова, С.Ю. Путенихин, Г.Т. Гумерова, О.В. Верзакова  
**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОНТРАСТНЫХ СРЕДСТВ И ПУНКЦИОННЫХ МЕТОДИК ПОД КОНТРОЛЕМ УЛЬТРАЗВУКА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ОДИНОЧНЫХ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ПАПИЛЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ НА РАННЕЙ СТАДИИ** 32
- I.V. Verzakova, S.Yu. Putenikhin, G.T. Gumerova, O.V. Verzakova  
**THE USE OF CONTRAST MEDIA AND ULTRASOUND-CONTROLLED PUNCTURE TECHNIQUES TO DIAGNOSE SINGLE NODULAR PAPILLARY CARCINOMA AT AN EARLY STAGE**
- М.И. Разумовский, А.М. Разумовская, Ю.А. Сидорова, С.М. Разумовский  
**ПРИМЕНЕНИЕ МЕТИЛЭТИЛПИРИДИНОЛА (METHYLETHYLPIRIDINOL) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА** 35
- M. I. Razumovsky, A.M. Razumovskaya, Yu. A. Sidorova, S.M. Razumovsky  
**THE USE OF METHYLETHYLPIRIDINOL FOR THE TREATMENT OF PERIODONTAL COMPLEX DISEASES**
- Д.Н. Хасанов, А.С. Свирина, Г.М. Хасанова, G. Wang, Э.Р. Исхаков, Г.А. Мавзютова  
**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ДИНАМИКИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ** 41
- D.N. Khasanov, A.S. Svirina, G.M. Khasanova, G. Wang, E.R. Iskhakov, G.A. Mavzyutova  
**THE FEATURES OF CLINICAL SYMPTOMS AND DYNAMIC OF PRO-INFLAMMATION CYTOKINES IN HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME AMONG ADULTS AND CHILDREN**

## УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

- В.П. Трухин, И.А. Наркевич, Е.В. Казакова, Е.П. Начарова, И.И. Басакина  
**ОЦЕНКА РИСКОВ В СИСТЕМЕ УПРАВЛЕНИЯ ПЕРСОНАЛОМ И ПОИСК ПУТЕЙ ИХ МИНИМИЗАЦИИ НА ПРИМЕРЕ РОССИЙСКО-НИКАРАГУАНСКОГО БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ** 47
- V.P. Trukhin, I.A. Narkevich, E.V. Kazakova, E.P. Nacharova, I.I. Basakina  
**THE RISK EVALUATION OF PERSONNEL MANAGEMENT SYSTEM AND SEARCH FOR WAYS TO MINIMIZE USING EXAMPLE OF RUSSIAN-NICARAGUAN BIOTECHNOLOGY ENTERPRISE**

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Т.И. Власова, Е.В. Арсентьева, Г.Д. Худайберенова, Д.И. Полякова  
**СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОСТНЫХ ЗАМЕНТЕЛЕЙ И ВОЗМОЖНОСТЬ УСИЛЕНИЯ ИХ ОСТЕОГЕННОСТИ КЛЕТОЧНЫМИ ТЕХНОЛОГИЯМИ** 53
- T.I. Vlasova, E.V. Arsentieva, G.D. Khudayberanova, D.I. Polyakova  
**A MODERN VIEW ON BONE SUBSTITUTES USE AND THE POSSIBILITY OF THEIR OSTEOGENICITY AMPLIFICATION BY CELL TECHNOLOGIES**
- Л.И. Галиханова, Э. Г. Ямлихина, Э.Г. Муталова  
**ПРОБЛЕМА ОЖИРЕНИЯ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН** 59
- L.I. Galikhanova, E.G. Yamlikhina, E.G. Mutalova  
**OBESITY IN YOUNG WOMEN**
- Л.Н. Карабанова, С.В. Букин, М.В. Рузмайкин, Е.А. Шамрова  
**МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ И ЗВЕНЬЯ ПАТОГЕНЕЗА СИНДРОМА РЕЙНО** 66
- L.N. Karabanova, S.V. Bukin, M.V. Ruzmaikin, E.A. Shamrova  
**MECHANISM OF DEVELOPMENT AND LINKS OF PATHOGENESIS OF RAYNAUD SYNDROME**
- А.В. Пушкарев, К.В. Меньшиков, В.А. Пушкарев, А.В. Султанбаев, М.Г. Галеев  
**РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ** 70
- A.V. Pushkarev, K.V. Menshikov, V.A. Pushkarev, A.V. Sultanbaev, M.G. Galeev  
**THE ROLE OF HEREDITARY FACTORS IN THE PATHOGENESIS OF BREAST CANCER**

---

|  |    |  |
|--|----|--|
| Ш.В. Тимербулатов, А.Р. Гафарова<br><b>ОСТРОЕ НАРУШЕНИЕ МЕЗЕНТЕРИАЛЬНОГО<br/>КРОВООБРАЩЕНИЯ</b>  | 78 | Sh.V. Timerbulatov, A.R. Gafarova<br><b>ACUTE VIOLATION OF MESENTERIAL<br/>BLOOD CIRCULATION</b>   |
| Ш.В. Тимербулатов, М.В. Тимербулатов,<br>Р.Б. Сагитов, В.М. Тимербулатов, А.Р. Гафарова<br><b>ЯЗВЕННЫЕ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ:<br/>СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ</b> | 85 | Sh.V. Timerbulatov, M.V. Timerbulatov,<br>R.B. Sagitov, V.M. Timerbulatov, A.R. Gafarova<br><b>GASTRODUODENAL ULCER BLEEDING:<br/>CURRENT STATE OF PROBLEM</b> |

## ЮБИЛЕЙ

|  |    |
|--|----|
| <b>АНАТОЛИЙ ПЕТРОВИЧ МАЙОРОВ<br/>(К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)</b>                            | 97 |
| <b>ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ<br/>В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА»</b> | 98 |

# КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 611.12+611.13

© И.А. Баландина, Л.П. Мартиросян, 2020

И.А. Баландина, Л.П. Мартиросян  
**АНАТОМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА  
 И ЕГО МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ У ЮНОШЕЙ И ДЕВУШЕК  
 МЕЗОМОРФНОГО ТИПА ТЕЛОСЛОЖЕНИЯ  
 ПО ДАННЫМ ЭХОКАРДИОГРАФИИ**  
 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет  
 им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь

*Цель исследования* – установить анатомические параметры отделов сердца и его магистральных артерий у юношей и девушек мезоморфного типа телосложения при выполнении эхокардиографии.

*Материал и методы.* Проведен анализ протоколов ультразвукового исследования сердца у 103 условно здоровых лиц (47 юношей и 56 девушек в возрасте от 17 до 20 лет) мезоморфного типа телосложения с индексом массы тела 18,5–24,99 кг/м<sup>2</sup> с отсутствием легочной и сердечной патологий и рисков сердечно-сосудистых заболеваний. Всем обследуемым проводили ультразвуковое исследование на ультразвуковом сканере Aloka ProSound Alpha 6.

*Результаты.* У юношей установили преобладание следующих параметров в сравнении с девушками: верхненижнего размера левого предсердия на 4,1 мм, переднезаднего размера правого предсердия на 2,3 мм, толщины передней стенки правого желудочка на 0,4 мм, толщины задней стенки левого желудочка на 0,9 мм, объема левого предсердия на 6,1 мл, объема левого желудочка на 20,8 мл.

*Заключение.* Полученные результаты дополняют сведения о размерах предсердий, желудочков, межжелудочковой перегородки, магистральных артерий сердца у условно здоровых юношей и девушек мезоморфного типа телосложения. Результаты данного морфологического исследования дополняют сведения об анатомических параметрах отделов сердца и его магистральных артерий у условно здоровых юношей и девушек мезоморфного типа телосложения, которые могут послужить основой для выявления отдельных закономерностей возрастной анатомии, имеют практическую значимость в качестве эталонных показателей нормы и будут полезны врачам функциональной диагностики при проведении ультразвукового исследования сердца.

**Ключевые слова:** эхокардиография, параметры отделов сердца, магистральные артерии, юноши, девушки.

I.A. Balandina, L.P. Martirosyan  
**ANATOMICAL PARAMETERS OF THE HEART PARTS AND ITS MAIN ARTERIES  
 IN YOUNG MEN AND WOMEN OF THE MESOMORPHIC BODY TYPE  
 ACCORDING TO ECHOCARDIOGRAPHY**

*The purpose of the study* was to obtain the anatomical parameters of the heart and its main arteries in young men and women of the mesomorphic body type according to echocardiography.

*Material and methods.* The analysis of the protocols of ultrasound examination of the heart of 103 healthy persons (47 men and 56 women aged 17 to 20) of the mesomorphic body type with a body mass index of 18.5-24.99 kg/m<sup>2</sup> was carried out. They have no pulmonary and cardiac pathology and risks of cardiovascular diseases. Echocardiography was performed using a scanner Aloka ProSound Alpha 6.

*Results.* The average values of some heart parameters in men are greater than in women: the upper-lower size of the left atrium is 4.1 mm higher, the antero-posterior size of the right atrium is 2.3 mm higher, the thickness of the left ventricle is 0.9 mm higher, the thickness of the right ventricle is 0.4 mm higher, the volume of the left atrium is 6.1 ml higher, the volume of the left ventricle is 20.8 ml higher.

*Conclusion.* The obtained results supplement the data on the sizes of the atria, ventricles, interventricular septum, the main arteries of the heart in conditionally healthy young men and women of the mesomorphic body type. These results may be a base for determination of separate regularities of age anatomy, can have practical significance as norm benchmarking and will be useful for doctors of functional diagnostics during heart ultrasound.

**Key words:** echocardiography, parameters of the heart, main arteries, young men, young women.

Во всех областях современной медицины, где понятие «персонифицированная медицина» является ежедневной насущной потребностью лечебно-диагностической практики, на первый план выступают критерии тщательной индивидуализации пациента как в диагностике, так и в его лечении. В литературе, посвященной вопросам анатомических особенностей сердца и его магистральных артерий, установленных на основании данных эхокардиографии, недостаточно сведений, представленных с учетом пола, возраста и типа телосложения обследуемых, хоть и извест-

но, что они взаимосвязаны с параметрами сердца и магистральных артерий [1,2]. На сегодняшний день совершенно очевидно, что проблема определения морфометрических характеристик отделов сердца и крупных сосудов имеет большое теоретическое значение и представляет определенный практический интерес именно со строгим учетом пола, возраста и типа телосложения. Особенно полезной, мы полагаем, будет информация об эталонных размерах легочного ствола и правого желудочка, так как в последних рекомендациях Европейской эхокардиографической ассо-

циации и Американского эхокардиографического общества не указаны нормы этих анатомических структур отдельно для мужчин и женщин.

Цель исследования – установить анатомические параметры отделов сердца и его магистральных артерий у юношей и девушек мезоморфного типа телосложения при выполнении эхокардиографии.

#### **Материал и методы**

Проведен анализ протоколов ультразвукового исследования сердца у 103 условно здоровых лиц (47 юношей и 56 девушек в возрасте от 17 до 20 лет) мезоморфного типа телосложения с отсутствием легочной и сердечной патологий и рисков сердечно-сосудистых заболеваний, не являвшихся спортсменами, проходивших обследование в Пермском краевом врачебно-физкультурном диспансере в период 2017-2019 гг.

К мезоморфному типу телосложения мы отнесли юношей и девушек с индексом телосложения – 29-31, индексом ширины грудной клетки – 130-140 с учетом классификации В.Н. Шевкуненко и А.М. Геселевича (1938). В нашем исследовании длина их тела составила 169-185 см ( $174,97 \pm 5,3$ ), длина туловища 49-55,5 см ( $52,3 \pm 2,13$ ). Средняя величина индекса относительной длины туловища обследуемых достигала  $29,85 \pm 0,5$ , индекса грудной клетки –  $137,1 \pm 1,3$ ; индекс массы тела (ИМТ) варьировал от 18,5 до 24,99 кг/м<sup>2</sup>. Все пациенты дали информированное согласие на проведение сонографического исследования и обработку данных. Ультразвуковое исследование выполнено на ультразвуковом сканере Aloka ProSound Alpha 6.

Определяли следующие показатели: верхненижние, медиально-латеральные, переднезадние размеры и объемы обоих предсердий, объем левого желудочка, толщину передней стенки правого желудочка, задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки, внутренние диаметры аорты и легочного ствола.

Верхненижние и медиально-латеральные размеры предсердий определяли из верхушечного доступа в четырехкамерной позиции в В-режиме.

Верхненижние размеры каждого предсердия рассчитывали как максимальные расстояния, проходящие от основания створок соответствующего предсердно-желудочкового клапана до верхней стенки предсердия.

Медиально-латеральные размеры обоих предсердий определяли как максимальные

расстояния от межпредсердной перегородки до боковой стенки каждого предсердия.

Переднезадние размеры обоих предсердий устанавливали из окологрудинного доступа по короткой оси в В-режиме, определяли между наиболее удаленными точками эндокарда передней и задней стенки каждого предсердия и оценивали в конце систолы.

Объем правого предсердия рассчитывали по формуле  $[S1 \times S2 \times 8,5] / \text{ВНР}$ , где S1 – площадь правого предсердия в четырехкамерной позиции, S2 – площадь правого предсердия в двухкамерной позиции, ВНР – верхненижний размер правого предсердия.

Объем левого предсердия рассчитывали по формуле  $[S1 \times S2 \times 8,5] / \text{ВНР}$ , где S1 – площадь левого предсердия в четырехкамерной позиции, S2 – площадь левого предсердия в двухкамерной позиции, ВНР – верхненижний размер левого предсердия.

Объем левого желудочка определяли в диастолу методом Симпсона в В-режиме.

Толщину передней стенки правого желудочка определяли из окологрудинного доступа по длинной оси в М-режиме во время диастолы на уровне передней створки трехстворчатого клапана.

Толщину задней стенки левого желудочка вычисляли из окологрудинного доступа по длинной оси левого желудочка в М-режиме в конце диастолы от эндокарда задней стенки до эпикарда задней стенки левого желудочка.

Толщину межжелудочковой перегородки определяли из окологрудинного доступа по длинной оси левого желудочка в М-режиме в конце диастолы от эндокарда передней поверхности межжелудочковой перегородки в правом желудочке до эндокарда задней поверхности межжелудочковой перегородки в левом желудочке.

Внутренний диаметр аорты рассчитывали из окологрудинного доступа в В-режиме на уровне синусов Вальсальвы в конце диастолы.

Внутренний диаметр легочного ствола определяли в конце диастолы из окологрудинного доступа по короткой оси в В-режиме под клапаном легочного ствола от эндокарда латеральной стенки до эндокарда медиальной.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием встроенного пакета анализа табличного процессора Excel® 2016 MSO (© Microsoft, 2016), авторского (© В.С. Шелудько, 2001-2016) пакета прикладных электронных таблиц (ППЭТ) «Stat-2015». Результаты представили в виде средней арифметической (M), стандартной

ошибки средней арифметической ( $m$ ), максимального (Max) и минимального (Min) значений, среднего квадратичного отклонения ( $\sigma$ ), коэффициента вариации (Cvar), медианы (Me).

## Результаты и обсуждение

Показатели отделов сердца и магистральных артерий у юношей и девушек отражены в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Морфометрическая характеристика предсердий, желудочков, межжелудочковой перегородки, аорты и легочной артерии у юношей (n=47)

| Морфометрический показатель                         | M±m       | Max   | Min  | $\sigma$ | Cvar | Me    |
|---|-----------|-------|------|----------|------|-------|
| Верхненижний размер правого предсердия, мм          | 41,3±0,8  | 47,0  | 31,7 | 4,0      | 9,8  | 42,1  |
| Верхненижний размер левого предсердия, мм           | 42,4±0,7  | 48,0  | 36,0 | 3,3      | 7,8  | 42,0  |
| Медиально-латеральный размер правого предсердия, мм | 29,8±0,8  | 38,0  | 22,4 | 3,9      | 13,1 | 31,0  |
| Медиально-латеральный размер левого предсердия, мм  | 30,2±0,8  | 36,3  | 22,8 | 3,8      | 12,6 | 31,4  |
| Переднезадний размер правого предсердия, мм         | 30,2±0,2  | 32,0  | 27,8 | 1,1      | 3,7  | 30,3  |
| Переднезадний размер левого предсердия, мм          | 34,3±0,7  | 39,4  | 27,4 | 3,3      | 9,7  | 34,4  |
| Объем правого предсердия, мл                        | 39,6±2,4  | 65,0  | 18,4 | 12,1     | 30,5 | 42,4  |
| Объем левого предсердия, мл                         | 23,2±1,0  | 31,8  | 12,0 | 4,8      | 20,8 | 22,6  |
| Объем левого желудочка, мл                          | 110,0±4,1 | 144,0 | 78,0 | 20,9     | 19,0 | 112,5 |
| Толщина передней стенки правого желудочка, мм       | 4,1±0,04  | 4,6   | 3,7  | 0,2      | 5,4  | 4,2   |
| Толщина задней стенки левого желудочка, мм          | 10,2±0,1  | 11,4  | 8,8  | 0,7      | 6,5  | 10,2  |
| Толщина межжелудочковой перегородки, мм             | 9,8±0,2   | 11,7  | 8,1  | 0,8      | 8,2  | 10,1  |
| Внутренний диаметр аорты, мм                        | 30,0±0,7  | 35,6  | 21,0 | 3,7      | 12,2 | 29,9  |
| Внутренний диаметр легочного ствола, мм             | 16,3±0,2  | 19,1  | 13,5 | 1,2      | 7,5  | 16,5  |

Таблица 2

Морфометрическая характеристика предсердий, желудочков, межжелудочковой перегородки, аорты и легочной артерии у девушек (n=56)

| Морфометрический показатель                         | M±m      | Max   | Min  | $\sigma$ | Cvar | Me   |
|---|----------|-------|------|----------|------|------|
| Верхненижний размер правого предсердия, мм          | 39,3±1,2 | 49,0  | 35,2 | 4,3      | 10,9 | 37,7 |
| Верхненижний размер левого предсердия, мм           | 38,3±1,2 | 45,0  | 31,6 | 4,2      | 10,9 | 38,7 |
| Медиально-латеральный размер правого предсердия, мм | 28,7±1,1 | 37,0  | 24,0 | 3,8      | 13,2 | 28,0 |
| Медиально-латеральный размер левого предсердия, мм  | 27,4±1,3 | 36,0  | 20,8 | 4,7      | 17,0 | 27,1 |
| Переднезадний размер правого предсердия, мм         | 27,9±0,7 | 32,2  | 24,6 | 2,6      | 9,2  | 28,6 |
| Переднезадний размер левого предсердия, мм          | 31,9±1,4 | 39,0  | 23,7 | 4,8      | 14,9 | 32,2 |
| Объем правого предсердия, мл                        | 34,7±3,3 | 59,6  | 22,3 | 11,3     | 32,6 | 30,8 |
| Объем левого предсердия, мл                         | 17,1±1,6 | 26,1  | 10,3 | 5,4      | 31,4 | 16,7 |
| Объем левого желудочка, мл                          | 89,2±5,9 | 142,0 | 75,9 | 20,3     | 22,8 | 80,4 |
| Толщина передней стенки правого желудочка, мм       | 3,7±0,1  | 4,5   | 3,3  | 0,3      | 9,1  | 3,7  |
| Толщина задней стенки левого желудочка, мм          | 9,3±0,3  | 11,3  | 7,4  | 1,0      | 10,4 | 9,3  |
| Толщина межжелудочковой перегородки, мм             | 9,2±0,3  | 11,7  | 7,7  | 1,1      | 12,1 | 9,4  |
| Внутренний диаметр аорты, мм                        | 28,1±1,4 | 36,0  | 21,0 | 4,8      | 17,2 | 27,9 |
| Внутренний диаметр легочного ствола, мм             | 15,7±0,2 | 17,3  | 14,3 | 0,8      | 5,4  | 15,5 |

При сравнении средних значений параметров сердца у юношей и девушек с использованием двух показателей выборочного  $t$ -критерия при нормальном распределении и  $U$ -критерия Манна–Уитни при отсутствии нормального распределения выявлено статистически достоверное различие между средними значениями верхненижнего размера левого предсердия ( $t=3,255$ ;  $p=0,003$ ), переднезаднего размера правого предсердия ( $t=2,911$ ;  $p=0,012$ ), толщины передней стенки правого желудочка ( $t=4,326$ ;  $p<0,001$ ), толщины задней стенки левого желудочка ( $t=3,406$ ;  $p=0,002$ ), объема левого предсердия ( $t=3,463$ ;  $p=0,001$ ), объема левого желудочка ( $U=62,000$ ;  $p=0,003$ ). Средние значения вышеуказанных параметров у юношей выше, чем у девушек. Верхненижний размер левого предсердия у юношей больше на 4,1 мм в сравнении с данным показателем у девушек, переднезадний размер правого предсердия у юношей увеличен на 2,3 мм, толщина передней стенки правого желудочка – на 0,4 мм, тол-

щина задней стенки левого желудочка – на 0,9 мм, объем левого предсердия – на 6,1 мл, объемом левого желудочка – на 20,8 мл соответственно.

Стоит отметить, что во многих исследованиях приведены общие нормативные параметры отделов сердца и магистральных сосудов как для мужчин, так и для женщин без отдельного выделения юношеской возрастной когорты и без учета типа телосложения. Так, в рекомендациях по количественной оценке структуры и функции камер сердца 2015 года европейской и американской ассоциаций эхокардиографии приведены эталонные нормативы параметров правого предсердия, левого предсердия, левого желудочка и аорты отдельно для каждого пола. При этом у мужчин параметры преобладают в сравнении с параметрами у женщин. Встречаются научные работы, где исследователи отмечают несущественное влияние пола на размеры сердца [3,4]. Согласно некоторым научным данным пол не влияет на размеры левого предсердия [5-7]. В нашем

исследовании получено статистически достоверное различие между показателями верхне-нижнего размера левого предсердия у юношей и девушек. Имеются сведения, что диаметр легочного ствола у мужчин больше, чем у женщин [8]. В нашем исследовании у лиц юношеского возраста полового статистически достоверного различия между данными показателями не установлено ( $p > 0,05$ ).

#### **Заключение**

При выполнении эхокардиографии отмечается преобладание у юношей в сравнении с девушками следующих параметров: верхне-нижнего размера левого предсердия на 4,1 мм, переднезаднего размера правого предсердия на 2,3 мм, толщины передней стенки правого

желудочка на 0,4 мм, толщины задней стенки левого желудочка на 0,9 мм, объема левого предсердия на 6,1 мл, объем левого желудочка на 20,8 мл.

Результаты данного морфологического исследования дополняют сведения об анатомических параметрах отделов сердца и его магистральных артерий у условно здоровых юношей и девушек мезоморфного типа телосложения, могут послужить основой для выявления отдельных закономерностей возрастной анатомии и иметь практическую значимость в качестве эталонных показателей нормы, что будет полезным врачам функциональной диагностики при проведении ультразвукового исследования сердца.

#### **Сведения об авторах статьи:**

**Баландина Ирина Анатольевна** – д.м.н., профессор, завкафедрой нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России. Адрес: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26. E-mail: balandina\_ia@mail.ru.

**Мартиросян Лусине Пиросовна** – аспирант кафедры нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России. Адрес: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26. E-mail: lusindamart@list.ru.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Size matters! Impact of age, sex, height, and weight on the normal heart size / S. Pfaffenberger [et al.] // Circulation: Cardiovascular Imaging. – 2013. – Vol. 6, № 6. – P. 1073-1079.
2. Age-, Body Size-, and Sex-Specific Reference Values for Right Ventricular Volumes and Ejection Fraction by Three-Dimensional Echocardiography / F. Maffessanti [et al.] // Circulation: Cardiovascular Imaging. – 2013. – Vol. 6, № 5. – P. 700-710.
3. Йонаш, В. Клиническая кардиология / В. Йонаш. – Прага: Государственное издательство медицинской литературы, ЧССР, 1968. – 741 с.
4. Лужа, Д. Рентгеновская анатомия сосудистой системы / Д. Лужа. – М.: Книга по Требованию, 2012. – 375 с.
5. Left Atrial Structure in Relationship to Age, Sex, Ethnicity, and Cardiovascular Risk Factors: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) / F. Zernik [et al.] // Circulation. Cardiovascular Imaging. – 2017. – Vol. 10, № 2. P 2.
6. The association of left atrial volume with age, ethnicity and cardiovascular risk factors in men and women: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / F. Zernik [et al.] // Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. – 2016. P 1.
7. Effect of age and sex on left atrial morphology and function / N.P. Nikitin [et al.] // European Journal of Echocardiography – 2003. – Vol. 4, № 1. – P. 36-42.
8. Burman E.D. Pulmonary artery diameters, cross sectional areas and area changes measured by cine cardiovascular magnetic resonance in healthy volunteers / E.D. Burman, J. Keegan, P. J. Kilner // Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance – 2016. – Vol. 18. P 9.

#### **REFERENCES**

1. Size matters! Impact of age, sex, height, and weight on the normal heart size / S. Pfaffenberger [et al.] // Circulation: Cardiovascular Imaging. – 2013. – Vol. 6, № 6. – P. 1073-1079.
2. Age-, Body Size-, and Sex-Specific Reference Values for Right Ventricular Volumes and Ejection Fraction by Three-Dimensional Echocardiography / F. Maffessanti [et al.] // Circulation: Cardiovascular Imaging. – 2013. – Vol. 6, № 5. – P. 700-710.
3. Ionash V. Klinicheskaya kardiologiya (Clinical cardiology) / V. Ionash. – Praga: Gosudarstvennoe izdatel'stvo meditsinskoi literatury, ChSSR, 1968. – 741 s. (In Russ)
4. Luzha D. Rentgenovskaya anatomiya sosudistoi sistemy (X-ray anatomy of the vascular system) / D. Luzha. – Moskva: Kniga po Trebovaniyu, 2012. – 375 s. (In Russ)
5. Left Atrial Structure in Relationship to Age, Sex, Ethnicity, and Cardiovascular Risk Factors: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) / F. Zernik [et al.] // Circulation. Cardiovascular Imaging. – 2017. – Vol. 10, № 2. P 2.
6. The association of left atrial volume with age, ethnicity and cardiovascular risk factors in men and women: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / F. Zernik [et al.] // Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. – 2016. P 1.
7. Effect of age and sex on left atrial morphology and function / N.P. Nikitin [et al.] // European Journal of Echocardiography – 2003. – Vol. 4, № 1. – P. 36-42.
8. Burman E.D. Pulmonary artery diameters, cross sectional areas and area changes measured by cine cardiovascular magnetic resonance in healthy volunteers / E. D. Burman, J. Keegan, P. J. Kilner // Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance – 2016. – Vol. 18. P 9.

А.Р. Гилемханов, В.В. Плечев, В.Ш. Ишметов, М.Ш. Кашаев  
**ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ  
С АНЕВРИЗМОЙ БРЮШНОЙ АОРТЫ В КЛИНИКЕ БГМУ**  
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, г. Уфа*

Статья посвящена тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы – аневризма брюшной аорты (АБА). Тяжесть данного заболевания заключается в бессимптомном течении, что в разы увеличивает количество смертности. Данные отечественной и зарубежной литературы свидетельствуют о постоянном росте заболеваемости АБА в популяции за последние десятилетия, что указывает на актуальность изучения вопроса. В основу нашей работы легли данные клинического обследования и лечения 175 пациентов, поступивших в Клинику Башкирского государственного медицинского университета за период с 2007 по 2018 годы с диагнозом АБА, из них оперативное лечение проведено 118 (67%) пациентам. На основании историй болезней был проведен ретроспективный анализ потенциальных предикторов возникновения данной патологии: возраст, анамнез, пол, коморбидность, тип оперативного лечения. Хирургическое лечение АБА в условиях клиники БГМУ проводилось двумя способами: открытым (резекция аневризмы с протезированием аорты) и эндоваскулярным (транскатеторное протезирование инфраренального отдела брюшной аорты стент-графтом).

В нашем исследовании не выявлено данных по интраоперационным и госпитальным осложнениям, однако выявлена достоверно значимая большая отягощенность коморбидной патологией у пациентов, подготовленных к эндоваскулярному вмешательству. Полученные нами результаты соответствуют данным, описанным в современной отечественной и зарубежной литературе, и могут позволить сформулировать рациональный подход к выбору показаний и методов оперативного лечения.

**Ключевые слова:** аневризма брюшного отдела аорты, резекция аневризмы, эндопротезирование, эндоваскулярное лечение, стент-графт.

A.R. Gilemkanov, V.V. Plechev, V.Sh. Ishmetov, M.Sh. Kashaev  
**SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS  
WITH ABDOMINAL AORTIC ANEURISM AT BSMU CLINIC**

The article is devoted to the severe pathology of cardiovascular system: abdominal aortic aneurysm (ABA). The severity of this disease is asymptomatic, which significantly increases the amount of lethal outcomes. The data of domestic and foreign literature indicate constant increase in incidence of ABA in population over the past decades, indicating the study relevance. The basis of our research was the data of clinical examination and treatment of 175 patients admitted at Clinic of Bashkir State Medical University for the period from 2007 to 2018 with a diagnosis of ABA, of which 118 (67%) patients underwent surgical treatment. On the basis of medical histories, a retrospective analysis of potential predictors of this pathology was carried out: age, history, sex, comorbidity, type of surgical treatment. Surgical treatment of ABA was carried out in two ways: open (resection of aneurysm with aortic prosthesis) and endovascular (transcatheter prosthetics of the abdominal aorta with a stent graft). In our study, there were no data on intraoperative and hospital complications, but there was a significant burden of comorbid pathology in patients prepared for endovascular intervention. The results obtained by us correspond to the data described in the modern world literature, and can also allow us to formulate a rational approach to the choice of indications and surgical treatment methods.

**Key words:** abdominal aortic aneurysm, aneurysm resection, endoprosthetics, endovascular treatment, stent graft.

Аневризма брюшной аорты (АБА) – одно из самых распространённых заболеваний сердечно-сосудистой системы, которое опасно не только инвалидизирующими осложнениями, но и летальным исходом. На сегодняшний день заболевание развивается примерно у 1,4-8,2% пациентов в возрасте от 50 до 79 лет, что соответствует 3,0 случаям на 100 000 женщин и 117,2 случаям на 100 000 мужчин [1].

АБА представляет собой дилатацию аорты, при которой диаметр составляет  $\geq 3,0$  см или в 1,5 раза превышает ее диаметр в нерасширенном участке аорты. При росте размеров аневризмы стенка аорты продолжает ослабевать и становится неспособной противостоять силе просветного артериального давления, приводящей к прогрессирующей дилатации и разрыву с летальностью 50-80%. Курение и наследственная отягощенность являются основными факторами риска развития АБА. Риск развития АБА у ближайших род-

ственников мужского пола возрастает в 2–4 раза по сравнению с обычным риском возникновения аневризмы брюшной аорты [1] На гистологическом уровне видимыми признаками патогенеза АБА являются: воспаление, апоптоз клеток гладких мышц, деградация внеклеточного матрикса [2].

За развитие данной патологии отвечают также такие факторы, как пол, возраст, образ жизни, сопутствующие заболевания (ИБС, ГБ, СД), инфекционные процессы, травмы. Одна из главных особенностей данного заболевания – бессимптомное течение: больной может не предъявлять никаких жалоб, а диагностировать аневризму аорты могут на плановых медосмотрах или при обследованиях и операциях по другому поводу.

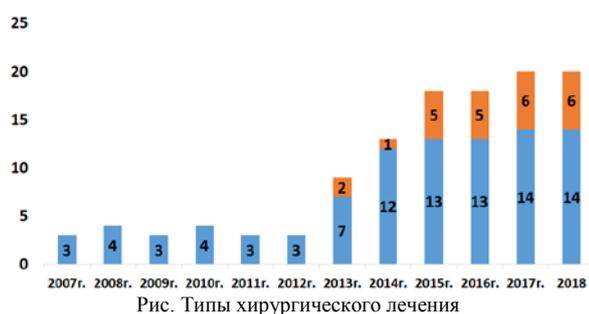
На сегодняшний день лечение АБА проводится хирургическим методом. С 1951 года золотым стандартом лечения аневризмы аорты является метод, предложенный Charles Dubost (Франция): через лапаротомический

разрез получают доступ к аорте, затем иссекают пораженный участок сосуда и заменяют его синтетическим протезом. Данная процедура требует остановки кровотока в аорте, общего наркоза, пребывания пациента в реанимации для наблюдения за состоянием его организма, продолжительного пребывания в стационаре (7–14 дней). Еще одним методом лечения АБА является эндоваскулярное протезирование (протезирование внутри сосуда) – метод, предложенный Parody H., который заключается в установке специального стента через небольшой разрез на внутренней поверхности бедра. [2,3]. Данный метод отличается малой инвазивностью, укороченным пребыванием в стационаре (2–5 дней) [2,4] и может проводиться под местной анестезией.

Цель исследования – оценка результатов эндоваскулярного и открытого лечения аневризмы брюшной аорты на базе Клиники Башкирского государственного медицинского университета.

#### Материал и методы

На данный момент в отделении сердечно-сосудистой и рентгенохирургии Клиники БГМУ оперативное лечение АБА проводится двумя методами: открытая хирургическая (ОХ) реконструкция на аорте и эндоваскулярное протезирование стент-графтом (ЭП). Нами был проведен ретроспективный анализ по данным операциям в период с 2007 по 2018 годы. Всего с диагнозом аневризма брюшного отдела аорты в исследование включены 175 пациентов, пролеченных в условиях Клиники БГМУ, из них 120 подверглись хирургическому лечению (см. рисунок).



Были выделены две группы пациентов в зависимости от вида оперативного вмешательства: 1-я группа – 95 пациентов, которым была выполнена резекция аневризмы с протезированием аорты, 2-я группа – 25 пациентов, которым выполнено эндоваскулярное протезирование брюшной аорты. Из исследования исключены пациенты, прооперированные с 2007 по 2012 годы, поскольку методика транскатетерного протезирования внедрена в Клинике БГМУ в 2013 году, также не вошли в

исследование пациенты, прооперированные по экстренным показаниям в связи с разрывом или расслоением брюшной аорты. Таким образом, анализ проводился по двум группам пациентов, прооперированных в плановом порядке с 2013 по 2018 годы, в 1-й группе – 55 пациентов, во 2-й – 25 пациентов (табл. 1).

Таблица 1  
Клиническая характеристика пациентов с АБА

| Параметр                       | 1-я группа ОХ, (n=55) | 2-я группа ЭП, (n=25) |
|--------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Возраст, лет                   | 55,3                  | 66,7*                 |
| Мужской пол                    | 50 (90,9%)            | 22(88%)               |
| Курение                        | 32(58,1%)             | 13(52%)               |
| ПИКС в анамнезе                | 3(5,1%)               | 3(12%)*               |
| ОНМК в анамнезе                | 2(5,4%)               | 3(12%)*               |
| Сахарный диабет                | 8(14,5%)              | 10(40%)*              |
| Гипертензивная болезнь         | 45(81,8%)             | 19(76%)               |
| АКШ в анамнезе                 | 2(3,6%)               | 6(24%)*               |
| Избыточная масса тела (ИМТ>25) | 2(3,6%)               | 2(8%)*                |
| ХСН II ст                      | 1(1,8%)               | 3(12%)*               |
| ХОБЛ                           | 16(29%)               | 9(36%)                |

\*p<0,05 – наличие достоверных различий между 1- и 2-й группами.

Согласно данным табл. 1 среди пациентов, перенесших оперативное вмешательство на брюшной аорте, при сравнении двух групп пациентов выявлена достоверно значимая (p<0,05) большая отягощенность коморбидной патологией у больных, перенесших эндоваскулярное вмешательство. Это связано с тактикой выбора малоинвазивного вмешательства для пациентов высокого хирургического риска.

Эндопротезирование аневризм аорты стент-графтом выполнялось двухкомпонентными- 5(20%) случаев и трехкомпонентным 20 (80%) случаев протезами аорты. Использовались стент-графты Endurant II (Medtronic США), ELLA (Чешская Республика), Anaconda (Vascutek Terumo, Япония), InCraft (Cordis, США). Лечение проводилось под комбинированной эпидуральной анестезией и интубационным наркозом, один пациент прооперирован под местной анестезией. В 9(36%) случаях был артериотомный бедренный доступ с двух сторон, в 16 (64%) случаях – чрескожный способ с ушиванием зон доступа путем применения устройств для закрытия артериального доступа Proglide 6Fr (Abbott) и Prostar 10Fr (Abbott). В одном случае нам пришлось выполнить конверсию чрескожного доступа до артериотомии и ушивания дефекта места пункции, кровопотеря составила 250 мл.

В среднем длительность эндоваскулярного оперативного вмешательства составила 170±15,6 мин. Общее количество использованного контрастного вещества (ультравист 370, омнипак 350) для каждого пациента равнялось в среднем 150(±30) мл. Средняя кро-

вопотеря составила  $250 \pm 56$  мл. В послеоперационном периоде все пациенты пребывали в палате интенсивной терапии в среднем  $0,9 \pm 0,5$  дня, средний послеоперационный койко-день  $4,2 \pm 1,5$ . Значимых осложнений, проксимальных и дистальных эндоликов в полость аневризмы, а также летальных исходов в послеоперационном периоде не наблюдалось. У одного пациента через 12 месяцев после вмешательства выявлен эндолик II типа, из нижней брыжеечной артерии через анастомоз дуги Реолана, без роста размеров аневризматического мешка. На данный момент пациент находится под наблюдением, в оперативном лечении не нуждается.

Резекция аневризмы инфраренальной аорты выполнялась через лапаротомный доступ в 95%, левосторонний внебрюшинный параарктальный в 5% случаев.

Операция проводилась под комбинированной анестезией (перидуральная анестезия+интубационный наркоз), 46(83,6%) пациентам выполнялось аортобифemorальное протезирование, 9(16,4%) – аортобиподвздошное. Выбор объема операции определялся распространением аневризмы на подвздошные артерии и/или сочетанием аневризмы с стенотическим/окклюзионным поражением одной или обеих подвздошных артерий. Использовались протезы Vascutec Gelsoft  $18 \times 9 \times 9$  или  $20 \times 10 \times 10$ .

В среднем длительность операции составила  $164 \pm 23,8$  мин. Длительность пережатия аорты  $47 \pm 12,1$  мин. Средняя кровопотеря составила  $458 \pm 138,1$  мл. Средний реанимационный койко-день составил  $1,1 \pm 0,08$ , средний послеоперационный койко-день  $8,2 \pm 2,1$ . При плановом оперативном лечении умер 1 больной на 3-и сутки после операции с ишемическим инсультом в ствол головного мозга (табл. 2).

Таблица 2  
Непосредственные и госпитальные результаты в изучаемых группах больных

| Показатель                         | 1-я группа ОХ, (n=55) | 2-я группа ЭП, (n=25) |
|------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Технический успех вмешательства    | 55(100%)              | 25(100%)              |
| Инфекция имплантированного протеза | 0                     | 0                     |
| Госпитальная летальность           | 1(1,8%)               | 0                     |
| Госпитальная пневмония             | 2(3,6%)               | 0                     |
| Острая почечная недостаточность    | 1(1,8%)               | 1(4%)                 |
| ОНМК/ТИА                           | 1(1,8%)               | 0                     |
| Осложнения послеоперационной раны  | 2 (3,6%)              | 0                     |

В нашем исследовании хирургическая и эндоваскулярная группы сравнивались по основным клиническим осложнениям, таким как госпитальная летальность, пневмония, острая

почечная недостаточность, неврологические осложнения (ОНМК/ТИА), осложнения послеоперационной раны. По данным критериям достоверных различий в двух группах мы не выявили.

### Обсуждение

По данным российской и зарубежной литературы периоперационная летальность при плановой резекции АБА варьирует от 1 до 8% [5], хотя эти цифры кажутся существенными, риск развития серьезного нежелательного явления после открытого вмешательства при аневризме брюшного отдела аорты выше и составляет от 15 до 30%. Этими основными нежелательными явлениями являются: инфаркт миокарда (15%), пневмония (5%), почечная недостаточность (5-12%), ишемия конечностей (1-4%), тромбоз глубоких вен (5-8%), ишемия толстой кишки (1-2%), инсульт (1-2%) и многие другие [6]. В то же время при эндоваскулярном протезировании брюшного отдела аорты периоперационный риск составляет менее 1%, немедленная конверсия к открытой операции требуется примерно у 0,6% больных [8]. Риски повреждения сосудов после EVAR являются низкими (примерно 0-3%), с тщательной предоперационной подготовкой пациентов. Инфекционное поражение стент-графта после EVAR встречается с частотой <1% [7]. В нашем исследовании в группах, в которых выполнялось открытое хирургическое вмешательство (резекция аневризмы с протезированием аорты) и малоинвазивное хирургическое вмешательство (эндоваскулярное протезирование стент-графтом), наблюдались схожие клинические результаты. В 1-й группе выявлены серьезные клинические осложнения, такие как госпитальная летальность, пневмония, острая почечная недостаточность, неврологические осложнения (ОНМК/ТИА), осложнения послеоперационной раны, хотя достоверной разницы результатов со 2-й группой мы не получили, возможно, в связи с малой выборкой больных. Во 2-й группе пациентов (группа ЭП) выявлен всего один случай клинически значимого осложнения – острая почечная недостаточность. Несмотря на отсутствие достоверной разницы в количестве осложнений, в характеристике пациентов четко прослеживается большая отягощенность коморбидной патологией пациентов, подготовленных к прооперированному эндоваскулярной методикой.

### Выводы

Клиника БГМУ обладает большим опытом лечения пациентов с аневризмами брюшного отдела аорты. С открытием отделения рентгенохирургии внедрены и успешно при-

меняются методики эндоваскулярного протезирования аневризм брюшного отдела аорты. Отмечается ежегодный рост плановых оперативных вмешательств на инфраренальном отделе аорты как открытых хирургических операций, так и эндоваскулярных. В нашем исследовании не выявлено данных по интраоперационным и госпитальным осложнениям, однако выявлена достоверно значимая большая отягощенность коморбидной патологией

у пациентов, подготовленных к эндоваскулярному вмешательству.

Эндоваскулярное протезирование брюшного отдела аорты является эффективной альтернативой открытой хирургической реконструкции у пациентов высокого хирургического риска. Собственные клинические наблюдения показывают нам большие перспективы эндоваскулярного протезирования аорты.

#### *Сведения об авторах статьи:*

**Гилемханов Альберт Радикович** – аспирант кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, врач по рентгеноэндоваскулярным диагностике и лечению Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450083, г. Уфа, ул. Шафиева, 2. E-mail: albert-fx30d@mail.ru.

**Плечев Владимир Вячеславович** – д.м.н., член-корр. АН РБ, профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)255-19-84.

**Ишметов Владимир Шамильевич** – д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450083, г. Уфа, ул. Шафиева, 2.

**Кашаев Марат Шамильевич** – к.м.н., доцент кафедры общей хирургии с курсом лучевой диагностики ИДПО, врач-сердечно-сосудистый хирург отделения сердечно-сосудистой и рентгенхирургии Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: mkashaev@gmail.com.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Национальные рекомендации по ведению пациентов с аневризмами брюшной аорты / А.В. Покровский [и др.]. М., 2013. – 74 с.
2. Клинические рекомендации по ведению взрослых пациентов с аневризмой брюшной аорты и артерий нижних конечностей. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2011. – 140 с.
3. Рентгеноэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации-2017/ Б.Г. Алекия [и др.]. //Эндоваскулярная хирургия. – 2018. – Т. 5, № 2. – С. 93-240.
4. Белов, Ю. В. Абдоминальные «катастрофы» в хирургии аорты и сердца/ Ю.В. Белов, Р.Н. Комаров//Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2010. – № 4. – С. 4-10.
5. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR [et al.] ACC/AHA 2005 practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/ A.T. Hirsch, Z.J. Haskal, N.R. Hertzner NR /Circulation. – 2006. – V.113. – P: 463-654.
6. The care of patients with an abdominal aortic aneurysm: the Society for Vascular Surgery practice guidelines / Chaikof EL. [et al.]// J Vasc Surg. 2009. V.50(4 Suppl).-P:2-49
7. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm in 15-years' follow-up of the UK endovascular aneurysm repair trial 1 (EVAR trial 1): a randomised controlled trial/ Patel R. [et al.]//The Lancet. – 2016. – V. 388. – №. 10058. – P. 2366-2374.
8. Outcomes after ascending aorta and proximal aortic arch repair using deep hypothermic circulatory arrest with retrograde cerebral perfusion: analysis of 207 patients./ Perreas K. [et al.]// Interact Cardiovasc Thorac Surg 2012-V.15.-P:456 – 461

#### **REFERENCES**

1. Nacional'nye rekomendacii po vedeniyu pacientov s anevrizmami bryushnoj aorty / Pokrovskij A.V. [i dr.]. Moskva. – 2013.-s.74. (In Russ).
2. Klinicheskie rekomendacii po vedeniyu vzroslyh pacientov s anevrizmoy bryushnoj aorty i arterij nizhnih konechnostej (Rossijskij soglasitel'nyj dokument).-M.:NCSSKH im. A.N. Bakuleva RAMN.-2011.-140s. (In Russ).
3. Rentgenendovaskulyarnaya diagnostika i lechenie zabolevanij serdca i sosudov v Rossijskoj Federacii-2017/ Alekjan B.G. [i dr.]. // Endovaskulyarnaya hirurgiya. – 2018. – Т. 5. – №. 2. – S. 93-240. (In Russ).
4. Belov YU.V. Abdominal'nye «katastrofy» v hirurгии aorty i serdca/ YU.V. Belov, R.N. Komarov//Hirurgiya. ZHurnal im. NI Pirogova. – 2010. – №. 4. – S. 4-10. (In Russ).
5. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR [et al.] ACC/AHA 2005 practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Circulation. 2006.-V.113.-P: 463-654.
6. The care of patients with an abdominal aortic aneurysm: the Society for Vascular Surgery practice guidelines. / Chaikof EL. [et al.]// J Vasc Surg. 2009. V.50(4 Suppl).-P:2-49
7. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm in 15-years' follow-up of the UK endovascular aneurysm repair trial 1 (EVAR trial 1): a randomised controlled trial/ Patel R. [et al.]//The Lancet. – 2016. – V. 388. – №. 10058. – P. 2366-2374.
8. Outcomes after ascending aorta and proximal aortic arch repair using deep hypothermic circulatory arrest with retrograde cerebral perfusion: analysis of 207 patients./ Perreas K. [et al.]// Interact Cardiovasc Thorac Surg 2012-V.15.-P:456 – 461

И.Е. Николаева<sup>1,2</sup>, В.В. Плечев<sup>2</sup>, В.А. Сурков<sup>1</sup>, Н.А. Дударева<sup>1</sup>, А.В. Миронова<sup>2</sup>  
**ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ШКАЛЫ SOFA ДЛЯ ОЦЕНКИ  
 СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ  
 ИСКУССТВЕННЫХ КЛАПАНОВ СЕРДЦА**

<sup>1</sup>ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр», г. Уфа

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»  
 Минздрава России, г. Уфа

Одной из основных причин летального исхода у пациентов с протезным инфекционным эндокардитом является полиорганная дисфункция. В данной статье изучена шкала SOFA как критерий оценки тяжести патологического процесса у больных с инфекционным эндокардитом.

*Цель.* Оценить степень тяжести полиорганной недостаточности и прогноз летального исхода после операции у больных инфекционным протезным эндокардитом, используя шкалу SOFA.

*Материал и методы.* Ретроспективно проанализированы истории болезни всех пациентов с протезным эндокардитом, подсчитан интегральный показатель по шкале SOFA и выявлены причины смерти пациентов в периоде до 1 года после оперативного вмешательства.

*Результаты.* У всех пациентов с протезным эндокардитом имелась органная дисфункция, равная  $6,7 \pm 0,46$  балла по шкале SOFA. Летальные исходы в первые сутки отмечены у больных с максимальными баллами, что имеет четкую корреляцию со шкалой SOFA. По интегральной шкале SOFA оцениваются выраженность полиорганной недостаточности и прогноз исхода оперативного лечения кардиохирургических пациентов.

*Ключевые слова:* инфекционный эндокардит, сепсис, полиорганная недостаточность, шкала SOFA, репротезирование клапанов.

I.E. Nikolaeva, V.V. Plechev, V.A. Surkov, N.A. Dudareva, A.V. Mironova  
**EXPERIENCE OF USING SOFA SCALES FOR EVALUATING  
 THE CONDITION OF PATIENTS WITH INFECTIOUS ENDOCARDITIS  
 OF ARTIFICIAL HEART VALVES**

One of the main causes of death in patients with prosthetic infectious endocarditis is multiple organ dysfunction. This article studied the SOFA scale as a criterion for assessing the severity of the pathological process in patients with infectious endocarditis.

*Purpose.* To assess the severity of multiple organ failure and the prognosis of death after surgery in patients with infectious prosthetic endocarditis

*Materials and methods.* We retrospectively analyzed case histories of all patients with prosthetic endocarditis, the integral indicator on the SOFA scale was calculated and the causes of death of patients in the period of up to 1 year after surgery were identified.

*Results.* All patients with prosthetic endocarditis also had some organ dysfunction that was accompanied by a SOFA scale degree of  $6,7 \pm 0,46$ . Patients, who died on the first day after their surgery, were observed to have maximum SOFA scores. This fact gives us the clear correlation with the efficiency of the SOFA scale implementation. The SOFA integrated scale helps to assess the severity of multiple organ failure and predict the outcome of surgical treatment for this category of cardiac surgery patients.

*Key words:* infectious endocarditis, sepsis, multiple organ failure, Sofa scale, valve reprostheses.

Инфекционный эндокардит как особая форма сепсиса представляет серьезную проблему в связи с увеличивающейся заболеваемостью и смертностью в развитых странах [1]. Повторные операции на ранее имплантированных искусственных клапанах сердца в связи с их инфицированием относятся к категории наивысшей сложности из-за необходимости повторного доступа к сердцу в условиях измененной анатомии, развившихся спаек и рубцов, прогрессирования сердечной недостаточности и выраженной органной дисфункции при ограниченных возможностях для стабилизации жизненных функций организма [2,5]. Одной из основных причин летального исхода у пациентов с протезным инфекционным эндокардитом является полиорганная дисфункция на фоне сепсиса [6,7].

В последние десятилетия ведутся поиски объективной системы, которая быстро и эффективно может оценить тяжесть патоло-

гического процесса для оптимизации лечения и прогнозирования вероятности летального исхода [3,7]. Так, J.L. Vincent с соавт. разработали шкалу SOFA (Sepsis-related Organ Failure), которая была принята Европейским обществом интенсивной терапии для оценки степени тяжести сепсиса (Париж, 1994 г.) [4]. Применение шкалы позволяет выявить группу пациентов с высоким риском осложнённого течения послеоперационного периода для расширения методов диагностики и подбора оптимальной терапии [4,6,7].

Цель работы – оценить степень тяжести полиорганной недостаточности и прогноз летального исхода после операции у больных инфекционным протезным эндокардитом, используя шкалу SOFA.

**Материал и методы**

В кардиохирургическом отделении № 2 Республиканского кардиологического центра 23 пациентам произведены операции репроте-

зирования клапанов по поводу развившегося инфекционного эндокардита, что составило 13,9% от всех повторных операций в отделении по поводу дисфункций протезов клапанов сердца (165 операций).

Средний возраст пациентов составил  $50,6 \pm 3,5$  года (от 27 до 64 лет). Мужчин было 17, женщин – 6. Четырем пациентам в связи с прогрессированием острой левожелудочковой недостаточности операция выполнена в экстренном порядке, 3 пациента оперированы срочно в первые 24-48 часов и 16 пациентам репротезирование проводилось в отсроченном порядке после проведения предоперационной подготовки, сроки которой составили в среднем  $5 \pm 2,3$  суток.

Период от первичного протезирования до повторного вмешательства составил: в течение первого года – у 6 пациентов, в отдаленные сроки – у 17, от 1 года до 5 лет – у 5, от 5 до 10 лет – у 7, от 10 до 20 лет – у 5 пациентов (табл. 1).

Таблица 1  
Клиническая характеристика оперированных пациентов (n=23)

| Основные клинические характеристики (возраст, пол, вид оперативного вмешательства, сопутствующая патология) | Количественный показатель (возраст, число случаев) |
|---|--|
| Возраст пациентов   | $50,6 \pm 3,5$ года (от 27 до 64 лет)              |
| Мужчины   | 17   |
| Женщины   | 6  |
| Экстренные/срочные/плановые   | 4 / 3 / 16   |
| Репротезирование в сроки до 1 года  | 6  |
| Репротезирование в сроки после 1 года   | 17   |
| 3-4-й функциональные классы сердечной недостаточности   | 16   |
| Сахарный диабет   | 6  |
| Гипертоническая болезнь   | 9  |
| Нарушение ритма сердца  | 11   |

Причины первичного протезирования: инфекционный эндокардит – 11 пациентов, ревматическое поражение клапанов – 8 пациентов, миксоматозная дегенерация – 3 пациента, врожденный порок сердца – 1 пациент (табл. 2).

Таблица 2  
Причины первичного протезирования клапанов

| Причина дисфункции клапана | Количество больных |
|----------------------------|--------------------|
| Инфекционный эндокардит    | 11                 |
| Ревматизм                  | 8                  |
| Миксоматозная дегенерация  | 3                  |
| Врожденный порок сердца    | 1                  |

При первичном оперативном вмешательстве на клапанах сердца проводились как одноклапанные, так и многоклапанные протезирования. Структура повторных операций представлена в табл. 3.

Антибактериальная терапия продолжалась в интра- и послеоперационном периоде с учетом возбудителя и чувствительности к ан-

тибиотикам. После повторного протезирования пациентам проводились респираторная, кардиологическая и вазопрессорная поддержка, коррекция показателей системы свертывания, водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного состояния.

Таблица 3  
Повторные оперативные вмешательства на клапанах сердца

| Операции                                | Количество больных |
|---|--------------------|
| Репротезирование МК                     | 12                 |
| Репротезирование АК                     | 5                  |
| Репротезирование ТК                     | 1                  |
| Репротезирование МК + протезирование АК | 2                  |
| Репротезирование АК + протезирование МК | 2                  |
| Репротезирование МК + протезирование ТК | 1                  |

Для оценки состояния пациента по балльной шкале SOFA оценивалась тяжесть полиорганной дисфункции. Согласно критериям SOFA, определяли функции центральной нервной системы (ЦНС) по шкале ком Глазго; сердечно-сосудистой системы по уровню артериального давления и потребности в инородной поддержке; функции дыхания по индексу оксигенации; функции печени по уровню билирубина; функции почек по темпу диуреза или уровню креатинина, а также определяли количество тромбоцитов. Ретроспективно проанализированы истории болезни всех пациентов с протезным эндокардитом, подсчитан интегральный показатель по шкале SOFA и выявлены причины смерти пациентов в период до 1 года после оперативного вмешательства. Статистический анализ полученных данных проводили с помощью критерия Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

### Результаты и обсуждение

В ходе анализа было установлено, что все пациенты до оперативного вмешательства имели поражение/дисфункцию двух и более органов или систем, а также 2 и более признаков системного воспалительного ответа. Кроме того, имелись интракардиальные осложнения со стороны сердца: парапротезная фистула – у 8 пациентов, абсцесс фиброзного кольца – у 3, абсцесс корня аорты – у 6 пациентов; со стороны селезенки: спленомегалия – у 11, абсцесс селезенки – у 2 пациентов; со стороны печени: гепатомегалия – у 5 пациентов; нарушения в мочевыделительной системе – у 3 пациентов очаговый нефрит, у 4 пациентов острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), энцефалопатия инфекционно-гентамициновая – у 1 пациента (табл. 4).

Таблица 4  
Осложнения в периоперационный период

| Осложнения                               | Количество пациентов |
|--|----------------------|
| Спленомегалия                            | 11                   |
| Парапротезная фистула                    | 8                    |
| Абсцесс корня аорты                      | 6                    |
| Гепатомегалия                            | 5                    |
| ОНМК                                     | 4                    |
| Абсцесс фиброзного кольца                | 3                    |
| Абсцесс селезенки                        | 2                    |
| Очаговый нефрит                          | 3                    |
| Энцефалопатия инфекционно-гентамициновая | 1                    |

В послеоперационном периоде индекс инотропной поддержки составил  $15,8 \pm 4,6$ ; респираторный индекс –  $220 \pm 60$ ; по шкале Глазго –  $13,2 \pm 1$  балл. Срок пребывания пациентов в отделении реанимации составил  $3,9 \pm 1,5$  суток.

Исследование показало, что у всех пациентов с протезным эндокардитом наблюдалась органная дисфункция, выраженная по шкале SOFA  $6,7 \pm 0,46$  балла (от 4 до 12) в первые сутки после операции. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы встречались у всех 23 больных (от 1 до 3 баллов), со стороны дыхательной системы у 19, нарушения свертывающей системы отмечены у 3 пациентов. Печеночные и почечные повреждения выявлены у 7 больных и 8 соответственно, а поражение центральной нервной системы – у 14 пациентов (табл. 5).

Таблица 5  
Поражение органов и систем по шкале SOFA

| Система/орган               | Количество баллов по шкале Sofa | Количество больных |
|-----------------------------|---------------------------------|--------------------|
| Дыхательная система         | 1-4                             | 19                 |
| Свертывающая система        | 0-1                             | 3                  |
| Печень                      | 1-2                             | 7                  |
| Почки                       | 1-2                             | 8                  |
| ЦНС                         | 0-1                             | 14                 |
| Сердечно-сосудистая система | 1-4                             | 23                 |

Послеоперационная госпитальная летальность составила 8,7% (умерли 2 человека). Причинами смерти стали острая сердечная недостаточность и септический шок. Еще 2 пациента скончались спустя 6 и 8 месяцев, причиной смерти явился рецидивирующий некупируемый септический процесс. Анализ умерших пациентов показал, что у них была выраженная полиорганная недостаточность, которая проявлялась повреждением 4 или 5 систем. Средний балл по шкале SOFA в группе умерших составил  $9,0 \pm 1,5$  (от 6 до 12). Пациенты, умершие в первые сутки после операции, имели максимальный балл по шкале SOFA –  $11,5 \pm 0,5$ , а пациенты, умершие через 6 месяцев, имели  $6,5 \pm 0,5$  балла.

В группе выживших пациентов балл по шкале SOFA в первые сутки варьировал от 4

до 9 ( $6,15 \pm 0,4$ ) баллов. Повреждения были выявлены в 2–4 системах, что сравнительно ниже, чем в группе умерших больных (табл. 6).

Таблица 6  
Балл по шкале SOFA в первые сутки в группах выживших и умерших пациентов

| Группа больных                             | Балл по шкале SOFA (M $\pm$ m) |
|--|--------------------------------|
| Все пациенты в первые сутки после операции | $6,7 \pm 0,46$                 |
| Выжившие                                   | $6,15 \pm 0,4$                 |
| Умершие                                    | $9,0 \pm 1,5$                  |
| Умершие в первые сутки                     | $11,5 \pm 0,5$                 |
| Умершие в отдаленные сроки                 | $6,5 \pm 0,5$                  |

Чтобы оценить эффективность интенсивной терапии и хирургического лечения по шкале SOFA, были проанализированы истории болезни 23 больных. Учитывая малую выборку пациентов, был проведен t-тест средних баллов по шкале SOFA двух совокупностей пациентов: выживших и умерших. Гипотезы были сформулированы следующим образом:  $H_0: \mu_1 \leq \mu_2$ .  $H_1: \mu_1 > \mu_2$ , где  $\mu_1$  = средний балл совокупности умерших по шкале SOFA;  $\mu_2$  = средний балл совокупности выживших по шкале SOFA.

Поскольку дисперсия генеральной совокупности неизвестна, мы используем t-тест с  $4 - 1 = 3$  степенями свободы. При уровне значимости 0,1 одностороннее критическое значение соответствует 1,64. Мы отвергаем нулевую гипотезу, при  $t$  – value  $> 1,64$ .

Таблица 7  
Описательная статистика выборок пациентов по шкале SOFA, балл

| Критерий                    | Выжившие | Умершие |
|-----------------------------|----------|---------|
| Среднее                     | 6,15     | 9       |
| Стандартная ошибка среднего | 0,4      | 1,47    |
| Медиана                     | 6        | 9       |
| Мода                        | 6        | –       |
| Стандартное отклонение      | 1,77     | 2,94    |
| Дисперсия выборки           | 3,14     | 8,66    |
| Минимум                     | 3        | 6       |
| Максимум                    | 10       | 12      |
| Количество наблюдений       | 19       | 4       |

$$t_3 = \frac{9 - 6,16}{\frac{2,944}{\sqrt{4}}} = 1,93$$

Поскольку  $1,93 > 1,64$ , нулевая гипотеза отвергается при уровне значимости 0,1. Мы можем сказать с высокой степенью уверенности, что среднее количество баллов по шкале SOFA в совокупности умерших пациентов выше, чем у выживших пациентов.

Исследование показало, что в дооперационный период у больных средний балл по всем исследуемым системам составлял  $6,0 \pm 0,3$  (от 3 до 10), спустя первые сутки после операции балл достиг  $6,2 \pm 0,2$  (от 4 до 9). В последующие 3 суток пациенты находились

в отделении реанимации на интенсивной терапии и на 3-и сутки количества баллов составил  $4,7 \pm 0,2$  (от 3 до 6), что подтверждало эффективность проводимой терапии.

#### **Вывод**

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что летальные исходы в первые сутки отмечены у больных с максимальными баллами, что имеет четкую корреляцию со шкалой SOFA. У умерших больных в отдаленном периоде балл не являлся максимальным, но соответствовал значению выше среднего среди выживших

больных. В данном случае балл по шкале SOFA не являлся достоверным критерием оценки прогноза летального исхода в отдаленном периоде. В группе выживших пациентов также отмечался высокий суммарный балл полиорганной недостаточности, но он имел тенденцию к снижению после целенаправленных реанимационных мероприятий и интенсивной терапии. Используемая нами балльная оценка состояния органов и систем помогает прогнозировать исход оперативного лечения этой тяжелой категории кардиохирургических пациентов.

#### *Сведения об авторах статьи:*

**Николаева Ирина Евгеньевна** – к.м.н., главный врач ГБУЗ Республиканский кардиологический центр, зав. кафедрой рентгеноваскулярных диагностики и лечения ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: г. Уфа, ул. Кувыкина, 96. E-mail: NIKO-1961@list.ru.

**Плечев Владимир Вячеславович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

**Сурков Владимир Анатольевич** – д.м.н., зав. отделением кардиохирургии №2 ГБУЗ РКЦ. Адрес: г. Уфа, ул. Кувыкина, 96. E-mail: vld\_surkov@mail.ru.

**Дударева Наталия Анатольевна** – врач анестезиолог – реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации №2 ГБУЗ РКЦ. Адрес: г. Уфа, ул. Кувыкина, 96. E-mail: nata.d69@mail.ru.

**Миронова Анна Васильевна** – клинический ординатор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: AnnaShestakova1994@mail.ru.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты: руководство, 2-е изд. доп. и перераб./ В.П. Тюрин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – С. 110-116, с.210-215.
2. Erba P A Radiolabeled WBC scintigraphy in the diagnostic workup of patients with suspected device-related infections/ P.A. Erba [et al.] JACC Cardiovasc Imaging. – 2013. – №6. – P:1075-1086.
3. Рекомендации ESC по ведению больных с инфекционным эндокардитом: руководство и клинические рекомендации. Европейское общество кардиологов. – М., 2015. – 109 с.
4. Левит, А.Л. Шкала оценки полиорганной дисфункции у хирургических больных / А.Л. Левит [и др.] // Анастезиология и реаниматология. – 2000. – №3. – С.26-28.
5. Seymour C.W. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / C. W. Seymour, V.X. Liu, T.J. Iwashyna // JAMA. – 2016. – Vol. 315, No 8. – P. 762-774.
6. Vincent J.L. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study/ J.L. Vincent, Y. Sakr, C. L. Sprung // Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 34. – №2. – P. 3 44-353.
7. Han X. Implications of centers for medicare & medicaid services severe sepsis and septic shock early management bundle and initial lactate measurement on the management of sepsis/ X. Han, D. P. Edelson, A. Snyder // Chest. – 2018. [Article in Press].

#### **REFERENCES**

1. Tyurin V.P. Infektsionnye endokardity: rukovodstvo -2-e izdanie, dop. i pererab. - M.: GEOTAR-Media, 2013.- s.110-116, s.210-215.(In Russ).
2. Erba P A Radiolabeled WBC scintigraphy in the diagnostic workup of patients with suspected device-related infections/ P.A. Erba [et al.] JACC Cardiovasc Imaging.-2013.-№6. - P: 1075-1086.
3. Recommendations for the management of patients with infective endocarditis: Guide and clinical guidelines. European Society of Cardiology, 2015: 109 p. (In Russ.).
4. Levit A.L. SHkala ocenki poliorgannoj disfunkcii u hirurgicheskikh bol'nyh / A.L. Levit [ i dr.]. // Anasteziol. i reanimatologiya.-2000.-№3.-S.26-28. (In Russ.).
5. Seymour C. W., Liu V. X., Iwashyna T. J. [et al.] Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // JAMA. – 2016. – Vol. 315, No 8. – P. 762-774.
6. Vincent J. L., Sakr Y., Sprung C. L. [et al.] Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study // Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 34, No 2. – P.344-353.
7. Han X., Edelson, D. P., Snyder A. [et al.] Implications of centers for medicare & medicaid services severe sepsis and septic shock early management bundle and initial lactate measurement on the management of sepsis // Chest. – 2018. [Article in Press].

Е.Ю. Красюк<sup>1</sup>, О.Г. Носкова<sup>1</sup>, Е.Г. Токарева<sup>2</sup>  
**АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОПТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ  
 ДЕТЯМ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА**

<sup>1</sup>ОГБУЗ «Тамбовская офтальмологическая клиническая больница», г. Тамбов  
<sup>2</sup>ФГАУ «НМИЦ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза»  
 им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, г. Москва

*Цель:* провести анализ специализированной стационарной офтальмологической помощи детскому населению Тамбовской области за период 2014–2018 гг. по данным ОГБУЗ «Тамбовская офтальмологическая клиническая больница».

*Материал и методы.* Тамбовская область является субъектом Российской Федерации. Численность детского населения (0–17 лет) в Тамбовской области в 2018 г. составила 173662 чел., в 2014 г. – 170300 чел. [1].

В составе Тамбовской офтальмологической клинической больницы (ТОКБ) имеется 12 офтальмологических коек для детей круглосуточного стационара и 10 офтальмологических коек для детей дневного стационара.

*Результаты.* Проанализированы результаты лечения 4271 ребенка в возрасте 0–17 лет за период 2014–2018 гг. Коечный фонд детской офтальмологической службы за период 2014–2018 гг. претерпел значительные изменения в связи с развитием стационароразмещающих технологий. Состав пролеченных нозологий в условиях стационара соответствует данным о наиболее распространенной патологии органа зрения у детей.

*Заключение.* Развитие детской офтальмологической службы является важной задачей здравоохранения. Проведен анализ структуры травм органа зрения, пролеченных в условиях стационара, и структуры проведенных оперативных вмешательств.

*Ключевые слова:* детская офтальмологическая служба, показатели работы, нозологическая структура, травмы органа зрения, оперативные вмешательства.

Е.Yu.Krasyuk, O.G. Noskova, E.G. Tokareva  
**ANALYSIS OF EFFICIENCY OF OPHTHALMOLOGICAL ASSISTANCE  
 TO CHILDREN UNDER INPATIENT CONDITIONS**

*Purpose:* to analyze specialized inpatient ophthalmologic care for children of the Tambov region for the period of 2014–2018 by the data of «Tambov Ophthalmological Clinical Hospital».

*Material and Methods:* The Tambov region is a subject of the Russian Federation. The number of children (0–17 years) in the Tambov region in 2018 was 173662 people, in 2014 - 170300 people. [1].

The Tambov Ophthalmologic Clinical Hospital has 12 ophthalmologic beds for children of a 24-hour hospital and 10 ophthalmologic beds for children of a day hospital.

*Results:* The study analyzed the results of treatment of 4271 children aged 0–17 years for the period of 2014–2018. Bed fund of children's ophthalmologic service for the period 2014–2018 has undergone significant changes in connection with the development of hospital-replacing technologies. The composition of the treated nosology in the hospital corresponds to the data on the most common pathology of the organ of vision in childhood.

*Conclusion:* The development of a pediatric ophthalmological service is an important public health task. The analysis of the structure of injuries of the organ of vision treated in a hospital, the structure of surgical interventions was carried out.

*Key words:* children's ophthalmological service, performance indicators, nosological structure, eye injuries, surgical interventions.

Офтальмологическая заболеваемость в детском возрасте является актуальной медико-социальной проблемой [1–3]. Распространенность глазной патологии (или общая заболеваемость) у детей и подростков в РФ на 23% превышает показатели распространенности среди взрослого населения, составив 13167,6 на 100 тыс. детского населения, и имеет стойкую тенденцию к росту [1]. Среди детей в возрасте 0–14 лет заболеваемость глаза и его придаточного аппарата в структуре всей заболеваемости занимает 3-е место, а среди подростков (15–17 лет) – 2-е место [1]. Слепота и слабовидение среди детей и подростков РФ в 2012 году составили 109,2 на 100 тыс. детского населения [1]. По данным Федеральной статистики за 2014 г. слепота и пониженное зрение среди детей (абсолютное количество) составили 25608 [4–5].

В Тамбовской области в 2018 г. общая глазная заболеваемость среди детского насе-

ления (0–17 лет) составила 10193 на 100 тыс детского населения, первичная глазная заболеваемость – 3492 на 100 тыс. детского населения [6].

Представленные показатели говорят о необходимости развития детской офтальмологической службы с целью профилактики, ранней диагностики и лечения офтальмологических заболеваний в детском возрасте. Изучение статистических данных офтальмологической заболеваемости у детей и эффективности использования коечного фонда офтальмологического стационара играют большую роль в стратегии развития офтальмологической помощи детскому населению. В связи с этим развитие детской офтальмологической службы является важной задачей здравоохранения [7–10].

Цель – провести анализ специализированной стационарной офтальмологической помощи детскому населению Тамбовской области за период 2014–2018 гг. по данным Тамбовской офтальмологической клинической больницы.

## Материал и методы

Тамбовская область является субъектом Российской Федерации и входит в состав Центрально-Черноземного региона. Население Тамбовской области в 2018 году составило 1033552 чел., в 2014 году – 1068934 чел. Численность детского населения (0-17 лет) в Тамбовской области имеет тенденцию к увеличению за аналогичный период (2014-2018 гг.). Так, в 2018 г. она составила 173662 чел. (0-17 лет) а в 2014 г. – 170300 чел. (0-17 лет). [1]. В составе областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Тамбовская офтальмологическая клиническая больница» (ОГБУЗ «ТОКБ») имеется 12

офтальмологических коек для детей круглосуточного стационара и 10 офтальмологических коек для детей дневного стационара, в штате – 2 врача-офтальмолога. Кроме того, на территории Тамбовской области функционирует ФГБУ «НМИЦ «МНТК Микрохирургии глаза имени акад. С.Федорова»» МЗ (Тамбовский филиал), где также проводится оказание специализированной офтальмологической помощи детскому населению в условиях стационара.

## Результаты

Показатели работы детских офтальмологических коек стационара ОГБУЗ «ТОКБ» за 5 лет (2014-2018) представлены в табл. 1-3.

Таблица 1

Показатели работы детских коек круглосуточного стационара в 2014-2018 гг.

| Показатель   | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | Всего |
|--|------|------|------|------|------|-------|
| Пролечено детей, всего                                 | 564  | 524  | 478  | 447  | 441  | 2454  |
| Проведено койко-дней                                   | 5640 | 4926 | 4588 | 4381 | 4278 | 23813 |
| Средний койко-день                                     | 10,0 | 9,4  | 9,6  | 9,8  | 9,7  | 9,7   |
| Число коек в отделении (на конец года):                |      |      |      |      |      |       |
| круглосуточный стационар/дневной стационар             | 20   | 20   | 20   | 15   | 12   | 87    |
| Работа койки (рассчитана по среднегодовому числу коек) | 316  | 329  | 300  | 311  | 356  | 322,4 |
| Оборот койки   | 32   | 35   | 31   | 32   | 37   | 33,4  |

Количество детей, пролеченных за период 2014-2018 гг. в условиях круглосуточного стационара, имеет тенденцию к уменьшению, что связано с активным развитием и широким внедрением стационарозамещающих технологий в Тамбовской области.

Так, в 2018 г. в условиях круглосуточного стационара детей пролечено меньше на 21,8% по сравнению с 2014 г. Соответственно, уменьшилось число проведенных койко-дней на 24% в 2018 г. по сравнению с 2014 г. Средний койко-день уменьшился на 3% за анализируемый период.

За 2016-2018 гг. на 40% произошло сокращение коечного фонда офтальмологических коек для детей в круглосуточном стационаре. В среднем показатель «работа койки» за 2014-2018 гг. составил 322,4 (98,5%) и 327 – по Программе государственных гарантий бес-

платного оказания гражданам медицинской помощи. В 2018 г. тот же показатель составил 356 (108,9%), что связано со значительным уменьшением числа детских круглосуточных коек.

Количество детей, пролеченных за период 2014-2018 гг. в условиях дневного стационара, имеет тенденцию к увеличению. Так, в 2018 г. детей пролечено больше на 18,5% по сравнению с 2014 г. Соответственно, число проведенных койко-дней увеличилось на 11,7% в 2018 г. по сравнению с 2014 г. При этом средний койко-день уменьшился на 5,8% за анализируемый период. Число коек дневного стационара за 2014-2018 гг. стабильно составляло 10 коек. В среднем показатель «работа койки» за 2014-2018 гг. составил 360,8.

Всего за период 2014-2018 гг. пролечен 4271 ребенок, проведено 41886 койко-дней.

Таблица 2

Показатели работы детских коек дневного стационара за 2014-2018 гг.

| Показатель                                 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | Всего |
|--|------|------|------|------|------|-------|
| Пролечено детей, всего                     | 324  | 368  | 382  | 359  | 384  | 1817  |
| Проведено койко-дней                       | 3369 | 3680 | 3743 | 3518 | 3763 | 18073 |
| Средний койко-день                         | 10,4 | 10,0 | 9,8  | 9,8  | 9,8  | 9,9   |
| Число коек в отделении:                    |      |      |      |      |      |       |
| круглосуточный стационар/дневной стационар | 10   | 10   | 10   | 10   | 10   | 50    |
| Работа койки                               | 337  | 365  | 374  | 352  | 376  | 360,8 |
| Оборот койки                               | 32   | 36   | 38   | 36   | 38   | 36    |

Согласно приведенным данным преобладающей нозологической группой является амблиопия, которая составила 55% от всей пролеченной патологии. Второе место занимает группа заболеваний, включающая нару-

шения рефракции и аккомодации, составляющая 29%. Третье место занимает нозологическая группа (косоглазие), составляющая 6,7% от всех пролеченных, при этом 88% составили дети со сходящимся содружествен-

ным косоглазием, что соответствует данным о наиболее распространенной патологии органа зрения детского возраста [3].

Нозологическая группа – нарушение рефракции и аккомодации – представлена миопией средней и высокой степеней. Детям с прогрессирующим течением миопии проводится хирургическое лечение – склеропластика по Пивоварову. Кроме того, при прогрес-

сирующем течении миопии дети получают консервативный курс лечения, включающий оптико-рефлекторное, физиотерапевтическое и медикаментозное лечение.

Среди нозологической группы – заболевания век – острая воспалительная патология составила 11%, халазियोны, требующие хирургического лечения – 89%.

Таблица 3

Нозологическая структура по группам пролеченных детей (круглосуточный и дневной стационар) за 2014-2018 гг.

| Нозологическая группа                                     | Число больных | %   | Код по МКБ-10                 |
|---|---------------|-----|-------------------------------|
| Заболевания век   | 94            | 2,2 | H00.0, H00.1                  |
| Заболевания слезных органов                               | 30            | 0,7 | H04.3, H04.5                  |
| Заболевания орбиты  | -             | -   |                               |
| Нарушение рефракции и аккомодации                         | 1231          | 29  | H52.1, H52.5                  |
| Косоглазие  | 287           | 6,7 | H50.0, H50.1                  |
| Амблиопия   | 2338          | 55  | H53.0                         |
| Заболевания роговицы                                      | 85            | 2   | H16.1-H16.3                   |
| Заболевания сосудистой оболочки                           | 34            | 0,8 | H20.0, H30.0, H30.2           |
| Заболевание сетчатки                                      | 3             | 0,1 | H35.5                         |
| Заболевание зрительного нерва                             | 13            | 0,3 | H47.2                         |
| Травмы органа зрения                                      | 100           | 2,3 | T15.0, S05.0-05.6, T26.0-26.1 |
| Новообразования придаточного аппарата глаза и конъюнктивы | 56            | 1,3 | D 31.0                        |
| Итого...  | 4271          |     |                               |

Заболевания слезных органов в 100% случаев представлены врожденной патологией слезных путей – дакриоциститами новорожденных, осложненных эктазией и флегмоной слезного мешка. Таким детям проводилась медикаментозная консервативная терапия в сочетании с бужированием, зондированием и промыванием слезных путей.

Заболевания роговицы представлены поверхностными кератитами, 89 и 11% приходится на глубокие (стромальные) формы поражения роговицы.

Среди заболеваний сосудистой оболочки острые иридоциклиты составили 74,5%; очаговые хориоретиниты – 25,5%. Заболевание сетчатки в 100% представлены наследственными абитрофиями.

Среди заболеваний зрительного нерва 13% составили невриты зрительных нервов и 87% частичная атрофия зрительных нервов.

Новообразования придаточного аппарата глаза и конъюнктивы составили 1,3%, из них на новообразования конъюнктивы приходится 1%, новообразования век – 99%.

Удельный вес травм органа зрения, пролеченных в стационаре за анализируемый период, составил 4%. Количество травм органа зрения у детей, потребовавших стационарное лечение за период 2014-2018 гг., относительно стабильно, за исключением 2017г., когда имело место увеличение этого показателя на 55% по сравнению с 2016г. В 2018г. количество травм органа зрения в детском возрасте, требовавших лечения в условиях стационара, вновь уменьшилось на 50% по сравнению с 2017 г. (табл. 4).

Таблица 4

Нозологическая структура травм органа зрения у детей, пролеченных в стационаре в 2014-2018 гг.

| Код МКБ  | Нозология  | Итого |      |      |      |      |                  |     |
|----------|--|-------|------|------|------|------|------------------|-----|
|          |  | 2014  | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | всего, абс.число | %   |
| T15.0    | Инородное тело роговицы  | -     | -    | -    | 3    | -    | 3                | 3   |
| T15.1    | Инородное тело в конъюнктивальном мешке                                | -     | -    | -    | 2    | -    | 2                | 2   |
| T26.1    | Термический ожог роговицы и конъюнктивального мешка                    | 2     | -    | 2    | 2    | 2    | 8                | 8   |
| S01.1    | Открытая рана века и окологлазничной области                           | 4     | -    | 2    | 5    | 3    | 14               | 14  |
| S05.0    | Травма конъюнктивы и ссадина роговицы без упоминания об инородном теле | -     | 4    | 2    | 8    | 2    | 16               | 16  |
| S05.1    | Ушиб глазного яблока и тканей глазницы                                 | 7     | 12   | 8    | 6    | 3    | 36               | 36  |
| S05.6    | Проникающая рана глазного яблока без инородного тела                   | 6     | 5    | 4    | 2    | 3    | 20               | 20  |
| S05.2    | Рваная рана глаза с выпадением или потерей внутриглазной ткани         | -     | -    | -    | -    | 1    | 1                | 1   |
| Всего... |  | 19    | 21   | 18   | 28   | 14   | 100              | 100 |

Наиболее частой травмой органа зрения является ушиб глазного яблока и тканей глазницы (S05.1), что составляет 36% от всех пролеченных травм органа зрения за анализируемый период и от 8,3% (в 2018 г.) до 33% (в 2015 г.) по годам. Открытая рана века и окологлазничной области (S01.1), травма конъюнктивы и ссадина роговицы без инородного тела (S05.0) составляют 14 и 16% соответственно от всех травм органа зрения за анализируемый период. Травмы органа зрения в виде инородных тел роговицы и конъюнктивы за 2017 г. потребовали стационарного лечения в связи с расположением инородных тел в глубоких слоях роговицы и подслизистой.

Термический ожог роговицы и конъюнктивального мешка (T26.1) составил 8% от всех травм за период 2014-2018 гг., открытые травмы глаза (S05.2, S05.6) – 21% от всех травм органа зрения за этот же период. Про-

никающие ранения роговицы составили 71%, склеры – 29% от всех открытых травм глаза за анализируемый период. При этом открытые травмы с внедрением инородного тела в полость глаза за период 2014-2018 гг. не были отмечены. Характер всех зарегистрированных травм органа зрения – бытовой. Сохраняется сезонность детского глазного травматизма, когда наибольшее количество травм приходится на весенне-летний период, а также на возрастной период – 8-12 лет.

Количество плановых операций за период 2014-2018 гг. в целом снизилось на 40%, стабильность анализируемого показателя отмечается с 2016 г., а в 2018 г. отмечен рост показателя на 5,8%. Количество экстренных оперативных вмешательств находится на одном уровне, за исключением 2017 г., когда отмечалось увеличение количества травм органа зрения, требующих стационарного лечения (табл. 5).

Таблица 5

Показатель хирургической работы за период 2014-2018 гг.

| Показатель                  | 2014  | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
|-----------------------------|-------|------|------|------|------|
| Плановые операции           | 217   | 183  | 132  | 129  | 131  |
| Экстренные операции         | 10    | 9    | 8    | 15   | 9    |
| Хирургическая активность, % | 38,45 | 34,9 | 27,6 | 28,9 | 29,2 |
| Оперативная активность, %   | 40,2  | 36,6 | 29,3 | 32,2 | 31,7 |

Следует сказать, что увеличение количества экстренных оперативных вмешательств произошло за счет оперативных вмешательств при открытых ранах века и окологлазничной области, а также травм конъюнктивы легкого характера. Наиболее часто проводимым хирургическим вмешательством яв-

ляется склеропластика при прогрессирующем течении миопии и операции по исправлению косоглазия (37,2 и 33,9% соответственно), на удаление доброкачественных новообразований придаточного аппарата глаза и иссечение халязиона приходится 19,8% (11% и 9,8% соответственно) (табл. 6).

Таблица 6

Структура оперативных вмешательств, выполненных за период 2014-2018 гг.

| Наименование операции                          | Годы |      |      |      |      | Всего |      |
|--|------|------|------|------|------|-------|------|
|  | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | число | %    |
| Склеропластика при миопии                      | 120  | 90   | 32   | 32   | 40   | 314   | 37,2 |
| Исправление косоглазия                         | 59   | 59   | 59   | 56   | 53   | 286   | 33,9 |
| Удаление новообразований придаточного аппарата | 19   | 18   | 18   | 21   | 17   | 93    | 11,0 |
| Удаление атеромы                               | 2    | 1    | 3    | 1    | 2    | 9     | 1,1  |
| Иссечение халязиона                            | 16   | 14   | 18   | 18   | 17   | 83    | 9,8  |
| Удаление контагиозного моллюска                | 1    | 1    | 2    | 1    | 2    | 7     | 0,8  |
| Удаление инородного тела из глаза, орбиты      | -    | -    | -    | -    | -    | -     | -    |
| ПХО раны век и конъюнктивы                     | 4    | 4    | 4    | 13   | 5    | 30    | 3,6  |
| ПХО проникающих ранений глаз                   | 6    | 5    | 4    | 2    | 4    | 21    | 2,5  |
| Итого...                                       | 227  | 192  | 140  | 144  | 140  | 843   | 100  |

Отдельно следует сказать о зондировании носослезного канала, которое проводится ребенку в возрасте 3-4 месяцев в амбулаторных условиях с использованием местной анестезии. Всего проведено зондирований носослезного канала за период 2014-2018 гг. – 1538, при этом количество ежегодно проводимых зондирований остается относительно стабильным (табл. 7).

Количество операций, проведенных по поводу травм органа зрения за период 2014-2018 гг. – 54, из них 51 (94,4%) – первичная

хирургическая обработка ран кожи век, что составило 27,4%, конъюнктивы – 31,4%, роговицы – 29,4%, склеры – 11,8% и 3 (5,5%) – удаление инородного тела из глубоких слоев роговицы. Всего на долю оперативных вмешательств, проведенных по поводу травм органа зрения, приходится 6,1% от всех операций, выполненных за анализируемый период 2014-2018 гг., при этом на первичную хирургическую обработку проникающих ранений глаза приходится 2,5% (табл. 8).

Таблица 7

| Зондирование носо-слезного канала 2014-2018 гг. |      |      |      |      |      |       |
|---|------|------|------|------|------|-------|
| Годы  | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | Всего |
| Количество зондирований                         | 283  | 348  | 282  | 296  | 329  | 1538  |

Таблица 8

| Структура оперативных вмешательств по поводу травм органа зрения у детей за 2014-2018 гг. |      |      |      |      |      |       |
|---|------|------|------|------|------|-------|
| Оперативные вмешательства   | Годы |      |      |      |      | Всего |
|   | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |       |
| ПХО раны век  | 4    | -    | 2    | 5    | 3    | 14    |
| «-> проникающего ранения роговицы   | 6    | 4    | 2    | 2    | 1    | 15    |
| «-> проникающего ранения склеры   | -    | 1    | 2    | -    | 3    | 6     |
| «-> раны конъюнктивы  | -    | 4    | 2    | 8    | 2    | 16    |
| Удаление инородного тела роговицы   | -    | -    | -    | 3    | -    | 3     |
| «-> инородного тела склеры  | -    | -    | -    | -    | -    | -     |
| «-> внутриглазного инородного тела  | -    | -    | -    | -    | -    | -     |
| Всего...  | 10   | 9    | 8    | 18   | 9    | 54    |

## Выводы

1. Кочный фонд детской офтальмологической службы за период 2014-2018 гг. претерпел значительные изменения, в связи с чем увеличилось количество детей, пролеченных на койках дневного стационара, что связано с развитием стационарозамещающих технологий.

2. Обеспеченность детского населения Тамбовской области офтальмологическими

койками в 2018 г. составила 1,2 на 10000 детского населения, а уровень госпитализации – 0,2 на 100 детского населения, что соответствует средним показателям по Российской Федерации (1,1 на 10000 детского населения).

3. Состав пролеченных нозологий в условиях стационара соответствует данным о наиболее распространенной патологии органа зрения в детском возрасте.

*Конфликт интересов не заявляется.*

## Сведения об авторах статьи:

**Красюк Елена Юрьевна** – к.м.н., главный врач ОГБУЗ «Тамбовская офтальмологическая клиническая больница». Адрес: г. Тамбов, ул. Рылеева, 82. Тел. 8(4752)58-07-50. E-mail: oftb@mail.ru.

**Носкова Ольга Геннадьевна** – заместитель главного врача по медицинской части ОГБУЗ «Тамбовская офтальмологическая клиническая больница». Адрес: г. Тамбов, ул. Рылеева, 82. E-mail: oftb@mail.ru

**Токарева Елена Геннадьевна** – врач-ординатор ФГАУ «НМИЦ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. Адрес: 127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, 59а. Тел. 8(4752)58-07-50. E-mail: oftb@mail.ru.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аветисов Э.С. Близорукость / Э.С. Аветисов. – М.: Медицина, 2012. – 260 с.
2. Катаргина, Л.А. Состояние детской офтальмологической службы в Российской Федерации (2012-2013 гг.) / Л.А. Катаргина, Л.А. Михайлова // Российская педиатрическая офтальмология. – 2015. – №1. – С. 5-10.
3. Кузнецов, С.Л. Стационарная помощь детям с офтальмологической патологией в Пензенской области по данным офтальмологического отделения Пензенской областной детской клинической больницы им. Н.Ф. Филатова/ С.Л. Кузнецов, О.В. Скларова, Е.Е. Бражалович // Вестник ТГУ. – 2017. – Т.22, №4. – С. 665-672.
4. Нероев В.В. Основные задачи офтальмологии и результаты их реализации субъектами Российской Федерации за 5-летний срок: доклад профессора Нероева В.В., Санкт-Петербург, конгресс «Белые ночи – 2019».
5. Нероев В.В. Актуальные вопросы организации здравоохранения и офтальмологической службы, доклад профессора Нероева В.В., Москва РООФ 2015.
6. Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации за 2018 г. по области, форма № 12.
7. Офтальмология / под ред. Е.И. Сидоренко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003. – 357-362 с.
8. Неотложная офтальмология/под ред. Е.А. Егорова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – С.54-57.
9. Избранные лекции по офтальмологии / под ред. С.Э. Аветисова. – М.: Апрель, 2013. – С.120-134.
10. Атлас глазных болезней/ под ред. Н.А. Пучковской. – М.: Медицина, 1981. – С. 273.

## REFERENCES

1. Avetisov E.S. Blizorukost' / E.S. Avetisov. M.: Medicina, 2012. -260 s. (In Russ.).
2. Katargina L.A., Sostoyanie detskoj oftal'mologicheskoy sluzhby v Rossijskoj Federacii (2012-2013 gg.) / L.A. Katargina, L.A. Mihajlova // Rossijskaya pediatricheskaya oftal'mologiya. 2015.- №1.- S. 5-10. (In Russ.).
3. Kuznecov S.L. Stacionarnaya pomoshch' detyam s oftal'mologicheskoy patologiej v Penzenskoj oblasti po dannym oftal'mologicheskogo otdeleniya Penzenskoj oblastnoj detskoj klinicheskoy bol'nicy im. N.F. Filatova/ S.L. Kuznecov, O.V. Sklyarova, E.E. Brazhalovich // Vestnik TGU. 2017- T.22 - №4. S. 665-672. (In Russ.).
4. Neroev V.V. Osnovnye zadachi oftal'mologii i rezul'taty ih realizacii sub'ektami Rossijskoj Federacii za 5-letnij srok, doklad professora Neroeva V.V., Sankt-Peterburg, kongress «Belye nochi – 2019».(In Russ.).
5. Neroev V.V. Aktual'nye voprosy organizacii zdavoohraneniya i oftal'mologicheskoy sluzhby, doklad professora Neroeva V.V., Moskva ROOF 2015. (In Russ.).
6. Svedeniya o chisle zabolevanij, zaregistrirovannyh u pacientov prozhivayushchih v rajone obsluzhivaniya medicinskoj organizacii za 2018 g. po oblasti, forma № 12. (In Russ.).
7. Oftal'mologiya./ pod redakciej professora E.I. Sidorenko. Moskva: GEOTAR-MED,- 2003.- 357-362 s. (In Russ.).
8. Neotlozhnaya oftal'mologiya./pod redakciej E.A. Egorova. Moskva: GEOTAR Media, 2006,- 54-57 s. (In Russ.).
9. Izbrannye lekicii po oftal'mologii / pod red. S.E. Avetisova. M.: Aprel', 2013;- 120-34 s. (In Russ.).
10. Atlas glaznyh boleznej./ pod redakciej N.A. Puchkovskoj. Moskva: Medicina, 1981;- 273 s. (In Russ.).

А.С. Кулакова, И.А. Снимщикова, М.О. Плотникова  
**ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ STAT-СИГНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ  
 У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ**

ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева», г. Орёл

*Цель исследования:* охарактеризовать изменения STAT-сигнальной системы у пациентов с ожирением.

*Материал и методы:* В исследование было включено 92 человека, из них 24 пациента с метаболическим синдромом, имеющих прогрессирующие формы ожирения I – III степеней при отсутствии сахарного диабета. Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови у обследуемых определяли концентрацию протеинов STAT1, STAT 3, STAT 6.

*Результаты.* Уровень концентрации STAT-белков в сыворотке крови у пациентов с ожирением составил: STAT1 - 0,37 [0,25;0,48] нг/мл, STAT3 - 0,19 [0,15; 0,45] нг/мл, STAT6 - 0,16 [0,14; 0,2] нг/мл, что ниже, чем у здоровых лиц ( $p < 0,05$ ). При этом у некоторых пациентов регистрировалось повышение концентрации протеинов, что, согласно данным литературы, сочетается со склонностью к кандидозу, сахарному диабету 1-го типа, риску поражений печени, аллергии.

*Выводы.* У пациентов, страдающих ожирением, выявлено снижение уровня STAT-белков (STAT1, STAT3, STAT6) по сравнению со здоровыми лицами. Дальнейшие исследования передачи сигналов в системе JAK / STAT в жировой ткани могут быть перспективными для диагностики и новых терапевтических подходов к лечению ожирения, сахарного диабета, стеатоза печени и других заболеваний.

*Ключевые слова:* STAT-сигнализация, белки STAT, адипогенез.

A.S. Kulakova, I.A. Snimshchikova, M.O. Plotnikova  
**CHARACTERISTICS OF STATE OF STAT - SIGNALING  
 IN PATIENTS WITH OBESITY**

*Objective:* to characterize changes of STAT – signaling system in patients with obesity.

*Material and methods:* The study included 92 patients, of which 24 patients with metabolic syndrome but no diabetes mellitus had progressive forms of obesity I - III degree. The serum concentration of STAT1, STAT 3, STAT 6 proteins in patients was measured by ELISA method.

*Results:* The level of STAT proteins in blood serum in obese patients was: STAT1 - 0.37 [0.25; 0.48] ng / ml, STAT3 - 0.19 [0.15; 0.45] ng / ml, STAT6 - 0.16 [0.14; 0.2] ng / ml, which is lower than in healthy individuals,  $p < 0.05$ . Moreover, in some patients, an increase in the concentration of proteins was registered, which, according to the literature, coincides with a predisposition to Candida, type 1 diabetes, liver disease, allergic reactions, and other diseases.

*Conclusions:* decrease of STAT protein level was found in patients with obesity (STAT1, STAT3, STAT6). Further studies of signal transmission in the JAK / STAT system in adipose tissue may be promising for the diagnosis and new therapeutic approaches to the treatment of obesity, diabetes, liver disease and other diseases.

*Key words:* STAT-signaling, STAT proteins, adipogenesis.

Жировая ткань все чаще признается исследователями как орган, относящийся к иммунной системе [1,2]. В последнее время зарубежными и отечественными учёными активно исследуется наличие взаимосвязи избыточного количества жировой ткани в организме с изменениями в системе иммунного реагирования, в том числе участие активаторов транскрипционных белков (STAT) в иммунном ответе организма, однако этот вопрос является недостаточно изученным [6,11].

Цель исследования – охарактеризовать изменения STAT сигнальной системы у пациентов с ожирением.

**Материал и методы**

В исследование было включено 92 человека, из них 24 пациента с метаболическим синдромом (17 женщин и 7 мужчин), имеющих прогрессирующие формы ожирения I – III степеней при отсутствии сахарного диабета. Возраст больных составил  $40 \pm 10$  лет. Для определения показателей концентрации протеинов STAT, условно принимаемых за физиологическую норму, были обследованы 15 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с больными контрольной группы.

Индекс массы тела рассчитывался по формуле Кетле:  $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$ . В работе был применен комплекс иммунологических и общеклинических методов исследования. Концентрацию протеинов STAT1, 3, 6 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы производства Cusabio Biotech.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программного комплекса Microsoft Excel. Данные представлены в виде абсолютного и относительного (%) числа больных, медианы, 1 и 3 квартилей [Me, Q1, Q3]. Различия между группами по количественным признакам, рассчитанные с использованием критерия Манна–Уитни, считались значимыми при  $p < 0,05$ . Критериями исключения из проводимого исследования служили: возраст пациентов меньше 18 и старше 65 лет, сопутствующие соматические заболевания в стадии обострения или декомпенсации, наличие на момент исследования острых респираторных инфекций, беременности, сепсиса, иммуносупрессии вследствие новообразований или ВИЧ-инфекции, вирусного гепатита, отказ

больного от проводимого исследования. Исследование после получения информированного согласия каждого пациента проводилось в соответствии со стандартами клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации, протокол его проведения одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева».

### Результаты и обсуждение

В результате обследования пациентов с ожирением выявлено, что 15 из них (62,5%) имеют ожирение 1-й степени, 7 лиц (29,17%) – 2-й степени, 2 пациента (8,33%) – 3-й степени. При анализе антропометрических данных средние показатели роста составили  $170 \pm 15$  см, веса –  $95 \pm 15$  кг. По данным общеклинических лабораторных и инструментальных исследований установлено, что в общем анализе крови у 2 (8,33%) пациентов выявлено ускорение СОЭ и эозинофилия; у 2 (8,33%) – отклонения в общем анализе мочи в виде повышения количества лейкоцитов, наличия бактерий и солей; в биохимическом анализе крови у 3 (12,5%) наблюдалось повышение уровня общего холестерина, у 4 пациентов (16,67%) – повышение уровня билирубина в крови. У пациентов с жалобами на боли в эпигастрии (10 человек) проводилась ФГДС, по результатам которой хронический гастрит был зарегистрирован у 9 (37,5%) обследованных, хронический гастродуоденит – у 1 (4,17%). При этом инфекция *Helicobacter pylori* была обнаружена у 6 (25%) пациентов (тест-

система Хелпил для инвазивной экспресс-диагностики *Helicobacter pylori* по уреазной активности биоптата, полученного в ходе эндоскопического исследования слизистой оболочки желудка). По данным УЗИ органов брюшной полости у 11 (45,83%) пациентов выявлен жировой гепатоз. Также по данным анамнеза у части обследуемых имеет место наличие сопутствующих хронических заболеваний: хронический бронхит – у 1 (4,17%), желчнокаменная болезнь – у 1 (4,17%), остеохондроз – у 5 (20,83%); хронический аутоиммунный тиреоидит – у 2 (8,33%); хронический тонзиллит – у 1 (4,17%), артериальная гипертония – у 2 (8,33%), пиелит и мочекаменная болезнь – у 2 (8,33%); аллергические реакции в анамнезе – почти у половины пациентов (11 человек, 45,83%).

Нами было проведено сравнение уровня STAT-белков между пациентами с ожирением (24 человека) и здоровыми лицами (15 человек), условно принимаемыми за физиологическую норму, сопоставимыми по полу и возрасту с больными исследуемой группы. Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови у пациентов определяли концентрацию белков STAT1, 3, 6. Как показали результаты исследований у пациентов с метаболическим синдромом была установлена значительная вариабельность показателей концентрации протеинов STAT1,3,6. Концентрация белка STAT1 в сыворотке крови у пациентов с ожирением и у группы здоровых лиц представлена на рис. 1.

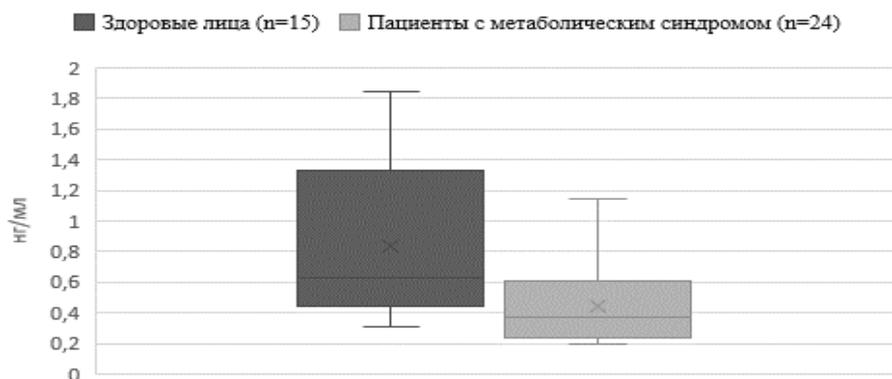


Рис. 1. Концентрация белка STAT1 в сыворотке крови

Примечание. При распределениях, отличающихся от нормального, на рисунках 1, 2, 3 приведены Me (медиана); 25-75 процентилей (верхний и нижний квартили Q1, Q3); минимальное и максимальное значения выборки; выброс/точка единичных данных

Как видно из рис. 1, уровень белка STAT1 у пациентов с ожирением составил  $0,37 [0,25; 0,48]$  нг/мл, что ниже, чем у здоровых лиц, –  $0,63 [0,5; 1,09]$  нг/мл,  $p=0,002$ .

Как известно, накопление жира в печени (стеатогепатоз) является признаком ожирения и сахарного диабета 2-го типа. Этот процесс частично регулируется активацией

JAK/STAT-системы [4]. Фосфорилирование позволяет димерам STAT изменять конформацию, накапливаться в ядре и регулировать транскрипцию генов. Активация STAT3 увеличивает экспрессию гена, кодирующего проопиомеланокортин (ПОМС) и ингибирует экспрессию генов, кодирующих агутиродственный протеин (AgRP) и нейропептид

Y (NPY). Пептиды POMC и AgRP/NPY имеют противоположные функции и являются медиаторами аноректических реакций на лептин. Кроме того, фосфорилированный STAT3 индуцирует экспрессию супрессора цитокиновой сигнализации SOCS3, который действует как ингибитор обратной связи сигнального пути лептина. Согласно данным литературы [3,4] целенаправленное удаление STAT3 из нервной ткани мышей, включая гипоталамус, приводит к ожирению. При этом разрушение STAT3 в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы

ведет к гипергликемии, повышению аппетита и увеличению веса [3,10].

В результате наших исследований установлено (рис. 2), что уровень белка STAT 3 в сыворотке крови у людей с ожирением составляет 0,19 [0,15; 0,45] нг/мл, это ниже, чем у здоровых лиц, – 0,64 [0,32; 1,48] нг/мл,  $p=0,05$ .

Проведённые исследования показали, что концентрация белка STAT 6 в сыворотке крови у пациентов с ожирением составила 0,16 [0,14; 0,2] нг/мл, что ниже, чем у здоровых лиц, (0,61 [0,48; 1,23] нг/мл,  $p=0,003$ , рис. 3).

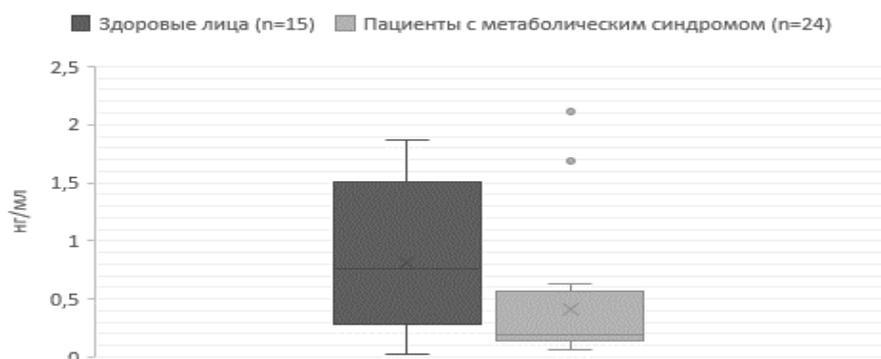


Рис. 2. Концентрация белка STAT3 в сыворотке крови

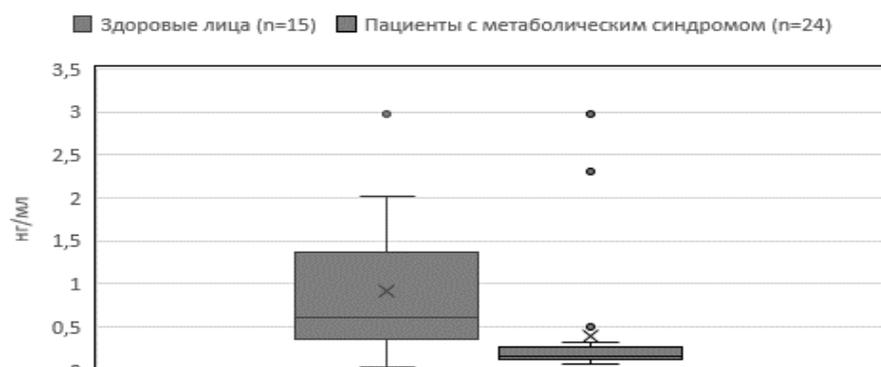


Рис. 3. Концентрация белка STAT6 в сыворотке крови

Работами ряда авторов [8,9] установлено, что у мышей с отсутствием белка STAT 6 выявляется нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность и стеатоз печени. Снижение уровня STAT 6 согласно работам некоторых учёных [1,5,8] может являться маркёром повышенного риска развития онкопатологии.

Кроме того, следует отметить, что у 3 (12,5%) лиц в сыворотке крови было повышено значение белка STAT 6, что сочеталось с наличием у обследованных пациентов аллергических заболеваний и согласуется с данными литературы [6,9]. У 4 (16,7%) пациентов в сыворотке крови регистрировалось повышение концентрации STAT1 по сравнению с

контролем, что, согласно данным литературы [4,7], сочетается со склонностью к кандидозам, сахарному диабету 1-го типа, цитопении, аутоиммунным заболеваниями и риску поражения печени.

#### Выводы

У пациентов с ожирением выявлено снижение уровня STAT-белков (STAT1, STAT3, STAT6) в сыворотке крови по сравнению со здоровыми лицами. Дальнейшие исследования передачи сигналов в системе JAK / STAT в жировой ткани могут быть перспективными для диагностики и новых терапевтических подходов к лечению ожирения, сахарного диабета, стеатоза печени и других заболеваний.

#### Сведения об авторах статьи:

Кулакова Анастасия Сергеевна – врач-гастроэнтеролог ГАУЗ «Брянская областная больница №1». Адрес: 241033, г. Брянск, проспект Станке Димитрова, 86. E-mail: Kulakovaas@mail.ru.

**Снимщикова Ирина Анатольевна** – д.м.н., профессор, завкафедрой иммунологии и специализированных клинических дисциплин Медицинского института Орловского государственного университета им. И.С. Тургенева. Адрес: 302028, г. Орёл, ул. Октябрьская, 25. E-mail: snimshikova@mail.ru.

**Плотникова Мария Олеговна** – старший преподаватель кафедры иммунологии и специализированных клинических дисциплин Медицинского института Орловского государственного университета им. И.С. Тургенева. Адрес: 302028, г. Орёл, ул. Октябрьская, 25. E-mail: revyakina\_masha@mail.ru.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Chen, Jiaoe. E2F1/SP3/STAT6 axis is required for IL-4-induced epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer cells/Jiaoe Chen [et al.]/*J Oncol.* – 2018. – N. 53(2). – P. 567-578.
2. Börgeon, Emma. AICAR ameliorates high-fat diet-associated pathophysiology in mouse and ex vivo models, independent of adiponectin/ Emma Börgeon [et al.]/ *Diabetologia.* – 2017. – N. 60. – P. 729-739.
3. Dodington, David W. JAK/STAT – Emerging Players in Metabolism/David W. Dodington [et al.]/ *Trends in Endocrinology & Metabolism.* – January 2018. – Vol. 29, N. 1. – P. 55-56.
4. Gurzov, E.N. The JAK/STAT pathway in obesity and diabetes/ E.N. Gurzov [et al.]/ *FEBS J.* – 2016. – N. Aug. 283(16). – P. 3002-15.
5. Jiang, Xuechao. STAT6 deficiency ameliorates Graves' disease severity by suppressing thyroid epithelial cell hyperplasia/ Xuechao Jiang [et al.]/ *Cell Death Dis.* – 2016. – N. 7(12). – P. 2506. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5260978/>
6. Krishnamurthy, Purna. STAT6 and PARP Family Members in the Development of T Cell-dependent Allergic Inflammation/ Purna Krishnamurthy and Mark H. Kaplan/ *Immune Netw.* – 2016. – N. 16(4). – P. 201-210. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5002446/>
7. Richardson, S.J. Islet cell hyperexpression of HLA class I antigens: a defining feature in type 1 diabetes/ S.J. Richardson [et al.]/ *Diabetologia.* – 2016. – N. 59. – P. 2448-2458.
8. Ricardo-Gonzalez, R.R. IL-4/STAT6 immune axis regulates peripheral nutrient metabolism and insulin sensitivity/ R.R. Ricardo-Gonzalez [et al.]/ *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2010. – N. 107. – P. 22617-22622.
9. Sajic, Tatjana. STAT6 promotes bi-directional modulation of PKM2 in liver and adipose inflammatory cells in Rosiglitazone-treated mice/ Tatjana Sajic [et al.]/ *Scientific Reports.* – 2013. – N.3. – P. 2350. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3734444/>
10. Shuanshuan, Xie. Systematic analysis of gene expression alterations and clinical outcomes of STAT3 in cancer/ Xie Shuanshuan, [et al.]/ *Oncotarget.* – 2017. – N.8(16).
11. Zhang, K. JAK2/STAT3 pathway is involved in the early stage of adipogenesis through regulating C/EBPbeta transcription/ K. Zhang, W. Guo, Y. Yang./ *J. Cell Biochem.* – 2011. – N.112. – P.488-497.

## REFERENCES

1. Chen, Jiaoe. E2F1/SP3/STAT6 axis is required for IL-4-induced epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer cells/Jiaoe Chen [et al.]/*J Oncol.* – 2018.- N. 53(2).- P. 567–578.
2. Börgeon, Emma. AICAR ameliorates high-fat diet-associated pathophysiology in mouse and ex vivo models, independent of adiponectin/ Emma Börgeon [et al.]/ *Diabetologia.*- 2017.- N. 60.- P. 729–739.
3. Dodington, David W. JAK/STAT – Emerging Players in Metabolism/David W. Dodington [et al.]/ *Trends in Endocrinology & Metabolism.*- January 2018.- Vol. 29, N. 1.- P. 55-56.
4. Gurzov, E.N. The JAK/STAT pathway in obesity and diabetes/ E.N. Gurzov[et al.]/ *FEBS J.* -2016.- N. Aug. 283(16).- P. 3002-15.
5. Jiang, Xuechao. STAT6 deficiency ameliorates Graves' disease severity by suppressing thyroid epithelial cell hyperplasia/ Xuechao Jiang [et al.]/ *Cell Death Dis.* – 2016.- N. 7(12).- P. 2506. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5260978/>
6. Krishnamurthy, Purna. STAT6 and PARP Family Members in the Development of T Cell-dependent Allergic Inflammation/ Purna Krishnamurthy and Mark H. Kaplan/ *Immune Netw.* -2016.- N. 16(4).- P. 201–210. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5002446/>
7. Richardson, S.J. Islet cell hyperexpression of HLA class I antigens: a defining feature in type 1 diabetes/ S.J. Richardson [et al.]/ *Diabetologia.*- 2016.- N. 59.- P. 2448–2458.
8. Ricardo-Gonzalez, R.R. IL-4/STAT6 immune axis regulates peripheral nutrient metabolism and insulin sensitivity/ R.R. Ricardo-Gonzalez [et al.]/ *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* - 2010.- N. 107.- P. 22617–22622.
9. Sajic, Tatjana. STAT6 promotes bi-directional modulation of PKM2 in liver and adipose inflammatory cells in Rosiglitazone-treated mice/ Tatjana Sajic [et al.]/ *Scientific Reports.*- 2013.- N.3.- P. 2350. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3734444/>
10. Shuanshuan, Xie. Systematic analysis of gene expression alterations and clinical outcomes of STAT3 in cancer/ Xie Shuanshuan, [et al.]/ *Oncotarget.*- 2017.- N.8(16).
11. Zhang, K. JAK2/STAT3 pathway is involved in the early stage of adipogenesis through regulating C/EBPbeta transcription/ K. Zhang, W. Guo, Y. Yang./ *J. Cell Biochem.*- 2011.- N.112.- P.488–497.

УДК 616-006.6

© Коллектив авторов, 2020

К.В. Меньшиков<sup>1,2</sup>, О.Н. Липатов<sup>1</sup>, А.В. Пушкарев<sup>2</sup>,  
И.А. Меньшикова<sup>1</sup>, Д.О. Липатов<sup>1</sup>, К.Т. Ахметгареева<sup>1</sup>

## РЕДКИЕ ОПУХОЛИ ВУЛЬВЫ ПО МАТЕРИАЛАМ РЕСПУБЛИКАНСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ДИСПАНСЕРА РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН

<sup>1</sup>ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

<sup>2</sup>ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ, г. Уфа

Злокачественные опухоли вульвы являются довольно редко встречающимся. В РФ в 2018 году выявлено всего 2068 пациенток со злокачественными новообразованиями вульвы, пик заболеваемости приходится на 75-79 лет. Удельный вес составил 0,61%. В подавляющем большинстве случаев больше 90% всех злокачественных новообразований вульвы это плоскоклеточный инвазивный рак, 10% и меньше злокачественных новообразований женских наружных половых органов составляют такие локализации, как меланома, различные виды сарком, рак из клеток Меркеля, рак бартолиновой железы.

Целью исследования являлся анализ редких опухолей вульвы по материалам Республиканского клинического онкологического диспансера Республики Башкортостан.

На базе VIII хирургического отделения Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РБ в течение 5-ти лет (2015–2019) 192 пациентки со злокачественными опухолями женских наружных половых органов получили хирургическое лечение. По нашим данным на 15 больных раком вульвы приходится 1 пациентка с редкой опухолью.

Все пациентки получили лечение в условиях Республиканского клинического онкологического диспансера. Чаще всего проводилось комплексное или комбинированное лечение. Выживаемость этой группы пациенток зависит от вида опухоли, ее распространенности и адекватного хирургического и химиолучевого лечения.

**Ключевые слова:** рак вульвы, меланома, саркома вульвы, аденокарцинома, вульвэктомия, пахово-бедренная лимфаденэктомия.

K.V. Menshikov, O.N. Lipatov, A.V. Pushkarev,  
I.A. Menshikova, D.O. Lipatov, K.T. Akhmetgareeva  
**RARE VULVAR TUMORS BASED ON MATERIALS  
OF THE REPUBLICAN CLINICAL ONCOLOGY CENTER  
OF THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN**

Malignant tumors of the vulva are quite rare. In the Russian Federation in 2018, a total of 2068 patients with malignant neoplasms of the vulva were identified, the peak incidence rate is 75–79 years. The specific gravity was 0.61%. Squamous invasive vulvar cancer accounts for more than 90% of all malignant neoplasms of the female external genital organs. Less than 10% of all malignant tumors of the external genitalia in women are accounted for by such nosologies as melanoma, sarcoma, cancer from Merkel cells, and Bartholin cancer.

The aim of the study was to analyze rare vulvar tumors based on the materials of the Republican Clinical Oncology Center of the Republic of Bashkortostan.

On the basis of the VIII surgical department of the Republican Clinical Oncology Center of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan for 5 years (2015 - 2019), 192 patients with malignant tumors of the female external genital organs received surgical treatment. According to our data, 15 patients with vulvar cancer have 1 patient with a rare tumor.

All patients underwent surgical, combined or complex treatment in the Republican Clinical Oncology Center. The survival rate of this group of patients depends on the type of tumor, its prevalence and adequate surgical and chemoradiotherapy.

**Key words:** vulvar cancer, melanoma, vulvar sarcoma, adenocarcinoma, vulvectomy, inguinal-femoral lymphadenectomy.

Злокачественные опухоли вульвы являются довольно редко встречающимся заболеванием. Заболеваемость злокачественными опухолями вульвы в Российской Федерации, по данным различных авторов составляет в среднем не более 2-х случаев на 100 тыс. населения. В РФ в 2018 году выявлено всего 2068 пациенток со злокачественными новообразованиями вульвы, пик заболеваемости приходится на 75-79 лет. Удельный вес составил 0,61%. Следует отметить, что 166 пациенток были в возрасте до 50 лет.

По данным различных исследований плоскоклеточный инвазивный рак вульвы составляет более 90% всех злокачественных новообразований женских наружных половых органов.

Менее 10% всех злокачественных опухолей наружных половых органов у женщин приходится на такие нозологии, как меланома, саркома, рак из клеток Меркеля, рак бартолиновой железы.

Меланомы наружных половых органов у женщин локализуются на вульве и влагалище с частотой 95% и 3% соответственно. Меланома вульвы является наиболее распространенным гистологическим типом опухолей вульвы после плоскоклеточного рака и составляет по данным различных авторов до 7-10% всех злокачественных новообразований этого органа. Меланома вульвы встречается среди женщин всех возрастов, пик заболеваемости приходится на возраст 70 лет [1,2]. Более 90% случаев меланомы вульвы приходится на светлокотых

женщин [2]. Некоторые авторы разделяют меланому вульвы на два отдельных вида – меланому кожи и меланому слизистой. Меланома по локализации распределяется следующим образом: в области больших половых губ до 5% случаев, в области малых половых губ – 11%, поражение обеих половых губ – до 5%, поражение клитора – 26% [3,4].

Выявляются как пигментные, так и беспигментные формы в 73 и 27% соответственно. Сателлиты встречаются в 20% наблюдений. Пятилетняя выживаемость составляет 21,7-54%. [1].

Факторы, влияющие на прогноз заболевания, схожи с факторами при меланоме кожи. Толщина опухоли по Breslow и наличие изъязвления безусловно влияют на прогноз при меланоме вульвы. По данным многих авторов метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов наиболее неблагоприятный прогностический фактор. [5-7].

Общая 5-летняя выживаемость по данным исследования SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), включающего 644 пациентки, находилась на уровне 61% [8]. Пожилой возраст, наличие местно распространенной опухоли, толщина опухоли по Breslow, наличие регионарных метастазов являлись независимыми неблагоприятными прогностическими факторами.

Саркомы мягких тканей женских наружных половых органов являются крайне редкими опухолями. Они составляют менее 1-

2% от всех злокачественных новообразований вульвы. По данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 1988 по 2010 годы получили лечение 16 пациенток с саркомой вульвы. Морфологически выявлялись следующие виды опухолей: дерматофибросаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома, лейомиосаркома, рабдомиосаркома, синовиальная саркома, карциносаркома, эндометриоидная стромальная саркома, саркома Юинга, агрессивная ангиомиксоса [9].

Среди сарком вульвы наиболее часто наблюдается лейомиосаркома. По данным E.J. Aartsen и соавт., опубликованных в 1994 г. число зарегистрированных в мире сарком вульвы составило 47 случаев. Чаще всего встречалась лейомиосаркома [10].

По данным ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России за период с 1968 по 2019 годы зарегистрировано всего 6 случаев сарком вульвы у взрослых пациенток и 3 случая рабдомиосаркомы у детей в возрасте 1 мес., 11 мес. и 2-х лет [11].

Рак из клеток Меркеля является чрезвычайно редкой опухолью. Течение этого заболевания крайне агрессивно и характеризуется неблагоприятным прогнозом. Впервые описал клетки с локализацией в базальных слоях эпидермиса и участвующие в проведении сигналов механического раздражения немецкий морфолог Фридрих Зигмунд Меркель [12]. Впервые рак из клеток Меркеля был описан в 1972 году как трабекулярный рак кожи [13]. По данным исследования SEER рак из клеток Меркеля в 97,6% случаев локализовался в коже, в большинстве наблюдений в области головы и шеи. В литературе встречаются упоминания о единичных наблюдениях развития рака из клеток Меркеля с локализацией в околоушной слюнной железе, слизистой полости носа, пищеводе, на губе. Исключительно редкие случаи рака из клеток Меркеля в области наружных женских половых органов описаны в литературе, всего около 20 случаев рака вульвы и 1 случай рака влагалища [14]. Рак из клеток Меркеля, локализующийся в области вульвы, характеризуется наиболее агрессивным течением. Прогноз при данной опухоли чаще всего неблагоприятный. Большинство пациентов погибают от генерализации процесса в сроки до 8 месяцев [15].

Впервые рак бартолиновой железы описан Кюб в 1864 году. Эта локализация достаточно редкая опухоль. В литературе описано несколько казуистических случаев. Я.В. Бохман наблюдал всего 15 больных с данной патоло-

гией. Из 15 пациенток у 11 выявлена аденокарцинома, у 4 плоскоклеточный рак, развившийся из дистальных отделов протока желез. [16].

Таким образом, в настоящее время отсутствуют какие-либо стандарты лечения данной категории больных. С учетом редкой встречаемости разработка стандартов лечения представляется затруднительной.

Цель исследования – анализ редких опухолей вульвы по материалам Республиканского клинического онкологического диспансера Республики Башкортостан.

#### **Материал и методы**

На базе VIII хирургического отделения Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РБ в течение 5 лет (2015-2019) 192 пациентки со злокачественными опухолями женских наружных половых органов получили хирургическое лечение. У 179 (93,2%) пациенток выявлен инвазивный плоскоклеточный рак, самая часто встречающаяся злокачественная опухоль. У 7 (3,65%) пациенток был установлен диагноз меланома вульвы, в 1 (0,53%) случае фибросаркома мягких тканей вульвы, в 1 (0,53%) случае ангиосаркома мягких тканей вульвы, в 3-х (1,56%) случаях базальноклеточный рак, в 1 (0,53%) случае рак бартолиновой железы. Злокачественных опухолей из клеток Меркеля выявлено не было.

Все пациентки перенесли хирургическое комбинированное или комплексное лечение в условиях Республиканского клинического онкологического диспансера.

Для анализа результатов проведенного исследования использовались методы описательной статистики.

#### **Меланома вульвы**

В течение 5 лет с диагнозом меланома вульвы лечение получили 7 пациенток. Медиана возраста составила 54,3. Стадирование проводилось согласно TNM/AJCC (8-е издание Классификации злокачественных опухолей 2017 г.). Данная система стадирования предназначена для меланом кожи. Главным фактором прогноза являются толщина опухоли по Breslow, уровень инвазии по Кларку и наличие изъязвления.

По стадиям пациентки распределились следующим образом:

$T_{1A}N_2M_1$  – 1 пациентка,  $T_{1B}N_0M_0$  – 2 пациентки,  $T_2N_0M_0$  – 1 пациентка,  $T_2N_0M_1$  – 1 пациентка,  $T_3N_1M_0$  – 2 пациентки.

#### *Клиническое наблюдение 1*

Пациентка Х., 59 лет, поступила в отделение оперативной онкогинекологии РКОД МЗ РБ 02.09.2017 года.

Жалобы и анамнез. При госпитализации жалобы на наличие опухоли мягких тканей поясничной области. Рост образования в течение 6 месяцев. При цитологическом исследовании выявлено метастатическое поражение.

Гинекологический анамнез: менструации с 15-16 лет, с периодичностью 21 день. Длительность менструации – 5 дней. Половая жизнь с 20 лет. Количество беременностей – 1. Роды – 1. Абортов не было. Менопауза с 48 лет. Гинекологические заболевания: эрозия шейки матки, перенесла диатермоконизацию в 1983 год. При осмотре (рис. 1,2) на вульве, в области левой большой половой губы неправильной формы два опухолевидных образования – 6 и 4 мм. Результат цитологического исследования – меланома.



Рис. 1. Два опухолевидных образования в области левой большой половой губы



Рис. 2. Две эрозивные опухоли размером 6 мм и 4 мм

В мягких тканях поясничной области на уровне крестца плотное опухолевидное образование до 5×6 см с участками прорастания кожи. В левой паховой области два увеличенных подвижных лимфоузла до 2 см в наибольшем измерении. Цитологически в лимфоузле метастаз меланомы.

При позитронно-эмиссионной томографии выявлен распространенный процесс – метастазы в мягкие ткани поясничной области, паховые лимфоузлы слева и в кости (рис. 3).

14 сентября 2017 года под интубационным наркозом произведена комбинированная операция: вульвэктомия, пахово-бедренная

лимфаденэктомия слева, широкое иссечение метастатической опухоли мягких тканей поясничной области с пластикой дефекта местными тканями и свободным кожным лоскутом (рис. 4,5).



Рис. 3. Результат исследования ПЭТ КТ. Метастазы в мягкие ткани и в кости, паховые лимфоузлы

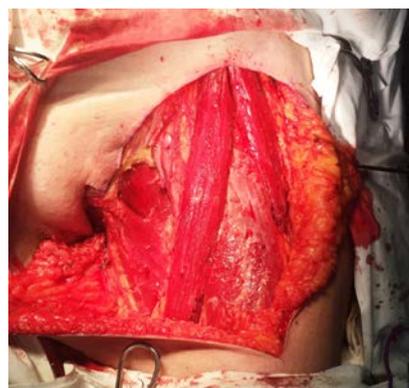


Рис. 4. Вид операционной раны после вульвэктомии с пахово-бедренной лимфаденэктомией



Рис. 5. Вид операционной раны после иссечения метастатической опухоли мягких тканей спины

При гистологическом исследовании выявлена меланома вульвы, метастазы в паховые

лимфоузлы и мягкие ткани поясничной области. Стадия заболевания по TNM/AJCC: T<sub>1A</sub>N<sub>2</sub>M<sub>1</sub>.

При молекулярно-генетическом исследовании образца опухоли выявлена активирующая мутация в экзоне гена BRAF типа V600E.

Пациентке проводилась таргетная терапия препаратами дабрафениб 150 мг 2 раза в сутки, траметиниб 2 мг 1 раз в сутки. Прогрессия заболевания после 18 месяцев терапии. Пациентка умерла на фоне генерализации заболевания.

#### *Клиническое наблюдение 2*

Пациентка Б., 81 года, поступила в отделение оперативной онкогинекологии РКОД МЗ РБ 01.04.2018 года.

Жалобы и анамнез. Образование на половой губе справа впервые заметила в мае 2017 г. Самостоятельно обратилась в онкологический диспансер, была госпитализирована на оперативное лечение.

Гинекологический анамнез: менструации с 15 лет, периодичность – 28 дней. Длительность менструации – 4-5 дней. Половая жизнь с 22 лет. Количество беременностей – 3. Роды – 2. Аборт в анамнезе – 1. Менопауза – с 52 лет.

При осмотре: вульва – на большой половой губе справа пигментная опухоль с неровными краями 2×3 см с переходом на слизистую влагалища (рис. 6).



Рис. 6. Пигментная меланома вульвы

При УЗИ данных за наличие метастатического поражения в лимфатических узлах исследуемых групп и в паренхиматозных органах не выявлено. При проведенном мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов малого таза с болюсным контрастированием метастазов в регионарных лимфатических узлах (подвздошных, паховых, бедренных) не выявлено.

03.04.2018 года пациентке произведена вульвэктомия, пахово-бедренная лимфаденэктомия справа.

Гистологическое заключение: пигментная меланома. Толщина опухоли по Breslow – 2 мм. По краю резекции опухолевого роста

нет. Лимфатические узлы свободны от метастазов. Стадия заболевания – T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>.

Адьювантная терапия не проводилась, в течение 22 месяцев с момента операции прогрессирования не выявлено.

#### **Саркома вульвы**

В условиях отделения оперативной онкогинекологии ГАУ РКОД МЗ РБ хирургическое лечение саркомы вульвы получили две пациентки. В первом случае – фибросаркома (рис. 7), во втором случае – ангиосаркома.



Рис. 7. Фибросаркома вульвы

Пациентка с фибросаркомой оперирована в объеме вульвэктомии. По данным предоперационного обследования как отдаленных, так и регионарных метастазов не было выявлено. Адьювантная терапия не проводилась, у пациентки нет признаков прогрессирования в течение 4-х лет.

Ангиосаркома вульвы более агрессивная опухоль. Пациентка с данным заболеванием перенесла вульвэктомию, пахово-бедренную лимфаденэктомию. Проводилось химиолучевое лечение. Пациентка умерла от прогрессирования заболевания через 14 месяцев.

#### **Рак бартолиновой железы**

В условиях онкологического диспансера за 5 лет наблюдался один случай рака бартолиновой железы.

#### *Клиническое наблюдение 3*

Пациентка С., 67 лет, поступила в отделение оперативной онкогинекологии РКОД МЗ РБ 05.03.2019 года.

Жалобы и анамнез. Образование на половой губе справа впервые заметила в 2015 году, за медицинской помощью в течение 4 лет не обращалась. Отмечала медленный рост опухоли. За 3 месяца появилась интенсификация темпов роста, со слов пациентки опухоль значительно увеличилась. Самостоятельно обратилась в онкологический диспансер, была госпитализирована на оперативное лечение.

Гинекологический анамнез: менструации с 15 лет с периодичностью 28 дней. Длительность менструации – 5 дней. Половая жизнь с 22 лет. Количество беременностей – 4.

Роды – 2.Abortов в анамнезе 2. Менопауза – с 49 лет.

При осмотре: вульва – опухоль размерами 10×8×6 см. занимает практически всю промежность, инфильтрирует кожу бедра, переходит на слизистую влагалища. Распада нет. В правой паховой области группа лимфоузлов до 3-4 см., сливающихся в конгломерат (рис. 8). При цитологическом исследовании – аденокарцинома, в лимфоузлах метастазы аденокарциномы.



Рис. 8. Рак бартолиновой железы

По данным обследования (УЗИ, КТ) отдаленных метастазов не выявлено. В правой паховой области конгломерат лимфоузлов до 5×4 см с признаками метастатического поражения.

06.03.2019 года пациентке произведена вульвэктомия с пахово-бедренной лимфаденэктомией справа (рис. 9).



Рис. 9. Комплекс наружных половых органов с опухолью. Макропрепарат

Гистологическое заключение – рак бартолиновой железы – аденокарцинома.

Проведена адьювантная лучевая терапия, пациентка в настоящее время без признаков прогрессирования заболевания.

#### Результаты и обсуждение

Редкие опухоли вульвы, включающие в себя такие локализации, как меланома, саркома, рак бартолиновой железы, не имеют общепринятых стандартов хирургического лечения. По нашим данным на 15 больных раком вульвы приходится 1 пациентка с редкой опухолью.

Выживаемость этой группы пациенток зависит от вида опухоли, ее распространенности и адекватного хирургического и химиолучевого лечения.

Из 7 пациенток, оперированных по поводу меланомы вульвы, в настоящее время живы 4 без признаков прогрессирования заболевания, 3 пациентки умерли от прогрессирования меланомы на фоне проводимой таргетной терапии.

Из 2 пациенток, оперированных по поводу саркомы вульвы, 1 пациентка жива без признаков местного рецидива и отдаленных метастазов. Пациентка, оперированная по поводу рака бартолиновой железы, в настоящее время без признаков прогрессирования заболевания.

#### Выводы

Лечение редких опухолей вульвы должно включать хирургический компонент, особенно при локализованных стадиях.

В настоящее время отсутствуют стандарты лечения таких опухолей, как саркома вульвы, рак бартолиновой железы, рак из клеток Меркеля.

Проведение адьювантного лучевого и химиотерапевтического лечения улучшает отдаленные результаты данной группы пациенток.

#### Сведения об авторах статьи:

**Меньшиков Константин Викторович** – к.м.н., доцент кафедры онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО Минздрава России; врач-онколог хирургического отделения №8 ГАУЗ РКОД МЗ РБ. Адрес: 450054, г. Уфа, проспект Октября, 73/1. E-mail: kmenshikov80@bk.ru. ORCID: 0000-0003-3734-2779.

**Липатов Олег Николаевич** – д.м.н., профессор, заведующий курсом онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)248-55-18. E-mail: lipatovoleg@bk.ru. ORCID: 0000-0002-8867-504X.

**Пушкарев Алексей Васильевич** – врач-онколог ГАУЗ РКОД МЗ РБ. Адрес: 450054, г. Уфа, проспект Октября, 73/1. E-mail: lesha-pushkaryov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0931-997X.

**Меньшикова Ирина Асхатовна** – к.м.н., доцент кафедры биологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: i-menshikova@bk.ru. ORCID: 0000-0002-8665-8895.

**Липатов Данила Олегович** – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: lipatov911@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3193-9008.

**Ахметгареева Камила Тагировна** – клинический ординатор кафедры онкологии и патологической анатомии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: dr.camilaakhmetgareeva@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0773-1239.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Коржевская, Е.В. Редкие опухоли вульвы (болезнь Педжета, меланома вульвы, саркома вульвы у взрослых, метастатические опухоли)/ Е.В. Коржевская, В.В. Кузнецов// Практическая онкология. – 2006. – Т. 7, № 4. – С. 221–227.

2. Creasman W.T. A survey of hospital management practices for vulvar melanoma / W.T. Creasman, J.L. Phillips, H.R. Menck // *J Am Coll Surg.* – 1998. -V.188. -P: 670-675.
3. Хейнштейн, В.А. Меланомы с веретенчатой морфологией: особенности морфологии и биологического поведения/ В.А. Хейнштейн, К.В. Шелехова// *Медицина и образование в Сибири.* – 2015. – № 3. – С. 82.
4. Wechter M.E..A report of 20 cases and review of the literature/ M.E. Wechter [et al.]/*J Am Acad Dermatol.*- 2004.-V.50.- P: 554–562.
5. Sentinel node biopsy in vulvar and vaginal melanoma: presentation of six cases and a literature review/ L. Abramova [et al.]/ *Ann Surg Oncol.* – 2002. – № 9. – P: 840-846.
6. Chang A.E. The National Cancer Data Base Report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society/ A.E. Chang, L.H. Karnell, H.R. Menck // *Cancer.* 1998. – V.83. – P: 1664-1678.
7. Malignant melanoma of the vulva in a nationwide, 25-year study of 219 Swedish females: predictors of survival / B.K. Ragnarsson-Olding [et al.] // *Cancer.* – 1999. – V. 86. – P: 1285-1293.
8. Vulvar melanoma: a multivariable analysis of 644 patients/ V. E. Sugiyama [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2007. – V. 110. – P: 296-301.
9. Коржевская, Е.В. Саркомы вульвы: 16 клинико-морфологических наблюдений и обзор литературы/Е.В. Коржевская, В.В. Кузнецов // *Лечение опухолей репродуктивной системы.* – 2010. – №4. – С. 89-97.
10. Aartsen E.J. Vulvar sarcoma: clinical implications. / E.J. Aartsen, C.E. Albus-Lutter // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 1994. – V.56 (3). – P:181-189.
11. Саркомы нижнего женского полового тракта (вульвы, влагалища и шейки матки): обзор литературы и собственные наблюдения / К.В. Сафронова [и др.]// *Опухоли женской репродуктивной системы.* – 2019. – Т.15, №3. – С. – 54-63.
12. Merkel F. Tastzellen und Tastkörperchen bei den Hausthieren und beim Menschen / F. Merkel // *Arch. mikroskop. Anat.* – 1875. – V. 11. – P: 636-52.
13. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin/ C. Toker // *Arch. Dermatol.* – 1972. – V. 105. – P: 107-10.
14. Никогосян, С.О. Опухоли женской репродуктивной системы с фенотипом клеток Меркеля/ С.О. Никогосян [и др.] // *Российский онкологический журнал.* – 2016. – №21 (4). – С. 72-174. DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-4-172-174.
15. Albores-Saavedra J. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study/ J. Albores-Saavedra [et al.] // *J. Cutan. Pathol.* – 2010. – V. 37. – P: 20-7.
16. Бохман Я.В. Злокачественные опухоли вульвы / Я.В. Бохман, М.А. Койро, Ю. Таджикибаева. – Ташкент: Медицина, 1986. – 160 с.

## REFERENCES

1. Korzhevskaya E.V., Kuznetsov V.V. Redkie opukholi vul'vy (bolezni Pedzheta, melanoma vul'vy, sarkoma vul'vy u vzroslykh, metastaticheskie opukholi). *Prakticheskaya onkologiya.* 2006; 7: 4: 221–227. (In Russ.).
2. Creasman W.T., Phillips J.L., Menck H.R. A survey of hospital management practices for vulvar melanoma. *J Am Coll Surg.* 1998; 188: 670–675.
3. Khejnshtejn V.A., Shelekhova K.V. Melanomy s veretenokletochnoj morfologiej : osobennosti morfologii i biologicheskogo povedeniya. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri.* 2015; 3: 82. (In Russ.). Wechter M.E., Gruber S.B., Haefner H.P., [et al.] A report of 20 cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 50: 554–562.
4. Abramova L., Parekh J., Irvin W.P., [et al.] Sentinel node biopsy in vulvar and vaginal melanoma: presentation of six cases and a literature review. *Ann Surg Oncol.* 2002; 9: 840–846.
5. Chang A.E., Karnell L.H., Menck H.R. The National Cancer Data Base Report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer.* 1998; 83: 1664–1678.
6. Ragnarsson-Olding B.K., Nilsson B.R., Kanter-Lewensohn L.R., [et al.] Malignant melanoma of the vulva in a nationwide, 25-year study of 219 Swedish females: predictors of survival. *Cancer.* 1999; 86: 1285–1293.
7. Sugiyama V.E., Chan J.K., Shin J.Y., Berek J.S., Osann K., Kapp D.S. Vulvar melanoma: a multivariable analysis of 644 patients. *Obstet Gynecol.* 2007; 110: 296–301.
8. Korzhevskaya E.V., Kuznetsov V.V. Sarkomy vul'vy: 16 kliniko-morfologicheskikh nablyudenij i obzor literatury. *Lechenie opuholej reproductivnoj sistemy.* 2010. - №4. – S. 89-97. Aartsen E. J., Albus-Lutter C. E. Vulvar sarcoma: clinical implications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994;56 (3):181–9. (In Russ.).
9. Safronova K. V., Artem'eva A. S., Nyuganen A. O., Sidoruk A. A., Smirnova O. A., Mikaya N. A., Berlev I. V., Urmancheeva A. F., Ul'rih E. A. Sarkomy nizhnego zhenskogo polovogo trakta (vul'vy, vlagalishcha i shejki matki): obzor literatury i sobstvennyye nablyudeniya. *Opuholi zhenskoy reproductivnoj sistemy.* 2019. – Т.15. - №3. – С. – 54-63. Merkel F. Tastzellen und Tastkörperchen bei den Hausthieren und beim Menschen. *Arch. mikroskop. Anat.* 1875; 11: 636–52. (In Russ.).
10. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch. Dermatol.* 1972; 105: 107–10.
11. Nikogosyan S.O., Tagibova T.SH., Kuznetsov V.V., Anurova O.A. Opuholi zhenskoy reproductivnoj sistemy s fenotipom kletok Merkelya. *Rossijskij onkologicheskij zhurnal.* 2016; 21 (4) S. 72-174. DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-4-172-174. (In Russ.).
12. Albores-Saavedra J., Batich K., Chable-Montero F. [et al.] Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study. *J. Cutan. Pathol.* 2010; 37: 20–7.
13. Bohman YA.V. Zlokachestvennyye opukholi vul'vy / YA.V. Bohman, M.A. Kojro, YU. Tadzhibaeva. – Tashkent: Medicina, 1986. – 160 s. (In Russ.).

И.В. Верзакова, С.Ю. Путенихин, Г.Т. Гуменова, О.В. Верзакова  
**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОНТРАСТНЫХ СРЕДСТВ И ПУНКЦИОННЫХ МЕТОДИК  
 ПОД КОНТРОЛЕМ УЛЬТРАЗВУКА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ  
 ОДИНОЧНЫХ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ПАПИЛЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ  
 НА РАННЕЙ СТАДИИ**

*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»  
 Минздрава России, г. Уфа*

Ультразвуковое исследование с контрастным усилением (контрастная эхография) CEUS (Contrast Enhanced Ultra Sound) с применением гексафторида серы (sulfur hexafluoride) является интенсивно развивающимся методом медицинской визуализации. Схожесть эхографической картины фолликулярных опухолей и узловых форм тиреоидита Хашимото на фоне контрастного усиления со злокачественными поражениями создаёт трудности в диагностике. Такие сомнительные случаи нуждаются в верификации. Поиск специфических критериев-маркёров для диагностики ранних форм рака щитовидной железы позволит своевременно выставить диагноз, оптимально выбрать зону интереса для проведения забора материала, провести дифференцировку сомнительных случаев и принять обоснованную тактику в лечении. Выявление низкоскоростного кровотока (микроциркуляции) в узловых образованиях карциномы позволяет более детально понять ангиогенез опухоли.

*Цель исследования:* поиск специфических критериев-маркёров для диагностики ранних форм рака щитовидной железы, повышение эффективности диагностики сомнительных случаев.

*Материал и методы.* Проведён анализ характерных ультразвуковых признаков поражения с использованием гексафторида серы (sulfur hexafluoride) методом CEUS у 400 пациентов. В исследование вошли пациенты с одиночными узловыми образованиями, соответствующими стадии T1 (МКБ-10: C73). Образования размером T1 выявлены у 379-и (94,75%) женщин и у 21-го (5,25%) мужчин. Средний возраст исследуемых составил 60 лет. Средний объём образований со стадией T1a у женщин составил – 0,05 см<sup>3</sup>, у мужчин 0,05 см<sup>3</sup>; со стадией T1b у женщин составил – 0,32 см<sup>3</sup>, у мужчин – 0,8 см<sup>3</sup>.

*Результаты.* Чувствительность = 99,1%, специфичность = 100%, диагностическая точность метода = 99,5%.

*Выводы.* Проведённые исследования наглядно показывают не только различия в картине контрастирования доброкачественных и злокачественных образований, но и наличие характерного для злокачественных образований дефекта контрастирования в виде аваскулярной зоны в артериальной фазе.

**Ключевые слова:** рак щитовидной железы, УЗ-диагностика, диагностика рака, онкология, метод CEUS.

I.V. Verzakova, S.Yu. Putenikhin, G.T. Gumerova, O.V. Verzakova  
**THE USE OF CONTRAST MEDIA AND ULTRASOUND-CONTROLLED PUNCTURE  
 TECHNIQUES TO DIAGNOSE SINGLE NODULAR PAPILLARY CARCINOMA  
 AT AN EARLY STAGE**

Ultrasound with contrast amplification (contrast echography) using sulfur hexafluoride (sulphur hexafluoride) by CEUS is an intensively developing method of medical imaging. The similarity of the echographic picture of follicular tumors, nodular form of Hashimoto's thyroiditis, even against the background of contrast enhancement with malignant lesions, makes it difficult to diagnose. Such dubious cases need to be verified. The search for specific criteria for markers in the diagnosis of early forms of thyroid cancer allows to make a timely diagnosis, optimally select the area of interest for sampling, differentiate doubtful cases, and adopt reasonable treatment tactics. Detection of low-speed blood flow (microcirculation) in nodular formations of carcinoma, allows us to understand the angiogenesis of the tumor in more detail.

*The purpose of the study* is to find specific criteria for markers in the diagnosis of early forms of thyroid cancer, to improve the effectiveness in the diagnosis of doubtful cases.

*Material and methods.* The analysis of characteristic ultrasound signs against the background of sulfur hexafluoride (sulphur hexafluoride) by CEUS in 400 patients was performed. The group included patients with single nodular formations corresponding to the T1 C73 stage. In women, T1-sized formations accounted for 379 patients, and in men, T1-sized formations accounted for 21 patients. The average amount of formations with stage T1a in women amounted to 0,05 cm<sup>3</sup> (CC), men – a 0.05 cm<sup>3</sup>; and stage T1b in women was 0.32 per CC in men and 0.8 CC. Among the studied patients, 379 (94.75%) were women and 21 (5.25%) - men. The mean age was 60 years.

*Results.* Sensitivity = 99,1%, specificity = 100%, diagnostic accuracy of the method = 99,5%.

*Conclusions.* The conducted studies clearly show not only differences in the contrast pattern of benign and malignant formations, but also the presence of a characteristic contrast defect for malignant formations in the form of an avascular zone in the arterial phase.

**Key words:** thyroid cancer, ultrasound diagnostics, cancer diagnostics, Oncology, CEUS method.

Современное развитие науки и техники направлено на решение вопроса своевременной и ранней диагностики рака щитовидной железы (МКБ-10: C73), а также поиск важнейших дифференциально-диагностических критериев между злокачественными (МКБ-10: C73) и доброкачественными процессами (МКБ-10: D34) [3]. Научные дискуссии по вопросам ранней диагностики рака щитовидной железы направлены на поиск оптимальных

диагностических критериев, по которым можно определять рак щитовидной железы с высокой точностью и в максимально ранние сроки [1,2]. Контрастирование во время ультразвукового исследования является попыткой поиска характерных признаков опухоли при выполнении УЗ-ТПАБ по принципу «один укол – одна клетка» на основе доказательной медицины. Желание изучить характерные признаки опухолевого роста при узло-

вом поражении щитовидной железы, используя серу гексафторид (sulfur hexafluoride) методом CEUS, открывает перспективы нового направления в ультразвуковой локации [2].

### Материал и методы

Проведён анализ характерных ультразвуковых признаков на фоне серы гексафторида (sulfur hexafluoride) методом CEUS у 400 пациентов. В исследование вошли

пациенты с одиночными узловыми образованиями размерами, соответствующими стадии T1 (МКБ-10: C73). Образования размером T1 выявили у 379-и женщин (94,75%) и 21-го мужчин (5,25%) (таблица). Средний возраст исследуемых составил 60 лет (рисунок). Средний объём образований со стадией T1a у женщин составил  $0,05 \text{ см}^3$ , у мужчин –  $0,05 \text{ см}^3$ ; со стадией T1b у женщин  $0,32 \text{ см}^3$ , у мужчин –  $0,8 \text{ см}^3$ .

Таблица

| Общие данные у женщин и мужчин по доброкачественным и злокачественным образованиям |         |         |            |
|--|---------|---------|------------|
| Нозология по МКБ-10  | Женский | Мужской | Общий итог |
| C73  | 235     | 14      | 249        |
| D34  | 144     | 7       | 151        |
| Общий итог   | 379     | 21      | 400        |

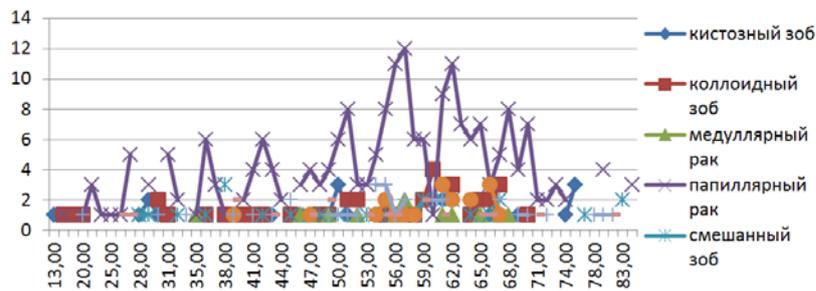


Рис. Сводные данные по злокачественным и доброкачественным образованиям в зависимости от возраста пациентов

Эхографические признаки образований оценивались методом изучения ультразвуковой картины с последующими контрастированием и пункционной биопсией для подтверждения злокачественного (МКБ-10: C73) или доброкачественного (МКБ-10: D34) процессов в щитовидной железе. Оценивались характер контрастирования в артериальную и венозную фазы, степень насыщения контрастом образований, наличие или отсутствие дефекта заполнения контрастом с целью выявления зоны интереса для проведения тонкоигольной пункционной аспирационной биопсии (УЗ-ТПАБ). Ультразвуковое исследование проведено с использованием линейных мультисекторных датчиков (7,5–15,0 МГц) на аппаратах экспертного класса.

### Результаты и обсуждение

После проведенного исследования на этапе контрастного усиления пациенты были разделены на три группы: первая группа (149 пациентов) – образования с наличием повышенного контрастирования в артериальную фазу, длящуюся 15–20 секунд и повышенного вымывания контраста в венозную фазу, длящуюся 20 секунд. Архитектура сосудистого рисунка при контрастировании имела беспорядочную форму, сосуды более расширены, но их меньше в сравнении со второй группой, они резко и слепо заканчивались с формированием слепых аваскулярных очагов. Вторая группа (151 пациент) – образова-

ния с наличием медленного контрастирования в артериальную фазу (60–75с.) и медленного вымывания контраста в венозную фазу (65–70с.). На фоне многочисленных мелких сосудов имелись многочисленные крупные сосуды, в артериальную фазу отсутствовали слепые аваскулярные зоны. Третья группа (100 пациентов) – образования с наличием медленного контрастирования в артериальную фазу (60–70 с.) и медленного вымывания контраста в венозную фазу (65–70 с.). На фоне многочисленных мелких сосудов имелись многочисленные крупные сосуды, в артериальную фазу присутствовали слепые аваскулярные зоны.

Была проведена УЗ-ТПАБ всех образований не только по общепринятой методике (мультифокально), но и прицельно. Был взят материал из аваскулярных очагов всех образований щитовидной железы. После изучения данных цитологии, взятой вне слепых аваскулярных зон, подтверждено наличие папиллярной карциномы (МКБ-10: C73) у 149 пациентов (37,25%), а у 251 пациента (62,75%) был подтвержден доброкачественный процесс (МКБ-10: D34). Однако в третьей группе исследуемых после изучения цитологии в слепых аваскулярных очагах была выявлена папиллярная карцинома (МКБ-10: C73) у 98 человек, что позволило отнести их в первую группу, у двоих из 100 пациентов сомнительный диагноз C73 не подтвердился.

Проведённые исследования наглядно показывают не только различия в картине контрастирования доброкачественных и злокачественных образований, но и наличие характерного для злокачественных образований дефекта контрастирования в виде аваскулярной зоны в артериальную фазу. Дополнительный маркер злокачественности позволяет выявить злокачественность на фоне доброкачественного процесса и в сомнительных случаях перевести их в разряд злокачественных, подтвержденных после оперативного лечения.

Число наблюдений для получения достоверного результата определили по формуле:

$$m=t^2 \times 100/n+t^2, \text{ тогда } n+t^2 = t^2 \times 100/m; n=(t^2 \times 100/m)-t^2;$$

$$m=t^2 \times 100/n+t^2=3^2 \times 100/249+3^2=900/258=3,48\%$$

Для подтверждения вывода о высокой степени достоверности – 0,997 (тогда  $t=3$ ) провели проверку эффективности метода на больших численностью  $N=(t^2 \times 100/m)-t^2 = (3^2 \times 100/34,8)-9 = (900/3,48)-9=249$ .

#### Чувствительность

$$a/(a+c) \times 100\% = 247/(247+2) \times 100\% = 9,91 \times 100\% = 99,1\%,$$

где  $a$  – истинно положительные результаты;  $c$  – ложноотрицательные результаты.

#### Специфичность

$$d/(b+d) \times 100\% = 153/(0+153) \times 100\% = 1 \times 100\% = 100\%,$$

где  $b$  – ложноположительные результаты,  $d$  – истинно отрицательные результаты.

#### Диагностическая точность

$$(a+d)/(a+c+d+b) \times 100\% = (247+153)/(247+153+2+0) \times 100\% = (400/402) \times 100\% = 99,5\%,$$

где  $a$  – истинно положительные результаты;  $b$  – ложноположительные результаты,  $c$  – ложноотрицательные результаты,  $d$  – истинно отрицательные результаты.

#### Выводы

Проведённые исследования наглядно показывают не только различия в картине контрастирования доброкачественных и злокачественных образований, но и наличие характерного для злокачественных образований дефекта контрастирования в виде аваскулярной зоны в артериальную фазу. Дополнительный маркер позволяет выявить злокачественность на фоне доброкачественного процесса и при сомнительных случаях перевести их в разряд злокачественных с подтверждением после оперативного лечения.

#### Сведения об авторах статьи:

**Верзакова Ирина Викторовна** – д.м.н., завкафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии, ядерной медицины и радиотерапии с курсами ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347) 248-38-14.

**Путенихин Сергей Юрьевич** – аспирант кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, ядерной медицины и радиотерапии с курсами ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: sputenihin1970@yandex.ru.

**Гумерова Гульнара Тагировна** – к.м.н., доцент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)272-41-73.

**Верзакова Ольга Владимировна** – к.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, ядерной медицины и радиотерапии с курсами ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Logistic regression analysis of conventional ultrasonography, strain elastosonography, and contrast-enhanced ultrasound characteristics for the differentiation of benign and malignant thyroid nodules. / Pang T, Huang L, Deng Y, [et al.] //Plos One.- 2017.-V.12. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0188987>
2. Xiaohui Zhou MD Diagnostic Efficiency of Quantitative Contrast-Enhanced Ultrasound Indicators for Discriminating Benign From Malignant Solid Thyroid Nodules/ Xiaohui Zhou MD [et al.]// J Ultrasound Med.- 2018.-V.37. URL: <https://www.semanticscholar.org/paper/Diagnostic-Efficiency-of-Quantitative-Ultrasound-Zhou-Zhou/>
3. Takashima S, Fukuda H, Nomura N, [et al.] Thyroid nodules: re-evaluation with ultrasound/ S. Takashima [ et al.] //J Clin Ultrasound.- 2010.-V.23.-P:179-84.

#### REFERENCES

1. Logistic regression analysis of conventional ultrasonography, strain elastosonography, and contrast-enhanced ultrasound characteristics for the differentiation of benign and malignant thyroid nodules. / Pang T, Huang L, Deng Y, [et al.] //Plos One.- 2017.-V.12. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0188987>
2. Xiaohui Zhou MD Diagnostic Efficiency of Quantitative Contrast-Enhanced Ultrasound Indicators for Discriminating Benign From Malignant Solid Thyroid Nodules/ Xiaohui Zhou MD [et al.] // J Ultrasound Med.- 2018; 37. URL: <https://www.semanticscholar.org/paper/Diagnostic-Efficiency-of-Quantitative-Ultrasound-Zhou-Zhou/>
3. Takashima S, Fukuda H, Nomura N, [et al.] Thyroid nodules: re-evaluation with ultrasound. J Clin Ultrasound 2010;23:179–84.

М.И. Разумовский<sup>1</sup>, А.М. Разумовская<sup>2</sup>, Ю.А. Сидорова<sup>3</sup>, С.М. Разумовский<sup>3</sup>  
**ПРИМЕНЕНИЕ МЕТИЛЭТИЛПИРИДИНОЛА (METHYLETHYLPYRIDINOL)  
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА**

<sup>1</sup>ФГБУ «Федеральный научный центр реабилитации инвалидов  
им. Г.А. Альбрехта» Минтруда России, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>ФГБУ ДПО «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов»  
Минтруда России, г. Санкт-Петербург

<sup>3</sup>Стоматологическая клиника ООО «ИНВАСЕРВИС», г. Санкт-Петербург

*Целью* исследования было изучение эффективности лечения заболеваний пародонтального комплекса препаратом Метилэтилпиридином (Methylethylpyridinol).

*Материал и методы.* В исследовании принял участие 51 больной с заболеваниями тканей пародонтального комплекса в возрасте от 26 до 80 лет (в среднем 48,4±1,04 года). Участвовали 72% женщин и 28% мужчин. Пациентам основной группы вводился методом электрофореза препарат Метилэтилпиридином (торговое название Эмоксипин). В основную группу вошел 21 пациент, из этого количества 78% женщин и 22% мужчин. В группу сравнения входило 30 пациентов, из них 66% женщин и 34% мужчин. Им проводился традиционный комплекс мероприятий без применения препарата Метилэтилпиридином (Methylethylpyridinol).

*Результаты.* Исследование показало, что использование лекарственного препарата Метилэтилпиридином (1% раствор для инъекций) у больных с заболеваниями тканей пародонтального комплекса методом электрофореза обладает высокой эффективностью, безопасностью и переносимостью.

*Заключение.* Оценка эффективности применения Эмоксипина методом электрофореза при заболеваниях пародонтального комплекса показала значительный положительный эффект в лечении этой патологии.

**Ключевые слова:** пародонтальный комплекс, Метилэтилпиридином (Methylethylpyridinol) – Эмоксипин, электрофорез.

M. I. Razumovsky, A.M. Razumovskaya, Yu. A. Sidorova, S.M. Razumovsky  
**THE USE OF METHYLETHYLPYRIDINOL FOR THE TREATMENT  
OF PERIODONTAL COMPLEX DISEASES**

*The aim* of the research was to study the effectiveness of treatment of periodontal diseases with Methylethylpyridinol.

*Material and methods.* The study involved 51 patients with periodontal tissue diseases at the age of 26 to 80 years old (average 48.4±1.04 years old), 72% of women and 28% of men participated. The main group (Methylethylpyridinol) was administered by electrophoresis) included 21 patients, 78% of them were women and 22% men. The comparison group included 30 patients who underwent a traditional set of measures without the use of Methylethylpyridinol, of whom 66% were women and 34% were men.

*Results.* During the study, it was proved that the drug Methylethylpyridinol 1% solution for injection in patients with periodontal tissue diseases has, when administered by electrophoresis, high efficiency, safety and tolerability.

*Conclusion.* Evaluation of the effectiveness of the use of Methylethylpyridinol by electrophoresis in periodontal diseases showed a significant positive effect in the treatment of this disease.

**Key words:** periodontal complex, Methylethylpyridinol (Emoxipine), electrophoresis.

Возникновение заболеваний пародонтального комплекса связано с нарушенным кровообращением тканей, следствием которого являются дегенеративно-дистрофические изменения десны. Данные заболевания имеют наследственную предрасположенность и нередко возникают на фоне соматических заболеваний – сахарный диабет, гастроэнтерологическая патология, заболевания сердца и сосудов. Дегенеративно-дистрофические изменения в тканях десны могут вызывать некоторые лекарственные препараты, в частности противосудорожные средства и др. Резкое возрастание уровня простагландинов класса E (ПГЕ) в сыворотке крови, слюне и десне приводит к вазодилатации сосудов, повышению проницаемости, замедлению кровотока, агрегации эритроцитов и тромбоцитов. Стимуляция резорбции костной ткани альвеолы происходит из-за остеокластактивирующего фактора, выделяемого бактериями патогенной бляшки, а также процесса свободного радикального окисления (СРО), возникающего в

результате воспалительного процесса в пародонте, что приводит к нарушениям антиоксидантной защиты (АОЗ). Важнейшим звеном патогенеза является нарушение микроциркуляции, сопровождающееся повышением сосудисто-тканевой проницаемости с экссудацией белков плазмы крови в стенки сосудов и периваскулярную ткань.

В результате развития заболевания в десне образуется пародонтальный карман, в который попадает пища, служащая субстратом для патогенной флоры, что является причиной возникновения неприятного запаха и привкуса во ротовой полости при употреблении пищи. Пораженные десны кровоточат, особенно при гигиенических процедурах и приеме твердых видов пищи. Эти симптомы значительно влияют на качество жизни человека. Далее происходит разрушение связочного аппарата зуба и костного края альвеолы, что приводит к расширению пародонтальной щели, подвижности зуба и, как результат, к его потере.

Состояние десен зачастую отражает общее состояние организма человека, качество жизни индивидуума и определяет в ряде случаев социальную значимость заболевания пародонта [3]. Длительное инфицирование пародонтальных карманов, образованных вследствие патологического процесса, – это риск для развития различных соматических заболеваний, таких как инфекционный эндокардит, ревматоидный артрит, атеросклероз, инфаркт миокарда, инсульт и др. [1].

Однако, несмотря на большую значимость заболеваний десен, характеризующихся большой распространенностью и отрицательным влиянием на организм при малой результативности лечения, необходимо разрабатывать новые, эффективные методы лечения, к которым следует отнести современные электрофизиологические методы введения препарата Метилэтилпиридинол (Эмоксипин).

Физиотерапевтические методы являются неотъемлемой частью комплексного лечения пародонтоза и хронического пародонтита. Механизм действия существующих многочисленных физических методов в основном сводится к улучшению крово- и лимфообращения, повышению трофики пародонта и его репаративных возможностей.

Из физических методов в пародонтологии находят применение электрофизиотерапия, светолечение, бальнеотерапия и др. В последние годы в пародонтологии появились сообщения о применении магнитных полей.

Применение физиотерапии (лекарственный электрофорез, дарсонвализация, ультрафонофорез, лазеротерапия, магнитофорез), гирудотерапии, озонотерапии, фитотерапии, ароматерапии в комплексной терапии заболеваний пародонта дает положительный эффект [4,5].

Одними из основных компонентов медикаментозного лечения заболеваний пародонтального комплекса являются стимуляция обменных процессов и нормализация функции клеточных мембран. Для этого используются антиоксиданты и ангиопротекторы.

Препарат Метилэтилпиридинол (Methylethylpiridinol) улучшает обмен веществ на клеточном уровне, предотвращает деструкцию и восстанавливает физиологические функции тканей пародонта, нормализует местное и системное кровообращение за счет уменьшения проницаемости стенок сосудов. С его помощью снижается свертываемость крови, тромбоциты не склеиваются, повышается уровень циклических нуклеотидов в тканях, улучшается микроциркуляция в пародон-

тальном комплексе. Метилэтилпиридинол (Methylethylpiridinol) способствует повышению сосудистой проницаемости, что в свою очередь приводит к уменьшению расстояния между эпителиальными клетками десневой борозды, в результате чего уменьшается пародонтальный карман.

Несмотря на широкое использование лекарственного препарата Метилэтилпиридинол (Methylethylpiridinol), методика его введения путем электрофореза мало изучена и не известна ее эффективность.

На протяжении последнего года большинству больных с хроническим пародонтитом 2 раза в год назначался курс поддерживающей терапии, им проводился электрофорез с препаратом Метилэтилпиридинол (Methylethylpiridinol). Большинство пациентов отмечали положительную динамику в течение заболевания.

Традиционная терапия, проводимая при этом заболевании, является длительной, сложной и дорогостоящей и в ряде случаев сопровождается следующими побочными явлениями: боль в месте введения, покраснение, зуд, жжение, кровоточивость, уплотнение тканей десны, онемение и т. д.

Нами было проведено сравнение эффективности лечебного воздействия Метилэтилпиридинола (Methylethylpiridinol) для лечения тканей пародонтального комплекса различными методами.

Метод электрофореза был выбран потому, что он обеспечивает транспортировку препарата к месту назначения в необходимом количестве, через слизистую десны [6]. Процедура безболезненна и уменьшает патологические явления. В сложных случаях стоматологи назначают именно электрофорез, потому что этот способ лечения позволяет накопить лекарственные средства в тканях десны, что повышает результативность терапии. Лекарства, вводимые методом электрофореза, выводятся медленнее и сохраняют лечебный эффект в течение нескольких недель, при этом риск развития аллергических реакций минимальный.

Электрофорез противопоказан при острых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, наличии кардиостимулятора, бронхиальной астмы, аллергии на вводимые препараты, онкологических и острых воспалительных заболеваниях и гнойных процессах в организме.

По данным ряда авторов [7] в процессе электрофоретического воздействия лекарственные препараты проникают через слизистую

оболочку в перинеуральные пространства и лимфатические пути, откуда поступают в ткани и жидкости пародонта. Таким образом, обеспечивается продолжительное положительное действие на патологический процесс в десне за счет создания в тканях депо препарата.

Метилэтилпиридинол (Methylethylpiridinol), являясь ангиопротектором, уменьшает проницаемость сосудистой стенки. С другой стороны, как антигипоксант и антиоксидант он влияет на вязкость крови и уменьшает агрегацию тромбоцитов, тем самым стабилизирует клеточные мембраны кровеносных сосудов, повышает резистентность эритроцитов к механической травме и гемолизу. Такое воздействие эмоксипина приводит к улучшению микроциркуляции в пародонте. Большое значение в эффективности лечения указанным препаратом имеет процесс ингибирования свободнорадикального окисления липидов биомембран с повышением активности антиоксидантных ферментов. Кроме того, препарат обладает антиоксидантным действием и в ситуациях, сопровождающихся усилением перекисного окисления липидов и гипоксии, оптимизирует биоэнергетические процессы.

Следует отметить также, что электрофорез с эмоксипином улучшает реологические показатели крови, укрепляет сосудистую стенку, стимулирует рассасывание мелких пародонтальных кровоизлияний, повышает устойчивость тканей пародонтального комплекса к гипоксии и ишемии.

В результате клинических исследований препарата Метилэтилпиридинол (Methylethylpiridinol) нами было обнаружено, что в виде 1% раствора 1 мл он проявил себя достаточно эффективным и безопасным лекарственным средством при лечении пациентов старше 18 лет с хроническим пародонтитом.

Вышеизложенное обуславливает необходимость сравнения результатов комплексного лечения пациентов с хроническим пародонтозом на фоне введения Метилэтилпиридинола (Methylethylpiridinol) и без данного препарата.

#### **Материал и методы**

В исследовании принял участие 51 больной с хроническим пародонтитом в возрасте от 26 до 80 лет (в среднем  $48,4 \pm 1,04$  года). Участвовали 72% женщин и 28% мужчин. В основной группе состоял 21 человек (78% женщин и 22% мужчин). В этой группе Метилэтилпиридинол (Methylethylpiridinol) вводился методом электрофореза.

В группу сравнения входили 30 пациентов (66% женщин и 34% мужчин), которым проводился традиционный комплекс мероприятий без применения препарата Эмоксипин.

У пациентов с заболеваниями пародонта, включенных в исследование, наблюдались подвижность зубов (1- или 2-й степеней), выраженная гипертрофия, кровоточивость и резорбция тканей десны. Обследованные пациенты имели сопутствующую соматическую патологию, которая была представлена такими заболеваниями, как хронический дуоденит, первичная артериальная гипертензия, хронические заболевания гепатобилиарной системы, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, неврологические расстройства и т.д.

Исследуемый лекарственный препарат Метилэтилпиридинол (торговое название Эмоксипин) применялся в виде 1% раствора для инъекций в ампулах по 1 мл. Он вводился методом электрофореза по 1 мл 1 раз в сутки. Пациентам группы сравнения проводилось традиционное лечение без применения препарата Эмоксипин.

В ходе выполнения данной работы проводились следующие стоматологические исследования: клинический осмотр, рентгенография, определение глубины зубодесневого кармана (мм) и «оценка времени образования вакуумных гематом в области десны» (в минутах) по методу В.И. Кулаженко.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программ Statistica 7.0 и MedCalc. Принятый порог статистической значимости составил 0,05.

#### **Результаты и обсуждение**

В результате настоящего исследования было выявлено эффективность использования 1% раствора Метилэтилпиридинола (Methylethylpiridinol) в комплексной терапии пациентов, страдающих хроническим пародонтитом. Статистический анализ показал, что после применения Метилэтилпиридинола (Methylethylpiridinol) наблюдалась общая тенденция к снижению выраженности симптомов, сопровождающих течение хронического пародонтита 1- и 2-й степеней.

Важно отметить, что наблюдалось улучшение кровообращения в пародонте у всех пациентов, получавших препарат Метилэтилпиридинол (Methylethylpiridinol) (табл. 1). В ходе исследования применялся разработанный нами объективный метод исследования микроциркуляторного русла слизистой десны в области зубодесневой борозды. Для этой цели мы использовали биомикроскопию с по-

мощью щелевой лампы (Carl Zeiss) при 40-60-кратном увеличении.

Биомикроскопия микроциркуляторного русла десны в области зубодесневой борозды показала, что наиболее характерными признаками были атеросклеротические деструктивные изменения, выразившиеся в неравномерности калибра сосудов, саккулизации и клубочкообразовании, а также в феномене «перетяжки» арте-

риол. Значительные нарушения гемодинамики наблюдались в виде замедления движения крови в капиллярах, маятникообразного и ретроградного кровотока, а также необратимой блокады кровотока в наиболее тяжелых случаях. В табл. 1 отражены наблюдаемые нами реологические нарушения микроциркуляции пораженной десны в виде сладжирования, агрегации форменных элементов крови и др.

Таблица 1

| Оценка признаков нарушения микроциркуляции слизистой десны в баллах |      |  |               |
|---|------|--|---------------|
| Признаки нарушения микроциркуляции                                  | Балл | Вероятность обнаружения признака у здоровых людей, % |               |
|   |      | до 40 лет  | старше 40 лет |
| 1   | 2    | 3  | 4             |
| Периваскулярные изменения:  |      |  |               |
| а) Периваскулярный отек:  |      |  |               |
| локальный   | 1    | -  | -             |
| распространенный  | 2    | -  | -             |
| б) Кровоизлияния:   |      |  |               |
| единичные   | 1    | 0,74   | 11,3          |
| множественные   | 2    | -  | -             |
| в) Гемосидероз:   |      |  |               |
| единичный   | 1    | -  | 0,74          |
| множественный   | 2    | -  | -             |
| г) Липоидоз:  |      |  |               |
| локальный   | 1    | -  | 9,2           |
| распространенный  | 2    | -  | -             |
| II. Сосудистые изменения:   |      |  |               |
| 1. Веноз:   |      |  |               |
| а) неравномерность калибра:   |      |  |               |
| единичных сосудов   | 1    | 26,6   | 45            |
| большинства сосудов   | 2    | 4,65   | 13,5          |
| б) аневризмы (саккуляции):  |      |  |               |
| единичные   | 1    | 4,44   | 7,1           |
| множественные   | 2    | ---  | ---           |
| в) извитость:   |      |  |               |
| нескольких сосудов  | 1    | 13,6   | 24,2          |
| множества сосудов   | 2    | ---  | 4,25          |
| 2. Калибр:  |      |  |               |
| небольшие изменения   | 1    | 1,2  | 4,2           |
| значительные изменения  | 2    | ---  | ---           |
| 3. Артериол:  |      |  |               |
| а) неравномерность калибра:   |      |  |               |
| единичных сосудов   | 1    | 6,1  | 18,1          |
| большинства сосудов   | 2    | ---  | ---           |
| б) аневризмы:   |      |  |               |
| единичные   | 1    | ---  | 2,1           |
| множественные   | 2    | ---  | ---           |
| в) извитость:   |      |  |               |
| нескольких сосудов  | 1    | 0,74   | 2,1           |
| множества сосудов   | 2    | ---  | ---           |
| г) калибр:  |      |  |               |
| небольшие изменения   | 1    | 0,8  | 5,3           |
| значительные изменения  | 2    | ---  | ---           |
| д) соотношение калибров артериол и венул (А/В):                     |      |  |               |
| 1/3, 1/4  | 1    | 5,9  | 17,7          |
| 1/5   | 2    | ---  | ---           |
| 3. Капилляры лимба:   |      |  |               |
| а) калибр:  |      |  |               |
| небольшое изменение   | 1    | 14,8   | 81,2          |
| значительное изменение  | 2    | 3,7  | 6,4           |
| б) количество функционирующих капиллярных петель:                   |      |  |               |
| участки разрежения  | 1    | ---  | 5,65          |
| зоны запустевания   | 2    | ---  | 0,71          |
| в) аневризмы:   |      |  |               |
| единичные   | 1    | ---  | ---           |
| множественные   | 2    | ---  | ---           |
| г) сосудистые клубочки:   |      |  |               |
| единичные   | 1    | 0,74   | 2,1           |
| множественные   | 2    | ---  | ---           |

| 1                                 | 2 | 3    | 4    |
|-----------------------------------|---|------|------|
| 4. Внутрисосудистые изменения:    |   |      |      |
| 1. Замедление кровотока:          |   |      |      |
| в венах                           | 1 | 1,48 | 3,5  |
| в капиллярах                      | 2 | ---  | ---  |
| в артериолах                      | 2 | ---  | ---  |
| 2. Сладжирование:                 |   |      |      |
| а) в венах:                       |   |      |      |
| малого калибра                    | 1 | 13,3 | 22,6 |
| крупного калибра                  | 2 | ---  | 1,42 |
| б) в капиллярах:                  |   |      |      |
| единичные изменения               | 1 | 6,7  | 19,8 |
| большинство изменений             | 2 | ---  | 0,71 |
| в) в артериолах:                  |   |      |      |
| малого калибра                    | 1 | ---  | ---  |
| крупного калибра                  | 2 | ---  | ---  |
| 3. Ретроградный кровоток:         |   |      |      |
| в венах                           | 1 | ---  | ---  |
| в капиллярах                      | 2 | ---  | ---  |
| в артериолах                      | 2 | ---  | ---  |
| 4. Необходимая блокада кровотока: |   |      |      |
| в венах                           | 1 | ---  | ---  |
| в капиллярах                      | 2 | ---  | ---  |
| в артериолах                      | 2 | ---  | ---  |

Общий гингивальный индекс (ОГИ) микроциркуляции слизистой десны представляет общую сумму баллов и равняется максимуму 55.

Такая оценка дает возможность количественно оценить степень выраженности патологического сосудистого процесса в слизистой десны: слабая ОГИ=55-60, средняя ОГИ=60-65 и тяжелая ОГИ более 65.

В ходе исследования для объективизации оценки нами было проведено сравнение результатов биомикроскопии слизистой десны до и после проведения традиционного

комплекса лечения с применением 1% раствора Метилэтилпиридинола (Methylethylpiridinol) и без него.

Также оценивался симптомокомплекс, сопровождающий хронический пародонтит 1- и 2-й степеней, включающий: клинические признаки (дискомфорт, кровоточивость при чистке зубов, подвижность зубов, атрофия зубодесневого края, отек и деформация межзубного сосочка); глубину зубодесневого кармана; подвижность зуба в десне с применением препарата Метилэтилпиридинол (Methylethylpiridinol) и без него (табл. 2).

Таблица 2

Динамика параметров симптомокомплекса у пациентов основной группы с хроническим пародонтитом 1-й и 2-й степенями при комплексной терапии с применением Метилэтилпиридинола (Methylethylpiridinol) в различные периоды наблюдения. (M±m) при n=21

| Симптом  | Различные периоды наблюдения               |   |                                |
|--|--|---|--------------------------------|
|  | до лечения                                 | после лечения                             | через 3 месяца                 |
| Наличие клинических признаков (покраснение, отек, кровоточивость)  | Присутствуют<br>21 (100%) чел.             | Отсутствуют<br>18 (85,7%) чел.            | Отсутствуют<br>20 (95,2%) чел. |
| Глубина зубодесневого кармана, мм (n=21)   | 5,3±1,1                                    | 2,5±0,4                                   | 1,8±0,2                        |
| Наличие зубного налета   | По всей поверхности<br>зуба 21 (100%) чел. | В пришеечной обла-<br>сти 16 (76,2%) чел. | Отсутствует<br>19 (90,5%) чел. |
| Оценка функциональной стойкости капилляров десны (метод В.И. Кулаженко, «Оценка времени образования вакуумных гематом в области десны») (в минутах) (n=21) | 2,3±0,5                                    | 5,3±1,3                                   | 6±1,7                          |

\*p<0,05 – по сравнению с исходными показателями. †p ≤0,05 – по сравнению с аналогичными показателями основной группы. Доверительный интервал 95% t=2, p <0,05; p<5%.

Данные табл. 2 показали, что при комплексном лечении пациентов с применением препарата Метилэтилпиридинол (Methylethylpiridinol) проявления клинических признаков во всех случаях (100%) изменялись: уменьшались или полностью исчезали. При проведении исследования нами были отмечены в четырех случаях нежелательных явления легкой степени тяжести (неприятные ощущения в области введения препарата), которые не требовали отмены Метилэтилпиридинола.

В группе сравнения, где пациентам проводилась комплексная терапия без Метилэтилпиридинола, в 82% случаев наблюдалась положительная динамика, но она была значительно менее выражена и достигалась в более длительные сроки (через 5-7 дней лечения), положительный результат сохранялся на 2-3 недели меньше, чем у пациентов, пролеченных с применением Метилэтилпиридинола (Methylethylpiridinol).

Таким образом, по данным проведенных исследований после комплексного лечения с применением препарата Метилэтилпиридинол в 26% случаев отмечалось достоверное уменьшение сроков лечения в основной группе и в 19% случаев – в группе сравнения; положительная динамика лечения была достигнута у всех пролеченных.

В результате проведенного лечения микроциркуляция в слизистой оболочке десны у пациентов с хроническим пародонтитом 1- и 2-й степеней в разные периоды наблюдения пациентов улучшилась (от 30 до 60% от исходного уровня).

Случаи повышения артериального давления (на 5–7 мм рт. ст.) у пациентов, прошедших курс лечения, носили легкую степень тяжести и имели вероятную связь с электрофоретическим введением 1% раствора Метилэтилпиридинола (Methylethylpyridinol).

Микроциркуляция слизистой десны у пациентов основной и группы сравнения с хроническим пародонтитом 1- и 2-й степеней изменилась следующим образом: до применения лекарственного препарата Метилэтилпиридинол в 100% случаев у пациентов наблюдались нарушения микроциркуляторного русла на всех его уровнях, которые выражались в изменениях индексов (сосудистых, внутрисосудистых и перисосудистых).

Уже после проведения 2- 3-х сеансов электрофореза с Метилэтилпиридинолом наблюдалось значительное улучшение кровотока в микрососудистом русле (пропал сладж-феномен), а после 7, 8 процедур отмечалось значительное уменьшение количества микрогеморрагий в сосудистой оболочке зубодесневого края, уменьшение отека межзубного соочка и возвращение его естественной формы, что приводило к уменьшению пародонтального пространства вокруг зуба и укреплению связочного аппарата зуба (отсутствие подвижности зуба при пальпации). После проведенного курса лечения, включающего электрофорез с препаратом Метилэтилпиридинол (Methylethylpyridinol), значительно увеличился

калибр и уменьшилась извилистость микрососудов пораженной десны.

### **Заключение**

Результаты статистического анализа двух групп, в которые входили пациенты, страдающие хронической формой течения пародонтита 1- и 2-й степеней, показали, что проводимое лечение привело к прекращению кровоточивости десен при гигиенических процедурах, уменьшению ретенции десны (особенно в районе физиологической шейки зуба), уменьшению глубины зубодесневого кармана, снижению количества зубных отложений, значительному улучшению показателя микроциркуляции слизистой десны.

Проводимые исследования показали, что в период лечения и при дальнейшем клиническом наблюдении за пациентами с хроническим пародонтитом 1- и 2-й степеней отрицательные отклонения в показателях не наблюдались.

В ходе исследования было доказано, что лекарственный препарат Эмоксипин, включенный в комплексную терапию хронического пародонтита 1- и 2-й степеней, обладает достаточно высокой эффективностью. Кроме того, введение его методом электрофореза отличается комфортностью, экономичностью, быстрым и стойким положительным эффектом. Поэтому применение его целесообразно в амбулаторных и стационарных условиях больным с вышеуказанной патологией.

Проведенное исследование по введению Метилэтилпиридинол (Methylethylpyridinol) методом электрофореза доказало, что данный метод дает положительные результаты при лечении больных с хроническим пародонтитом 1- и 2-й степеней и может применяться в широкой клинической практике врачей-стоматологов.

### *Источник финансирования*

Публикация при поддержке фармацевтической компании «ПРОФИТ ФАРМ».

### *Конфликт интересов*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### *Сведения об авторах статьи:*

**Разумовский Михаил Израилевич** – д.м.н., профессор, консультант по вопросам реабилитации ФГБУ ФНЦРИ им. Г.А. Альбрехта Минтруда России. Адрес: 195067, г. Санкт-Петербург, ул. Бестужевская, 50. Тел.: 8(812)543-99-04. E-mail: razumir@mail.ru.

**Разумовская Анна Михайловна** – к.м.н., доцент курса «Офтальмологии, медико-социальной экспертизы и реабилитации» ФГБУ ДПО СПбИУВЭК Минтруда России. Адрес: 197101, г. Санкт-Петербург, Большой Сампсониевский пр., 11/12, литер А. E-mail: amrazum@mail.ru.

**Сидорова Юлия Александровна** – врач-стоматолог терапевт Стоматологической клиника ООО «ИНВАСЕРВИС». Адрес: 195067, г. Санкт-Петербург, ул. Бестужевская, 50.

**Разумовский Сергей Михайлович** – генеральный директор, врач-стоматолог ортопед стоматологической клиники ООО «ИНВАСЕРВИС». Адрес: 195067, г. Санкт-Петербург, ул. Бестужевская, 50.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни десен: виды, причины, симптомы и лечение [Электронный ресурс] // Медицина и здоровье // Оригинал статьи: <https://www.kp.ru/guide/bolezni-desen.html> 29.07.2016
2. Заболевания десен [Электронный ресурс] / Стоматологическая клиника «Мелиора Дент» г. Москва // <https://melioradent.ru/zabolevaniya-zubov/zabolevaniya-desen-> 2018.
3. Грудянов А.И. Профилактика воспалительных заболеваний пародонта / А.И. Грудянов, В.В. Овчинникова. – М.: МИА, 2007. – 80 с.
4. Генерализованный пародонтит [Электронный ресурс]. Медицинский справочник болезней/болезни зубов. Статья обновлена 10.12.2018. [https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevaniya\\_stomatology/generalized-periodontitis](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevaniya_stomatology/generalized-periodontitis)
5. Ачкасов Е.Е. Применение эфирных масел в медицине и спорте / Е.Е. Ачкасов, О.Б. Добровольский. – 1 МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет). – М, 2018. – 240 с.
6. Пономаренко Г.Н./ Руководство по физиотерапии/ Г.Н. Пономаренко, М.Г. Воробьев. – СПб.: ИИЦ Балтика, 2005. – 400 с.
7. Аванесов А.М. Оценка состояния пародонта на фоне применения витамина Е в комплексе лечебных мероприятий при генерализованном пародонтите / А.М. Аванесов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – №3. – С. 23-24.
8. Пономаренко Г.Н. Физиотерапия: практический атлас/ Г.Н. Пономаренко. – СПб., 2013. – 182 с.

## REFERENCES

1. Bolezni desen: vidy, prichiny, simptomy i lechenie [Elektronnyj resurs] / medicina i zdorov'e // Original stat'i: <https://www.kp.ru/guide/bolezni-desen.html> 29.07.2016 (In Russ.).
2. Zabolevaniya desen [Elektronnyj resurs] / Stomatologicheskaja klinika «Meliora Dent» g. Moskva, // <https://melioradent.ru/zabolevaniya-zubov/zabolevaniya-desen-> 2018. (In Russ.).
3. Grudjanov A.I. Profilaktika vospalitel'nyh zabolevanij parodonta / A.I. Grudjanov V.V. Ovchinnikova. – M: MIA; 2007. – 80 s. (In Russ.).
4. Generalizovannyj parodontit [Elektronnyj resurs]. Medicinskij spravocchnik boleznej/bolezni zubov. Stat'ja obnovlena 10.12.2018. [https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevaniya\\_stomatology/generalizedperiodontitis](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevaniya_stomatology/generalizedperiodontitis). [http://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevaniya\\_stomatology/generalized-periodontitis](http://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevaniya_stomatology/generalized-periodontitis) (In Russ.).
5. Achkasov E.E. Primenenie jefirnyh masel v medicine i sporte / E.E. Achkasov, O.B. Dobrovol'skij.- 1 MGUMU im. I.M. Sechenova (Sechenovskij universitet). – M; 2018. – 240 s. (In Russ.).
6. Ponomarenko G.N. Rukovodstvo po fizioterapii/ G.N. Ponomarenko, M.G. Vorob'ev. – SPb.: IIC Baltika; 2005. – 400 s. (In Russ.).
7. Ocenka sostojanija parodonta na fone primeneniya vitamina E v komplekse lecebnyh meroprijatij pri generalizovannom parodontite / Avanesov A.M. [i dr.] // Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. – 2013. – №3 S. 23-24. (In Russ.).
8. Ponomarenko G. N. Fizioterapiya: Prakticheskij atlas/ G.N. Ponomarenko. – Sankt-Peterburg, 2013. – 182 s. (In Russ.).

УДК 616.91-06:616.61-008.6

© Коллектив авторов, 2020

Д.Н. Хасанов<sup>1</sup>, А.С. Свирина<sup>2</sup>, Г.М. Хасанова<sup>1</sup>,  
G. Wang<sup>4</sup>, Э.Р. Исхаков<sup>3</sup>, Г.А. Мавзютова<sup>1</sup>

### ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ДИНАМИКИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

<sup>2</sup>ГБУЗ «Инфекционная больница № 4», г. Уфа

<sup>3</sup>ФГКОУ ВО «Уфимский юридический институт МВД России», г. Уфа

<sup>4</sup>Цзилунский университет, г. Чанчунг, Китай

*Целью* исследования явилась оценка уровней провоспалительных цитокинов и клинических проявлений у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в сравнительном аспекте у детей и взрослых в зависимости от периода и тяжести заболевания.

*Материал и методы.* Исследование проведено среди больных ГЛПС среднетяжелой и тяжелой формами (67 детей и 92 взрослых). Исследование уровней цитокинов (TNF $\alpha$  и INF- $\gamma$ ) и показателей клинических проявлений проводили в различные периоды заболевания – лихорадочный, олигоурический, полиурический, реконвалесцентный.

*Результаты.* Общая динамика цитокинов в различные периоды заболевания и при среднетяжелой и тяжелой формах имела одинаковую направленность у взрослых и детей, однако установлены различия в изменениях исследуемых показателей у взрослых и детей в отдельные периоды заболевания.

У взрослых и детей наблюдались достоверные изменения концентраций цитокинов: возростал уровень TNF $\alpha$  в олигоурический период, снижение в полиурический и реконвалесцентный периоды. Показатель цитокина TNF $\alpha$  в олигоурический и полиурический периоды болезни и обе формы тяжести у детей достоверно выше, чем у взрослых.

Динамика уровней INF- $\gamma$  у взрослых и детей по периодам болезни и формам тяжести была практически идентичной и не было достоверной разницы между взрослыми и детьми. Однако в реконвалесцентном периоде при тяжелой форме болезни у детей показатель данного цитокина был достоверно выше, чем у взрослых, и по сравнению с олигоурическим периодом.

У взрослых больных в начальный период значимо чаще, чем у детей, встречались такие клинические проявления, как слабость (астения), головная боль и боль в пояснице; в олигоурический период – боль в пояснице и животе, носовое кровотечение, гематурия, лейкоцитурия, инъекции сосудов склер; в полиурический период – боль в поясничной области, инъекции сосудов склер.

У детей значимо чаще наблюдалась лихорадка (в олигоурический период), субфебрильная температура и гематурия (в полиурический период), при этом период полиурии у них наступал раньше.

*Выводы.* Исследование показало различия в изменениях динамики уровня цитокинов и частоте клинических проявлений в различные периоды заболевания и форм тяжести у взрослых и детей.

**Ключевые слова:** геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, цитокины, дети, взрослые.

D.N. Khasanov, A.S. Svirina, G.M. Khasanova,  
G. Wang, E.R. Iskhakov, G.A. Mavzyutova

## THE FEATURES OF CLINICAL SYMPTOMS AND DYNAMIC OF PRO-INFLAMMATION CYTOKINES IN HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME AMONG ADULTS AND CHILDREN

*The aim of research* was to estimate the level of pro-inflammation cytokines and clinical symptoms among patients with hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in comparative aspects among children and adults depending on period and severity of diseases.

The research was conducted among patients with HFRS of middle and heavy severities (67 children and 92 adults).

The research of the level of cytokines (TNF $\alpha$  and INF- $\gamma$ ) and clinical symptoms was made during different period of the disease – fever, oliguria, polyuria, convalescent.

*Results.* The common dynamic of cytokines in different periods and in case of moderate to severe forms of the diseases among adults and children had equal direction, but we found the differences in changes of the studied parameters in adults and children in some periods of the disease.

Both children and adults showed significant changes in cytokine concentration: TNF $\alpha$  increased during oliguria period, but decreased in polyuria and convalescent periods. TNF $\alpha$  in oliguria and polyuria period and both severity forms in children is significantly higher than in adults.

The dynamics of INF- $\gamma$  levels in children and adults by periods and forms of the diseases was practically identical and there was no significant difference between children and adults. But, during reconvalescence children with severe form of the disease had a significantly higher value of this cytokine than in adults and in comparison with the oliguria period.

Adults had more frequently than children such clinical symptoms as weakness (asthenia), headache and pain in loin; in oliguria period – abdominal pain and pain in loin, bleeding from nose, hematuria, leukocyturia, the inflammations of vessels of white of the eyes; in polyuria period – pain on loin, inflammations of vessels of white of the eyes.

Children had more frequency of fever (oliguria period), subfebrile temperature and hematuria (polyuria period) and the polyuria period begun earlier.

*Conclusions.* The research showed the difference in dynamics of the level of cytokines and frequency of clinical symptoms in different periods and severities of diseases among adults and children.

**Key words:** hemorrhagic fever with renal syndrome, cytokines, children, adults.

Ведущее место по заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) занимает часть Уральского региона, на которой расположена Республика Башкортостан [1]. Хантавирус, являющийся этиологическим фактором данного заболевания, запускает реакцию иммунной системы с активным участием цитокинов, вызывающих развитие деструктивных процессов в эндотелиальных клетках, что нарушает микроциркуляцию в органах [2].

Течение ГЛПС у детей и взрослых имеет свои отличительные особенности. Например, в Удмуртии (2-е место в России после Башкортостана по заболеваемости ГЛПС) у детей редко (3,8%) развивается анурия и нет летальных исходов от заболевания [3]. Периоды развития болезни сопровождаются изменением концентрации сывороточных цитокинов, определяющих одно из звеньев патогенеза и тяжесть течения заболевания [4,5].

Целью нашего исследования явилась оценка уровней провоспалительных цитокинов и клинических проявлений у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в сравнительном аспекте у детей и взрослых в зависимости от периода и степени тяжести заболевания.

### Материал и методы

Исследование проведено среди больных ГЛПС среднетяжелой и тяжелой формами заболевания, проходивших лечение в стационарах инфекционной клинической больницы № 4 и городской клинической больницы № 13 г. Уфы. Из числа больных было 67 детей в воз-

расте от 5 до 17 лет (средний возраст  $11,2 \pm 1,4$  года), из них 45 (67,2%) мальчиков и 22 (32,8%) девочки и 92 взрослых в возрасте от 18 до 59 лет (средний возраст  $37,4 \pm 2,6$  года), из них 75 (81,5%) мужчин и 17 (18,5%) женщин.

Диагноз ГЛПС у всех больных подтвержден серологически в реакции непрямой иммунофлуоресценции (РНИФ). Исследуемые пациенты до помещения в стационар по поводу заболевания ГЛПС не имели болезней почек и печени, сердечно-сосудистой системы, нервной и эндокринной систем и аутоиммунных заболеваний. При определении степени тяжести болезни использована классификация Сиротина [6]. Исследование уровней цитокинов проводили в различные периоды заболевания (лихорадочный, олигоурический, полиурический, реконвалесцентный) в группах пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами ГЛПС.

Контрольной группой для детей явились 24 здоровых ребенка в возрасте от 5 до 17 лет (средний возраст  $11,2 \pm 1,4$  года). Контрольная группа взрослых состояла из 19 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

Определение содержания цитокинов TNF- $\alpha$  и INF- $\gamma$  в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом в соответствии с инструкцией производителя наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Пробы венозной крови пациентов забирались в вакуумные пробирки натошак, до проведения инфузионных процедур. Сыворотка отделялась центрифугированием, замораживалась и хранилась при  $-24^\circ\text{C}$  до исследования.

Статистическую обработку результатов исследования проводили методами параметрической и непараметрической статистики с использованием статистических программ Statistica 7.0 for Windows. Достоверность различий между исследуемыми группами взрослых и детей устанавливалась по критерию Фишера (относительные показатели) и тесту Манна–Уитни (абсолютные показатели). Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Результаты определения содержания цитокинов представлены в табл. 1. Необходимо отметить, что абсолютные цифры уровней цитокинов у взрослых и детей достоверно различались между собой в каждом периоде течения болезни и формах тяжести. Общая динамика цитокинов в различные периоды заболевания имела одинаковую направленность у взрослых и детей, однако установлены различия в изменениях исследуемых показателей у взрослых и детей в отдельные периоды заболевания и форм тяжести.

Так, у взрослых и детей происходило достоверное возрастание уровня TNF- $\alpha$  в олигоурический период по сравнению с лихорадочным, у детей показатели данного цитокина были значимо выше, чем у взрослых.

В полиурический период наблюдалось достоверное снижение уровня TNF- $\alpha$  как у взрослых, так и у детей, однако у взрослых показатели были приближены к показателям лихорадочного периода, а у детей, хотя и произошло снижение, уровни цитокина были значимо выше, чем в лихорадочный период, и значимо выше, чем у взрослых.

В периоде реконвалесценции как у взрослых, так и у детей уровень TNF- $\alpha$  продолжал снижаться и был достоверно ниже, чем в полиурический период, однако показа-

тели медиатора воспаления у детей были значимо выше, чем у взрослых.

Динамика уровня INF- $\gamma$  у взрослых и детей по периодам болезни и формам тяжести была практически сопоставимой и не было достоверной разницы в содержании исследуемого цитокина у взрослых и детей. Однако в периоде выздоровления при тяжелой форме заболевания у детей показатель данного цитокина был достоверно выше, чем у взрослых, и выше по сравнению с олигоурическим периодом ГЛПС.

Имелись отличия в концентрации цитокинов в сыворотке крови у больных по сравнению с контрольными группами. В лихорадочный период при среднетяжелой форме заболевания у взрослых больных наблюдался значимо более высокий уровень TNF $\alpha$  ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой контроля, у детей же повышение уровня цитокина было статистически не значимым. В группе детей уровень INF- $\gamma$  в начальном периоде болезни был значимо ниже по сравнению с контролем в отличие от взрослых, у которых содержание данного цитокина было сопоставимо с его значением в контрольной группе ( $p > 0,05$ ). При тяжелой форме в этом периоде у взрослых показатель TNF $\alpha$  возрастал в 13 раз, у детей только в 3,6 раза по сравнению с контролем.

В олигоурический, полиурический, реконвалесцентный периоды заболевания при обеих формах тяжести у взрослых показатели исследуемых цитокинов значимо отличались от контроля. У детей же уровни обоих цитокинов в олигоурический и полиурический периоды также достоверно отличались от контрольной группы, а в период реконвалесценции только уровень INF- $\gamma$  достоверно отличался от его значений в группе контроля.

Таблица 1

Уровень цитокинов у больных ГЛПС в зависимости от периода и тяжести заболевания

| Формы тяжести            | Взрослые |                                   |                        | Дети |                                 |                               |
|--------------------------|----------|-----------------------------------|------------------------|------|---------------------------------|-------------------------------|
|                          | n        | TNF $\alpha$ (пкг/мл)             | INF- $\gamma$ (пкг/мл) | n    | TNF $\alpha$ (пкг/мл)           | INF- $\gamma$ (пкг/мл)        |
| Лихорадочный период      |          |                                   |                        |      |                                 |                               |
| Среднетяжелая            | 47       | 15,3 $\pm$ 1,92*                  | 8,5 $\pm$ 2,12         | 38   | 16,2 $\pm$ 2,7                  | 9,7 $\pm$ 1,2*                |
| Тяжелая                  | 45       | 31,2 $\pm$ 2,43*                  | 6,94 $\pm$ 2,13*       | 29   | 36,7 $\pm$ 2,8*                 | 7,8 $\pm$ 1,7*                |
| Олигоурический период    |          |                                   |                        |      |                                 |                               |
| Среднетяжелая            | 47       | 29,6 $\pm$ 3,34* <sup>h</sup>     | 5,87 $\pm$ 1,14*       | 38   | 69,5 $\pm$ 3,9* <sup>h</sup>    | 7,2 $\pm$ 1,3*                |
| Тяжелая                  | 45       | 59,4 $\pm$ 4,26* <sup>h</sup>     | 4,42 $\pm$ 1,23*       | 29   | 89,4 $\pm$ 2,6* <sup>h</sup>    | 5,5 $\pm$ 1,2*                |
| Полиурический период     |          |                                   |                        |      |                                 |                               |
| Среднетяжелая            | 47       | 17,4 $\pm$ 1,51* <sup>w</sup>     | 6,92 $\pm$ 1,23*       | 38   | 52,9 $\pm$ 3,7 <sup>h w</sup>   | 8,6 $\pm$ 1,4*                |
| Тяжелая                  | 45       | 34,6 $\pm$ 5,16* <sup>w</sup>     | 4,52 $\pm$ 1,35*       | 29   | 61,3 $\pm$ 2,8* <sup>h w</sup>  | 7,2 $\pm$ 2,1*                |
| Реконвалесцентный период |          |                                   |                        |      |                                 |                               |
| Среднетяжелая            | 47       | 9,8 $\pm$ 2,13* <sup>w y</sup>    | 7,85 $\pm$ 1,15*       | 38   | 17,2 $\pm$ 3,2 <sup>a w y</sup> | 10,4 $\pm$ 2,7                |
| Тяжелая                  | 45       | 13,2 $\pm$ 3,87* <sup>h w y</sup> | 5,24 $\pm$ 1,34*       | 29   | 18,6 $\pm$ 3,9 <sup>h w y</sup> | 9,4 $\pm$ 1,3* <sup>a w</sup> |
| Контрольная группа       | 19       | 2,4 $\pm$ 0,45                    | 11,2 $\pm$ 1,15        | 24   | 10,2 $\pm$ 2,1 <sup>a</sup>     | 13,2 $\pm$ 1,2                |

\* Достоверность по сравнению с контрольной группой,  $p < 0,05$ . <sup>a</sup> Достоверность по сравнению со взрослыми,  $p < 0,05$ . <sup>h</sup> Достоверность по сравнению с лихорадочным периодом,  $p < 0,05$ . <sup>w</sup> Достоверность по сравнению с олигоурическим периодом,  $p < 0,05$ . <sup>y</sup> Достоверность по сравнению с полиурическим периодом,  $p < 0,05$ .

Установлено, что клиническая картина ГЛПС в различные периоды заболевания у детей и взрослых различалась (табл. 2). Нами установлены различия в клинических проявлениях при обеих степенях тяжести заболевания у взрослых и детей. Между взрослыми и детьми значимая разница в исследуемых показателях была в обеих группах тяжести, однако по ряду показателей были значимые отличия только при определенных степенях тяжести болезни. Частота проявлений ряда клинических признаков не отличалась между взрослыми и детьми. В каждом периоде течения ГЛПС также наблюдалось различие в частоте клинических проявлений у взрослых и детей.

Заболевание у детей так же, как и у взрослых начиналось остро. В начальный период при среднетяжелой и тяжелой формах болезни у взрослых по сравнению с детьми значимо чаще встречались такие явления, как головная боль (на 58,8% и 65,6%), слабость (на 50,5% и 34,5%), боль в пояснице (на 23,5% и на 30,5%). Такой симптом, как лихорадка, встречался значимо чаще у взрослых при средней тяжести (на 79%), при тяжелой форме течения данный признак встречался практически с одинаковой частотой.

Отличительной особенностью течения ГЛПС у детей являлась длительность лихорадки. Если у взрослых больных можно четко разделить начальный период, характеризующийся повышением температуры тела, и олигоанурический период, во время которого лихорадка полностью исчезает или появляется так называемая двугорбая кривая, то у детей определить границу между периодами практически невозможно. У большинства пациентов до 18 лет олигоанурия наблюдалась уже на 3-4-й день, в разгар лихорадки, а сама лихорадка длилась вплоть до наступления полиурии.

Диспептические явления, такие как жидкий стул, боль в животе и рвота, встречались незначимо чаще ( $p > 0,05$ ) у детей по сравнению с взрослыми, но чаще, чем у взрослых, что приводило к ошибочной диагностике гастроэнтеритов. В отличие от взрослых, у детей реже наблюдалась тромбоцитопения (на 10,3% ( $p > 0,05$ ) и на 24,5% ( $p < 0,05$ )).

Период олигоурии наступал на 3-4-й день заболевания и у взрослых, и у детей. У детей значимо чаще (на 63% при средней тяжести и на 47,4% в тяжелой форме), чем у взрослых, выявлялась лихорадка. В этот период у взрослых был наиболее значимо чаще по сравнению с детьми при обеих формах тяжести выражен болевой синдром, который включал боли в области поясницы (на 56,3% и на 41,4%), головные боли (на 65,1% и на 54,2%),

боли в животе (на 34,9% и на 47,5%), а также положительный симптом поколачивания (на 53,6% и на 48,0%), инъекции сосудов склер (на 53,0% и на 48,3%). Носовое кровотечение было больше характерно для взрослых.

Имелись различия в лабораторных показателях крови и мочи у детей и взрослых пациентов. Также значимо выше была частота гематурии, у взрослых – на 39,5% и на 27,6%, чем у детей. Максимальный уровень креатинина был выше у взрослых по сравнению с детьми при обеих формах тяжести.

Период полиурии у детей начинался достоверно раньше, чем у взрослых. В этот период у детей значимо чаще, чем у взрослых, установлено наличие субфебрильной температуры (практически в три раза) и гематурии (на 58,4% и на 54,7%), в то же время боль в области поясницы была значима чаще у взрослых на 39,7% и на 32,5%. Боль в животе у детей сохранялась у 21,0% (9 детей) при средней тяжести и у 31,0% (9 детей) в тяжелой форме, частота данного признака была незначимо ниже, чем у взрослых. Продолжала сохраняться инъецированность сосудов склер с достоверной большой частотой у взрослых.

Таким образом, наибольшие различия между взрослыми и детьми наблюдались в изменении уровней TNF- $\alpha$ , менее всего в уровнях INF- $\gamma$ . Максимальные различия по изменениям концентрации TNF- $\alpha$  определялись в олигоурический, полиурический и реконвалесцентный периоды при тяжелой форме заболевания – у взрослых они повышались гораздо сильнее, чем у детей. Более высокие концентрации TNF- $\alpha$  являются фактором, сопровождающим утяжеление болезни, так как увеличивается проницаемость капилляров и усиливается плазморрея [7,8]. Этим можно объяснить более тяжелое течение ГЛПС и более высокую долю тяжелых форм болезни у взрослых по сравнению с детьми. Так, на Дальнем Востоке у детей преобладали среднетяжелые формы течения ГЛПС по сравнению со взрослыми, среди которых в 50% случаев регистрировались тяжелые формы заболевания [9]. Снижение уровня INF- $\gamma$  в реконвалесцентный период указывает на низкую активность иммунной системы [10]. Большая выраженность уменьшения концентрации INF- $\gamma$  у взрослых по сравнению с детьми объясняется более затяжным периодом восстановления у взрослых [11]. В то же время обнаруженное нами снижение INF- $\gamma$  отличается от результатов исследования Kogva M. и соавт. (2019), которые выявили повышение данного цитокина при болезни у взрослых в отличие от контрольной группы [12].

Таблица 2

## Клиническая картина ГЛПС у детей и взрослых в различные периоды и формы тяжести заболевания

| Клинические проявления               | Дети                       |                      | Взрослые                   |                        |
|--------------------------------------|----------------------------|----------------------|----------------------------|------------------------|
|                                      | Среднетяжелая форма (n-38) | Тяжелая форма (n-29) | Среднетяжелая форма (n-47) | Тяжелая форма (n-45)   |
|                                      | абс.ч. (%)                 | абс.ч. (%)           | абс.ч. (%)                 | абс.ч. (%)             |
| Начальный период                     |                            |                      |                            |                        |
| Лихорадка (температура выше 38°)     | 8 (21%)                    | 24 (82,7%)           | 47 (100,0%)<br>p<0,001     | 45 (100,0%)<br>p=0,07  |
| Слабость, астения                    | 18 (47,3%)                 | 19 65,5              | 46 97,8<br>p<0,001         | 45 100,0<br>p<0,001    |
| Головная боль                        | 10 (26,3%)                 | 10 (34,4%)           | 40 (85,1%)<br>p<0,001      | 45 (100,0%)<br>p<0,001 |
| Жидкий стул                          | 5 (13,1%)                  | 5 (17,2%)            | 3 (6,3%)<br>p=0,24         | 5 (11,1%)<br>p=0,33    |
| Боль в животе                        | 10 (26,3%)                 | 9 (31,0%)            | 7 (14,8%)<br>P=0,15        | 12 (26,6%)<br>P=0,44   |
| Тошнота, рвота                       | 8 (21,0%)                  | 8 (27,5%)            | 6 (12,7%)<br>P=0,23        | 9 (20,0%)<br>P=0,31    |
| Боль в пояснице                      | 4 (10,5%)                  | 6 (20,6%)            | 16 (34,0%)<br>P=0,01       | 23 (51,1%)<br>P=0,008  |
| Трмбоцитопения                       | 5 (13,1%)                  | 9 (31,0%)            | 11 (23,4%)<br>P=0,179      | 25 (55,5%)<br>P=0,033  |
| Олигоурический период                |                            |                      |                            |                        |
| Слабость, астения                    | 28 (73,6%)                 | 29 (100,0%)          | 47 (100,0%)<br>p<0,001     | 45 (100,0%)            |
| Лихорадка (выше 38°)                 | 28 (73,6%)                 | 26 (89,6%)           | 5 (10,6%)<br>p<0,001       | 19 (42,2%)<br>p<0,001  |
| Боль в пояснице                      | 15 (39,4%)                 | 17 (58,6%)           | 45 (95,7%)<br>p<0,001      | 45 (100,0%)<br>p<0,001 |
| Головная боль                        | 10 (26,3%)                 | 12 (41,3%)           | 43 (91,4%)<br>p<0,001      | 43 (95,5%)<br>p<0,001  |
| Боль в животе                        | 11 (28,9%)                 | 12 (41,3%)           | 30 (63,8%)<br>p=0,001      | 40 (88,8%)<br>p<0,001  |
| Положительный симптом поколачивания  | 16 (42,1%)                 | 18 (62,0%)           | 45 (95,7%)<br>p<0,001      | 45 (100,0%)<br>p<0,001 |
| Тошнота и рвота                      | 14 (36,8%)                 | 27 (93,1%)           | 27 (57,4%)<br>p<0,05       | 44 (97,7%)<br>P=0,33   |
| Инъекция сосудов склер               | 13 (34,2%)                 | 15 (51,7%)           | 41 (87,2%)<br>p<0,001      | 45 (100,0%)<br>p<0,001 |
| Носовое кровотечение                 |                            |                      | 2 (4,2%)<br>p=0,3          | 10 (22,8%)<br>p<0,05   |
| Гематурия                            | 23 (60,5%)                 | 21 (72,4%)           | 47 (100,0%)<br>p<0,001     | 45 (100,0%)<br>p<0,001 |
| Лейкоцитоз                           | 4 (10,5%)                  | 7 (24,1%)            | 6 (12,7%)<br>p=0,51        | 14 (31,1%)<br>p=0,35   |
| Признаки гемоконцентрации            | 4 (10,5%)                  | 9 (31,0%)            | 35 (74,4%)<br>p<0,001      | 45 (100,0%)<br>p<0,001 |
| Анурия                               |                            |                      |                            | 32 (71,1%)<br>p<0,001  |
| Максимальный уровень креатинина      | 135,4 мкм/л                | 389,8 мкм/л          | 376,5 мкм/л                | 974,6 мкм/л            |
| Уровень максимальной протеинурия     | 1,8 г/л                    | 3 г/л                | 4,2 г/л                    | 12 г/л                 |
| Низкий удельный вес мочи             | 21 (55,2%)                 | 26 (89,6%)           | 46 (97,8%)<br>p<0,001      | 45 (100,0%)<br>p=0,056 |
| Лейкоцитурия                         | 16 (42,1%)                 | 23 (79,3%)           | 39 (82,9%)<br>p<0,001      | 45 (100,0%)<br>p=0,003 |
| Полиурический период                 |                            |                      |                            |                        |
| Начало периода полиурии (день)       | 7                          | 10                   | 10<br>p<0,001              | 12<br>p<0,001          |
| Субфебрильная температура (выше 37°) | 17 (44,7%)                 | 17 (58,6%)           | 3 (6,3%)<br>p<0,001        | 9 (20,0%)<br>p<0,001   |
| Боль в поясничной области            | 14 (36,8%)                 | 17 (58,6%)           | 36 (76,5%)<br>p<0,001      | 41 (91,1%)<br>p<0,001  |
| Боль в животе                        | 8 (21,0%)                  | 9 (31,0%)            | 15 (31,9%)<br>p=0,19       | 20 (44,4%)<br>P=0,18   |
| Инъекция сосудов склер               | 14 (36,8%)                 | 15 (51,7%)           | 46 (97,8%)<br>p<0,001      | 45 (100,0%)<br>p<0,001 |
| Гематурия                            | 23 (60,5%)                 | 21 (72,4%)           | 1 (2,1%)<br>p<0,001        | 8 (17,7%)<br>p<0,001   |

p – достоверность различий частоты клинических симптомов ГЛПС в детской и взрослой группах в зависимости от степени тяжести заболевания.

**Заключение.** Нами установлены различия в изменениях динамики уровня цитокинов в различные периоды заболевания и при различных формах тяжести у взрослых и детей. Наибольшие различия между взрослыми и детьми выявлены в показателях концентраций TNF $\alpha$  при тяжелой форме, менее всего у INF- $\gamma$ . Установлены различия в частоте клинических проявлений заболеваний между взрослыми и детьми при обеих формах тяжести болезни.

*Работа заняла призовое место в конкурсе научно-исследовательских работ, проводимом в рамках проекта № 20-015-20013 организации Международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные аспекты иммунологии, генетики и инфектологии», получившей поддержку ФГБУ «Российский фонд фундаментальных исследований» (РФФИ).*

**Сведения об авторах статьи:**

**Хасанов Динар Наилевич** – студент ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(347)250-18-88.

**Свирина Анастасия Сергеевна** – врач-инфекционист ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 4». Адрес: 450015, г. Уфа, ул. Запотоцкого, 37. Тел.: 8(347)250-18-46. E-mail: anastasiya-03@yandex.ru.

**Хасанова Гузель Миргасимовна** – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(347)250-18-88. E-mail – nail\_ufa1964@mail.ru.

**Guoqing Wang** – д.м.н., профессор Цзилинского университета, г. Чангчунг, Китай.

**Исхаков Эдуард Робертович** – д.м.н., профессор кафедры криминалистики Уфимского юридического института МВД России. Адрес: 450103, г. Уфа, ул. Муксинова, 2. E-mail: iskhakov1964@mail.ru.

**Мавзютова Гузель Анваровна** – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(347) 273-92-82. E-mail: fter-bgmu@mail.ru.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Хасанова, Г.М. Актуальные аспекты иммунопатогенеза, витаминно-микроэлементного баланса и лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2012. – 49 с.
2. Нехаев, С.Г. Актуальные аспекты геморрагической лихорадки с почечным синдромом (обзор литературы) / С.Г. Нехаев, Л.В. Мельник // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.–2018. –№ 1.–С. 151-158.
3. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у детей / О.С. Поздеева [и др.] // Практическая медицина. –2016. –№ 8 (100).–С. 53-57.
4. Хасанова Г.М. Взаимосвязь уровня циркулирующих цитокинов и микроэлементов у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 4. – С. 863-865.
5. Взаимосвязи между системой гемостаза и провоспалительными цитокинами при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Р.Т. Мурзабаева, Д.А. Валишин, Ф.Г. Кутлугужина // Международный академический вестник. – 2016. – № 2 (14). – С. 13-17.
6. Сиротин Б.З. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом /Б.З. Сиротин. –Хабаровск: Изд-во «РИОТИП». – 1994.–302 с.
7. Tsergouli, K. Immune response in Dobrava-Belgrade virus infections / K. Tsergouli, A Papa // Arch Virol.–2016. Vol. 12.–№ 161 (Dec).–P. 3413-3420.
8. Иммунологические особенности воспалительного процесса в остром периоде иксодовых клещевых боррелиозов / Л.Д. Шарифуллина, Р.Т. Мурзабаева, Е.М. Гареев // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – Т. 12, № 5 (71). – С.69-74.
9. Иунихина, О.В. Особенности заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом среди отдельных групп населения Приморского края / О.В. Иунихина // Здоровье. Медицинская экология.–Наука.–2016.–№ 2 (65).–С. 57-59.
10. Avšič-Županc, T. Hantavirus infections / T. Avšič-Županc, A. Saksida, M. Korva// Clin. Microbiol. Infect.–2019. –S. 21.–P. 6-16.
11. Хасанова Г.М. Комплексная реабилитация больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: монография. – Уфа: Изд-во БашГУ. – 2011. – 272 с.
12. Characterization of Biomarker Levels in Crimean-Congo Hemorrhagic Fever and Hantavirus Fever with Renal Syndrome / M. Korva [et al.] // Viruses.–2019.–Vol. 8, № 11.–P. e686.

## REFERENCES

1. Hasanova, G.M. Aktual'nye aspekty immunopatogeneza, vitaminno-mikroelementnogo balansa i lecheniya gemorragicheskoy lihoradki s pochechnym sindromom: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. – Moskva, 2012. – 49 s. (In Russ.).
2. Nekhaev, S.G. Aktual'nye aspekty gemorragicheskoy lihoradki s pochechnym sindromom (obzor literatury) / S.G. Nekhaev, L.V. Mel'nik // Vestnik novykh medicinskih tekhnologij. Elektronnoe izdanie.–2018.–№ 1.–S. 151-158. (In Russ.).
3. Gemorragicheskaya lihoradka s pochechnym sindromom u detej / O.S. Pozdeeva [i dr.] // Prakticheskaya medicina.–2016.–№ 8 (100).–S. 53-57. (In Russ.).
4. Hasanova G.M. Vzaïmosvyaz' urovnya cirkuliruyushchih citokinov i mikroelementov u bol'nyh gemorragicheskoy lihoradkoj s pochechnym sindromom // Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. – 2011. – Т. 7. – № 4. – S. 863-865. (In Russ.).
5. Vzaïmosvyazi mezhdru sistemoy gemostaza i provospalitel'nymi citokinami pri gemorragicheskoy lihoradke s pochechnym sindromom / R.T. Murzabaeva, D.A. Valishin, F.G. Kutluguzhina // Mezhdunarodnyj akademicheskij vestnik. – 2016. – № 2 (14). – S. 13-17 (In Russ.).
6. Sirotnin, B.Z. Gemorragicheskaya lihoradka s pochechnym sindromom /B.Z. Sirotnin.–Habarovsk, 1994.–302 s.
7. Tsergouli, K. Immune response in Dobrava-Belgrade virus infections / K. Tsergouli, A Papa // Arch Virol.–2016. Vol. 12.–№ 161 (Dec).–P. 3413-3420.
8. Immunologicheskie osobennosti vospalitel'nogo processa v ostrom periode iksodovyh kleshchevyh borreliozov / L.D. SHarifullina, R.T. Murzabaeva, E.M. Gareev // Medicinskij vestnik Bashkortostana. – 2017, t.12, № 5 (71). – S.69-74. (In Russ.).
9. Iunihina, O.V. Osobennosti zabolevaemosti gemorragicheskoy lihoradkoj s pochechnym sindromom sredi otdel'nyh grupp naseleniya Primorskogo kraja / O.V. Iunihina // Zdorov'e. Medicinskaya ekologiya.–Наука.–2016.–№ 2 (65).–S. 57-59.
10. Avšič-Županc, T. Hantavirus infections / T. Avšič-Županc, A. Saksida, M. Korva// Clin. Microbiol. Infect.–2019.–S. 21.–P. 6-16. (In Russ.).
10. Hasanova G.M. Kompleksnaya reabilitaciya bol'nyh gemorragicheskoy lihoradkoj s pochechnym sindromom: monografiya.– Ufa, Izd-vo BashGU. – 2011. – 272 s. (In Russ.).
11. Characterization of Biomarker Levels in Crimean-Congo Hemorrhagic Fever and Hantavirus Fever with Renal Syndrome / M. Korva [et al.] // Viruses.–2019.–Vol. 8, № 11.–P. e686.

## УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

УДК 658+330.34+661.11  
© Коллектив авторов, 2020

В.П. Трухин<sup>1</sup>, И.А. Наркевич<sup>2</sup>, Е.В. Казакова<sup>1,2</sup>, Е.П. Начарова<sup>2,3</sup>, И.И. Басакина<sup>2</sup>

### ОЦЕНКА РИСКОВ В СИСТЕМЕ УПРАВЛЕНИЯ ПЕРСОНАЛОМ И ПОИСК ПУТЕЙ ИХ МИНИМИЗАЦИИ НА ПРИМЕРЕ РОССИЙСКО-НИКАРАГУАНСКОГО БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ

<sup>1</sup>ФГУП «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов»

ФМБА России, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

<sup>3</sup>Латиноамериканский институт биотехнологии МЕСННИКОВ, г. Манагуа, Республика Никарагуа

Проведен анализ процессов управления персоналом в условиях международного трансфера знаний и технологий на примере ФГУП «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов» ФМБА России (материнская компания) и зарубежного предприятия – Латинскоамериканского института биотехнологии МЕСННИКОВ (Республика Никарагуа). С использованием методов наблюдения, анализа HRM-систем и анкетирования определены возможные риски и разработаны предложения их минимизации. Исследование рынка труда региона присутствия показало дефицит кадров необходимой квалификации, что вызвано отсутствием четкой образовательной среды в сфере биотехнологии. Проанализированы риски подбора персонала и риски, связанные с адаптацией персонала. Проведены исследования уровня лояльности сотрудников по категориям, возрасту, факторам трудовой жизни. Установлена степень удовлетворенности персонала, которая превышает 70% для всех категорий сотрудников и положительно отражается в динамике по всем факторам трудовой жизни. Полученные результаты позволили выделить ключевые векторы деятельности системы управления персоналом в регионе – активная профориентационная работа, систематическое повышение квалификации сотрудников и регулярный контроль результатов проводимых мероприятий.

**Ключевые слова:** управление персоналом, минимизация рисков, биотехнологическая компания, экспорт.

### V.P. Trukhin, I.A. Narkevich, E.V. Kazakova, E.P. Nacharova, I.I. Basakina THE RISK EVALUATION OF PERSONNEL MANAGEMENT SYSTEM AND SEARCH FOR WAYS TO MINIMIZE USING EXAMPLE OF RUSSIAN-NICARAGUAN BIOTECHNOLOGY ENTERPRISE

The analysis of staff management processes within the conditions of international transfer of knowledge and technologies was carried out on the example of St. Petersburg Scientific Research Institute (parent company) and foreign enterprise Latin American Biotechnology Institute MECHNIKOV (Nicaragua). The possible risks are identified and proposals for risks minimization are developed using methods of observation, analysis of HRM-systems and questionnaire. Labour market analysis showed the shortage of personnel of the necessary qualifications, which is caused by the lack of biotechnological education in the region. Risks of personnel selection and risks related to personnel adaptation are analyzed. Studies of the loyalty level employees by category, age, factors of working life have been carried out. The level of staff contentment is established, which exceeds the 70% for all categories of staff and is positively reflected in the dynamics of all factors. The results made it possible to highlight the key activity vectors of the personnel management system in the region - active vocational guidance work in the region, systematic improvement of staff skills and regular monitoring of the results of the activities carried out.

**Key words:** personnel management, risk minimization, biotechnological enterprise, export.

В рамках государственной политики Российской Федерации по развитию фармацевтической промышленности одними из ключевых задач являются создание экспортно-ориентированного потенциала и увеличение объемов экспорта фармацевтической продукции на внешние рынки [1]. На сегодняшний день фокус многих отечественных фармацевтических компаний уже обращен на международное сотрудничество, все большее число российских компаний открывают свои филиалы и подразделения за рубежом, при этом лидирующие позиции в рейтингах показателей объема экспорта готовых лекарственных средств из России занимает группа J07 Вакцины [2,3]. Следует отметить, что Федеральное

государственное унитарное предприятие «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов» Федерального медико-биологического агентства (ФГУП СПбНИИВС ФМБА России) с 2013 г. активно развивает проект по внедрению отечественных иммунобиологических препаратов и технологий по их производству на рынки стран Центральной и Латинской Америки, а с 2015 года Российская Федерация активно реализует проект по созданию совместного российско-никарагуанского предприятия – Латинскоамериканского института биотехнологии МЕСННИКОВ [4,5], которое позволит обеспечить потребность региона Латин-

ской Америки в вакцинах, которые на данный момент приобретаются возобновляемым фондом ПАОЗ [6].

Однако в настоящее время перед многими российскими компаниями, имеющими подразделения за рубежом, стоит ряд проблем, связанных с подбором кадров и управлением персоналом, и от того, как они будут решены, во многом зависит будущее не только этих предприятий, но и всей экономики в регионах присутствия. Управление человеческими ресурсами в любой организации сегодня строится не только на основе знаний и эффективного способа управления, но и на интуиции и личном опыте руководства компании в зависимости от реализуемых стратегий и планов. Успешный опыт управления кадровыми ресурсами внутри Российской Федерации не всегда является гарантией успеха при работе в другом регионе. Управление персоналом в таких случаях требует своего решения и адаптации уже имеющегося опыта к условиям региона присутствия.

Цель исследования – анализ процессов управления персоналом в условиях международного трансфера знаний и технологий на примере ФГУП СПБНИИВС ФМБА России (материнская компания) и зарубежного предприятия – Латиноамериканского института биотехнологии МЕСННИКОВ (Республика Никарагуа), а также оценка возможных рисков и разработка предложений по их минимизации.

#### Материал и методы

Объектом исследования являлись HR-процессы нового российско-никарагуанского биотехнологического предприятия. Исследование возможных рисков в управлении персоналом и путей их минимизации проводилось методами наблюдения, анализа HRM-систем и анкетирования.

#### Результаты и обсуждение

Результативность любой фармацевтической компании зависит от трудовых ресурсов, их потенциала и квалификации, которые являются основой производственной деятельности и достижений организации. Риски в управлении персоналом неизбежны и, как правило, эти риски связаны как с временными, финансовыми, так и репутационными потерями [7,8].

Риски при управлении персоналом прежде всего вызваны ошибками подбора, сопровождения вновь принятого сотрудника, при адаптации и контроле.

С открытием в Республике Никарагуа Латиноамериканского института биотехнологии МЕСННИКОВ возникла потребность в ответствующих специалистах биотехнологиче-

ского профиля, а это совершенно новая отрасль для региона, что существенно повышает риск подбора персонала. В каждом государстве крупный работодатель является активным субъектом общей национальной системы управления кадровыми потоками: работодатели привлекаются к подготовке методических образовательных материалов и принимают участие в общественных организациях.

Исследование рынка труда региона показало отсутствие специалистов необходимой квалификации, в результате чего классический вектор инструментов поиска кадров требовал изменений. На первом этапе становления компании были приглашены специалисты смежных направлений (микробиологи, химики) и проведены интервью с выпускниками вузов с последующим анкетированием. В анкетировании приняли участие 135 выпускников 2-х ведущих вузов Республики Никарагуа UNAN Leon и UNAN Managua (84 и 16% соответственно). Важно отметить, что 77% выпускников проявили высокий интерес к сфере биотехнологии, остальные 23% указали, что будущая профессиональная деятельность в данной области им не интересна или не известна. Обращает на себя внимание тот факт, что больше половины респондентов были информированы о деятельности Латиноамериканского института биотехнологии МЕСННИКОВ в г. Манагуа, однако 46% не знали о реализации российско-никарагуанского проекта, что подчеркивает одну из приоритетных задач работодателя – информирование обучающихся о ситуации на рынке труда и в профессиональном мире страны и региона. С целью выстраивания будущей монетарной системы мотивации потенциальных сотрудников дополнительно были проведены исследования в части определения среднего стартового уровня заработной платы (рис. 1), которые показали, что большинство опрошенных (64%) видят свое вознаграждение в диапазоне 250-499\$.

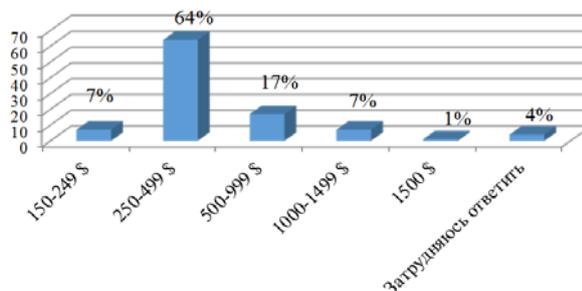


Рис. 1. Структура уровня зарплатных ожиданий выпускников университетов UNAN Leon и UNAN Managua Республики Никарагуа

В результате проведенных мероприятий были определены кандидаты, которые облада-

ли недостаточной компетенцией, но имели потенциал к развитию и базовую квалификацию.

Таким образом, в сложившейся ситуации первым риском была определена ошибка подбора персонала, на которую могли повлиять такие факторы, как эффективность подбора кадров в действующих условиях, менталитет жителей региона, конфликт ценностей в том случае, если ценности работодателя не совпадали с ценностями кандидатов.

Риск ошибки подбора кадров в дальнейшем можно минимизировать с помощью методов мониторинга и контроля: необходимы мероприятия по оценке и развитию персонала, планированию карьеры, разработке технологий подбора и найма работников, выстраиванию среды для эффективных отношений между работниками и руководством организации как на начальной стадии внедрения сотрудника в коллектив, так и в дальнейшем при формировании заинтересованности работников в длительном пребывании в коллективе.

Нельзя оставить без внимания существенные риски, связанные с адаптацией персонала, сопровождением его в процессе работы и увольнением, которые существенно отражаются на внутреннем маркетинге и репутации организации в целом. Источниками данных рисков являются внешняя среда (нестабильная политическая ситуация, трудовое законодательство региона, образ жизни и мышления местного населения) и внутренняя среда организации, а именно субъективность неверно воспринятой информации и возможность принятия неверного решения как руководителями, так и работниками из числа низкарагуанских граждан.

Минимизировать данный риск позволяет наличие мероприятий по повышению/сохранению уровня лояльности в компании и грамотно выстроенная процедура увольнения. Мероприятия по измерению уровня лояльности персонала в новом регионе необходимо проводить на короткий период, чтобы видеть зоны роста для дальнейшего анализа и проведения корректирующих действий. Целесообразным является проведение сквозного анализа по категориям, возрасту, стажу работы.

Анализ степени удовлетворенности факторами трудовой жизни коллектива установил, что исследуемый показатель возрастает и превышает 70% для всех категорий сотрудников (рис. 2). Следует отметить, что показатель удовлетворенности ниже среди персонала управленческого состава, что обусловлено недостаточностью профессиональных компетенций вновь сформированного коллек-

тива, которая в свою очередь требует максимальной нагрузки при выполнении ключевых управленческих функций – планирование, организация, мотивация и контроль.

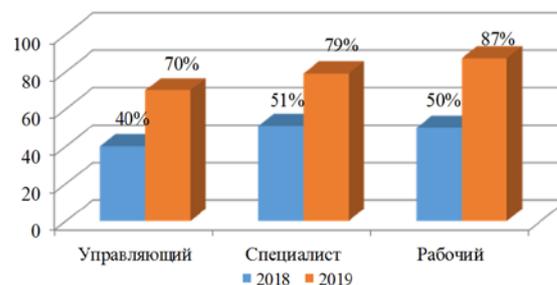


Рис. 2. Сегментация степени удовлетворенности факторами трудовой жизни персонала Латиноамериканского института биотехнологии MECHNIKOV по квалификационным категориям

Перманентное исследование изменения среднего возраста сотрудников компании помогает уменьшить конфликтность и напряженность в коллективе, которые могут быть вызваны разницей поколений, а также сбалансировать штат по эффективности за счет использования опыта при наставничестве и менторстве или привлечения молодых сотрудников в проекты развития и инновации, что в последующем позволяет выстроить систему оценки, мотивации и поощрения с учетом ценности поколений.

Полученные данные (рис. 3) позволяют утверждать, что увеличение степени удовлетворенности персонала организации по годам пропорционально по всем возрастным категориям, что указывает на создание наиболее благоприятных условий для обмена опытом и нивелирования разногласий, вызванных разницей поколений.

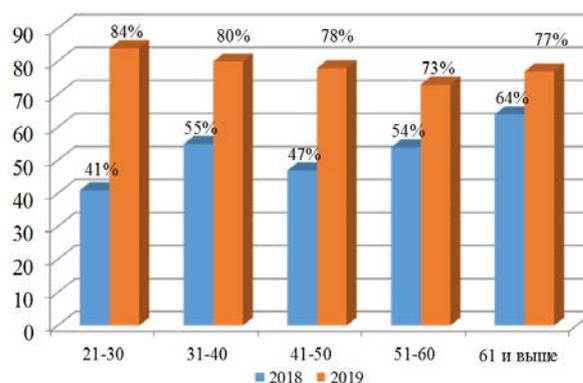


Рис. 3. Сегментация степени удовлетворенности факторами трудовой жизни персонала Латиноамериканского института биотехнологии MECHNIKOV по возрасту

Учитывая, что 2018-2019 гг. являются этапом формирования штата сотрудников, в последующих периодах целесообразны исследования такого показателя, как средний стаж работы персонала в компании, который сигнализирует об удовлетворенности услови-

ями труда и лояльности к компании и руководству в целом, что позволяет оценить конкурентоспособность системы вознаграждений и эффективность мотивационных программ, программ карьерного развития и формирования кадрового резерва.

На первых этапах становления компании очень важно работать с «индексом крутящихся дверей», который является индикатором лояльности персонала к организации. Проведенный анализ показал (рис. 4), что в IV квартале 2018 г. доля вновь принятых сотрудников составила 5% и снизилась на 4% по сравнению с III кварталом, при этом доля уволенных сотрудников осталась неизменной по сравнению с III кварталом. Показатель коэффициента по приёму за 4 квартала показывает, что прирост новых сотрудников в II и III кварталах обусловлен производственными потребностями, увеличением объема работ в связи с появлением новых производственных процессов и оборудования. Показатель коэффициента по увольнению позволяет увидеть баланс по отношению к коэффициенту оборота по приёму. Таким образом, по результатам IV квартала видно, что принятые работники на срочные трудовые контракты и зарекомендовавшие себя остаются в компании на постоянной основе.



Рис. 4. Сравнительная оценка коэффициентов оборота по приёму и увольнению персонала Латиноамериканского института биотехнологии МЕСННИКОВ в 2018 г.

Увеличение естественной текучести персонала по отношению к общему объёму увольнений может говорить о рисках в стратегии управления персоналом (в области определения размера и состава вознаграждения, системы мотивации и льгот, возможностей обучения и карьерного развития).

Вышеуказанное находит отражение в результатах комплексного исследования степени удовлетворенности персонала (рис. 5), которая имеет положительную динамику по всем факторам.



Рис. 5. Структура удовлетворенности факторами трудовой жизни персонала Латиноамериканского института биотехнологии МЕСННИКОВ, в сравнении 2019 с 2018 годом

Принимая во внимание ментальные особенности региона, следует регулярно исследовать явление абсентеизма и анализировать коэффициент отсутствия. Ведение статистики по данному показателю на постоянной основе (часы отсутствий, средняя длительность отсутствий по тем или иным категориям персонала, функциям, должностям) позволит оперативно управлять численностью персонала, планировать ее с учетом определенного процента невыходов на работу (в том числе

сезонные повышения/снижения), прогнозировать затраты на вознаграждение сотрудников, диагностировать проблемы, связанные с трудовой дисциплиной сотрудников и качеством менеджмента линейных руководителей.

Таким образом, все проанализированные метрики позволяют предотвратить или спрогнозировать возможные риски. Что именно необходимо измерять, зависит от того, какие цели стоят перед компанией. Важно подчеркнуть, что на первых этапах становле-

ния дочерней компании существенную роль выполняет материнская организация, которая является проводником корпоративной культуры, внедряя свои стандарты и адаптируя бизнес-процессы в соответствии с местной спецификой. Кроме того, учитывая высокий кадровый дефицит специалистов, обусловленный отсутствием в анализируемом регионе биотехнологии как науки, которая находится в Республике Никарагуа в плоскости отдельных тем дисциплин высшего образования, что явно недостаточно для подготовки специалистов требуемого уровня, одним из ключевых векторов деятельности материнской компании является трансфер знаний [9].

С целью мотивации потенциальных сотрудников в условиях максимально приближенных к практической деятельности в Республике Никарагуа реализован уникальный профориентационный проект BioNICA для контингента обучающихся школьников старших классов 13-17 лет и студентов опорных вузов. Проект позволяет максимально задействовать всех участников трансфера знаний (школьники, студенты и преподаватели ведущих университетов республики – UNAN Managua и UNAN Leon, специалисты Латиноамериканского института биотехнологии МЕСНИКОВ и ФГУП СПбНИИВС ФМБА России, выступающие в качестве менторов и наставников). В результате трансфера знаний в настоящее время разработан учебно-методический комплекс, который включает методические материалы, лабораторные практики, теоретические и активные элементы обучения на базе 4-х площадок – университет г. Леона, университет г. Манагуа, Центральный национальный университет г. Манагуа и Латиноамериканский институт биотехнологии МЕСНИКОВ. Актуальность проекта заклю-

чается в расширении знаний подростков и студентов о существующих профессиях и перспективах в фармацевтической отрасли, в том числе в области биотехнологии, что в дальнейшем позволит преодолеть противоречия между потребностями рынка труда и профессиональными устремлениями молодежи в регионе Латинской Америки и Карибского бассейна и выявить лучших среди студентов-волонтеров, в перспективе потенциальных претендентов для работы в Латиноамериканском институте биотехнологии МЕСНИКОВ.

В дальнейшем целесообразны расширение применения лучших практик СПбНИИВС в соответствии с мировыми стандартами WorldSkills, выход за пределы страны и распространение на регион Центральной и Южной Америки.

### Выводы

1. Проведенные исследования показали, что фармацевтические компании, которые имеют подразделения за рубежом, регулярно сталкиваются с целым рядом трудностей и рисками в управлении персоналом характерными для региона присутствия.

2. Установлено, что лучшие практики эффективны при применении в материнской компании требуют адаптации в странах присутствия и кардинального пересмотра процессов ввиду особенностей региона.

3. Полученные результаты на примере российско-никарагуанского совместного предприятия позволили выделить ключевые векторы деятельности в системе управления персоналом – активная профориентационная работа в регионе, систематическое повышение квалификации сотрудников и регулярный контроль результатов проводимых мероприятий.

### Сведения об авторах статьи:

**Трухин Виктор Павлович** – к.ю.н., директор ФГУП СПбНИИВС ФМБА России. Адрес: 198320, Санкт-Петербург, Красное Село, ул. Свободы, 52. Тел. 8(812)660-06-10. E-mail: truhin64@gmail.com.

**Наркевич Игорь Анатольевич** – д.м.н., профессор, ректор, завкафедрой управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. Адрес: 197376, г. Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, 14. Тел. 8(812)499-39-00. E-mail: igor.narkevich@pharminnotech.com.

**Казакова Елена Владимировна** – зам. директора по управлению персоналом и организационному проектированию, ФГУП СПбНИИВС ФМБА России, ассистент кафедры иммунобиотехнологии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. Адрес: 197376, г. Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, 14. Тел. 8(812)499-39-00. E-mail: e.v.kazakova@spbniivs.ru.

**Начарова Елена Петровна** – к.м.н., медицинский директор Латиноамериканского института биотехнологии Мечников, г. Манагуа, доцент кафедры иммунобиотехнологии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. Адрес: 197376, г. Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, 14. E-mail: e.nacharova@mesnikov.org.

**Басакина Ирина Ивановна** – к.фарм.н., доцент кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. Адрес: 197376, г. Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, 14. E-mail: irina.basakina@pharminnotech.com.

### ЛИТЕРАТУРА

1. О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года [Текст]: Указ Президента РФ от 07 мая 2018 № 204. URL: kremlin.ru/events/president/news/57425
2. Анализ структуры ассортимента вакцин на российском фармацевтическом рынке / И.А. Наркевич [и др.] // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2019. – № 4. – С. 94-100.
3. Маркетинговый анализ российского рынка иммунобиологических лекарственных препаратов в рамках сегмента вакцин / В.П. Трухин [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2019. – Т. 14, № 3 (81). – С. 47-50.

4. Потенциал Российской Федерации в экспорте противогриппозных вакцин в страны Латинскоамериканского региона / В.П. Трухин [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2018. – № 2 (23). – С. 156-162.
5. Оценка перспектив экспорта отечественных противогриппозных вакцин в страны Латинской Америки и Карибского бассейна / В.П. Трухин [и др.] // Ремедиум. – 2018. – № 11. – С. 49-54.
6. Рынок противогриппозных вакцин Латинской Америки: конкуренция, проблемы и участие Российской Федерации в их решении / В.П. Трухин [и др.] // Функциональное питание – общая проблема «здорового образа жизни» населения государств Евразии: научные статьи X Евразийского научного форума, Санкт-Петербург. 22-23 ноября 2018 г. – СПб.: Изд-во Университета при МПА ЕвразЭС. – 2019. – С. 150-155.
7. Опарина, Н.Н. Управление текучестью персонала в условиях экономического спада / Н.Н. Опарина // Справочник по управлению персоналом. – 2018. – № 10. – С. 55-57.
8. Шлендер, П.Э. Управление персоналом организации: учеб. пособие / П.Э. Шлендер. – М.: Вузовский учебник: ИНФРА. – М., 2011. – 398 с.
9. Роль базовой кафедры иммунобиотехнологии СПХФА в стратегии отечественного и международного трансфера знаний в области биофармацевтической промышленности / И.И. Басакина [и др.] // Биотехнология: состояние и перспективы развития: материалы IX международного конгресса. – Санкт-Петербург. – 2017. – С. 534-536.

## REFERENCES

1. natsional'nykh tselyakh i strategicheskikh zadachakh razvitiya Rossiiskoi Federatsii na period do 2024 goda [Tekst]: Ukaz Prezidenta RF ot 07 maya 2018 № 204. (In Russ)
2. Narkevich I.A., Trukhin V.P., Basakina I.I. [et al.] Analysis of assortment structure of vaccines in the Russian pharmaceutical market. Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya. 2019; 4: 94-100. (In Russ)
3. Trukhin V.P., Narkevich I.A., Basakina I.I. [et al.] The marketing analysis of the Russian immunobiological medicines market within the framework of vaccines. Bashkortostan Medical Journal. 2019; V.14; 3 (81): 47-50. (In Russ)
4. Trukhin V.P., Narkevich I.A., Nacharova E.P. [et al.] Potential of the Russian Federation in exports of anti-influenza vaccines in Latin American countries. Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv. 2018; 2 (23): 156-162. (In Russ)
5. Trukhin V.P., Narkevich I.A., Nacharova E.P. [et al.] Characterization of export prospect of domestic anti-influenza vaccines in Latin American countries and Carribeans. Remedium. 2018; 11: 49-54. (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.21518/1561-5936-2018-11-49-54>.
6. Market of anti-influenza vaccines of Latin America: competition, problems and participation the Russian Federation in decision. / V. Trukhin [et al.] // Functional food is a common problem of “healthy lifestyle” of the population of Eurasian states. – 2019. – P. 150-155. (In Russ)
7. Oparina, N.N. Upravlenie tekuchest'yu personala v usloviyakh ehkonomicheskogo spada / N.N. Oparina // Spravochnik po upravleniyu personalom. – 2018. – № 10. – P. 55-57. (In Russ)
8. Shlender, P. Eh. Upravlenie personalom organizatsii / P. Eh. Shlender. – М.: Vuzovskii uchebник: INFRA-M, 2011. – 398 s. (In Russ)
9. The role of specialized department of immunobiotechnology of SPCPA in the strategy of domestic and international transfer of knowledge in the biopharmaceutical industry / V.P. Trukhin [et al.] // Biotechnology: state of the art and perspectives. – 2017. – P. 534-536. (In Russ)

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 617.3; 617-089.844  
© Коллектив авторов, 2020

Т.И. Власова, Е.В. Арсентьева, Г.Д. Худайберенова, Д.И. Полякова  
**СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОСТНЫХ ЗАМЕНИТЕЛЕЙ  
И ВОЗМОЖНОСТЬ УСИЛЕНИЯ  
ИХ ОСТЕОГЕННОСТИ КЛЕТОЧНЫМИ ТЕХНОЛОГИЯМИ**  
ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный  
университет им. Н.П. Огарёва», г. Саранск

*Цель аналитического обзора* – рассмотреть основные современные материалы, применяемые для костной пластики и замещения костных дефектов, и на основе анализа литературных источников оценить результаты усиления их остеоиндуктивных свойств инновационными клеточными технологиями и методами тканевой инженерии, а также возможность применения подобных имплантатов в клинике.

*Материал и методы:* поиск литературных источников проводился в открытых электронных базах научной литературы PubMed и КиберЛенинка (Cyberleninka) по ключевым словам и их словосочетаниям: «репаративный остеогенез», «костный имплантат», «остеоиндуктивность», «клеточные технологии», «стволовые клетки» (на русском и английском языках). Глубина поиска – 15 лет.

*Результаты:* в статье приведен литературный обзор основных современных материалов, применяемых для костной пластики и замещения костных дефектов. Проанализированы результаты исследований, направленных на изучение остеоиндуктивных свойств различных костных имплантатов с учетом их материала и дизайна структуры. Рассмотрены возможности усиления остеоиндуктивности путем внедрения в имплантат клеточных технологий. В обзоре представлен обширный спектр исследований, приведены результаты экспериментов, проведенных *in vitro* и *in vivo* как на животных, так и для ряда имплантатов на человеке.

В то же время сделан вывод о том, что большинство результатов исследований имплантатов, включающих клеточные стратегии, производилось только на животных, что ограничивает рекомендации к их клиническому применению.

**Ключевые слова:** костный имплантат, остеоиндуктивность, клеточные технологии, стволовые клетки.

T.I. Vlasova, E.V. Arsentieva, G.D. Khudayberanova, D.I. Polyakova  
**A MODERN VIEW ON BONE SUBSTITUTES USE  
AND THE POSSIBILITY OF THEIR OSTEOGENICITY AMPLIFICATION  
BY CELL TECHNOLOGIES**

*The purpose of the review* is to consider the main modern materials used for bone grafting and bone defect replacement and, based on the analysis of literature, to evaluate the results of enhancing their osteoinductive properties by innovative cellular technologies and tissue engineering methods, as well as the possibility of clinical using such implants.

*Material and methods:* the search for literary sources was carried out in open databases of scientific literature PubMed and Cyberleninka by using keywords and their phrases: “reparative osteogenesis”, “bone implant”, “osteointductance”, “cell technology”, “stem cells» (in Russian and English). The search depth is 15 years.

*Results:* The article provides a literature review of the main modern materials which are used for bone grafting and bone defect replacement. The results of studies aimed at studying the osteoinductive abilities of various bone grafts are analyzed taking into account their material and the design of the structure of the graft. The osteoinductance enhancing by introducing cellular technologies into the graft are considered. The review presents an extensive range of studies, so the results of experiments conducted *in vitro* and *in vivo* both in animals and, for a number of grafts, in humans are presented.

But, at the same time, it is concluded that most of the results of implant researches, including cellular strategies, were performed only on animals, and recommendations for their clinical use is limited.

**Key words:** bone graft, osteointductance, cellular technologies, stem cells.

В настоящее время один из основных вопросов, который стоит перед ортопедической хирургией, – это восстановление костных дефектов. Аутотрансплантаты костной ткани ограничены в применении в связи с травматичностью ткани при получении необходимого ее количества, а также риском развития гематом [15]. В то же время применение аллотрансплантантов сопряжено с рядом трудностей, таких как возможность занесения инфекции от донора реципиенту и др. Возникает масса этических и юридических вопросов, связанных с забором материала у трупа. Поэтому необходима разработка новых типов имплантов [6].

Современные подходы к решению данной проблемы можно разделить на три основные категории: синтетические заменители костного трансплантата (bone graft substitutes (BGS)), архитектура и поверхность которых могут быть оптимизированы; трансплантанты в сочетании с биологически активными молекулами, такими как факторы роста, пептиды или малые молекулы, нацеленные на клетки-предшественницы костей, формирование костей и метаболизм; клеточные стратегии с клетками-предшественницами в сочетании или без них с активными молекулами, которые могут быть введены или посеяны на трансплантант для улучшения доставки [14].

Наибольшее значение исследователи придают разработке так называемых активированных костных заменителей, в состав которых включены стандартизированные биологически активные компоненты: факторы роста, клетки или генные конструкции и кодирующие факторы роста [12].

Janicki P. и Schmidmaier G. утверждают, что идеальный заменитель костного трансплантата должен быть биомеханически стабильным, способным деградировать в течение соответствующего периода времени, обладать остеоиндуктивными, остеогенными и остеокондуктивными свойствами и формировать благоприятную среду для инвазии кровеносных сосудов и костеобразующих клеток [8].

Ардашев И.П. (2011) утверждает, что идеальный трансплантат должен не только закрыть существующий костный дефект, но и обладать низкой иммуногенностью и быть способным к постепенному слиянию с окружающей костью, образуя с ней прочное соединение [1,7].

Все костные заменители по составу можно разделить на две основные группы – биологические и синтетические материалы.

#### **Биологические заменители костной ткани**

Биологические заменители костей состоят из таких минералов, как кораллы, доломит, белый мрамор, или природных полимеров – коллаген типа I или деминерализованный костный матрикс [7,15,21]. Высокой адгезионной способностью, биосовместимостью, остеоиндуктивностью, биопроводимостью обладают импланты из коллагена и фибрина. Матрикс, созданный на данной основе, мало иммуногенен, довольно быстро резорбируется, при этом в фибриновом и коллагеновом матриксах можно создать довольно высокую концентрацию стволовых клеток. Фибриновый костный матрикс имеет преимущество благодаря своей способности формировать непрерывное соединение с костной тканью реципиента в месте внедрения имплантата [3].

Correia et al., проводя исследование *in vitro*, вводили мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани на носителях – фибриновом гидрогеле и пористой губке, подвергнутые воздействию различных факторов роста. К 5-й неделе культивирования развитие костной ткани было подтверждено отложением кальция и белков костного матрикса наряду с неоваскуляризацией [11]. Жерносеченко А.А., Исайкина Я.И. и Михалевская Т.М., исследуя возможности использования носителя, заселенного недифференцированными мезен-

химальными стволовыми клетками совместно с индукторами остеогенеза, пришли к выводу, что фибриновый гель более предпочтителен, чем «КоллапАн» (основа – искусственный гидроксиапатит и коллаген), гранулы гидроксиапатита или коллагеновая губка. В ходе исследования остеогенная дифференцировка используемых стволовых клеток была подтверждена маркерами (щелочной фосфатазой) и повышением содержания кальция в составе внеклеточного матрикса [3].

#### **Синтетические заменители костной ткани**

**Металлы.** Спектр трансплантатов, выполненных из синтетических материалов, постоянно расширяется. Наиболее активно используются инертные металлы. Несколько исследований показали, что титан стимулирует дифференцировку мезенхимальных клеток в остеобласты. Например, Wall et al. сообщают, что титановые поверхности ускоряют остеогенную дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток *in vitro* [26]. Malmberg et al. обнаружили спонтанное образование низкокристаллического карбонизированного гидроксиапатита при инкубации Ti-имплантатов с клеточной средой или кровью *in vitro* [18].

Кроме того, проведены исследования костеобразования на титановых пластинах *in vivo*. В эксперименте на мышах при размещении титановых имплантатов в бедренных костях формирование костной ткани наблюдалось параллельно поверхности титанового имплантата [17].

Для повышения остеогенных свойств титановых имплантов ряд исследователей заселяли их клеточными культурами. В исследовании Мальгинова Н.Н., Фроловой Е.Н. и Матвеевой В.Н. было показано, что при постановке имплантов марки Grade 4 ASTM F-67-00, заселенных живой культурой мезенхимальных стволовых клеток, полученных из красного костного мозга, у крыс было зафиксировано интенсивное образование остеонной ткани вокруг имплантата [4]. Вальперт, проводя исследования активности мезенхимальных стволовых клеток, полученных из человеческого костного мозга, заселенных на титановый и золотой имплантат, выявил, что такие клетки как на имплантате из золота, так и на титановом носителе оказывали аналогичный остеогенный эффект за счет секреции факторов роста и синтеза костного матрикса, стимулируя заживление раны и закрытие костного дефекта нижней челюсти у крыс [2]. Исследование мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани в составе транспланта-

та в сочетании с титановыми пластинами для лечения перелома бедренной кости крысы проводили Golab K.G. et al. Гистоморфометрическая оценка эффективности проведенной операции с использованием сканирующей электронной микроскопии показала более выраженный контакт кости с имплантатом и более высокий индекс минерализации кости в сравнении с имплантатом, не обработанным мезенхимальными стволовыми клетками жировой ткани и индуцированными к остеогенной дифференцировке [13].

Проведено исследование по использованию титанового импланта, заселенного аутологичными стволовыми клетками из стромально-васкулярной фракции при повреждении грудины у человека. Доказано, что имплант обеспечил оптимальную платформу для стабилизации грудины пациента и способствовал ее заживлению. В то же время авторы отмечают, что данная методика нуждается в проведении дополнительных исследований [16].

**Биокерамики.** Такие металлы, как титан, биосовместимы, прочны и экономичны, но не поддаются биологическому разложению и могут вызывать стресс тканей. Поэтому для восстановления костной ткани широко используются биокерамики – гидроксиапатит и бета-трикальцийфосфат ( $\beta$ -tricalcium phosphate ( $\beta$ -TCP)). Они обладают высокой биологической активностью, что объясняется их структурным и композиционным сходством с минеральной фазой костной ткани и уже нашли применение в клинической практике. Кроме того, биоактивность керамики способствует прикреплению клеток и синтезу внеклеточного матрикса кости [9,10].

Возможность создавать из подобных материалов 3Д-конструкции позволяет управлять пространственно сложным процессом формирования ткани, приближая структуру вновь образованной ткани к нативной, и таким образом оптимизировать остеоиндукцию, остеокондукцию и остеогенез [23].

Разработан ряд препаратов, имеющих в своем составе гидроксиапатит (КоллопАн, OssaBase, Стимул-Осс, Хронос), которые экспериментально доказали свою эффективность и используются в качестве матриц для новообразования костной ткани в клинике [1,7]. Биомиметические гидроксиапатиты являются эволюцией традиционных гидроксиапатитов и содержат ионы (карбонаты, Si, Sr, Fl, Mg), которые имитируют природные гидроксиапатиты [10].

Для увеличения степени остеогенности данные препараты могут быть засеяны кле-

точной культурой. Исследования, проводимые Петренко Ю.А. и др. в 2011г., подтверждают высокую эффективность губок КоллопАн, а также гранул OssaBase в качестве матрицы-носителя мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани. В то же время отмечено угнетающее влияние на заселенные стволовые клетки у губок Стимул-Осс [5].

Посев *in vitro* аутогенных мезенхимальных стволовых клеток, выделенных из костного мозга, на биоскаффолд, покрытый силикагелем гидроксиапатита кальция (HASi), усиливает остеокондуктивные свойства скаффолда. Подобные импланты доказали свою эффективность для заращения дефекта лучевой кости кролика в эксперименте, выполненном Maiti S.K., Ninu A.R. et al. Авторы рекомендуют их для лечения крупных дефектов или несращения костей [19].

Широкое внедрение биокерамиков в клиническую практику привело к тому, что уже проведен ряд исследований, оценивающих возможность применения «активированных» биокерамических имплантов для регенерации костных дефектов у человека. Shayesteh Y.S. et al. использовали импланты из гидроксиапатита и бета-трикальцийфосфата, засеянные мезенхимальными стволовыми клетками, для реконструкции верхнечелюстных пазух. У всех пациентов было отмечено улучшение формирования костной ткани в области имплантирования [25].

Однако использование керамических имплантатов ограничено из-за их плохих механических свойств, таких как низкое сопротивление кручению, изгибу и сдвигу. Стратегия комбинирования керамических материалов с полимерами, образующими композиты, направлена на повышение биоактивности имплантов [9].

**Двухфазные (органо-неорганические) композиты.** В ряде исследований сообщалось об использовании полимерных материалов для производства костных инженерных каркасов, в частности поликапролактона, полимолочной кислоты и полигликолевой кислоты, которые обладают отличной биосовместимостью и биоразлагаемостью [9].

Производство двухфазных композитов путем смешивания полимеров и керамических материалов сочетает в себе высокие механические характеристики полимеров с повышенной устойчивостью керамики к сжатию, имитируя биомеханические свойства кости [9]. Так, препарат КоллопАн, упомянутый ранее и активно применяемый в клинике, в своей основе содержит искусственный гидроксиапатит и коллаген.

Полимерные материалы показывают большое сродство к трансплантации и дифференцировке клеток. Кроме того, их структура может быть настроена таким образом, чтобы поддерживать адекватную механическую устойчивость и быть полностью биорезорбируемой. Создаются синтетические трехмерные каркасы из полимерных материалов, содержащие стволовые клетки и факторы роста, чтобы стимулировать образование новой костной ткани [24]. Уже были разработаны каркасы из поликапролактона (polycaprolactone (PCL)), коллагена I (collagen I (col)) и наногидроксиапатита (nanohydroxyapatite (HA)) методом электроспиннинга (electrospun PCL/col/HA scaffolds), которые способны поддерживать адгезию мезенхимальных стволовых клеток и их пролиферацию в отличие от каркасов, состоящих только из поликапролактона или коллагена I [22].

#### **Роль дизайна в структуре импланта при костной регенерации**

Остеокондуктивность биоматериалов может быть ориентирована соответствующим образом не только с помощью их состава, но и характера поверхности и внутренней структуры [8].

Нановолокнистые каркасы имеют преимущество благодаря тому, что структура внеклеточного матрикса состоит из волокон, измеряемых в нанометровом масштабе. Они могут улучшать поддержание нужного фенотипа клеток, а также усиливать прикрепление различных клеток, влияя на межклеточные контакты [20].

Francesca Marini, Ettore Luzi et al. доказали, что наноструктурированные титановые сплавы Ti6Al4V и Ti13Nb13Zr поддерживают адгезию и пролиферацию мезенхимальных стволовых клеток, способствуют их дифференцировке в линии остеобластов, а также поддерживают активность зрелых остеобластов при отложении кальция и производстве белка внеклеточного матрикса кости [20]. Adreshizylajimi et al. отмечают, что остеогенный потенциал человеческих индуцированных плюрипотентных стволовых клеток на поверхности нановолокнистых скаффолдов (polyethersulfone (PES)) существенно повышается при их культивировании на скаффолдах с помощью плазменной обработки O<sub>2</sub> [8].

Биоматериалы, разработанные для устранения костных дефектов, классически ориентированы на заживление костей путем прямого внутримембранного окостенения. Однако большинство костей в нашем теле развиваются из хрящевого шаблона по второ-

му пути, называемому эндохондральным окостенением [7,15,21]. Таким образом, разработка трансплантатов, стимулирующих эндохондральное окостенение является перспективной. Petersen A., Princ A. et al. выявили, что биоматериал с каналобразной архитектурой пор индуцирует эндохондральное заживление костных дефектов [21].

Такие параметры, как размер, количество и структура пор, также имеют решающее значение для остеокондуктивных свойств имплантов [7,15,21]. Maiti S.K., Ninu A.R. et al. использовали в своем эксперименте трехмерное покрытие силикагелем гидроксиапатит кальция (HASi) -каркасы, содержащие открытые поры в диапазоне от 50 до 500 мкм, выполненные в виде блоков. Авторы предположили, что благодаря пористой структуре в таких имплантах улучшаются миграция и распределение остеопрогениторных клеток по всему материалу каркаса, так как соотношение площади поверхности к объему увеличено [19]. В экспериментах Matthew C. Phipps et al. отмечено, что увеличение пористости сложных, имитирующих кость каркасов усиливало васкуляризацию и ускоряло замену каркаса нативной костной тканью [22].

Следует отметить, что для использования современных методов биоинженерии с использованием скаффолдов и мезенхимальных стволовых клеток имеется ряд критических ограничений. Во-первых, еще не до конца определены возможности и методы усиления остеогенной дифференцировки имплантированных мезенхимальных стволовых клеток. Во-вторых, в процессе репарации перелома кроме стволовых клеток участвует довольно большое количество клеток, в том числе остеокластов, и использование только стволовых клеток и скаффолдов не может имитировать в точности микроокружение в зоне поврежденной ткани. В-третьих, из-за развития в месте повреждения воспалительного и ишемического процессов с оксидативным стрессом на месте ушиба снижается выживаемость имплантированных стволовых клеток, что сильно ограничивает терапевтический эффект [15,27]. Одной из возможностей повышения остеоиндуктивности скаффолдов для регенерации костной ткани является искусственное использование биологически активных молекул и прежде всего остеогенных факторов роста [8,15].

#### **Выводы**

Таким образом, происходит постоянное пополнение спектра имплантов, которые можно применять для закрытия и зарощения

костных дефектов. Для их производства активно используют как биологические, так и синтетические материалы.

Наиболее перспективны наработки тканевой биоинженерии, которые позволяют соединять и структурировать различные материалы в костных заместителях особенно, когда их применение дополнено внедрением клеточных технологий и/или использованием биоактивных молекул.

В то же время большинство исследований имплантов, включающих клеточные стратегии, производилось только на животных, что ограничивает их клиническое применение, так как человеческая костная ткань имеет свои особенности заживления. Кроме того, до внесения любых препаратов в спектр терапевтических необходимо детально изучить возможные противопоказания и побочные действия каждого из предложенных методов.

#### Сведения об авторах статьи:

**Власова Татьяна Ивановна** – д.м.н., доцент, профессор кафедры нормальной и патологической физиологии с курсом гигиены ФБГОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». Адрес: 430005, г. Саранск, ул. Большевикская, 68. E-mail: vlasova.tatyanka@mail.ru.

**Арсентьева Екатерина Владимировна** – к.м.н., доцент, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии с курсом гигиены ФБГОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». Адрес: 430005, г. Саранск, ул. Большевикская, 68. E-mail: ev.arsenteva@yandex.ru.

**Худайберенова Гульджарен Джараевна** – аспирант ФБГОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». Адрес: 430005, г. Саранск, ул. Большевикская, 68. E-mail: v.t.i@bk.ru.

**Полякова Дарья Игоревна** – студентка ФБГОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». Адрес: 430005, г. Саранск, ул. Большевикская, 68. E-mail: dasha.sowest@yandex.ru.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ардашев, И.П. Современное состояние вопроса о костнопластических материалах, стимулирующих остеогенез / И.П. Ардашев [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – № 4. – С. 161-165.
2. Вольперт, У.В. Испытание остеостимулирующей активности мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, культивированных на имплантате из золота [Электронный ресурс] / У.В. Вольперт // Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке». – 2007. – № 4 URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ispytanie-osteostimuliruyushey-aktivnosti-mezhenhimalnyh-stvolovyh-kletok-kostnogo-mozga-kultivirovannyh-na-implantate-iz-zolota> (дата обращения: 13.04.2020).
3. Жерносеченко, А.А. Выбор носителя и условий дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток для восстановления костной ткани / А.А. Жерносеченко, Я.И. Исайкина, Т.М. Михалевская // Наука и инновации. – 2019. – №5. – С. 58-61. doi: 10.29235/1818-9857-2019-5-58-61
4. Мальгинов, Н.Н. Остеостимулирующая активность мезенхимальных стволовых клеток костного мозга культивированных на титановом носителе [Электронный ресурс] / Н.Н. Мальгинов, Е.Н. Фролова, В.Н. Матвеева // Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке». – 2007. – №12. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osteostimuliruyushchaya-aktivnost-mezhenhimalnyh-stvolovyh-kletok-kostnogo-mozga-kultivirovannyh-na-titanovom-nositele> (дата обращения: 13.04.2020).
5. Петренко, Ю. А. Биосовместимость мезенхимных стромальных клеток жировой ткани человека с остеопластическими композиционными материалами / Ю.А. Петренко [и др.] // Биотехнология. – 2012. – (4). – С. 112-117.
6. Савинцев, А.М. Трансплантация мононуклеарной фракции клеток аутологичного костного мозга в комплексном хирургическом лечении переломов длинных трубчатых костей / А.М. Савинцев [и др.] // Вестник СПбГУ. Сер. 11. – 2013. – №4. – С. 156-162.
7. Шадманов, Т.Т. Репаративный остеогенез при местном применении биостимуляторов // Т.Т. Шадманов, Р.Р. Ходжаев, А.А. Ташпулатов // Вестник экстренной медицины. – 2013. – №1. – С. 82-86.
8. Ardeshiryajimi, A. Applied Induced Pluripotent Stem Cells in Combination With Biomaterials in Bone Tissue Engineering / A. Ardeshiryajimi Journal of Cellular Biochemistry. – 2017. – Vol. 118(10). – P. 3034–3042. (In Eng.) doi: 10.1002/jcb.25996.
9. Baptista, LS Spheroids of stem cells as endochondral templates for improved bone engineering / LS Baptista, GS Kronemberger, KR Silva, JM Granjeiro // Front Biosci (Landmark Ed). – 2018 Jun. – Vol. 1(23). – P. 1969-1986. (In Eng.).
10. Campana, V. Bone substitutes in orthopaedic surgery: from basic science to clinical practice / V. Campana [et al.] // J Mater Sci Mater Med [Internet]. – 2014. – Vol. 25(10). (In Eng.) <https://link.springer.com/article/10.1007/s10856-014-5240-2> doi: 10.1007/s10856-014-5240-2.
11. Correia, C. Human adipose derived cells can serve as a single cell source for the in vitro cultivation of vascularised bone grafts / C Correia, W Grayson, R Eton // J tissue eng regen med. – 2014 – Vol. 8(8). – P. 629–39. (In Eng.) doi: 10.1002/term.1564.
12. Deev, R.V., Ordinary and Activated Bone Grafts: Applied Classification and the Main Features / R.V. Deev [et al.] // Biomed Research International. – 2015. – article ID:365050. (In Eng.) <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/365050/#copyright> doi: 10.1155/2015/365050.
13. Golab, K.G. Evaluation of the effect of adipose tissue-derived stem cells on the quality of bone healing around implants / K.G. Golab [et al.] // Connective Tissue Research. – 2015. – Vol. 57(1). – P. 10–19. (In Eng.). doi: 10.3109/03008207.2015.1079180.
14. Ho-Shui-Ling, A. Bone regeneration strategies: Engineered scaffolds, bioactive molecules and stem cells current stage and future perspectives / A. Ho-Shui-Ling [et al.] // Biomaterials. – 2018. – Vol.180. – P. 143-162. (In Eng.). doi:10.1016/j.biomaterials.2018.07.017.
15. Janicki, P. What should be the characteristics of the ideal bone graft substitute? Combining scaffolds with growth factors and/or stem cells / P. Janicki, G. Schmidmaier // Injury. – 2011. – Vol. 42. – S77–S81. (In Eng.). doi:10.1016/j.injury.2011.06.014.
16. Khalpey, Z. I. First in man: Sternal reconstruction with autologous stem cells / Z. I. Khalpey [et al.] // ASAIO Journal. – 2015. – Vol. 61(5). – e31–e32. (In Eng.). doi:10.1097/MAT.0000000000000236.
17. Kojima, N. High-throughput gene expression analysis in bone healing around titanium implants by DNA microarray / N. Kojima [et al.] // Clinical oral implants research. – 2008. – Vol.19. – P. 173–181. (In Eng.). doi: 10.1111/j.1600-0501.2007.01432.x
18. Malmberg, P. Formation of hydroxyapatite on titanium implants in vivo precedes bone-formation during healing / P. Malmberg [et al.] // Biointerphases. – 2017. – Vol.12(4). Article ID 041002. (In Eng.). <https://avs.scitation.org/doi/10.1116/1.4993986>. doi:10.1116/1.4993986.
19. Maiti, S.K. Mesenchymal stem cells-seeded bio-ceramic construct for bone regeneration in large critical-size bone defect in rabbit/ S.K. Maiti [et al.] // J Stem Cells Regen Med. – 2016. – Nov 29. – Vol. 12(2). – P. 87-99. (In Eng.) PMID: 28096633; PMCID: PMC5227108.
20. Marini, F. Osteogenic differentiation of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells on nanostructured Ti6Al4V and Ti13Nb13Zr. / F Marini [et al.] // Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism. – 2015. – №12(3). – P. 224-237. (In Eng.).doi: 10.11138/cmbm/2015.12.3.22
21. Petersen, A.A biomaterial with a channel-like pore architecture induces endochondral healing of bone defects /A. Petersen [et al.] // Nature Communications. – 2018. – Vol.9(1). (In Eng.) <https://www.nature.com/articles/s41467-018-06504-7>. doi: 10.1038/s41467-018-06504-7.

22. Phipps, M. C. Increasing the pore sizes of bone-mimetic electrospun scaffolds comprised of polycaprolactone, collagen I and hydroxyapatite to enhance cell infiltration / M.C. Phipps [et al.] // *Biomaterials*. – 2012. – Vol.33(2). – P. 524-534. (In Eng.). doi:10.1016/j.biomaterials.2011.09.080
23. Rocha, DN Mesenchymal Stem Cells Associated with Bioceramics for Bone Tissue Regeneration / DN Rocha [et al.] // *Biomaterials and Medical Applications*. – 2017. – Vol: 1 Issue: 2. (In Eng.).
24. Rossi, F. Polymeric scaffolds as stem cell carriers in bone repair / F. Rossi, M. Santoro, G. Perale // *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. – 2013. – Vol. 9(10). – P. 1093–1119. (In Eng.) doi: 10.1002/term.1827
25. Shayesteh, Y.S. Sinus augmentation using human mesenchymal stem cells loaded into a beta-tricalcium phosphate/hydroxyapatite scaffold / Y.S. Shayesteh [et al.] // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. – 2008. – Aug. – Vol.106(2):203-9. (In Eng.)
26. Wall, I. Modified titanium surfaces promote accelerated osteogenic differentiation of mesenchymal stromal cells in vitro / I. Wall [et al.] // *Bone*. – 2009. – Vol.45. – P 17-26. (In Eng.).doi: 10.1016/j.bone.2009.03.662
27. Weiduo Hou Bioengineering application using co-cultured mesenchymal stem cells and preosteoclasts may effectively accelerate fracture healing / Weiduo Hou et al// *Medical Hypotheses*. – 2019. – Vol. 123. – P. 24–26. (In Eng.).doi:10.1016/j.mehy.2018.12.008

## REFERENCES

1. Ardashev I. P., Chernicov S.V., Veretel'nikova I. Ju., Grishanov A.A., Shpakovskij M.S. Sovremennoe sostojanie voprosa o kostnoplachestkikh materialah, stimulirujushhix osteogenez. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2011;(4):161-165 (In Russ.)
2. Vol'pert U.V. Ispytanie osteostimulirujushhej aktivnosti mezenhimal'nyh stvolovyh kletok kostnogo mozga, kul'tivirovannyh na implantate iz zolota. *Jelektronnyj nauchno-obrazovatel'nyj vestnik «Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke»*. 2007;(4):160 (In Russ.)
3. Zhernosechenko A., Isajkina Ja., Mihalevskaja T. Vybór nositelja i uslovij differencirovki mezenhimal'nyh stvolovyh kletok dlja voss-tanovlenija kostnoj tkani. *Nauka i innovacii*. 2019;(5):58-61 (In Russ.). doi: 10.29235/1818-9857-2019-5-58-61
4. Mal'ginov N.N., Frolova E.N., Matveeva V.N. Osteostimulirujushhaja aktivnost' mezenhimal'nyh stvolovyh kletok kostnogo mozga kul'tivirovannyh na titanovom nositele. *Jelektronnyj nauchno-obrazovatel'nyj vestnik «Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke»*. 2007; (12): 486 (In Russ.)
5. Petrenko Ju. A., Volkova N.A., Kucevljak V.F., Kucevljak V.I., Petrenko A.Ju. Biosovmestimost' mezenhimnyh stromal'nyh kletok zhirovoy tkani cheloveka s osteoplasticheskim kompozicionnymi materialami. *Biotehnologija*. 2012; (4): 112-117 (In Russ.)
6. M. Savincev, O.G. Hurcilava, A.B. Smoljaninov, A.T. Berozashvili, A.V. Mal'ko, Sh. F. Adylov Transplantacija mononuklearnoj frakcii kletok autologichnogo kostnogo mozga v kompleksnom hirurgicheskom lechenii perelomov dlennyh trubchatyh kostej. *Vestnik SPbGU. Ser. 11*. 2013; (4):156-162 (In Russ.)
7. T.T. Shadmanov, R.R. Hodzhaev, A.A. Tashpulatov Biomaterialy - vazhnoe napravlenie biomedicinskih tehnologij. *Vestnik jekstrennoj mediciny*. 2013;(1):82-86 (In Russ.).
8. Ardeshiylajimi, A. Applied Induced Pluripotent Stem Cells in Combination With Biomaterials in Bone Tissue Engineering / A. Ardeshiylajimi *Journal of Cellular Biochemistry*. – 2017. – Vol. 118(10). – P. 3034–3042. (In Eng.) doi: 10.1002/jcb.25996
9. Baptista, LS Spheroids of stem cells as endochondral templates for improved bone engineering / LS Baptista, GS Kronemberger, KR Silva, JM Granjeiro // *Front Biosci (Landmark Ed)*. –2018 Jun. – Vol. 1(23). – P. 1969-1986. (In Eng.)
10. Campana, V. Bone substitutes in orthopaedic surgery: from basic science to clinical practice / V. Campana [et al.] // *J Mater Sci Mater Med [Internet]*. – 2014. –Vol. 25(10). (In Eng.) <https://link.springer.com/article/10.1007/s10856-014-5240-2>.doi: 10.1007/s10856-014-5240-2
11. Correia, C. Human adipose derived cells can serve as a single cell source for the in vitro cultivation of vascularised bone grafts / C Correia, W Grayson, R Eton // *J tissue eng regen med*. – 2014 – Vol. 8(8). – P. 629–39. (In Eng.).doi: 10.1002/term.1564.
12. Deev, R. V., Ordinary and Activated Bone Grafts: Applied Classification and the Main Features / R.V. Deev [et al.] // *Biomed Research International*. – 2015. – article ID:365050. (In Eng.)
13. Golab, K. G. Evaluation of the effect of adipose tissue-derived stem cells on the quality of bone healing around implants / K.G. Golab [et al.] // *Connective Tissue Research*. – 2015. – Vol.57(1). – P. 10–19. (In Eng.). doi: 10.3109/03008207.2015.1079180
14. Ho-Shui-Ling, A. Bone regeneration strategies: Engineered scaffolds, bioactive molecules and stem cells current stage and future perspectives / A. Ho-Shui-Ling [et al.] // *Biomaterials*. – 2018. – Vol.180. – P. 143-162. (In Eng.).doi:10.1016/j.biomaterials.2018.07.017
15. Janicki, P. What should be the characteristics of the ideal bone graft substitute? Combining scaffolds with growth factors and/or stem cells / P. Janicki, G. Schmidmaier // *Injury*. – 2011. – Vol. 42. – S77–S81. (In Eng.).doi:10.1016/j.injury.2011.06.014
16. Khalpey, Z. I. First in man: Sternal reconstruction with autologous stem cells / Z. I. Khalpey [et al.] // *ASAIO Journal*. – 2015. – Vol. 61(5). – e31-e32. (In Eng.).doi:10.1097/MAT.0000000000000236.
17. Kojima, N. High-throughput gene expression analysis in bone healing around titanium implants by DNA microarray / N. Kojima [et al.] // *Clinical oral implants research*. – 2008. – Vol.19. – P. 173–181. (In Eng.). doi: 10.1111/j.1600-0501.2007.01432.x
18. Malmberg, P. Formation of hydroxyapatite on titanium implants in vivo precedes bone-formation during healing / P. Malmberg [et al.] // *Biointerphases*. – 2017. –Vol.12(4). Article ID 041002. (In Eng.). <https://avs.scitation.org/doi/10.1116/1.4993986>. doi:10.1116/1.4993986
19. Maiti, S.K. Mesenchymal stem cells-seeded bio-ceramic construct for bone regeneration in large critical-size bone defect in rabbit/ S.K. Maiti [et al.] // *J Stem Cells Regen Med*. – 2016. – Nov 29. –Vol.12(2). – P. 87-99. (In Eng.) PMID: 28096633; PMCID: PMC5227108.
20. Marini, F. Osteogenic differentiation of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells on nanostructured Ti6Al4V and Ti13Nb13Zr. / F Marini [et al.] // *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*. – 2015. – №12(3). – P. 224-237. (In Eng.).doi: 10.11138/ccmbm/2015.12.3.22
21. Petersen, A.A biomaterial with a channel-like pore architecture induces endochondral healing of bone defects /A. Petersen [et al.] // *Nature Communications*. – 2018. – Vol.9(1). (In Eng.)
22. Phipps, M.C. Increasing the pore sizes of bone-mimetic electrospun scaffolds comprised of polycaprolactone, collagen I and hydroxyapatite to enhance cell infiltration / M.C. Phipps [et al.] // *Biomaterials*. – 2012. – Vol.33(2). – P. 524-534. (In Eng.)
23. Rocha, DN Mesenchymal Stem Cells Associated with Bioceramics for Bone Tissue Regeneration / DN Rocha [et al.] // *Biomaterials and Medical Applications*. – 2017. – Vol: 1 Issue: 2. (In Eng.)
24. Rossi, F. Polymeric scaffolds as stem cell carriers in bone repair / F. Rossi, M. Santoro, G. Perale // *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. – 2013. – Vol. 9(10). – P. 1093–1119. (In Eng.). doi: 10.1002/term.1827
25. Shayesteh, Y.S. Sinus augmentation using human mesenchymal stem cells loaded into a beta-tricalcium phosphate/hydroxyapatite scaffold / Y.S. Shayesteh [et al.] // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. – 2008. – Aug. – Vol.106(2):203-9. (In Eng.) [https://www.oooojournal.net/article/S1079-2104\(07\)00913-4/fulltext](https://www.oooojournal.net/article/S1079-2104(07)00913-4/fulltext). doi: 10.1016/j.tripleo.2007.12.001.
26. Wall, I. Modified titanium surfaces promote accelerated osteogenic differentiation of mesenchymal stromal cells in vitro / I. Wall [et al.] // *Bone*. – 2009. – Vol.45. – P 17-26. (In Eng.). doi: 10.1016/j.bone.2009.03.662
27. Weiduo Hou Bioengineering application using co-cultured mesenchymal stem cells and preosteoclasts may effectively accelerate fracture healing / Weiduo Hou et al// *Medical Hypotheses*. – 2019. – Vol. 123. – P. 24–26. (In Eng.). doi:10.1016/j.mehy.2018.12.008

Л.И. Галиханова, Э. Г. Ямлихина, Э.Г. Муталова  
**ПРОБЛЕМА ОЖИРЕНИЯ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН**  
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»  
 Минздрава России, г. Уфа*

В обзоре литературы представлены результаты современных исследований ожирения в России и за рубежом с учетом гендерно-возрастных, этнических и социально-географических факторов. Показан рост распространенности ожирения среди различных категорий населения, включая детей и подростков. Проанализированы риски нарушения здоровья человека с возможной инвалидизацией и смертностью вследствие избыточной массы тела и ожирения. Отмечена принципиальная значимость мультидисциплинарного подхода в разработке профилактических и лечебно-реабилитационных программ. Определены особенности ожирения и его последствий для женщин молодого возраста.

**Ключевые слова:** ожирение, избыточный вес, этиология, распространенность, осложнения, женщины молодого возраста.

L.I. Galikhanova, E.G. Yamlikhina, E.G. Mutalova  
**OBESITY IN YOUNG WOMEN**

The review of literature presents the results of recent studies in obese people in Russia and abroad taking into account gender, age, ethnic, social, and geographical factors. The increase of obesity prevalence among different population groups including children and adolescents was registered. The risks of health problems associated with overweight and obesity probably leading to disability and mortality were analyzed. The fundamental importance of a multidisciplinary approach in the development of prevention and treatment and rehabilitation programs was noted. The paper determines features of obesity and its consequences for young women.

**Key words:** obesity, overweight, etiology, prevalence, complications, youngwomen.

В настоящее время ожирение рассматривается наиболее значимой проблемой медицины, поскольку представляет собой хроническое заболевание, распространенное как среди взрослой, так и детской популяции [36,64]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила ожирение и избыточный вес как «патологическое или чрезмерное накопление жира, которое может негативно повлиять на здоровье» [54]. В конце 2006 г. была принята Европейская хартия ВОЗ по борьбе с ожирением. Основная задача хартии – придание проблеме ожирения высокой значимости в политической повестке дня всех европейских государств. Это связано с тем, что за последние два десятилетия распространенность ожирения в Европе выросла почти в три раза: в странах Европейского региона ВОЗ половина взрослого населения и каждый пятый ребенок имеют избыточную массу тела, а треть из них уже страдают ожирением, при этом число таких лиц растет быстрыми темпами [9].

Избыточный вес и ожирение играют значительную роль в развитии многих неинфекционных болезней, приводя к сокращению ожидаемой продолжительности жизни, и оказывают неблагоприятное воздействие на качество жизни. Каждый год заболевания, связанные с избыточной массой тела, становятся причиной более 1 млн. случаев смерти в Европе [53]. Многие специалисты относят избыточную массу тела и ожирение к сложным, многофакторным, мультигенным расстройствам, эпидемиология и частота которых тес-

но связаны с географическими, социально-экономическими и психосоциально-культурными условиями жизни [65,46]. Так, до недавнего времени считали, что проблема ожирения актуальна для стран с высоким уровнем жизни (до 10 млн. детского населения), однако количество детей с избыточным весом и ожирением растет и в странах с низким уровнем доходов, особенно среди проживающих в городских условиях (более 30 млн.) [53,65].

Главную причину развития и прогрессирования избыточного веса и ожирения ученые видят в нарушении энергетического баланса между потребляемыми и расходуемыми калориями [32,33,46,53], что связано с высококалорийным питанием, нарушением пищевого поведения, увеличением размеров порций, повышенным содержанием в пище жиров и сахаров, низким содержанием витаминов, минералов и других микроэлементов [3,20,33,42]. Другим важным патогенетическим фактором развития ожирения и избыточной массы тела считают сидячий образ жизни, низкую физическую активность и прогрессирующую гипокинезию во всех сферах жизни современного человека [2,32,41,49].

Значительное повышение распространенности ожирения за последние 30 лет – это результат культурных и средовых влияний. Отчетливую тенденцию к снижению уровня физической активности населения многие исследователи связывают с малоподвижными формами работы, отдыха и развлечений, с изменением способов передвижения и возрастающей урбанизацией [7,14,32,33]. По оцен-

кам ВОЗ с 1980 г. число пациентов с ожирением во всем мире практически удвоилось. По данным ВОЗ 2004 г. более 1,9 млрд. (39%) взрослого населения от 18 лет и старше имеют избыточный вес. Из них свыше 600 млн (13%) страдают ожирением, на долю мужчин приходится 11 %, на долю женщин – 13% [53]. В докладе ВОЗ, посвященном проблемам ожирения отмечено, что «избыточная масса тела и ожирение столь распространены, что влияют на здоровье населения больше, чем традиционные проблемы здравоохранения, в частности голодание и инфекционные заболевания». Распространенность этой патологии среди людей разного возраста, пола, социального статуса и этнической принадлежности с каждым годом растет во всем мире, особенно эта тенденция прослеживается в развитых странах Европы, Северной Америки, а также в Австралии и Японии. [32,53]. В Российской Федерации в настоящее время не менее 30 % трудоспособного населения имеют избыточную массу тела, из них 25% страдают ожирением [15]. По данным ВОЗ от 2008 г. 59,8% взрослого населения (старше 20 лет) в России имели избыточный вес и 26,5% страдали ожирением. Распространенность избыточной массы тела была ниже среди мужчин (56,2%) по сравнению с женщинами (62,8%). Доля мужчин и женщин, страдающих ожирением, составила 18,6 и 32,9% соответственно. По прогнозам ВОЗ в 2020 г. 31% мужчин и 26% женщин будут страдать ожирением. Разработанная модель демонстрирует, что 33% мужчин и 26% женщин в Российской Федерации будут страдать ожирением уже к 2030 г. [44].

По многолетним наблюдениям у 60% взрослых людей, страдающих ожирением, набор избыточной массы тела начинается в детском возрасте и характеризуется более выраженной прибавкой в весе и значительной частотой сопутствующих заболеваний, чем при ожирении, дебютировавшем во взрослом периоде [15].

Распространенность ожирения среди детей и подростков резко возросла во второй половине XX в., обозначив новую проблему для общественного здравоохранения многих стран. В 2013 г. по данным ВОЗ, 42 млн детей в возрасте до 5 лет имели избыточный вес или ожирение [53]. На сегодняшний день в развитых странах до 25% подростков имеют избыточную массу тела, а 15% страдают ожирением разной степени [32]. Распространенность ожирения в популяции московских подростков в возрасте 12-18 лет составляет 4,8%, избыточной массы тела – 11,8% [16]. Анализ

результатов биоимпедансных исследований состава тела в 2010-2012 гг. показал, что частота заболеваемости у детей и подростков 5-17 лет составила 6,8% для лиц мужского пола и 5,3% – для женского (у взрослых людей – 21,9 и 29,7% соответственно). Эти данные существенно не отличались от аналогичных показателей г. Москвы за 2005 г. (9% мужчин и 6% женщин) и данных за 2010 г. (9,6% и 7,9% соответственно) [17,25]. Широкая распространенность ожирения в детском возрасте вызвана экономическими и социальными изменениями в обществе. В странах с низким и средним уровнями дохода семей имеются факторы, приводящие к неправильному питанию в антенатальный период, период грудного вскармливания и в младшем возрасте ребенка. Употребление более дешевых продуктов с высоким содержанием жиров, сахара, соли в совокупности с низким уровнем физической активности приводит к резкому росту ожирения в младшей популяции [53]. Эта проблема связана не только с изменившимся образом жизни детей в семье и учебных заведениях, но также и с социально-экономическими условиями и политикой государства в области образования, транспорта, городского планирования, окружающей среды, сельского хозяйства, производства пищевых продуктов.

Анализ распространенности ожирения и факторов внешней среды, таких как экономическая ситуация, гастрономические предпочтения населения, степень урбанизации страны, стабильность политического режима, показал, что Россия входит в число самых неблагоприятных стран по распространенности ожирения среди всех европейских государств. Высокий уровень ожирения связывается с продолжительным стрессом, который переживает население регионов, проходящих форсированную вестернизацию. Также значительное негативное влияние оказывают распространение западных фастфудов и продуктов быстрого приготовления, доступность автотранспорта и сокращение числа людей, ведущих активный образ жизни.

Особенно быстрыми темпами ожирение в Восточной Европе распространяется среди женщин [34]. В течение жизни риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у мужчин выше, чем у женщин [51], но за последние десятилетия эти различия уменьшаются за счет снижения риска у мужчин и повышения его у женщин [57]. В абсолютных цифрах от ССЗ умирает больше женщин, чем мужчин [45,60]. Имеются гендерные особенности

формирования, течения и, возможно, профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, но эти особенности у женщин недостаточно хорошо изучены [50,56]. Среди пациентов с ожирением особую категорию составляют молодые женщины с избыточной массой тела, сформировавшейся после родов. Многочисленные научные изыскания последних лет показывают, что именно период беременности может являться моментом запуска у женщин метаболического синдрома, одним из основных компонентов которого является абдоминальное ожирение [58]. Для женщин с повышением АД во время беременности характерно повышение артериальной жесткости [37]. Изменение геометрии левого желудочка (ГЛЖ) прогрессивно увеличивается с возрастом, при наличии АГ и ожирения [52]. Наличие ГЛЖ, ассоциированной с ожирением, является мощным фактором риска развития диастолической/систолической дисфункции ЛЖ [61]. Ожирение может сопровождаться развитием инсулинрезистентности, АГ, системного воспаления, склонностью к тромбообразованию, нарушению ГЛЖ, эндотелиальной дисфункции и таких сердечно-сосудистых осложнений, как ИБС, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, инсульт [30,47].

Существует ряд факторов риска возникновения ожирения и ассоциированных патологических состояний, специфичных только для молодых женщин. Избыточная прибавка массы тела во время беременности связана с повышенным риском возникновения ожирения с дислипидемией, развитием инсулинрезистентности и нарушениями углеводного обмена. В анамнезе у женщин с ожирением больше беременностей, чем у женщин с нормальной массой тела. Низкая масса тела при рождении ассоциирована с наличием абдоминального ожирения, а высокий индекс массы тела при рождении – с наличием ожирения у девушек [8,13,21-24,27]. В последнее время появилось довольно большое число публикаций, посвященных специфическим факторам риска, которые бывают связаны не только с повышенным риском возникновения ожирения, но и ассоциированы с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, например, низкая масса тела при рождении – это фактор риска АГ у детей [39]. В проспективном исследовании было выявлено, что при избыточной прибавке массы тела во время беременности повышается риск возникновения ожирения в отдаленном периоде после родов [43]. Выявление этих «специфических» факторов еще раз подтвердило мне-

ние, что в жизни женщины есть определенные «критические» периоды, во время которых особенно велик риск формирования ожирения и появления других факторов риска или поражения органов-мишеней, которые необходимо активно выявлять. Такими периодами являются период беременности, родов и послеродовой период, причем они важны как для матери, так и для ребенка. Период полового созревания и перименопаузальный период – это периоды выраженной гормональной перестройки, проведение профилактических и лечебных мероприятий в эти периоды максимально эффективно.

Артериальная гипертензия в настоящее время является одной из важнейших медицинских проблем у женщин с ожирением в связи с его ролью в формировании сердечно-сосудистых заболеваний, церебрально-васкулярных заболеваний и хронической болезни почек. Взаимосвязь между ожирением и АГ установлена как для взрослых, так и для детей. Около 75% новых случаев АГ связаны с наличием ожирения [40]. У пациенток с ожирением артериальная гипертензия появляется в более молодом возрасте чаще, чем у женщин в постменопаузе [31,55]. Обращает на себя внимание характерное для ожирения у женщин повышение АД в ночные часы. У этой проблемы есть несколько аспектов: первый аспект касается нарушений сна у пациенток с ожирением, особенно в молодом возрасте. Считается, что нарушения сна могут способствовать формированию ожирения в связи с нарушением циркадных ритмов выработки гормонов. В ряде лабораторных исследований было установлено, что короткая продолжительность сна может приводить к различным метаболическим нарушениям. По данным эпидемиологических исследований установлена взаимосвязь между короткой продолжительностью сна и ожирением. Эта связь наблюдалась во всех возрастах, но была наиболее выражена у детей. Сон у детей и подростков особенно важен для развития мозга, и недостаток сна может оказывать негативное влияние на гипоталамус, регуляцию аппетита и расход энергии [35,47].

Второй аспект – «ночная» АГ может быть связана с синдромом обструктивного ночного апноэ [62], который в свою очередь связан с повышением частоты фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий и общей смертностью у взрослых. Третий аспект – повышение среднего систолического артериального давления (САД) в ночные часы и/или недостаточная степень ночного сниже-

ния АД являются предикторами сердечно-сосудистых событий. Все вышеперечисленное подтверждает, что повышение АД в ночные часы у девушек и женщин с ожирением является чрезвычайно важной проблемой.

Литературные данные свидетельствуют о высокой доле пациенток с изолированной систолической артериальной гипертензией (ИСАГ) не только в пожилом, но и в молодом возрасте. Изолированная систолическая артериальная гипертензия – это наиболее часто встречающийся тип АГ у юношей и у молодых мужчин [11,19]. Длительное время ИСАГ рассматривали как доброкачественное состояние. Однако последние данные свидетельствуют, что наличие ИСАГ у молодых людей с повышенной жесткостью сосудистой стенки и увеличенным сердечным выбросом приводит к развитию АГ. По-видимому, следует рассматривать эти случаи как ранние этапы формирования АГ, но данных о прогнозе при ИСАГ в молодом возрасте недостаточно [1,12,18,26]. Большинство больных в структуре ИСАГ у молодых составляют пациенты мужского пола [28,59]. В исследовании [28] было установлено, что в структуре АГ у девушек как с низкой массой тела (НМТ), так и с ожирением чаще наблюдается ИСАГ, а доля пациенток с систоло-диастолической артериальной гипертензией (СДАГ) очень мала. При этом наличие АГ у девушек, несмотря на то, что оно было в основном представлено ИСАГ, было ассоциировано с поражением органов-мишеней (ОМ) с более высокими значениями толщины интима-медиа общей сонной артерии и индекса массы миокарда левого желудочка. Наиболее часто эти ОМ встречались у девушек с ожирением и АГ [29]. Кроме того, для АГ при ожирении у девушек было характерно наличие в семейном анамнезе ранних сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), дислиппротеинемий (ДЛП), метаболического синдрома, более высоких значений гликированного гемоглобина (HbA1C) и С-пептида

натошак. Девушки с ожирением входят в группу повышенного риска АГ, а пациентки с ИСАГ представляют группу неблагоприятного прогноза как по раннему прогрессированию ССЗ, так и по метаболическим нарушениям.

Другой «проблемный» фенотип АГ – изолированная диастолическая АГ у людей молодого и среднего возраста. ИДАГ наиболее часто встречалась у женщин в среднем возрасте при наличии ожирения, составляя в структуре АГ 18%. Ранее было установлено, что ИДАГ связана с меньшим риском инфаркта миокарда, чем систоло-диастолическая артериальная гипертензия (СДАГ). Однако во Фрамингемском исследовании у 83% пациентов с ИДАГ за 10 лет наблюдения сформировалась СДАГ, и ДАД лучше предсказывало сердечно-сосудистые события у лиц младше 50 лет, чем САД [38,48]. В мета-анализе была показана взаимосвязь между ИДАГ и повышением смертности от сосудистых и всех причин [63]. При сочетании АГ и ожирения у пациенток также часто имелись признаки ДЛП (↑ОХ, ↑ХС ЛПНП) и углеводные нарушения (более высокие уровни глюкозы натощак, глюкозы и С – пептида после нагрузки и HbA1C) [10]. Описан целый ряд гормональных нарушений, которые связаны с висцерально-абдоминальным типом ожирения и способствуют развитию инсулинрезистентности и появлению различных метаболических нарушений [4-6].

Таким образом, имеющиеся сведения о распространенности и особенностях ожирения в РФ ограничены и не позволяют оценить динамику заболеваемости ожирением. Проблема метаболического и сердечно-сосудистого рисков у молодых женщин с ожирением является чрезвычайно актуальной. Необходимо исследовать метаболические нарушения у молодых женщин с ожирением, разработать критерии повышенного сердечно-сосудистого риска и определить эффективные методы профилактики и лечения.

#### *Сведения об авторах статьи:*

**Галиханова Лилия Илдусовна** – ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Lili3003@mail.ru.

**Ямлихина Эльвира Гайсаевна** – ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

**Муталова Эльвира Газизовна** – д.м.н., профессор, завкафедрой госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. -mail:emutalova@mail.ru.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Александров, А.А. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте. Российские рекомендации /А.А. Александров, М.Г. Бубнова, О.А. Кисляк [и др.]//Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 6 (98) S1. – С. 1-40.
2. Ачкасов, Е. Е. Влияние физической нагрузки на основные параметры сердечной гемодинамики и частоту сердечных сокращений /Е.Е. Ачкасов, А.П. Ландырь // Спортивная медицина: наука и практика. – 2012. – Т.2. - С. 38-46.
3. Барановский, А.Ю. Руководство по диетологии. – СПб.: Питер, 2001. – 544 с.
4. Бутрова, С.А. Ожирение и сахарный диабет /С.А. Бутрова, А.А. Плохая // Сахарный диабет. – 2005. – № 3. – С.45-50.

5. Бутрова, С.А. От эпидемии ожирения к эпидемии сахарного диабета [электронный ресурс] /С.А. Бутрова//Международный эндокринологический журнал. – 2013. – № 2(50). – С. 456-462
6. Волкова Н.И. Эндокринно-метаболические аспекты старения женщины, новые диагностические подходы и методы коррекции: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.05 / Волкова Наталья Ивановна.. – Ростов-на-Дону, 2005. – 286 с.
7. Гуревич, К.Г. Индивидуальная адаптация школьников к физической нагрузке/К.Г. Гуревич, В.Н. Платонов//Спортивная медицина: наука и практика. – 2011. – № 4. – С. 29-32.
8. Драенкова О.В. Влияние избыточной прибавки массы тела за время беременности на состояние сердечно-сосудистой системы женщин в отдаленном периоде после родов: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05; 14.00.06 / Драенкова Ольга Вячеславовна. – М., 2009. – 29 с.
9. Европейская хартия по борьбе с ожирением: Европейская министерская конференция ВОЗ по борьбе с ожирением. – Стамбул, 2006.
10. Кисляк, О.А. Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузальном периоде/ О.А. Кисляк, А.В. Стародубова//Consilium Medicum. – 2007. – № 9(11). – С.21-26.
11. Кисляк, О.А. Диагностика и лечение артериальной гипертензии у девушек-подростков. /О.А. Кисляк, Н.В. Малышева, Е.В. Петрова, А.В. Стародубова //Проблемы женского здоровья. – 2007. – №1 (2). – С.58-68.
12. Кисляк, О.А. Возможности профилактики ССЗ и защита органов-мишеней блокаторами рецепторов ангиотензина II/О.А. Кисляк, А.В. Стародубова, Ф.М. Хаутиева //Проблемы женского здоровья. – 2008. – №3(2). – С.5-11.
13. Кисляк, О.А. Прибавка массы тела во время беременности и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний/О.А. Кисляк, А.В. Стародубова, О.В. Драенкова //Consilium Medicum. – 2009. – №11 (6). – С.79-82.
14. Коромыслов, А.В. Роль организованной двигательной активности в формировании показателей физического развития студенток за время обучения в вузе / А.В. Коромыслов, В.А. Маргазин //Спортивная медицина: наука и практика. – 2013. – № 1. – С. 36-39.
15. Мельниченко, Г.А. Ожирение: эпидемиология, классификация, патогенез, клиническая симптоматика и диагностика/ Г.А. Мельниченко, Т.И. Романцева. – М.: МИА, 2004. – 456 с.
16. Мельниченко, Г.А. Распространенность избыточного веса и ожирения в популяции московских подростков/Г.А. Мельниченко, С.А. Бутрова, Л.В. Савельева, Т.В. Чеботникова // Ожирение и метаболизм. – 2006. – Т. 3. – № 2. – С. 25-31.
17. Николаев, Д.В. Биоимпедансный анализ: основы метода, протокол обследования и интерпретация результатов/ Д.В. Николаев, С.Г. Руднев // Спортивная медицина: наука и практика. – 2012. – № 2. – С. 29-37.
18. Ойноткинова, О.Ш. Дислипидемия и ассоциированные метаболические заболевания/О.Ш. Ойноткинова, Е.И. Дедов//Архивъ внутренней медицины. – 2011. – № 1. – С.67-73.
19. Петрова, Е. В. Состояние сердечно-сосудистой системы у подростков и лиц молодого возраста с ожирением и другими метаболическими факторами риска: дис.... канд. мед. наук: 14.00.05/Петрова Елена Викторовна. – М., 2008. – 152 с.
20. Рубаненко, Е.П. Рациональное питание в период занятий фитнесом и спортом / Е.П. Рубаненко, А.В. Буторина // Спортивная медицина: наука и практика. – 2012. – Т.3. – С. 26-29.
21. Русакова, Д.С. Эффективность модифицированных по энергетической плотности рационов питания у пациентов с ожирением и избыточной массой тела /Д.С. Русакова, З.М. Зайнудинов, М.В. Зейгарник, А.В. Стародубова, К.М. Гаппарова //Материалы XIII Всероссийского конгресса диетологов и нутрициологов с международным участием// Вопросы диетологии. – 2011. – №1 (2). – С.77.
22. Русакова, Д.С. Роль коррекции энергетической плотности пищи в диетотерапии ожирения/ Д.С. Русакова, А.В. Стародубова, А.А. Голубева // Вопросы диетологии. – 2012. – № 2(1). – С.32-36.
23. Рябиков, А.Н. Толщина интимы-медии сонных артерий у женщин: связь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний/А.Н. Рябиков, Ю.Ю. Уколова, С. Малюткина//Атеросклероз. – 2013. – № 1(9). – С.54-64.
24. Саргаева Д.С. Факторы риска и состояние сердечно-сосудистой системы у девушек-подростков и молодых женщин с ожирением: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05; 14.00.06 / Саргаева Дарима Сергеевна. – М., 2009. – 165 с.
25. Соболева, Н.П. Биоимпедансный скрининг населения России в центрах здоровья: распространенность избыточной массы тела и ожирения//Российский медицинский журнал. – 2014. – № 4. – С. 4-13.
26. Стародубова А.В. Влияние ожирения и ассоциированных с ним метаболических нарушений на состояние сердечно-сосудистой системы у женщин в раннем постменопаузальном периоде: дис. ... канд. мед. наук: 14. 00.06/ Стародубова Антонина Владимировна. – М., 2005. – 183 с.
27. Стародубова, А.В. Определение содержания лептина у девушек подросткового возраста с ожирением / А.В. Стародубова, О.А. Кисляк, Д.С. Саргаева, и др. // Вопросы практической педиатрии. – 2009. – Т.4, № 2. – С.7-12.
28. Стародубова, А.В. Артериальная гипертензия и ожирение у подростков и лиц молодого возраста. / А.В. Стародубова, О.А. Кисляк, Е.П. Петрова, Д.С. Саргаева // Врач. – 2010. – №1. – С. 13-17.
29. Стародубова, А.В. Возможности антигипергликемической терапии у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом/ А.В. Стародубова, О.А. Кисляк //Проблемы женского здоровья. – 2013. – № 8 (2). – С.11-17.
30. Юдочкин А.В. Клинико-генетическая диагностика в диетотерапии метаболического синдрома у женщин: автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.01.04/Юдочкин Алексей Владимирович. – М., 2013. – 29 с.
31. Abramson, B.L. Cardiovascular risk in women: focus on hypertension/B.L. Abramson, R.G. Melvin // Can J Cardiol. – 2014. – №30(5). – P.553-9.
32. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines OEP-Expert panel report: Guidelines(2013) for the management of overweight and obesity in adults//Obesity (Silver Spring). – 2014;22 Suppl2:S41–S410.
33. Bessesen, D.H. Evaluation & Management of Obesity. Center for Obesity Research and Education/D.H. Bessesen, R. Kushner. – Philadelphia: Hanley&Belfus, 2002. – 239 p.
34. Borsika, A. Rabin. Cross-national comparison of environmental and policy correlates of obesity in Europe/A. Rabin Borsika, K. Boehmer Tegan, C. Brownson Ross // The European Journal of Public Health. – 2007. – 17(1):53-61.
35. Cattaneo, A. Overweight and obesity in infants and pre-school children in the European Union: a review of existing data/ A. Cattaneo, L. Monasta, E. Stamatakis [et al.]//Obes Rev. – 2010. – №11. – P.389-398.
36. Cherian, A. T. Prevalence of obesity and overweight in urban school children in Kerala, India/ A. T. Cherian, S.S. Cherian, S. Subbiah//Indian Pediatr. –2012;49(6):475-477.
37. Coutinho, T. Arterial stiffness and its clinical implications in women//Can. J Cardiol. – 2014. – N30(7). – P.756-64.
38. D'Agostino, R. General cardiovascular risk profile for use in primary care-the Framingham Heart study/ R.B. D'Agostino, R.S. Vasan, M.J. Pencina, [et al.]// Circulation. – 2008. – №117. – P.743-53.
39. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report// Pediatrics. – 2011. – №128, Suppl 5. – P. S213-256.
40. Flint, A. Excess weight and the risk of incident coronary heart disease among men and women / A.J. Flint, F.B. Hu, R.J. Glynn, [et al.]// Obesity (Silver Spring). – 2010. – №18 (2). – P.377-83.
41. Flores, R. Dance for health: improving fitness in African American and Hispanic adolescents// Public Health Rep. – 1995;110(2):189-193.
42. Fock, K.M. Diet and exercise in management of obesity and overweight/ K.M. Fock, J. Khoo//J Gastroenterol Hepatol. – 2013;28 (Suppl 4): 59-63.
43. Fraser, A. Associations of pregnancy complications with calculated cardiovascular disease risk and cardiovascular risk factors in middle age: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children / A. Fraser, S.M. Nelson, C. Macdonald-Wallis, [et al.] // Circulation. – 2012. – №20. – P.1367-80.

44. Global Health Observatory Data Repository. Report WHO [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2013 [cited 2015 Feb 12].
45. Go, A.S. Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association/A.S. Go, D. Mozaffarian, V.L. Roger, [et al.]//Circulation. – 2014. – №129. – P.228-292.
46. Guenard, F. Association of LIPAgene polymorphisms with obesity-related metabolic complications among severely obese patients/ F. Guenard, A. Houde, L. Bouchard, [et al.]//Obesity (Silver Spring).2012;20(10):2075-2082.
47. Haslam, D.W. Obesity/ D.W. Haslam, W.P. James //Lancet. – 2005. – N366. – P. 1197-1209.
48. Hubert, H.B. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study/ H.B. Hubert, M. Feinleib, P.M. McNamara, [et al.]// Circulation. – 1983. – № 67. – P. 968-77.
49. James, W.P.T. The epidemiology of obesity: the size of the problem// J Intern Med. – 2008;263(4):336-352.
50. Maas, A. Red alert for women's heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women/ A. Maas, Y. van der Schouw, V. Regitz-Zagrosek, [et al.]//European Heart Journal. – 2011. – №32. – P.1362-1368.
51. Mosca, L. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women-2011 update: a guideline from the American Heart Association / L. Mosca, E.J. Benjamin, K. Berra, [et al.]// Circulation. – 2011. – № 123. – P.1243-62.
52. Neeland, I.J. Relation of regional fat distribution to left ventricular structure and function/ I.J. Neeland, S. Gupta, C.R. Ayers, >et al.]//Circ. Cardiovasc. Imaging. – 2013. – N6(5). – P. 800-7.
53. Obesity and overweight. Report of a WHO. 2015[cited 2016 Apr 18]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
54. Preventing and Managing the Global Epidemic of Obesity. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva: WHO Technical report Series; 1997. – 894 p.
55. Staessen, J. Menopause and the characteristics of the large arteries in a population study/ J.A. Staessen, J.J. van der Heijden-Spek, M.E. Safar, [et al.]// J. Hum. Hypertens. – 2001. – №15. – P.511-518.
56. Stramba-Badiale, M. Women and research on cardiovascular diseases in Europe: a report from the European Heart Health Strategy (EuroHeart) project// Eur. Heart J. – 2010. – № 31. – P.1677-1681.
57. Towfighi, A. Sex-specific trends in midlife coronary heart disease risk and prevalence/ A. Towfighi, L. Zheng, B. Ovbiagele //Arch. Intern Med. – 2009. –№ 169. – P.1762 -1766.
58. Williams, D. Pregnancy: a stress test for life // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2003. – 15(6):465-71.
59. Van der Giezen, A.M. Systolic blood pressure and cardiovascular mortality among 13,740 Dutch women / A.M. Van der Giezen, J.G. Schopman-Geurts van Kessel, E.G. Schouten, [et al.]// Prev. Med. – 1990. – № 19. – P.456-465.
60. Women and health: today's evidence tomorrow's agenda. – Geneva: World Health Organization, 2009. – 91p.
61. Woodiwiss, A.J. Obesity promotes left ventricular concentric rather than eccentric geometric remodeling and hypertrophy independent of blood pressure/ A.J. Woodiwiss, C.D. Libhaber, O.H. Majane, [et al.]//Am. J. Hypertens. – 2008. – N21(10). – P. 1144-51.
62. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation/World Health Organization Technical Report Series. – Report No. 894. – 1998. – 231p.
63. Ying, X. Body mass index, waist circumference, and cardiometabolic risk factors in young and middle-aged Chinese women/ X. Ying, Z. Song, C. Zhao, [et al.]// J Zhejiang Univ Sci B. – 2010. – №11. – P. 639-46.
64. Ying-Xiu Z. Secular trends in body mass index and the prevalence of overweight and obesity among children and adolescents in Shandong, China from 1985 to 2010/Z.Ying-Xiu, W. Shu-Rong//J Public Health (Oxf). – 2012;34(1):131-137.
65. Zhang, Y.X. Differences in development and the prevalence of obesity among children and adolescents in different socioeconomic status districts in Shandong, China/ Y.X. Zhang, S.R.Wang//Ann Hum Biol. – 2012;39(4):290-296.

## REFERENCES

1. Aleksandrov A. A. Profilaktika serdechno-sosudistykh zabolovaniy v de tskom i podrostkovom vozraste. Rossiyskiye rekomendatsii / A.A. Aleksandrov. M. G. Bubnova. O.A. Kislyak. [i dr.]//Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal. – 2012. – 6(98)S1. – C.1-40. (In Russ).
2. Achkasov E.E. Vliyaniye fizicheskoy nagruzki na osnovnyye parametry serdechnoy gemodinamiki i chastoty serdechnykh sokrashcheniy/ E.E. Ach kasov. A.P. Landyr // Sportivnaya me ditsina: nauka i praktika. – 2012. – T. 2. – S.38-46. (In Russ).
3. Baranovskiy. A.Yu. Rukovodstvo po dietologii. – SP b.: Piter. 2001. – 544 s. (In Russ).
4. Butrova. S. A. Ozhireniye i sakharnyy diabet /S.A. Butrova. A.A. Plokhaya // Sakharnyy diabet. – 2005. – № 3. – S. 45-50. (In Russ).
5. Butrova. S.A. Ot epidemii ozhireniya k epidemii sakharnogo diabeta [elektronnyy resurs] /S.A. Butrova// Mezhdunarodnyy en dokrinologicheskij zhurnal. – 2013. – № 2(50). –P. 456-462. (In Russ).
6. Volkova. N.I. Endokrinno-metabolicheskiye as pekty stareniya zhenshchiny. novyye diagnosticheskiye podkhodyi me tody korrektsii: dis. ... d- ra med. nauk: 14.00.05 / Volkova Na talia Ivanovna. – Rostov-na-Donu. 2005. – 286 s. (In Russ).
7. Gurevich. K.G. Individualnaya adaptatsiya shkolnikov k fizicheskoy nagruzke/K.G. Gurevich. V.N. Platonov//Sportivnaya me ditsina: nauka i praktika. – 2011. – № 4. – S. 29-32. (In Russ).
8. Drayenkova. O.V. Vliyaniye izbytochnoy pribavki massy tela zavremya beremennosti na so stoyaniye serdechno-sosudistoy sistemy zhenshchin v otdalennom periode posle rodov: avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 14.00.05; 14.00.06 / Drayenkova Olga Vyacheslavovna. – M., 2009. – 29 s. (In Russ).
9. Evropeyskaya khartiya po bo rbe s ozhireniyem: Evropeyskaya mimnisterskaya konferentsiya VO Z po borbe s ozhireniyem. – Stambul. 2006. (In Russ).
10. Kislyak. O.A. Arterialnaya gipertenziya u zhenshchin v postmenopauzalnom periode/ O.A. Kislyak. A.V. Starodubova//Consilium Medicum. – 2007. – № 9(11). – S.216. (In Russ).
11. Kislyak. O.A. Diagnostika i lecheniye arterialnoy gipertenzii u devushek-podrostkov /O.A. Kislyak. N.V. M lysheva. E.V. Petrova. A.V. Starodubova // Problemy zhenskogo zdorovia. – 2007. – №1 (2). – S. 58-68. (In Russ).
12. Kislyak. O.A. Vozmozhnosti profilaktiki SSZ i zashchitaor ganov-misheney blokatorami re tseptorov an giotenzina II /O.A. Kislyak. A.V. Starodubova. F.M. Khautiyeva // Problemy zhe nskogo zdorovia. – 2008. – №3 (2). – S. 5-11. (In Russ).
13. Kislyak. O.A. Pr ibavka massy tela vo vremya beremennosti i faktory riska serdechno-sosudistykh zabolovaniy/O.A. Kislyak. A.V. Starodubova. O.V. Drayenkova //Consilium Medicum. – 2009. – №11 (6). – S. 79-82. (In Russ).
14. Koromysov. A.V. Rol organizovannoy dvigatelnoy aktivnosti v formirovaniy pokazatelye fi zicheskogo razvitiya studentok za vremya obucheniya v vuze / A.V. Koromysov. V.A. Ma rgazin // Sportivnaya meditsina: nauka i praktika. – 2013. – № 1. – S. 36 -39. (In Russ).
15. Melnichenko. G. A. Ozhireniye: epidemiologiya. klassifikatsiya. patogenez. klinicheskaya si mptomatika i diagnostika/ G.A. Melnichenko. T.I. Romantseva. – M.: MIA.2004. – 456s. (In Russ).
16. Melnichenko. G. A. Rasprostranennost iz bytochnogo vesa i ozhireniya v populyatsii mo skovskikh podrostkov/G.A. Melnichenko. S.A. Butrova. L.V. Savelyeva. T.V. Chebotnikova // Ozhireniye i metabolism. – 2006. – T. 3. – № 2. – S. 25-31. (In Russ).
17. Nikolayev D.V. Bioimpedantsnyy analiz: osovy metoda. protokol obsledovaniya i in terpretatsiya re zultatov/ D.V. Nikolayev. S.G. Rudnev // Sportivnaya me ditsina: nauka i praktika. – 2012. – № 2. – S. 29 -37. (In Russ).
18. Oynotkinova. O.Sh. Dislipidemiya i assotsiirovannyye metabolicheskiye zaolevaniya/O.Sh. Oynotkinova. E.I. Dedov//Arkhiv vnutrenney meditsiny. – 2011. – № 1. – S.67-73. (In Russ).
19. Petrova. E.V. Sostoyaniye serdechno-sosudistoy si stemy u podrostkovi lits molodogo vozrasta s ozhireniyem i drugimi metabolicheskimi faktorami riska: diss.... kand. med. nauk: 14.00.05/Petrova Elena Viktorovna. – M. – 2008. – 152 s. (In Russ).

20. Rubanenko. E.P. Ratsionalnoye pitaniye v period zanyatiy fitnessom i sportom / E.P. Ru banenko. A.V. Butorina // Sportivnaya meditsina: nauka i praktika. – 2012. – T. 3. – S. 26-29. (In Russ).
21. Ruskova. D. S. Effektivnost mo difitsirovannykh po en ergeticheskoy pl otnosti ra tsionov pi taniya u pa tsiyentovs ozhireniyem i izbytochnoy massoy te la /D.S. Ruskova. Z.M. Za ynuinov. M.V. Ze garnik. A.V. Starodubova. K.M. Gapparova // Materialy XI II Vs eroissyskogo Ko ngressa di etologov i nu tritsiologov s me zhduarodnym uch astiyem. – Vo prosy di etologii. – 2011. – №1 (2). – S. 77. (In Russ.).
22. Ruskova. D.S. Rol korrektsii energeticheskoy pl otnosti pi shchi v di etoterapii ozh ireniya/ D.S. Ruskova. A.V. Starodubova. A.A. Golubeva // Voprosy dietologii. – 20 12. – № 2 (1). – S. 32-36. (In Russ).
23. Ryabikov. A.N. Tolshchina intymy-medii so nnykh arteriy u zhe nshchin: svyaz s faktorami riska serdechno-sosudistykh za bolevaniy/A.N. Rya bikov. Yu.Yu. Uk olova. S. Ma lyutina//Ateroskleroz. – 2013. – № 1 (9). – S. 54-64. (In Russ).
24. Sargayeva. D.S. Faktory riska i so stoyaniye se rdechno-sosudistoy si stemy u devushek-podrostkov i molodykh zhenshchin s ozhireniyem: dis. ... kand. med. nauk: 14.00.05; 14.00.06 / Sargayeva Darima Sergeevna. – M. – 2009. – 165 s.
25. Soboleva. N.P. Bioimpedansnyy skringing naseleniya Rossii v tsentr akh zdorovia: rasprostranennost iz bytochnoy massy tela i ozhireniya // Rossiyskiy me ditsinskiy zhurnal. – 2014. – № 4. – S. 4-13. (In Russ).
26. Starodubova. A.V. Vliyaniye ozhireniya i as sotsiirovannykh s ni m metabolicheskikh narusheniy na sostoyaniye serdechno-sosudistoy sistemy u zhenshchin v rannem postmenopauzalnom periode: dis. ... kand. me d. na uk: 14. 00.06/ St arodubova An tonina VI adimirovna. – M., 2005. – 183 s. (In Russ).
27. Starodubova. A.V. Opredeleniye so derzhaniya leptina u devushek podrostkovogo vozrasta s ozhireniyem / A.V. Starodubova. O.A. Kislyak. D.S. Sargayeva. [i dr.] // Voprosy prakticheskoy pediatrii. – 2009. – T. 4. – № 2. – s. 7-12. (In Russ).
28. Starodubova. A.V. Arterialnaya gipertenziya i ozhireniye u podrostkov i lits molodogo vozrasta. / A.V. Starodubova. O.A. Kislyak. E.P. Petrova. D.S. Sargayeva // Vrach. – 2010. – №1. – S. 13-17. (In Russ).
29. Starodubova. A.V. Vozmozhnosti an tigiperglikemicheskoy terapii u zhenshchin s menopauzalnym metabolicheskim sindromom/ A.V. Starodubova. O.A. Kislyak // Problemy zhenskogo zdorovia. – 2013. – № 8 (2). – S. 11-17. (In Russ).
30. Yudochkin. A.V. Kliniko-geneticheskaya diagnostika v dietoterapii metabolicheskogo sindroma u zhenshchin: avtoref. dis.... kand. med. nauk: 14.01.04/Yud ochkin Aleksey VI adimirovich. – M., 2013. – 29 s.
31. Abramson, B.L. Cardiovascular ri sk in women: focus on hypertension/B.L. Abramson, R. G. Melvin // Can J Cardiol. – 2014. – № 30(5). – P.553-9. (In Russ).
32. American College of Cardiology/American He art As sociation Task Force on Pr actice Guidelines OE P-Expert panel report: Guidelines(2013) for the management of overweight an d obesity in adults//Obesity (Silver Sp ring). – 20 14;22 Su ppl2:S41–S410.
33. Bessesen, D. H. Evaluation & Management of Obesity. Center for Ob esity Research an d Education/D.H. Bessesen, R. Kushner. – Philadelphia: Hanle y&Belfus, 20 02. – 239 p.
34. Borsika, A. Cross-national comparison of environmental and policy co rrelates of ob esity in Eu rope/A. Borsika[, K. Boehmer Te gan, C. Brownso n Rss // The European Journal of Public Health. – 20 07. – 17 (1):53-61.
35. Ca ttaneo, A. Ov erweight an d ob esity in in fans an d pr e-school ch ildren in th e Eu ropean Un ion: a re view of ex isting da ta/ A. Ca ttaneo, L. Mo nasta, E. Stama takis et al.//Ob es Re v. – 2010. – № 11. – P.389-398.
36. Ch erian, A.T. Pr evalence of ob esity an doverweight in ur ban sc hool ch ildre n in Ke rala, In dia/ A T. Ch erian, S.S. Ch erian, S. Su bbiah//In dian Pe diatr. –20 12;49(6):475-477.
37. Co utinho, T. Ar terial st iffness an d it s cl inical im plications in wo men//Can. J Ca rdiol. – 20 14. – N3 0(7). – P. 756-64.
38. D' Agostino, R. Ge neral ca rdiovascular ri sk pr ofile fo r us e in pr imary ca re-the Fr amingham He art st udy/ R. B. D' Agostino, R.S. Va san, M.J. Pe ncina, [et al.] // Ci rculacion. – 20 08. – № 117. – P.7 43-53.
39. Ex pert pa nel on in tegrated gu idelines fo r ca rdiovascular he alth an d ri sk redu ction in ch ildren an d ad olescents: su mmary re port// Pe diatrics. – 2011. – №1 28, Su ppl 5. – P. S213-256.
40. Fl int, A. Ex cess we ight an d th e ri sk of in cident co ronary he art di sease am ong me n an d wo men / A.J. Fl int, F.B. Hu, R. J. Gl ynn, [et al.]// Ob esity (S ilver Sp ring). – 2010. – № 18 (2). – P. 377-83.
41. Fl ores, R. Da nce fo r he alth: im proving fi tness in Af rican Am erican an d Hi spanic adolescents// Public Health Rep. – 1995;110(2):189-193.
42. Fock, K.M. Diet and exercise in management of obesity and overweight/ K.M. Fock, J. Khoo//J Gastroenterol Hepatol. – 2013;28 (Suppl 4):59-63.
43. Fraser, A. Associations of pregnancy complications with calculated cardiovascular disease risk and cardiovascular risk factors in middle age: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children / A. Fraser, S.M. Nelson, C. Macdonald-Wallis, [et al.] // Circulation. – 2012. – № 20. – 125(11). – P.1367-80.
44. Global Health Observatory Data Repository. Report WHO [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2013 [cited 2015 Feb 12].
45. Go, A.S. Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association/A.S. Go, D. Mozaffarian, V.L. Roger, [et al.]//Circulation. – 2014. – № 129. – P.228-292.
46. Guenard, F. Association of LIPAgene polymorphisms with obesity-related metabolic complications among severely obese patients/ F. Guenard, A. Houde, L. Bouchard, [et al.]//Obesity (Silver Spring).2012;20(10):2075–2082.
47. Haslam, D.W. Obesity/ D.W. Haslam, W.P. James //Lancet. – 2005. – N366. – P. 1197-1209.
48. Hubert, HB. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study/ H.B. Hubert, M. Feinleib, P.M. McNamara, [et al.]// Circulation. – 1983. – № 67. – P. 968-77.
49. James, W.P.T. The epidemiology of obesity: the size of the problem// J Intern Med. – 2008;263(4):336-352.
50. Maas, A. Red alert for women's heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women/ A. Maas, Y. van der Schouw, V. Regitz-Zagrosek, [et al.] //European Heart Journal. – 2011. – №32. – P.1362-1368.
51. Mosca, L. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women-2011 update: a guideline from the American Heart Association / L. Mosca, E.J. Benjamin, K. Berra, [et al.] // Circulation. – 2011. – № 123. – P.1243-62.
52. Neeland, I.J. Relation of regional fat distribution to left ventricular structure and function/ I.J. Neeland, S. Gupta, C.R. Ayers, [et al.]//Circ. Cardiovasc. Imaging. – 2013. – N6(5). – P. 800-7.
53. Obesity and overweight. Report of a WHO. 2015[cited 2016 Apr 18]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
54. Preventing and Managing the Global Epidemic of Obesity. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva: WHO Technical report Series; 1997. – 894 p.
55. Staessen, J. Menopause and the characteristics of the large arteries in a population study/ J.A. Staessen, J.J. van der Heijden-Spek, M.E. Safar, [et al.]// J. Hum. Hypertens. – 2001. – №15. – P.511-518.
56. Stramba-Badiale, M. Women and research on cardiovascular diseases in Europe: a report from the European Heart Health Strategy (EuroHeart) project// Eur. Heart J. – 2010. – № 31. – P.1677-1681.
57. Towfighi, A. Sex-specific trends in midlife coronary heart disease risk and prevalence/ A. Towfighi, L. Zheng, B. Ovbiagele //Arch. Intern Med. – 2009. –№ 169. – P.1762 -1766.
58. Williams, D. Pregnancy: a stress test for life // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2003. – 15(6):465-71.
59. Van der Giezen, A.M. Systolic blood pressure and cardiovascular mortality among 13,740 Dutch women / A.M. Van der Giezen, J.G. Schopman-Geurts van Kessel, E.G. Schouten, [et al.]// Prev. Med. – 1990. – № 19. – P.456-465.

60. Women and health: today's evidence tomorrow's agenda. – Geneva: World Health Organization, 2009. – 91p.
61. Woodiwiss, A.J. Obesity promotes left ventricular concentric rather than eccentric geometric remodeling and hypertrophy independent of blood pressure/ A.J. Woodiwiss, C.D. Libhaber, O.H. Majane, [et al.]//Am. J. Hypertens. – 2008. – N21(10). – P. 1144-51.
62. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation/World Health Organization Technical Report Series. – Report No. 894. –1998. – 231 p.
63. Ying, X. Body mass index, waist circumference, and cardiometabolic risk factors in young and middle-aged Chinese women/ X. Ying, Z. Song, C. Zhao, [et al.]// J Zhejiang Univ Sci B. – 2010. – №11. – P. 639-46.
64. Ying-Xiu Z. Secular trends in body mass index and the prevalence of overweight and obesity among children and adolescents in Shandong, China from 1985 to 2010/Z. Ying-Xiu, W. Shu-Rong//J Public Health (Oxf). – 2012;34(1):131-137.
65. Zhang, Y.X. Differences in development and the prevalence of obesity among children and adolescents in different socioeconomic status districts in Shandong, China/ Y.X. Zhang, S.R.Wang//Ann Hum Biol. – 2012;39(4):290-296.

УДК 616.8-009.865  
© Коллектив авторов, 2020

Л.Н. Карабанова, С.В. Букин, М.В. Ружмайкин, Е.А. Шамрова  
**МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ И ЗВЕНЬЯ ПАТОГЕНЕЗА СИНДРОМА РЕЙНО**  
*ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск*

Синдром Рейно представляет собой ангиотрофоневроз, в основе которого лежит органическое поражение стенки сосудов в виде гипертрофии интимы и уменьшения их внутреннего диаметра. Синдром ассоциируется с системными ревматическими заболеваниями, эндокринной и гематологической патологиями, отдельными инфекциями. Клинические проявления в виде преходящих вазоспастических реакций возникают при воздействии холода или психоэмоционального перенапряжения.

*Целью* данного исследования является обобщение имеющейся в настоящее время информации о преобладающих концепциях развития синдрома Рейно.

*Материал и методы.* Материалом для написания статьи послужили отечественные и зарубежные источники последних 10 лет. При этом были использованы методы сбора информации о состоянии вопроса, анализа и систематизации полученных данных, поиска новых теорий патогенеза феномена с указанием возможных перспективных направлений в изучении этого вопроса.

*Результаты.* Выявлено, что в основе патогенеза синдрома Рейно лежат нейровегетативные и внутрисосудистые нарушения, расстройства регуляции неоангиогенеза, изменения реактивности сосудов. Патологические процессы обусловлены прогрессированием основных заболеваний, а также действием ряда предрасполагающих факторов. В конечном итоге это приводит к структурным перестройкам сосудистой стенки и развитию ишемии прилежащих тканей.

**Ключевые слова:** синдром Рейно, патогенез, внутрисосудистые нарушения, эндотелий, нейровегетативные нарушения, вазоспазм.

L.N. Karabanova, S.V. Bukin, M.V. Ruzmaikin, E.A. Shamrova  
**MECHANISM OF DEVELOPMENT AND LINKS OF PATHOGENESIS OF RAYNAUD SYNDROME**

Raynaud syndrome is an angiotrophoneurosis, which is based on an organic lesion of the vascular wall in the form of hypertrophy of the intima and a decrease in their internal diameter. The syndrome is associated with systemic rheumatic diseases, endocrine and hematological pathology, and individual infections. Clinical manifestations in the form of transient vasospastic reactions are triggered by cold or psychoemotional stress.

*The purpose* of this study is to generalize the currently available information about the prevailing concepts of development of Raynaud syndrome.

*The material* for writing the article was domestic and foreign sources over the past 10 years. At the same time, methods were used to collect information about the state of the issue, analyze and systematize the data obtained, search for new theories of the pathogenesis of the phenomenon, indicating possible promising directions in the study of this issue.

It was found that the pathogenesis of Raynaud syndrome is based on neurovegetative and intravascular disorders, disorders of neoangiogenesis regulation, changes in vascular reactivity. Pathological processes are caused by the progression of major diseases, as well as the action of a number of predisposing factors. Ultimately, this leads to structural changes in the vascular wall and the development of ischemia of adjacent tissues.

**Key words:** Raynaud syndrome, pathogenesis, intravascular disorders, endothelium, neurovegetative disorders, vasospasm.

Синдром Рейно (вторичный феномен Рейно) – эпизодическая преходящая дигитальная ишемия (ангиотрофоневроз) вследствие вазоконстрикции мелких концевых артерий, артериол, артериовенозных шунтов, возникающая в результате воздействия холодных температур и эмоционального стресса. Впервые подробное клиническое описание феномена привел в 1862 году доктор медицины Морис Огюст Габриель Рейно [1]. В 1929 г. Т. Lewis в своей работе разделил феномен

по этиологии на первичную болезнь Рейно и вторичный феномен Рейно [2].

Вторичный феномен Рейно ассоциируется с другими расстройствами, в частности, эндокринопатиями, системными заболеваниями соединительной ткани, неврологическими расстройствами, заболеваниями крови, профессиональными вредностями, злокачественными новообразованиями и т.д. [3,4]. Как правило, вторичный феномен сопровождается симптомами и признаками основного заболе-

вания, хотя иногда может предшествовать его развитию. Чаще всего процесс локализуется на верхних конечностях, поражение обычно симметричное и двустороннее, но могут поражаться и другие дистально расположенные органы: нос, соски, пальцы ног. Проявления синдрома связаны с классическим тройным изменением цвета кожных покровов: бледность, цианоз и эритема [4,5]. Кроме этого, наблюдаются онемение, боль, ощущение стянутости кожи пальцев, в тяжелых случаях – образование трофических язв, рубцов, вплоть до развития гангрены.

При капилляроскопии ногтевого ложа выявляются нарушение морфологической структуры сосудов, расширение капилляров и образование микрогеморрагий. Синдром сопровождается повышением СОЭ (скорость оседания эритроцитов), обнаружением антинейтрофильных антител или антиэкстрагируемых ядерных антигенных антител. Патогенез данного феномена до конца не изучен, но многие исследователи считают, что развитие заболевания является мультифакторным и включает изменение нервного, эндотелиального и внутрисосудистого механизмов контроля просвета сосудов [5,6].

#### *Внутрисосудистые нарушения*

Развитие вторичного феномена Рейно опосредовано поражающим действием аутоантител, оседанием циркулирующих иммунных комплексов с последующим комплементзависимым цитолизом эндотелиоцитов интимы сосудов – при инфекционных и системных заболеваниях ревматоидной природы, а также непосредственным повреждением эндотелия при воздействии различных химических элементов, таких как хлорвинил, никотин, тяжелые металлы и др. Также к повреждению стенки сосудов причастны активные формы кислорода (АФК), высвобождаемые при окислительном стрессе, например при вибрационной болезни. Цитотоксическое действие АФК осуществляется при индуцированном апоптозе клеток, являющимся звеном реперфузионных разрушений [7].

Поврежденный эндотелий является отправной точкой для смещения равновесия свертывающей/противосвертывающей системы в сторону активации факторов свертывания и агрегации тромбоцитов, что подкрепляется массивным выбросом медиаторов воспаления при альтерации клеток, поврежденных АФК. Запускается защитный механизм с образованием молекул адгезии (при этом устраняется отрицательный заряд эндотелия, предохраняющий от агрегации на нем форменных элементов крови). Повышенный син-

тез тромбосана А2 и серотонина стимулирует агрегацию и активацию тромбоцитов. Снижается активность фибринолитической системы, в сыворотке крови нарастает содержание тканевого активатора пламиногена и фактора Виллебранда [8].

#### *Структурные изменения сосудистой стенки*

Поврежденный в результате воздействия различных факторов эндотелий извращенно реагирует на воздействие гуморальных и гемодинамических стимулов. При повреждении эндотелия выделяется тканевый ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), что приводит к высвобождению тканевого ангиотензина II (АТII). Вазоконстрикторный АТII – агонист  $\alpha$ -адренергических рецепторов – может способствовать структурным изменениям стенок сосудов, включая фиброз. Сосудосуживающая активность АТII определяется его взаимодействием с АТI-рецептором. Лигандрецепторный комплекс активирует НАДФН-оксидазу, образующую супероксид, который в свою очередь взаимодействует с вазорелаксирующим фактором – оксидом азота (NO), инактивируя его, а также со специфическими рецепторами на саркомере, активируя фосфолипазу C. Дальнейший каскад реакций приводит к увеличению ионов  $Ca^{2+}$  в цитозоле, активации сократительных белков гладкомышечных клеток (ГМК), защелачиванию цитоплазмы, повышению чувствительности сократительного аппарата к ионам  $Ca^{2+}$ , что повышает тонуса артерий. Кроме этого, АТII обладает протромботическим эффектом, регулируя адгезию и агрегацию тромбоцитов, а также синтез ингибиторов PAI-1 и PAI-2 (ингибиторы активации пламиногена первого и второго типов). АТII может способствовать фиброзу тканей путем увеличения синтеза компонентов внеклеточного матрикса фибробластами [9].

Тромбосан А2, прокоагулянты, тканевой тромбопластин, протеин С, антитромбин высвобождаются в результате развития воспалительной реакции, а также из-за нарушения гемостаза, толчком к которому послужило разрушение интимы, а соответственно, и нивелирование электростатического отталкивания, вследствие чего повышается агрегация тромбоцитов и дальнейшее выделение из них биологически активных веществ (БАВ).

Эндотелин 1 (ЕТ-1), один из наиболее мощных эндогенных вазоконстрикторов, также вызывает ремоделирование сосудов. Высвобождение ЕТ-1, по-видимому, опосредовано интерлейкином-6 (IL-6) и другими провоспалительными цитокинами [10].

Снижается влияние депрессорных механизмов: оксида азота, калликреинкининовой системы, брадикинина, простаглицина, эндотелиального гиперполяризующего фактора. Наиболее важным среди них является снижение содержания оксида азота, в результате чего не только усиливается вазоспазм и уменьшается вазодилатация, но и увеличивается агрегация тромбоцитов, пролиферация ГМК сосудов, синтез ET-1.

#### *Изменение в регуляции неоангиогенеза*

Воздействие провоспалительных стимулов, гипоксии, сдвигового стресса и сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) приводит к высвобождению эндотелиальными тельцами Вайбеля–Паладе ангиопоэтина-2 (АП-2), который вызывает дестабилизацию сосудов, повышая чувствительность эндотелия к стимуляции воспалительными и ангиогенными цитокинами. В присутствии СЭФР АП-2 обеспечивает миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток и прорастание новых кровеносных сосудов, но инициирует гибель эндотелиальных клеток и регрессию сосудов при отсутствии проангиогенной активности [11].

#### *Нейровегетативные нарушения*

Ключевую роль играет дисбаланс между вазодилататорами и вазоконстрикторами вследствие нарушений нейрогенного контроля сосудистого тонуса и продуцируемых в гемоциркуляцию медиаторов, которые приводят к снижению уровня пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP) в периваскулярных нервах кожи пальца, нейрокинина А, вещества Р, вазоактивного кишечного пептида (VIP) и увеличению экспрессии  $\alpha_{2C}AR$  рецепторов на мембрану ГМК [12].

При воздействии низкой температуры происходит мобилизация рецептора  $\alpha_{2C}AR$  на мембране гладкомышечной стенки сосуда, который в нормальных условиях находится на мембране аппарата Гольджи или эндоплазматической сети. При умеренном физиологическом охлаждении (28°C)  $\alpha_{2C}AR$  становится активированным, может легко взаимодействовать со своими агонистами и вызывать кожную вазоконстрикцию в ответ на норэпинефрин. В свою очередь при обострении это может привести к феномену Рейно даже при наличии физиологических уровней агониста рецептора  $\alpha_{2C}AR$  [13].

Снижение температуры сопровождается реакцией митохондрий ГМК стенки сосудов, которые высвобождают АФК [14]. Активные формы кислорода активируют путь киназы Rho/ROCK (Rho-ассоциированная протеинки-

наза (ROCK)). Вызванная охлаждением активация Rho может быть стимулирована сенсibilизацией ионами  $Ca^{2+}$  или посредством модуляции архитектуры цитоскелета. Последующие перестройки цитоскелета клетки с участием F-актина (F-фибрилярный) и филамин-2 способствуют мобилизации  $\alpha_{2C}AR$  из эндоплазматического ретикулума/аппарата Гольджи на клеточную поверхность. Транслокация  $\alpha_{2C}AR$ , как основного компонента в развитии феномена Рейно, из ЭПС/аппарата Гольджи в клеточную мембрану ГМК является критической для его активации. Эта транслокация включает множество компонентов цитоскелета, таких как филаменты F-актин и актомиозиновый комплекс. Именно посредством модуляции нитей актомиозина происходит сокращение ГМК стенки сосудов и, в конечном счете, их сужение [15].

#### **Заключение**

В совокупности взаимодействия вышеперечисленных факторов складывается клиническая картина феномена Рейно. На первом этапе при воздействии холода или эмоционального стресса запускается физиологический механизм сужения артерий, но из-за повышения активности вазоконстрикторов это сужение чрезмерно, в результате чего развивается побледнение и онемение дистальных отделов пальцев. Затем наблюдается цианоз из-за накопления значительного количества восстановленного гемоглобина, к тому же происходит парез венул и вен. После изъятия инициирующего фактора (холода) происходит вазодилатация с последующей реперфузией тканей. Жжение, покалывание и не соответствующая силе действия холода боль связаны с накоплением лактата, брадикинина, местным увеличением концентрации ионов калия и протеолитических ферментов, выделившихся из поврежденных клеток. Они непосредственно действуют на нервные окончания и вызывают боль в связи с повышением ионной проницаемости их мембран. В третью фазу синдрома из-за накопления БАВ происходит реактивное расширение сосудов, возникает гиперемия. При прогрессировании процесса меняется морфологическая структура артериол: увеличивается толщина стенки артерий, происходит дестабилизация клеток эндотелия, меняется citoархитектоника ГМК сосудов. В результате этого снижается эластичность сосудистой стенки, и при воздействии кининов и других медиаторов, накапливающихся во время гипоксии, не происходит нормального расширения сосудистой стенки. При наличии активированных факторов свертывания и последующего тромбоза сосуда процесс может закончиться

окклюзией. Длительная ишемия дистальных отделов пальцев с дистрофическими изменениями тканей и последующей альтерацией клеток ведет к развитию остеопороза и остеопороза, некроза и гангрены тканей.

Выражаем надежду, что материалы, отраженные в данном обзоре, помогут наметить перспективы для дальнейшей разработки данной проблемы.

#### *Сведения об авторах статьи:*

**Карабанова Линиза Наилевна** – студент 3 курса, специальность 31.05.01 «Лечебное дело» ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», медицинский институт. Адрес: 430005, г. Саранск, ул. Большевикская, 68. E-mail: liniza.karabanova@yandex.ru.

**Букин Сергей Владимирович** – студент 6 курса, специальность 31.05.01 «Лечебное дело» ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», медицинский институт. Адрес: 430005, г. Саранск, ул. Большевикская, 68. E-mail: bukinsergey2020@yandex.ru.

**Румзайкин Михаил Васильевич** – студент 6 курса, специальность 31.05.01 «Лечебное дело» ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», медицинский институт. Адрес: 430005, г. Саранск, ул. Большевикская, 68. E-mail: mihailrumzajkin@gmail.com.

**Шамрова Елена Александровна** – к.м.н., доцент кафедры нормальной и патологической физиологии с курсом гигиены ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», медицинский институт. Адрес: 430005, г. Саранск, ул. Большевикская, 68. E-mail: shamrova.elena@yandex.ru.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Raynaud, M. Local Asphyxia and Symmetrical Gangrene of the Extremities/ M. Raynaud// London: New Sydenham Society. – 1862. – №10. – P. 1-10.
2. Lewis, T. Experiments relating to the peripheral mechanisms involved in spasmodic arrest of the circulation in the fingers, a variety of Raynaud's disease/ T. Lewis// Heart. – 1929. – №15. – P. 7-101.
3. Алекперов, Р.Т. Синдром Рейно как мультидисциплинарная проблема /Р.Т. Алекперов //Альманах клинической медицины. – 2014. – № 35. – С. 94-10057.
4. Клиническая и эпидемиологическая характеристика и лечение феномена Рейно при ревматических заболеваниях/З.Р. Багаутдинова [и др.]// Практическая медицина. – 2018. – Т. 16, № 6. – С. 178-184.
5. Fat grafting to the hand in patients with Raynaud phenomenon: a novel therapeutic modality/ J. Bank [et al.]// Plast Reconstr. Surg. – 2014. – №133. – P. 1109-1118.
6. Scleroderma Mesenchymal Stem Cells display a different phenotype from healthy controls; implications for regenerative medicine/ P. Cipriani [et al.]//Angiogenesis. – 2013. – №16. – P. 595-607.
7. Cyclic AMP-Rap1A signaling activates RhoA to induce alpha(2c)-adrenoceptor translocation to the cell surface of microvascular smooth muscle cells/ S. C. Jeyaraj [ et al.]// J. Physiol. Cell Physiol. – 2012. – №303. – P. 499-511.
8. Kuryliszyn-Moskal, A. Raynaud's phenomenon: new aspects of pathogenesis and the role of nailfold videocapillaroscopy/A.Kuryliszyn-Moskal, J. Kita, A. Hryniewicz // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2015. – №303. – P. 499-511.
9. The influence of Multiwave Locked System (MLS) laser therapy on clinical features, microcirculatory abnormalities and selected modulators of angiogenesis in patients with Raynaud's phenomenon/ J.Kita [et al.]// Clin Rheumatol. – 2015. – №34. – P. 489-96.
10. Angiogenic cytokines and growth factors in systemic sclerosis/ V. Liakouli [et al.]// Autoimmun Rev. – 2011. – №10. – P. 590-594.
11. International consensus criteria for the diagnosis of Raynaud's phenomenon/E. Maverakis [et al.]// J. Autoimmun. – 2014. – №4. – P. 60-65.
12. Cyclic AMP-Rap1A signaling mediates cell surface translocation of microvascular smooth muscle alpha2C-adrenoceptors through the actin-binding protein filamin-2/ H. K. Motawea [et al.] // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2013. – №305 – P. 829-845.
13. In silico modeling of human alpha2C-adrenoreceptor interaction with filamin-2/ M. Pawlowski [et al.]// PLoS ONE. – 2014. – №30. – P. 810-900.
14. The vasculopathy of Raynaud's phenomenon and scleroderma/ N.A. Flavahan [et al.]// Rheum Dis Clin North Am. – 2013. – №29. – P. 275-291.
15. Raynaud's Phenomenon: A Brief Review of the Underlying Mechanisms/M. Manal [et al.]// Front Pharmacol. – 2016. – №7. – P. 360- 438.

#### **REFERENCES**

1. Raynaud, M. Local Asphyxia and Symmetrical Gangrene of the Extremities/ M. Raynaud// London: New Sydenham Society. – 1862. – №10. – P. 1-10.
2. Lewis, T. Experiments relating to the peripheral mechanisms involved in spasmodic arrest of the circulation in the fingers, a variety of Raynaud's disease/ T. Lewis// Heart. – 1929. – №15. – P. 7-101.
3. Alekperov, R.T. Sindrom Rejno kak mul'tidisciplinarnaya problema /R.T. Alekperov //Al'manah klinicheskoy mediciny. – 2014. – № 35. – S. 94-10057. (In Russ.).
4. Klinicheskaya i epidemiologicheskaya harakteristika i lechenie fenomena Rejno pri revmaticeskikh zabolovaniyah/Z.R. Bagautdinova [i dr.]// Prakticheskaya medicina. – 2018. – T. 16, № 6. – S. 178-184. (In Russ.).
5. Fat grafting to the hand in patients with Raynaud phenomenon: a novel therapeutic modality/ J. Bank [et al.]// Plast Reconstr. Surg. – 2014. – №133. – P. 1109-1118.
6. Scleroderma Mesenchymal Stem Cells display a different phenotype from healthy controls; implications for regenerative medicine/ P. Cipriani [et al.]//Angiogenesis. – 2013. – №16. – P. 595-607.
7. Cyclic AMP-Rap1A signaling activates RhoA to induce alpha(2c)-adrenoceptor translocation to the cell surface of microvascular smooth muscle cells/ S. C. Jeyaraj [ et al.]// J. Physiol. Cell Physiol. – 2012. – №303. – P. 499-511.
8. Kuryliszyn-Moskal, A. Raynaud's phenomenon: new aspects of pathogenesis and the role of nailfold videocapillaroscopy/A.Kuryliszyn-Moskal, J. Kita, A. Hryniewicz // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2015. – №303. – P. 499-511.
9. The influence of Multiwave Locked System (MLS) laser therapy on clinical features, microcirculatory abnormalities and selected modulators of angiogenesis in patients with Raynaud's phenomenon/ J.Kita [et al.]// Clin Rheumatol. – 2015. – №34. – P. 489-96.
10. Angiogenic cytokines and growth factors in systemic sclerosis/ V. Liakouli [et al.]// Autoimmun Rev. – 2011. – №10. – P. 590-594.
11. International consensus criteria for the diagnosis of Raynaud's phenomenon/E. Maverakis [et al.]// J. Autoimmun. – 2014. – №4. – P. 60-65.
12. Cyclic AMP-Rap1A signaling mediates cell surface translocation of microvascular smooth muscle alpha2C-adrenoceptors through the actin-binding protein filamin-2/ H. K. Motawea [et al.] // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2013. – №305 – P. 829-845.
13. In silico modeling of human alpha2C-adrenoreceptor interaction with filamin-2/ M. Pawlowski [et al.]// PLoS ONE. – 2014. – №30. – P. 810-900.
14. The vasculopathy of Raynaud's phenomenon and scleroderma/ N.A. Flavahan [et al.]// Rheum Dis Clin North Am. – 2013. – №29. – P. 275-291.
15. Raynaud's Phenomenon: A Brief Review of the Underlying Mechanisms/M. Manal [et al.]// Front Pharmacol. – 2016. – №7. – P. 360- 438.

А.В. Пушкарёв<sup>1</sup>, К.В. Меньшиков<sup>1,2</sup>, В.А. Пушкарёв<sup>1,2</sup>, А.В. Султанбаев<sup>1</sup>, М.Г. Галеев<sup>1</sup>  
**РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ  
 РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

<sup>1</sup>ГАОУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ, г. Уфа

<sup>2</sup>ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

Наследственный рак молочной железы (нРМЖ) является одной из самых распространенных генетических патологий, встречается в 15-20% от всех случаев РМЖ и в основном опосредован мутациями в генах BRCA 1/2. У небольшого количества больных данное заболевание связано с мутациями в генах CHEK2, TP53, MSH 2, ATM, PTEN, NBS1, BRIP1, PALB2, BARD1, STK11, MLH1, BLM, CDH1, RAD50, на их долю приходится от 5 до 10% всех случаев. В обзоре представлены данные о мутациях в генах различной степени пенетрантности РМЖ. Чрезвычайно важным является индивидуальный подход в плане диагностики, лечения и внедрения профилактических методов. Распространенность мутаций в представленных генах значительно варьирует в зависимости от принадлежности к этническим группам и географическому региону. Раннее выявление нРМЖ является серьезной проблемой, поэтому необходимость молекулярно-генетической диагностики в практической онкологии является очевидной.

Цель нашей работы – представить современные литературные данные, касающиеся роли наследственных факторов в патогенезе РМЖ, систематизировать понимание механизмов возникновения, биологических особенностей злокачественных опухолей молочных желез на основе достижений молекулярной биологии и генетики. В обзор включены статьи из баз данных PubMed, eLibrary, в которых отражены генетические исследования по нРМЖ. Установление генетического фактора риска развития нРМЖ позволит индивидуализировать тактику лечения, внедрить профилактические методы и предотвратить рост заболеваемости данной патологии.

**Ключевые слова:** наследственный рак молочной железы, генетические факторы, мутации BRCA 1/2, диагностика, лечение, профилактика.

A.V. Pushkarev, K.V. Menshikov, V.A. Pushkarev, A.V. Sultanbaev, M.G. Galeev

**THE ROLE OF HEREDITARY FACTORS  
 IN THE PATHOGENESIS OF BREAST CANCER**

Hereditary breast cancer is one of the most common genetic pathologies, accounting for 15-20% of all breast cancer cases and is mainly due to mutations in BRCA 1/2 genes. In a little amount of patients this disease is connected with mutations of genes CHEK2, TP53, MSH 2, ATM, PTEN, NBS1, BRIP1, PALB2, BARD1, STK11, MLH1, BLM, CDH1, RAD50, accounting for 5-10% of all cases. This review presents data on mutations in genes of different penetration of breast cancer. An individual approach is extremely important in terms of diagnosis, treatment and the introduction of preventive methods. The prevalence of mutations in the presented genes varies significantly depending on ethnicity and geographic region. The early detection of hereditary cancer is a serious problem, so the need for molecular genetic diagnosis in practical oncology is obvious.

The aim of our study is to present current literature data on the role of hereditary factors in the pathogenesis of breast cancer, to systematize the understanding of the mechanisms of occurrence, biological features of breast cancer based on the achievements of molecular biology and genetics. The review includes articles from the PubMed, eLibrary database, which reflected genetic studies and data on breast cancer. Establishing a genetic risk factor for the development of breast cancer will allow individualizing treatment tactics, introducing preventive methods and preventing an increase in the incidence of this pathology.

**Key words:** hereditary breast cancer, genetic factors, BRCA 1/2 mutations, diagnosis, treatment, prevention.

В настоящее время изучение злокачественных заболеваний органов репродуктивной системы женщин высоко актуально. В условиях, когда уменьшается рождаемость и растет уровень общей смертности населения в нашей стране, вопросы профилактики, ранней диагностики и успешного лечения злокачественных опухолей приобретают особое значение.

Лидирующее место среди онкологической патологии занимает рак молочной железы (РМЖ). По материалам, опубликованным в рамках Международного агентства по изучению рака (МАИР), в мире ежегодно выявляется порядка 2100000 новых случаев РМЖ, из которых около 600000 случаев имеют летальный исход [1-3]. В Российской Федерации в 2018 году было взято на учет 64544 пациенток РМЖ, находились на учете на конец 2018 года 692297 женщин, на 100 тыс. населения показатель заболеваемости равнялся 471,5, ле-

тальность составляла 3,0%. В течение последних 10 лет стандартизированный показатель заболеваемости продемонстрировал прирост 19,9% [2,4,5]. Несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения РМЖ, ежегодно в России от данной болезни умирает около 23000 женщин [6]. Заболеваемость РМЖ варьирует в разных странах: наиболее высокая у женщин Северной Америки и Западной Европы, приблизительно в 8 раз ниже среди женщин Японии и Китая [6,13]. Среди всех онкологических заболеваний РМЖ относят к одному из самых частых наследственных форм рака (от 5 до 10% случаев) [2].

Представленные статистические данные являются важнейшими в разработке приоритетов, направленных на улучшение ранней диагностики, лечения и профилактики этого заболевания. РМЖ является чрезвычайно опасной патологией, из-за которой умирает

большое количество пациенток. Актуальна возможность продления жизни данной категории пациенток. Достаточно востребованным в этом направлении является выявление женщин с отягощенной наследственностью. При имеющейся предрасположенности к РМЖ риск развития его существенно выше при наличии отягощенного семейного анамнеза, а максимальный риск отмечен для носителей значимых герминальных мутаций. Большое значение для профилактики, ранней диагностики и планирования соответствующего лечения РМЖ имеет понимание механизмов возникновения и биологических особенностей опухолевого роста, которое основано на достижениях в области молекулярной биологии и генетики и рассматривается как сложный процесс различных клеточных мутаций и изменений в геноме. Наследственно обусловленные формы РМЖ, отличные от спорадических по течению, нуждаются в индивидуальном подходе в плане диагностики, тактики лечения, разработки и внедрения профилактических методов [2,8].

Одним из значительных результатов молекулярно-генетических исследований нРМЖ явилось обнаружение гена BRCA1 (Breast Cancer Associated Gene) в 1994 году, а годом позже второго гена BRCA2 [9,10]. Последовательность генов BRCA1 и BRCA2 кодируют различные белки. Эти два гена демонстрируют крайне важную роль в поддержании целостности генома, а также в процессах его восстановления [12]. РМЖ, как известно, относится к гетерогенным опухолям и герминальные мутации обуславливают наследственное предрасположение к ним [13]. Исследованные мутации BRCA1 и BRCA2 дают надежду к реальному снижению заболеваемости и смертности от РМЖ.

На сегодняшний день установлено, что почти у трети больных РМЖ герминальные мутации генов BRCA1 и BRCA2 не представлены в спектре наследственных форм, так как выявлены другие гены, изменения в которых приводят к образованию опухолей [14]. У небольшого количества больных с РМЖ начало заболевания связано с мутациями в генах CHEK2, NBS1, TP53. У остальных пациенток РМЖ имеет спорадический характер [14-17]. В настоящее время установлено более нескольких тысяч различных вариантов генов, имеющих отношение к повышенному риску развития РМЖ [16,17]. Значительная часть (до 90-95%) нРМЖ связана с мутациями в генах BRCA1 и BRCA2 (аутосомно-доминантный тип нРМЖ) [11,18,19].

В настоящий момент выявлено более 1500 мутаций BRCA1 и более 1380 мутаций BRCA2. Наиболее часто встречающимися мутациями в гене BRCA1 являются 185delAG, 5382insC, 4427T>C; в гене BRCA2 – 6174delT, H372N, 10590A> C, delTT [20-22].

Распространенность мутаций генов BRCA1/2 в общей популяции различна, предположительно 1 на 800 или 1 на 1000 женщин соответственно [12]. Установлено, что чаще всего наследуется мутация одного аллеля или копии BRCA1/2, которая происходит по аутосомно-доминантному принципу с высокой пенетрантностью гена. По мнению некоторых авторов, в том числе Любченко Л.Н. и др., риск развития РМЖ в течение жизни с мутацией генов BRCA 1/2 имеют от 60 до 74% женщин [11,15,19].

Злокачественные заболевания молочных желез могут развиваться в результате мутаций в генах: BRCA1, расположенном на длинном плече 17-й хромосомы, и BRCA2, который находится на длинном плече 13-й хромосомы [15,23]. Ген BRCA1 был выделен путем позиционного клонирования. По многочисленным исследованиям установлено, что его положение в геноме представлено 22 кодирующими и 2 некодирующими экзонами. Ген BRCA 1 является кодирующим белком, состоящим в свою очередь из 1863 аминокислот. Участок хромосомы 17q21 по публикациям многих авторов часто подвергается делециям, которые могут быть как соматическими, так и зародышевыми, что может привести к развитию спорадических или наследственных форм РМЖ [7,15,24]. Расположение гена BRCA2 в 13-й хромосоме (13 q12-13) известно достаточно давно. Он состоит из 26 кодирующих и 1 некодирующего экзона и 26 интронов. Этот ген кодирует белок с 3418 аминокислотами [23]. Гены BRCA1 и BRCA2 являются генами-супрессорами, которые в свою очередь обеспечивают негативную регуляцию клеточной пролиферации. Злокачественное перерождение клетки – это процесс, связанный с инактивацией обоих аллелей генов как BRCA1, так и BRCA2. Частота обнаружения данных генов значительно выше в клетках в момент дифференцировки во время G1- и S-фазы клеточного цикла [25,26]. Репарация ДНК, транскрипция, регуляция клеточного цикла и убиквитинирование белков – это важнейшие задачи гена BRCA1. По мнению многих авторов при увеличении числа мутаций в коротких участках генов происходит в дальнейшем потеря их основных функций. Ответственность гена BRCA2 за кодирование белка,

отвечающего за репарацию, то есть восстановление ДНК, не вызывает сомнений. Изменение структуры ДНК вследствие мутации приводит к нарушению рамки считывания, образованию укороченной формы белка BRCA, который не может выполнять свою основную репаративную функцию. Риск возникновения злокачественных опухолей молочных желез почти на 60% увеличивается при наличии мутаций в описанных выше генах [27]. Механизм действия гена BRCA1 связан с туморсупрессией в эпителии молочной железы в результате взаимодействия с альфа-рецепторами эстрогенов ( $\alpha$ -RE), что угнетает их транскрипционную активность из-за блокирования ДНК-связывающего элемента. В результате нарушения взаимодействия мутации BRCA1 с  $\alpha$ -RE активизируется канцерогенез, возрастает пролиферация клеток ПМЖ. Выявлена корреляция между экспрессией BRCA1 и различными параметрами опухоли: размер, степень злокачественности, состояние лимфатических узлов [10,24,27].

Выявление ПМЖ у женщин, наследующих мутацию гена BRCA1, чаще приходится на возраст после 35-39 лет, у женщин, носительниц мутации гена BRCA2, – 2 пика: 43 года и 54 года [11,28]. К 50-летнему возрасту более 50% женщин, носителей мутаций генов BRCA, имеют реализованный ПМЖ [29,30]. Публикации некоторых авторов указывают на значительный риск (более 60%) развития синхронных опухолей молочной железы у носительниц мутации гена BRCA1 в возрасте до 70 лет. Риск развития рака второй молочной железы у носительниц мутации BRCA1, больных ПМЖ, в 1,5 раза больше, чем у носительниц мутации BRCA2 [18,31-33].

Рак молочной железы, связанный с мутациями генов BRCA1 и BRCA2, имеет более высокий индекс Ki67, что соответствует агрессивным опухолям. Чаще выявляются степень злокачественности, соответствующая Grade III. Принято считать, что обусловленные патологическим BRCA-генотипом злокачественные опухоли демонстрируют короткий период удвоения роста опухоли [34]. Разнообразен патогистологический фенотип BRCA- обусловленных форм ПМЖ. Рак молочной железы у пациенток, носительниц герминальных мутаций в гене BRCA1, в большинстве случаев обуславливает развитие инвазивного неспецифического процесса. По мнению некоторых авторов от 5 до 15% герминальных мутаций в гене BRCA1 вызывают опухоль, представленную низкодифференцированными клетками с доминирующей лимфоидной инфильтрацией.

Этот тип опухоли имеет название медулярный рак. От 70 до 80% злокачественных опухолей молочной железы, связанных с BRCA1 мутацией, являются трижды негативными (ER, PR, HER2/neu). По данным некоторых исследований от 9 до 28% ранних трижды негативных злокачественных опухолей молочной железы в свою очередь связаны с мутацией BRCA1 [33]. BRCA2-ассоциированные опухоли не обладают стандартным патологическим фенотипом. Они чаще представлены инвазивным раком неспецифического типа (76-83%), реже – инвазивным дольковым раком (8,4%) и медулярным раком (2,2%) [34,35,36].

Полиморфизм в структуре генов, таких как CHEK2, TP53, MSH 2, ATM, PTEN, NBS1, BRIP1, PALB2, BARD1, STK11, MLH1, BLM, CDH1, RAD50, описан рядом авторов. На эти гены приходится от 5 до 10% всех случаев нПМЖ [37,38]. Ввиду незначительного риска развития у пациенток опухоли, ассоциированной с изменениями в эти генах, рекомендации по ранней диагностике, лечению и профилактике для данной категории больных нПМЖ в настоящее время не разработаны [37]. В наши дни продолжают поиски новых генов предрасположенности к ПМЖ ввиду того, что не все случаи нПМЖ связаны с мутациями в генах BRCA 1/2 [8].

Интересным фактом является то, что распространенность мутаций генов BRCA1 и BRCA2 значительно варьирует в зависимости от этнической группы и географии региона. По мнению Foulkes W.D. et al. у некоторых народностей эти мутации встречаются чаще, чем у других («эффект основателя» - founder effect) [39]. Мутации в зависимости от популяции описаны у коренных жителей и среди евреев – ашкенази Швеции, Исландии, Испании, Германии, Италии. Следующие мутации: 5382 insC и 185delAG в гене BRCA1, 6174delT в гене BRCA2 определяются чаще всего у евреев - ашкенази. У жителей Исландии выявляется повреждение 999 del 5 в гене BRCA2, в Италии – мутация 7309 del A и делеция 7007G >A в экзонах 14 и 13 гена BRCA2. В Польше и некоторых странах Восточной Европы преимущественно со славянским населением чаще встречаются мутации в гене BRCA1- 5382 insC, 300T>G(C61G), 4153 del A [40,41]. В РФ чаще всего встречается восемь мутаций генов BRCA1/2, которые достигают до 90% всего спектра – это 4153delA, 5382 insC, 185delAG, 2080 delA, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, 300T>G(Cys61Gly), 6174delT [2].

По всей видимости, женщины других этнических групп, проживающих в РФ, имеют

несколько отличный от славян спектр founder-мутаций в генах BRCA1/2. По этой причине применяемые диагностические процессы по выявлению наиболее распространенных в славянской популяции founder-мутаций обуславливают ложноотрицательные результаты. По данным Бармишевой М.А., в Республике Башкортостан мутация 5382 insC в гене BRCA1 распространена не более 4%. По мнению Федоровой С.А., среди жительниц Якутии мутации 5382 insC, 4153 del A в гене BRCA1, характерные для славянской популяции, не обнаружены. Это указывает на преимущество восточно-евразийского компонента митохондриального ДНК (мтДНК) в хромосомах генофонда у жителей восточных территорий РФ [44-47]. Разновидности полиморфизма гена BRCA1 среди славянского населения в регионах РФ характеризуются пятью значимыми изменениями, из них наиболее часто встречающиеся мутации находятся в 20-м экзоне гена 5382 insC и составляют до 80% мутаций в гене BRCA1 и до 60% от общего количества полиморфизма генов BRCA1/2 [14-16,42,43]. Несмотря на то, что для некоторых территорий РФ выявлены наиболее распространенные «этнические» мутации, такие факторы, как межрасовые браки, миграция населения, несколько усложняют тестирование, что не утрачивает актуальность проблемы [38,48,49].

Молекулярно-генетическое исследование формирует группы высокого онкологического риска, прежде всего это носители мутаций 5382insC в гене BRCA1. Эта когорта составляет 4,4% от всех больных РМЖ. К этой же группе относится более 50% родственников, носителей мутации (первой степени родства). В группе с представленными выше мутациями почти у 18% от всех выявленных носителей мутации в течение 3 лет возникли злокачественные новообразования. Отсюда следует, что постоянное наблюдение за пациентами группы высокого риска дает возможность выявить у них злокачественный процесс на начальной стадии и произвести радикальное лечение больных, тем самым увеличить продолжительность и улучшить качество жизни [32]. Профилактика онкологических заболеваний с определением группы высокого риска и своевременным оказанием медицинской помощи позволяет уменьшить смертность от онкозаболеваний, получить экономическую выгоду от внедрения методов молекулярно-генетического мониторинга [50].

Среди женщин в возрасте до 70 лет риск возникновения спорадического РМЖ состав-

ляет примерно 1:10, у женщин, имеющих родственников первой степени родства с этим онкозаболеванием, он может увеличиться в 1,5-3 раза. Риск развития РМЖ зависит от ряда факторов: числа близких родственников с данным заболеванием, степени родства, а также возраста манифестации процесса [51]. У женщин с высокопенетрантными мутациями в генах BRCA1/2 резко возрастает риск развития РМЖ [23]. У таких женщин риск развития РМЖ до 70 лет составляет 60-70% [24]. Наследование предрасположенности к развитию РМЖ, обусловленного носительством мутаций BRCA1/2, происходит по ауто-сомно-доминантному типу [51,52], т. е. вероятность наследования значимой герминальной мутации составляет 50%. Причем, передача мутации возможна и по материнской, и по отцовской линиям [8].

К клиническим признакам проявления нРМЖ относят: возраст пациенток до 50 лет, первично-множественные поражения молочной железы и яичников, двустороннее поражение молочных желез. BRCA1-ассоциированный РМЖ чаще всего представлен тройным негативным подтипом, а BRCA2-ассоциированный рак – люминальным HER2- негативным вариантом заболевания [2,37,53].

Ранняя диагностика РМЖ у женщин, носительниц мутаций генов BRCA, является серьезной проблемой. Маммография является «золотым стандартом» скрининга опухолей молочной железы у женщин постменопаузального возраста, и её эффективность для выявления BRCA-ассоциированных форм рака является низкой. Это обусловлено тем, что значительная часть генетически зависимого РМЖ возникает у женщин репродуктивного возраста. Репродуктивный возраст характеризуется высоким уровнем женских половых гормонов. В доменопаузальном периоде, а особенно до 30-35 лет ткань молочных желез отличается достаточно высокой степенью рентгенологической плотности, что затрудняет выявление опухолей при помощи стандартной маммографии. Варианты злокачественных опухолей молочной железы, обусловленные BRCA-мутацией, имеют некоторые особенности гистологического строения, которое незначительно отличается по уровню рентгенологической плотности от нормальных тканей [54,55]. Методом выбора в диагностике РМЖ у женщин с мутациями генов BRCA является магнитно-резонансная томография (МРТ). Чувствительность метода близка к 100%, специфичность не более 70%.

Ультразвуковые исследования (УЗИ) раннего рака не применяются ввиду низкой эффективности [56-60].

В настоящее время существует несколько направлений ведения пациенток с генетической предрасположенностью к развитию РМЖ. К ним относятся: регулярные профилактические осмотры и обследование, которые проводятся чаще, чем у лиц, не имеющих наследственных факторов. Возможна лекарственная профилактика, так называемая риск-редуцирующая терапия. В наиболее продвинутых случаях может рассматриваться вопрос о проведении хирургической профилактики. Самообследование молочных желез играет самую важную роль в профилактике РМЖ. Регулярные осмотры врача-маммолога, МРТ молочных желез и органов малого таза также необходимы [57]. К лекарственным методам относится поиск способов химиопрофилактики РМЖ [61-65]. Установлен факт снижения почти в 2 раза риска РМЖ у BRCA-носительниц выполнение в детородном возрасте овариэктомии, что связано с устранением источника женских половых гормонов [61]. Самым эффективным методом первичной профилактики РМЖ является профилактическая мастэктомия. Наиболее крупные исследования по оценке эффективности риск-редуцированных мастэктомий проведены в клинике Мейо (США), где подобные операции выполняются с 1960 года. Уменьшение риска развития злокачественной опухоли молочной железы при выполнении двусторонней мастэктомии продемонстрировало результаты от 89,5 до 94,0% [66,67]. Отбор пациенток к выполнению этой группы операций различается в разных странах. По данным American Cancer Society (2012), показаниями к опера-

ции являются наличие хотя бы одного из перечисленных факторов: мутация генов BRCA, односторонний РМЖ в анамнезе, отягощенный семейный анамнез (наличие РМЖ у нескольких близких родственников), обнаружение в биоптате ткани молочной железы дольковой карциномы *in situ* [68]. National Comprehensive Cancer Network (2017) рекомендует выполнять профилактические мастэктомии женщинам с носительством мутаций в генах BRCA1/2 и тем более с отягощенным семейным анамнезом [69]. На основании рекомендаций National Cancer Institute (США) показаниями к проведению риск-редуцирующей мастэктомии являются мутации генов BRCA1/2, TP53, PTEN, отягощенный семейный анамнез без мутации генов (единичные родственники первой линии родства и/ или многочисленные родственники с наличием в анамнезе РМЖ или рака яичников) [70,71].

Исходя из вышеизложенного, имеются определенные успехи в изучении генетических факторов патогенеза РМЖ. Существенный шаг к выявлению новых потенциальных молекулярных мишеней уже совершен. Необходимость молекулярной диагностики в практической онкологии является очевидной. Нет опасения в том, что потребность в соответствующих тестах будет ежегодно увеличиваться по мере расширения арсенала противоопухолевых лекарств, применяемых в лечении опухолей молочной железы.

Установление генетического фактора риска развития РМЖ позволит персонализировать тактику лечения и внедрить профилактические методы, позволяющие предотвратить развитие и стабилизировать рост заболеваемости данной онкопатологии.

#### *Сведения об авторах статьи:*

**Пушкарев Алексей Васильевич** – врач-онколог ГАУЗ РКОД МЗ РБ. Адрес: г. Уфа, пр. Октября, 73/1. E-mail: lesnarushkaryov@mail.ru.

**Меньшиков Константин Викторович** – к.м.н., доцент кафедры онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: kmenshikov80@bk.ru.

**Пушкарев Василий Александрович** – д.м.н., профессор кафедры онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: pushkarev@gmail.com.

**Султанбаев Александр Валерьевич** – к.м.н., заведующий отделом химиотерапии ГАУЗ РКОД МЗ РБ. Адрес: г. Уфа, пр. Октября, 73/1. E-mail: sovaar@rambler.ru.

**Галеев Марат Галиакбарович** – к.м.н., заведующий V хирургическим отделением ГАУЗ РКОД МЗ РБ. Адрес: г. Уфа, пр. Октября, 73/1.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Эндокринно-чувствительные опухоли репродуктивной системы: руководство для врачей/И.В.Высоцкая [и др.]. – М.: Изд-во мед. кн. (СИМК), 2014. – 126 с.
2. Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы// Практическая онкология. – 2010. – № 11(4). – С:258-266.
3. Антоненкова, Н.Н. Эпидемиологические и генетические аспекты злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы//Наука и инновация. – 2006. – №11(45). – С.35-40.
4. Marchbanks P.A., McDonald I.A., Wilson H.G. Oral contraceptives and the risk of breast cancer.N.Engl.J.Med. 2002; 346:2025-32.
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.; МНИОИ им. П.А. Герцена-филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ России. – 2019. – 236 с.
6. Висковатых, А.В. Оценка распространённости BRCA-ассоциированного рака молочной железы в Москве в рамках байесовского подхода // Альманах клинической медицины. – 2019. – № 47(8). – С. 691-701.

7. Лаптиев, С.А. Медико-генетическое консультирование при наследственных формах рака молочной железы и рака яичников/С.А. Лаптиев, М.А. Корженевская, А.П. Соколенко, А.Г. Иевлева, Е.Н. Имянитов // Учёные записки СПбГМУ им. акад. Н.П.Павлова. – 2018. – Т. XXV, №2. – С. 7-18.
8. Киселёв В.И., Муйжнек Е.Л. Наследственный рак и современные возможности лекарственной коррекции генетических дефектов. – М. – 2011. – Изд-во: ЗАО «МираксФарма» – 16 с.
9. Снигирёва, Г.П. Алгоритм молекулярно-генетического обследования для выявления наследственного BRCA-ассоциированного рака молочной железы /Г.П. Снигирёва, В.А. Румянцева, Е.И. Новикова, Н.Н. Новицкая, Е.Н. Тельшева [и др.]// Альманах клинической медицины. – 2019. – №47 (1). – С. 54-65.
10. Chesire D.M., Dunn T.A., Eving C.M.. Identification and aryl hydrocarbon receptor. *Cancer Res.* 2004; 64 (7), 2523-2533.
11. Любченко, Л.Г. Клинико-генетическая гетерогенность семейного рака молочной железы /Л.Г. Любченко, Р.Ф. Гарькавцева// Современная онкология. – 2004. – №6(2). – С. 67-9.
12. Narod S.A. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond // *Nat. Rev. Cancer.* – 2004. – V.4. – P. 665- 676.
13. Easton D., Ghonssaini M., Fletcher O., Genome-wide association analysis identifies three new breast cancer susceptibility loci. *Nat. Genet.*2012; 44 (3): 312-318.
14. Susptsin E.N.,Sherina N.Y., Ponomarova D.N.,Sokolenko A.P.,Iyevleva A.G., Gorodnova T.V., Zaitseva O.A., Yatsuk O.S., Togo A.V., Tkachenco N.N., Shiynov G.A., Lobeiko O.S., Krylova N.Y., Matsko D.E., Maximov S.Y., Urmantcheyeva A.F., Porchanova N.V., Imyaninov E.N.. High frequency of BRCA1, but not CHEK 2 or NBS 1 (NBN), founder mutations in Russian ovarian cancer patients. *Hered. Cancer Clin. Pract.*2009; 7(1):5.
15. Gayther S.A., Harrington P., Russele P., Kharkevich G., Garkavtseva R.F., Ponder B.A.. Frequently occurring germ-line mutations of the BRCA1 gene in ovarian cancer families from Russia. *Amer.I.Hum.Genet.*1997;60:1239-1242.
16. Pfeifer W, Sokolenko A.P., Potapova O.N., Bessonov A.A., Ivantsov O.A., Laptiev S.A., Zaitseva O.A. Yatsuk O.S.,Matsko D.E.,Semiglazova T.Y., Togo A.V., Imyaninov E.N. Breast cancer sensitivity to neoadjuvant therapy in BRCA1 and CHEK2 mutation carriers and non- carriers. *Breast cancer Res Treat.*2014;148(3):675-83.
17. Hemel D., Domcher S.M Breast cancer predisposition syndromes. *Hematol. Oncol. Clin. North. Amer.*2010;24:799-814.
18. Graeser M.K., Engel C., Rhiem K., Gadzicki D., Bick U., Kast K., Froster U.G., Schlehe B., Bechtold A., Arnold N., Preisler-Adams S., Nestle-Kraemling C., Zaino M., Loeffler M., Kiechle M., Meindl A., Varga D., Schmutzler R.K., Risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutants. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(35): 25-30.
19. Любченко Л.Н. Наследственный рак молочной железы и/или яичников: ДНК-диагностика, индивидуальный прогноз, лечение и профилактика: дис... д-ра мед. наук /Л.Н. Любченко. – М., 2009. – 281 с.
20. Neuhansen S.L. Founder populations and their uses for breast cancer genetics. *Breast Cancer Res.* 2000; (2): 77-81.
21. Жорданиа, К.И. Рак яичников, мутации BRCA и ингибиторы PARP /К.И. Жорданиа, Ю.Г. Паяниди, Н.Н. Гокадзе, Е.В. Калининцева //Онкогинекология. – 2017. – №1(21). – С. 37-44.
22. Батенева Е.И. Новая диагностическая панель для выявления наследственной предрасположенности к развитию рака молочной железы и рака яичников: автореф. дис... канд. мед. наук. – М., 2015. – 24 с.
23. Marcus J.N., Watson P., Page D.L., Narod S.A., Lenoir G.M., Tonin P., Linder-Stephenson L., Salerno G. Gonway T.A., Lynch H.T.. Hereditary breast cancer pathobiology, prognosis, and BRCA1 and BRCA2 gene linkage. *Cancer* 1996; 77: 697-709.
24. Карпухин, А.В. Наследственная предрасположенность к раку молочной железы/А.В. Карпухин, А.Н. Логинова, Е.В. Хомич, Н.И. Поспехова // Медицинская генетика. – 2002. – №6(1). – С. 256-261.
25. Johansson O., Ranstam J., Borg A., Olsson H. Survival of BRCA1 breast and ovarian cancer patients: a population- based study from southern Sweden. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 397-404.
26. King M.C., Weand S., Hale K., Lee M., Walsh T., Owens K., Tait J., Ford L., Dunn B.K., Costantino J., Wickerham L., Wolmark N., Fisher B. National Breast and Bowel Project NSABP-P breast cancer prevention trial. *JAMA* 2001;286: 2251-6.
27. Esteban J., Baker J., Gronin M. Tumor gene expression and prognosis in breast cancer: multi-gene RT-PCR assay of paraffin-embedded tissue. *Prog. Proc. Am Soc Clin. Oncol.* 2003; 22: 850.
28. Мигранова Н.В., Терёшин О.С., Семёнова А.Б., Кочеткова С.А., Зверев Я.О. Частота и варианты мутации генов BRCA1-2, CHEK 2 у женщин Челябинской области: материалы Первого Международного Форума онкологии и радиологии. – М., 2018. – 261 с.
29. Claus E.B. The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer / E.B. Claus, J.M. Schildkraut, W.D. Thompson [et al.] // *Cancer.* – 1996. – Vol. 77, №11. – P. 2318-2324.
30. Eatson D.F. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. *Breast Cancer Linkage Consortium / D.F. Eatson, D. Ford, D.T. Bishop // Am. J. Hum. Genet.* – 1995. – Vol. 56, №1. – P. 265-271.
31. Автономов, Д.Е. Клинико-морфологические характеристики и прогноз BRCA-ассоциированного рака молочной железы у женщин репродуктивного возраста/ Д.Е. Автономов, А.А. Пароконная, Л.Н. Любченко [и др.] //Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012. – №1. – С.20-23. DOI: 10.17650/1994-4098-2012-0-1-20-23.
32. Пауль Г.А. Выявление мутаций, связанных с наследственными формами рака, у родственников больных раком молочной железы / Г.А. Пауль, Н.А. Матяш, Е.Е. Писарева, М.С. Анисименко, А.Е. Козьяков [и др.] //Сибирский онкологический журнал. – 2017. – №16 (4). – С. 84-88.
33. Ходорович, О.С. BRCA-ассоциированный рак молочной железы/ О.С. Ходорович, Г.П. Снигирёва, В.Д. Чхиквадзе, Е.А. Оксанчук, Е.В. Меских [и др.]// Случай из практики. Трудный пациент. – 2016. – Т. 14, №10-11. – С.46-49.
34. Любченко Л.Н., Батенева Е.И. Медико-генетическое консультирование и ДНК-диагностика при наследственной предрасположенности к раку молочной железы и раку яичников. – М. – 2014. – 76 с.
35. Da Silva L. Pathology of hereditary breast cancer / Da Silva L., Lakhani S.R. // *Mod. Pathol.* – 2010. – Vol. 23. – P. 46-51.
36. Mavaddat N. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA) / N. Mavaddat, D. Barrowdale, I.L. Andrulis // *Cancer. Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2012. – Vol. 21. – P. 134-147.
37. Соколенко А.П., Иевлева А.Г., Имянитов Е.Н. Что нужно знать о наследственном раке молочной железы и яичников. – СПб: Эко вектор, 2016. – 48 с.
38. Олексеенко, В.В. BRCA-ассоциированный рак молочной железы/ В.В. Олексеенко, К.А. Алиев//Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20, №4. – С.162-168.
39. Foulkes W.D., Wong N., Brunet I.S. [et al.] Germline BRCA1 mutation is an adverse prognostic factor in Ashkenasi Jewish women with breast cancer // *Clin. Cancer Res.* - 1997.-Vol.3.-P.2465-9.
40. Coppa A., Buffone A.,Capalbo C. [et al.] Nonel and recurrent BRCA2 mutations in Italian breast/ovarian cancer families widen the ovarian cancer cluster region boundaries to exons 13 and 14//*Breast cancer Res.Treat.*-2014.-Dec.-148(3).-P.629-35.
41. Ferla R., Carlo V., Casio S. [et al.] Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes//*Ann Oncol.*-2007.-Vol.18 (Suppl.6). - P.93-98.
42. Rudinina N.A., Golubkov V.I., Tikhomirova O.S., Brezhneva T.V., Hanson K.P., Vasilyev V.B., Mandelshtam M.Y., Prevalence of widespread BRCA1 gene mutations in patients with familial breast cancer from St. Petersburg. *Russ. J. Genet.* 2005; 41 (3): 318-322.
43. Иванов, А.А. Частота мутации 1100del в гене CHEK 2 у членов «раковых» семей Алтайского Края/А.А. Иванов, Е.Э. Пупкова, А.М. Авдальян, В.Я. Гервальд, В.Д. Рагулина [и др.] //Российский онкологический журнал. – 2015. – №4. – С. 23-24.
44. Фарахтдинова, А.Р. Анализ мутаций в генах BRCA1, CHEK 2, NBS 1 у больных раком молочной железы из Республики Саха (Якутия) / А.Р. Фарахтдинова, С.А. Федорова, Т.И. Николаева [и др.] //Якутский медицинский журнал. – 2009. – №2(26). – С.91-93.

45. Бармишева М.А. Частота выявления мутации 5382insC гена BRCA1/ М.А. Бармишева, Г.Ф. Зиннатуллина, Э.К. Хуснутдинова// Вопросы онкологии. – 2008. – Т.54, №1. – С.31-34.
46. Федорова С.А. Этногеомика коренных народов Республики Саха (Якутия): автореф. дис....д-ра биолог. наук /С.А. Федорова. – М., 2008. –46 с.
47. Хасанова, А.Н. BRCA-ассоциированный рак молочной железы у представительниц татарской национальности на примере клинического случая/А.Н. Хасанова, М.Г. Гордиев, Е.Ю. Ратнер, В.В. Жаворонков, Р.Ш. Хасанов [и др.] //Поволжский онкологический вестник. – 2016. – №2 (24). – С. 104-108.
48. Фарахтдинова, А.Р. Анализ мутаций в генах BRCA1, CHEK 2, NBS 1 у больных раком молочной железы из РС (Я)/А.Р. Фарахтдинова, С.А. Федорова, Т.И. Николаева, П.М. Иванов, М.А. Бермишева [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2009. – №2. – С. 91-93.
49. Петрова, О.В. Этнические особенности наследования предрасположенности к раку молочной железы/ О.В. Петрова, Б.Д. Сеферов, Г.С. Нор, М.В. Соркин // Крымский терапевтический журнал. – 2009. – №1. – С. 42-45.
50. Ягудина, Р.И. Фармакоэкономический анализ российского стандарта лечения рака молочной железы/Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликов, Т. Нгуен, Н.З. Мусина //Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2000. – №2(4). – С. 25-33.
51. Tumpenny P., Ellard S. Emerys elements of human genetics.-13 th ed. - PA; Churchill Livingstone Elsevier, 2009. - 423p.
52. Имянитов, Е.Н. Скрининг для лиц с наследственной предрасположенностью к раку //Практ. онкол. – 2010. – №11. – P.102-109.
53. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. – СПб.: МАПО, 2007. – 210 с.
54. Mandelson M. T. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers / M. T. Mandelson, N. Oestreicher, P. L. Porter [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 2000. – Vol. 92. – P. 1081-1087.
55. Berrington de Gonzalez A. Estimated risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening for young BRCA mutation carriers / A. Berrington de Gonzalez, C. D. Berg, K. Visvanathan [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 2009. – Vol. 101, N 3. – P. 205-209.
56. Kuhl C. Prospective multicenter cohort study to refine management recommendations for women at elevated familial risk of breast cancer: the EVA trial / C. Kuhl, S. Weigel, S. Schrading [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol. 28, N 9. – P. 1450-1457.
57. Narod S. A. Screening of women at high risk for breast cancer / S. A. Narod // Prev. Med. – 2011. – Vol. 53, N3. – P. 127-130.
58. Sardanelli F. Multicenter surveillance of women at high genetic breast cancer risk using mammography, ultrasonography, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging (the high breast cancer risk italian 1 study): final results / F. Sardanelli, F. Podo, F. Santoro [et al.] // Invest. Radiol. – 2011. Vol. 46, N 2. – P. 94-105.
59. Warner E. Prospective study of breast cancer incidence in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation under surveillance with and without magnetic resonance imaging / E. Warner, K. Hill, P. Causer [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol. 29, N 13. – P. 1664-1669.
60. Warner E. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination / E. Warner, D.B. Plewes, K.A. Hill [et al.] // JAMA. – 2004. – Vol. 292, N 11. P. 1317-1325.
61. Rodriquez E. The prevention of hereditary breast cancer / E. Rodriquez, S.M. Domchek // Semin. Oncol. – 2007. – Vol.34. – P.401-405.
62. King M.C., Wieand S., Hale K., [et al.] Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. JAMA. 2001;286(18):2251-2256.
63. Cummings S.R., Tice J.A., Bauer S., [et al.] Prevention of breast cancer in postmenopausal women: approaches to estimating and reducing risk // JNCI, 101, 2009, p. 384-398.
64. Kotsopoulos J., Zhang S., Akbari M. [et al.] BRCA1 mRNA levels following a 4-6 - week intervention with oral 3,3' - diindolylmethane//British Journal of Cancer. 2014; 111:1269-1274.
65. Городнова, Т.В. Оценка эффективности неоадьювантной платиносодержащей химиотерапии у больных распространенным раком яичников носительниц мутаций в гене BRCA 1/2: автореф. дис....канд. мед. наук. – СПб, 2014. – 24 с.
66. Hartmann L. C. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer / L. C. Hartmann, D. J. Schaid, J. E. Woods [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340, N 2. – P. 77-84.
67. Ходорович, О.С. Хирургическая профилактика генетически обусловленных форм рака молочной железы у женщин: автореф. дисс....канд. мед. наук. – М., 2009. – 21 с.
68. American Cancer Society. Breast cancer / American Cancer Society. – 2013. – <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/web-content/003090>.
69. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer Risk Reduction. Version 2.2017 / National Comprehensive Cancer Network // NCCN GUIDELINES. Clinical Guidelines in Oncology. – 2017. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp).
70. National Cancer Institute. Fact Sheet: Surgery to Reduce the Risk of Breast Cancer. 2012, reviewed in 2013; <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/risk-reducingsurgery>. Accessed July 13, 2015.
71. American Society of Plastic Surgeons (ASPS). Practice Parameters. Prophylactic Mastectomy / American Society of Plastic Surgeons (ASPS). – 2008. – [http://www.plasticsurgery.org/Documents/Medical\\_Professionals/ Prophylactic Mastectomy](http://www.plasticsurgery.org/Documents/Medical_Professionals/ Prophylactic Mastectomy).

## REFERENCES

1. Endokrino-chuvstvitel'nye opukholi reproduktivnoi sistemy: rukovodstvo dlya vrachei/I.V.Vysotskaya [ i dr.]; - Moskva: izd-vo med.kn. (SIMK), 2014.-126s. (in Russ.).
2. Imyanitov E.N. Nasledstvennyi rak molochnoi zhelezy. Prakticheskaya onkologiya. 2010; 11(4):258-66. (in Russ.).
3. Antonenkova N.N. Epidemiologicheskie i geneticheskie aspekty zlokachestvennykh novoobrazovaniy organov zhenskoi reproduktivnoi sistemy//Nauka i innovatsiya.-2006; 11(45).-S.35-40. (in Russ.).
4. Marchbanks P.A., McDonald I.A., Wilson H.G. Oral contraceptives and the risk of breast cancer.N.Engl.J.Med. 2002; 346:2025-32.
5. Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2018 godu / pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoi, M.; MNIIO im. P.A. Gertsena-filial FGBU «NMITs radiologii» MZ Rossii.- 2019. -236 s. (in Russ.).
6. Viskovatykh A.V. Otsenka rasprostranennosti BRCA-associirovannogo raka molochnoi zhelezy v Moskve v ramkakh baiesovskogo podkhoda// Al'manakh klinicheskoi meditsiny. – 2019; 47(8).-S. 691-701. (in Russ.).
7. Laptiev S.A., Korzhenevskaya M.A., Sokolenko A.P., Ievleva A.G., Imyanitov E.N. Mediko-geneticheskoe konsul'tirovanie pri nasledstvennykh formakh raka molochnoi zhelezy i raka yaichnikov / Uchenye zapiski SPbGMU im. akad. N.P.Pavlova - T.XXV №2 (2018).-S.7. – 18. (in Russ.).
8. Kiselev V.I., Muizhnek E.L. Nasledstvennyi rak i sovremennye vozmozhnosti lekarstvennoi korrektsii geneticheskikh defektov. M., 2011.-16s. (in Russ.).
9. Snigireva G.P., Rumyantseva V.A., Novikova E.I., Novitskaya N.N., Telysheva E.N., Khazins E.D., Shaikhaev E.G.: Algoritm molekulyarno-geneticheskogo obsledovaniya dlya vyyavleniya nasledstvennogo BRCA-associirovannogo raka molochnoi zhelezy. Al'manakh klinicheskoi meditsiny. 2019; 47 (1): 54-65. (in Russ.).
10. Chesire D.M., Dunn T.A., Eving C.M.. Identification and aryl hydrocarbon receptor. Cancer Res. 2004; 64 (7), 2523-2533.
11. Lyubchenko L.G., Gar'kavtseva R.F. Kliniko-geneticheskaya geterogennost' semeinogo raka molochnoi zhelezy. Sovremennaya onkologiya. 2004; 6(2): 67-9. (in Russ.).
12. Narod S.A. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond // Nat. Rev. Cancer. – 2004. - V.4. – P. 665- 676.

13. Easton D., Ghonssaini M., Fletcher O., Genome-wide association analysis identifies three new breast cancer susceptibility loci. *Nat. Genet.* 2012; 44 (3): 312-318.
14. Suspitsin E.N., Sherina N.Y., Ponomariova D.N., Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Gorodnova T.V., Zaitseva O.A., Yatsuk O.S., Togo A.V., Tkachenco N.N., Shiyunov G.A., Lobeiko O.S., Krylova N.Y., Matsko D.E., Maximov S.Y., Urmantcheyeva A.F., Porchanova N.V., Imyaninov E.N. High frequency of BRCA1, but not CHEK 2 or NBS 1 (NBN), founder mutations in Russian ovarian cancer patients. *Heredit. Cancer Clin. Pract.* 2009; 7(1):5.
15. Gayther S.A., Harrington P., Russele P., Kharkevich G., Garkavtseva R.F., Ponder B.A. Frequently occurring germ-line mutations of the BRCA1 gene in ovarian cancer families from Russia. *Amer. J. Hum. Genet.* 1997; 60:1239-1242.
16. Pfeifer W, Sokolenko A.P., Potapova O.N., Bessonov A.A., Ivantsov O.A., Laptiev S.A., Zaitseva O.A. Yatsuk O.S., Matsko D.E., Semiglazova T.Y., Togo A.V., Imyaninov E.N. Breast cancer sensitivity to neoadjuvant therapy in BRCA1 and CHEK 2 mutation carriers and non-carriers, *Breast cancer Res Treat.* 2014; 148(3):675-83.
17. Hemel D., Domcher S.M. Breast cancer predisposition syndromes. *Hematol. Oncol. Clin. North. Amer.* 2010; 24:799-814.
18. Graeser M.K., Engel C., Rhiem K., Gadzicki D., Bick U., Kast K., Froster U.G., Schlehe B., Bechtold A., Arnold N., Preisler-Adams S., Nestle-Kraemling C., Zaino M., Loeffler M., Kiechle M., Meindl A., Varga D., Schmutzler R.K., Risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutants. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(35): 25-30.
19. Lyubchenko L.N. Nasledstvennyi rak molochnoi zhelezy i/ili yaichnikov: DNK-diagnostics, individual'nyi prognoz, lechenie i profilaktika: dis... d-ra med. nauk /L.N. Lyubchenko. – M., 2009-281s. (in Russ.).
20. Neuhansen S.L. Founder populations and their uses for breast cancer genetics. *Breast Cancer Res.* 2000; (2): 77-81.
21. Zhordania K.I., Payanidi Yu.G., Gokadze N.N., Kalinicheva E.V. Rak yaichnikov, mutatsii BRCA i inhibitory PARP. *Onkoginekologiya.* 2017; 1(21).-S.37-44. (in Russ.).
22. Bateneva E.I. Novaya diagnosticheskaya panel' dlya vyyavleniya nasledstvennoi predispozitsionnosti k razvitiyu raka molochnoi zhelezy i raka yaichnikov: avtoref. dis... kand. med. nauk.-M., 2015.-24s. (in Russ.).
23. Marcus J.N., Watson P., Page D.L., Narod S.A., Lenoir G.M., Tonin P., Linder-Stephenson L., Salerno G. Gonway T.A., Lynch H.T. Hereditary breast cancer pathobiology, prognosis, and BRCA1 and BRCA2 gene linkage. *Cancer* 1996; 77: 697-709.
24. Karpukhin A.V., Loginova A.N., Khomich E.V., Pospekhova N.I. Nasledstvennaya predispozitsionnost' k raku molochnoi zhelezy. *Meditinskaya genetika.* 2002; 6(1): 256-261. (in Russ.).
25. Johansson O., Ranstam J., Borg A., Olsson H. Survival of BRCA1 breast and ovarian cancer patients: a population-based study from southern Sweden. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 397-404.
26. King M.C., Wieand S., Hale K., Lee M., Walsh T., Owens K., Tait J., Ford L., Dunn B.K., Costantino J., Wickerham L., Wolmark N., Fisher B. National Breast and Bowel Project NSABP-P breast cancer prevention trial. *JAMA* 2001; 286: 2251-6.
27. Esteban J., Baker J., Gronin M. Tumor gene expression and prognosis in breast cancer: multi-gene RT-PCR assay of paraffin-embedded tissue. *Prog. Proc. Am Soc Clin. Oncol.* 2003; 22: 850.
28. Migranova N.V., Tereshin O.S., Semenova A.B., Kochetkova S.A., Zverev Ya.O. Chastota i varianty mutatsii genov BRCA1-2, CHEK 2 u zhenshchin Chelyabinskoi oblasti. *Materialy Pervogo Mezhdunarodnogo Forumu onkologii i radiologii.* Moskva, 2018. – 261 s. (in Russ.).
29. Claus E.B. The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer / E.B. Claus, J.M. Schildkraut, W.D. Thompson [et al.] // *Cancer.* – 1996. – Vol. 77, №11. – P. 2318-2324.
30. Eatson D.F. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. *Breast Cancer Linkage Consortium / D.F. Eatson, D. Ford, D.T. Bishop // Am. J. Hum. Genet.* – 1995. – Vol. 56, №1. – P. 265-271.
31. Avtonomov D.E., Parokonnaya A.A., Lyubchenko L.N. [i dr.] Kliniko-morfologicheskie kharakteristiki i prognoz BRCA-assotsiirovannogo raka molochnoi zhelezy u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. *Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy.* 2012; (1); 20-23. DOI: 10.17650/1994-4098-2012-0-1-20-23. (in Russ.).
32. Paul' G.A., Matyash N.A., Pisareva E.E., Anisimenko M.S., Kozyakov A.E., Kovalenko S.P. Vyyavlenie mutatsii, svyazannykh s nasledstvennymi formami raka, u rodstvennikov bol'nykh rakom molochnoi zhelezy. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal.* – 2017; 16 (4): 84-88.
33. Khodorovich O.S., Snigireva G.P., Chkhikvadze V.D., Oksanchuk E.A., Meskikh E.V., Novikova E.I. BRCA-assotsiirovanniy rak molochnoi zhelezy. Sluchai iz praktiki. *Trudnyi patsient.* – 2016; tom 14, №10-11. – S.46-49. (in Russ.).
34. Lyubchenko L.N., Bateneva E.I. Mediko-geneticheskoe konsul'tirovanie i DNK-diagnostics pri nasledstvennoi predispozitsionnosti k raku molochnoi zhelezy i raku yaichnikov. – M., 2014. – 76s. (in Russ.).
35. Da Silva L. Pathology of hereditary breast cancer / Da Silva L., Lakhani S.R. // *Mod. Pathol.* – 2010. – Vol. 23. – P. 46-51.
36. Mavaddat N. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA) / N. Mavaddat, D. Barrowdale, I.L. Andrulis // *Cancer. Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2012. – Vol. 21. – P. 134-147.
37. Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Imyaninov E.N. Chto nuzhno znat' o nasledstvennom raku molochnoi zhelezy i yaichnikov. - SPb: Eko vektor, 2016.-48s. (in Russ.).
38. Oleksenko V.V., Aliev K.A., BRCA-assotsiirovanniy rak molochnoi zhelezy. *Tavricheskiy mediko-biologicheskii vestnik.* – 2017, tom 20, №4, S.162-168. (in Russ.).
39. Foulkes W.D., Wong N., Brunet I.S. [et al.] Germline BRCA1 mutation is an adverse prognostic factor in Ashkenasi Jewish women with breast cancer // *Clin. Cancer Res.* - 1997.-Vol.3.-P.2465-9.
40. Coppa A., Buffone A., Capalbo C. [et al.] Nonel and recurrent BRCA2 mutations in Italian breast/ovarian cancer families widen the ovarian cancer cluster region boundaries to exons 13 and 14// *Breast cancer Res.Treat.*-2014.-Dec.-148(3).-P.629-35.
41. Ferla R., Carlo V., Casio S. [et al.] Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes// *Ann Oncol.*-2007.-Vol.18 (Suppl.6). - P.93-98.
42. Rudinina N.A., Golubkov V.I., Tikhomirova O.S., Brezhneva T.V., Hanson K.P., Vasilyev V.B., Mandelshtam M.Y., Prevalence of widespread BRCA1 gene mutations in patients with familial breast cancer from St. Petersburg. *Russ. J. Genet.* 2005; 41 (3): 318-322. (in Russ.).
43. Ivanov A.A., Pupkova E.E., Avdalyan A.M., Gerval'd V.Ya., Ragulina V.D., Lazareva A.F., Chastota mutatsii 1100del v gene CHEK 2 u chlenov «rakovykh» semei Altayskogo Kraya. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal.* 2015;(4):23-24. (in Russ.).
44. Farakhtdinova A.R. Analiz mutatsii v genakh BRCA1, CHEK 2, NBS 1 u bol'nykh rakom molochnoi zhelezy iz Respubliki Sakha (Yakutiya) / A.R. Farakhtdinova, S.A. Fedorova, T.I. Nikolaeva i dr.// *Yakutskii meditsinskii zhurnal.* – 2009. – 2(26). – S.91-93. (in Russ.).
45. Barmisheva M.A. Chastota vyyavleniya mutatsii 5382insS gena BRCA1/ M.A. Barmisheva, G.F. Zinnatullina, E.K. Khusnutdinova// *Voprosy onkologii.* -2008. – T.54, №1. – S.31-34. (in Russ.).
46. Fedorova S.A. Etnogenomika korennykh narodov Respubliki Sakha (Yakutiya): avtoref. dis... d-ra biolog. nauk /S.A. Fedorova. – M., 2008.-46s. (in Russ.).
47. Khasanova A.N., Gordiev M.G., Ratner E.Yu., Zhavoronkov V.V., Khasanov R.Sh., Nikitin A.G. BRCA-assotsiirovanniy rak molochnoi zhelezy u predstavitel' nits tatarskoi natsional'nosti na primere klinicheskogo sluchaya/ *Povolzhskii onkologicheskii vestnik.* – 2016. 2 (24): 104-108. (in Russ.).
48. Farakhtdinova A.R., Fedorova S.A., Nikolaeva T.I., Ivanov P.M., Barmisheva M.A., Doerk T., Khusnutdinova E.K. Analiz mutatsii v genakh BRCA1, CHEK 2, NBS 1 u bol'nykh rakom molochnoi zhelezy iz RS (Ya). *Yakutskii meditsinskii zhurnal.* 2009; (2):91-93. (in Russ.).
49. Petrova O.V., Seferov B.D., Nor G.S., Sorkin M.V. Etnicheskie osobennosti nasledovaniya predispozitsionnosti k raku molochnoi zhelezy. *KTZh.* 2009; (1):42-45. (in Russ.).
50. Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Nguen T., Musina N.Z. Farmakoekonomicheskii analiz rossiiskogo standarta lecheniya raka molochnoi zhelezy. *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya.* 2000; 2(4): 25-33. (in Russ.).

51. Turnpenny P., Ellard S. Emerys elements of human genetics.-13 th ed. - PA; Churchill Livingstone Elsevier, 2009. - 423p.
52. Imyaninov E.N. Skrining dlya lits s nasledstvennoi predispozhenosti'yu k raku //Prakt.onkol. - 2010.-№11.-R.102-109. (in Russ.).
53. Imyaninov E.N., Khanson K.P. Molekulyarnaya onkologiya : klinicheskie aspekty. – SPb.: MAPO, 2007.-210 s. (in Russ.).
54. Mandelson M. T. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers / M. T. Mandelson, N. Oestreich, P. L. Porter [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 2000. – Vol. 92. – P. 1081–1087.
55. Berrington de Gonzalez A. Estimated risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening for young BRCA mutation carriers / A. Berrington de Gonzalez, C. D. Berg, K. Visvanathan [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 2009. – Vol. 101, N 3. – P. 205-209.
56. Kuhl C. Prospective multicenter cohort study to refine management recommendations for women at elevated familial risk of breast cancer: the EVA trial / C. Kuhl, S. Weigel, S. Schrading [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol. 28, N 9. – P. 1450-1457.
57. Narod S. A. Screening of women at high risk for breast cancer / S. A. Narod // Prev. Med. – 2011. – Vol. 53, N3. – P. 127-130.
58. Sardanelli F. Multicenter surveillance of women at high genetic breast cancer risk using mammography, ultrasonography, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging (the high breast cancer risk italian 1 study): final results / F. Sardanelli, F. Podo, F. Santoro [et al.] // Invest. Radiol. – 2011. Vol. 46, N 2. –P. 94-105.
59. Warner E. Prospective study of breast cancer incidence in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation under surveillance with and without magnetic resonance imaging / E. Warner, K. Hill, P. Causer [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol. 29, N 13. – P. 1664-1669.
60. Warner E. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination / E. Warner, D. B. Plewes, K. A. Hill [et al.] // JAMA. – 2004. – Vol. 292, N 11. P. 1317-1325.
61. Rodriguez E. The prevention of hereditary breast cancer / E. Rodriguez, S.M. Domchek // Semin. Oncol. – 2007. – Vol.34. – P.401-405.
62. King M.C., Wieand S., Hale K., [et al.] Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. JAMA. 2001;286(18):2251-2256.
63. Cummings S.R., Tice J.A., Bauer S., [et al.] Prevention of breast cancer in postmenopausal women: approaches to estimating and reducing risk // JNCI, 101, 2009, p. 384-398.
64. Kotsopoulos J., Zhang S., Akbari M. [et al.] BRCA1 mRNA levels following a 4–6 - week intervention with oral 3,3' - diindolylmethane//British Journal of Cancer. 2014; 111:1269–1274.
65. Gorodnova T.V. Otsenka effektivnosti neoad'yuvantnoi platinosoderzhashchei khimioterapii u bol'nykh rasprostranennym rakom yaichnikov nositel'nits mutatsii v gene BRCA 1/2: avtoref. dis...kand.med.nauk.-SPb, 2014.-24s. (in Russ.).
66. Hartmann L. C. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer / L. C. Hartmann, D. J. Schaid, J. E. Woods [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340, N 2. – P. 77-84.
67. Khodorovich O.S. Khirurgicheskaya profilaktika geneticheskii obuslovlennykh form raka molochnoi zhelezy u zhenshchin :avtoref. diss...kand.med.nauk.-M. 2009.-21s. (in Russ.).
68. American Cancer Society. Breast cancer / American Cancer Society. – 2013. – <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/web-content/003090>.
69. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer Risk Reduction. Version 2.2017 / National Comprehensive Cancer Network // NCCN GUIDELINES. Clinical Guidelines in Oncology. – 2017.[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp).
70. National Cancer Institute. Fact Sheet: Surgery to Reduce the Risk of Breast Cancer. 2012, reviewed in 2013; <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/risk-reducingsurgery>. Accessed July 13, 2015.
71. Klinicheskie rekomendacii. Rak molochnoj zhelezy: [Elektronnyj resurs] / MZ RF, Associaciya onkologov Rossii. – 2020. [https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/Rak\\_molochnoj\\_zhelezy.pdf](https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/Rak_molochnoj_zhelezy.pdf) (in Russ.).

УДК 617-089

© Ш.В. Тимербулатов, А.Р. Гафарова, 2020

Ш.В. Тимербулатов, А.Р. Гафарова  
**ОСТРОЕ НАРУШЕНИЕ МЕЗЕНТЕРИАЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**  
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»*  
*Минздрава России, г. Уфа*

В данной статье представлен обзор литературы по диагностике острого нарушения мезентериального кровообращения (ОНМК). ОНМК остается тяжелой формой сосудистой патологии, сопровождаемой высокой летальностью и практически не снижающейся за последние 15–20 лет [1,2]. Ежегодное выявление ОНМК составляет 0,09–0,2% [3]. Показатель смертности, по сведениям различных авторов, – от 70 до 90% [4,5]. Это объясняется тем, что оперированные пациенты относятся к «тяжелым» ввиду возраста и сопутствующих заболеваний, поздней диагностики и частоты осложнений [6-8]. В обзоре приведены данные эффективности клиническо-лабораторной диагностики, лучевых методов визуализации (ультразвуковое исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томографии), отдельно рассмотрены диагностические возможности ангиографии и лапароскопии. Рассмотрены специфичность и чувствительность лучевых методов исследования. Совершенство методов диагностического поиска позволяет улучшить способы выявления заболевания, снизить летальность и предупредить развитие осложнений. Исход ОНМК зависит от времени начала процесса. На начальном этапе применяется консервативная терапия, и в случае ее неэффективности следует переходить к оперативному лечению. При своевременной диагностике и правильном лечении возможно достичь снижения летальности.

**Ключевые слова:** острое нарушение мезентериального кровообращения, мезентериальный тромбоз, ишемия кишечника, современные методы диагностики, лапароскопия.

Sh.V. Timerbulatov, A.R. Gafarova  
**ACUTE VIOLATION OF MESENTERIAL BLOOD CIRCULATION**

This article provides a review of the literature on the diagnosis of acute mesenteric circulatory disorders (AMCD). AMCD is still a severe form of vascular pathology, which is accompanied by a high mortality rate, which has not decreased in the last 15-20 years [1,2]. The annual detection rate of AMCD is 0.09-0.2% [3]. The mortality rate, according to various authors, is from 70 to 90% [4,5]. This is due to the fact, that the operated patients are considered «severe» due to their age and concomitant diseases, late diagnosis, and the frequency of complications [6-8]. The review provides data on the effectiveness of clinical and laboratory diagnostics, radiation imaging methods (ultrasound, computer and magnetic resonance imaging), and separately considers the diagnostic

capabilities of angiography and laparoscopy. The specificity and sensitivity of radiation research methods are considered. Improving diagnostic methods and introducing new methods can improve the detection of cases of this pathology, reduce mortality and prevent the development of complications. The outcome of the disease depends on the time of onset of the disease. At the initial stage, conservative therapy is used, and if it is ineffective, surgical treatment should be performed. With timely diagnosis and treatment, the mortality rate may decrease.

**Key words:** acute violation of mesenteric blood circulation, mesenteric thrombosis, intestinal ischemia, modern diagnostic methods, laparoscopy.

В 1507 году итальянский анатом А. Бьенвени в своем труде «О некоторых оккультных и необычных причинах болезней и их лечении» впервые описал мезентериальную ишемию. В 1756 году в книге швейцарского анатома и физиолога А. Haller «Icones anatomicae» была описана анатомия ветвей верхней и нижней брыжеечных артерий. В 1761 году G. B. Morgagni описал окклюзию верхней брыжеечной артерии (ВБА) у умершей 42-летней женщины. Позже в 1834 году Deenre сделал сообщение на заседании Парижского анатомического сообщества о тромбозе ВБА. Мезентериальный тромбоз как отдельная нозология впервые описана Warren и Eberhard. Первое клиническое описание этой патологии было сделано в 1843 году Tiedemann. В 1875 году Faber описал 21 случай наблюдения окклюзии брюшных сосудов. И лишь в 1951 году Steward провел первую успешную эмболектомию из ВБА [9,10].

На сегодняшний день исследователями ОНМК разделяется на окклюзионное и неокклюзионное [11-13]. Эмболия ВБА, составляющая примерно 50% всех острых нарушений мезентериального кровообращения, или ее тромбоз (около 25%) являются причинами ОНМК окклюзионной формы. Неокклюзионные формы, составляющие примерно 20%, возникают вследствие кардиогенного шока, сепсиса, системной гипотензии, гиповолемии, выраженной сердечной недостаточности и вазоконстрикции [14-20]. Венозный мезентериальный тромбоз составляет около 5%.

В абдоминальной хирургии выделяют три стадии ОНМК: ишемия, инфаркт и перитонит [1,13,21-23]. По характеру течения ОНМК делится на формы с компенсацией, субкомпенсацией и декомпенсацией мезентериального кровообращения [10,24-27].

А. Баешко и соавт. [9,28] провели клинико-патологоанатомический анализ и выявили, что в 95,5% случаев этиологическими факторами являются атеросклеротические поражения брюшной аорты и непарных ее ветвей, оставшаяся доля обусловлена облитерирующим тромбоангиитом или болезнью Бюргера.

Говоря о клинической картине, следует учесть такие факторы, как распространенность тромбоза, время развития окклюзии брюшных сосудов и степень распространен-

ности инфаркта кишечника. Авторы выделяют острое и постепенное начало, а также малозаметное и безболезненное [13,25,29-31]. Ведущее место занимает острое начало (у 74,8% больных) [32-36].

При диагностике ОНМК выявляются изменения показателей свертывающей системы крови. Практически у 100% больных отмечаются повышение уровня лактата, ацидоз и лейкоцитоз, что свидетельствует о продолжающейся ишемии [37-41]. Признаками уже состоявшегося инфаркта кишечника являются изменение pH сыворотки крови и увеличение концентрации лактата.

В одном из исследований было отмечено достоверное увеличение содержания амилазы (56%), лактатдегидрогеназы (54%), креатинфосфокиназы (42%), мочевины (30%), креатинина (32%), аланинаминотрансферазы (32%), аспартатаминотрансферазы (26%), билирубина (16%). Авторами изучена связь данных изменений с некрозом ткани и, соответственно, проявлением интоксикации [42].

Несомненным фактором, улучшающим выявление числа случаев заболевания, является совершенствование имеющихся и внедрение новых инструментальных методов диагностики. Например, в Швеции в 2000 году этот показатель был равен 2,0 на 100 тыс. населения в год, а в ходе внедрения – 2,7 на 100 тыс. населения [43].

Основную роль в диагностике ОНМК играет ангиография, которая определяет или полную окклюзию, или сужение ВБА [42-45]. Данная процедура должна выполняться как можно раньше. При правильном выполнении исследования диагноз можно поставить практически у всех больных с ОНМК [19,46-51]. При этом есть возможность определить локализацию окклюзии и ее протяженность [19,28,49,51,52]. Несмотря на высокую инвазивность, лучевое воздействие и относительно высокую стоимость [10,53,54], ангиография является золотым стандартом в диагностике данной патологии.

И.В. Бабкова и соавт. [55] при нарушениях кровообращения в тонкой кишке у пациентов с тонкокишечной непроходимостью использовали УЗИ с цветовым доплеровским картированием. В 82 наблюдениях метод был эффективен, его задача – определение крово-

тока в кишечной стенке путем визуализации сосудов в стенке кишки. Авторами был использован мультисекционный линейный датчик 4-9 МГц, поскольку исследовались расширенные петли кишечника, находящиеся в глубине от передней брюшной стенки. С помощью высокочастотного датчика были визуализированы стенки кишки, оценены их сосуды и структурные изменения.

Триплексное сканирование авторы провели 17 больным. Ими доказана его эффективность при определении гемодинамических показателей внутрисстеночного кровотока.

Такие признаки, как раздутые петли кишки, отек и/или кровоизлияния подвздошного слоя, брыжеечные изменения, инфаркт органов, газы в системе воротной и мезентериальных вен, могут быть выявлены при помощи аксиальной компьютерной томографии [56,57].

С. Dubegi с соавт. [58] считают, что для более точной диагностики следует применять компьютерную томографию (КТ) с контрастированием, поскольку ее точность составляет 64-69%, а специфичность – 92-94% [57,59].

Степень ишемии выявляется при помощи магнитно-резонансной томографии (МРТ), что настоятельно рекомендуется перед проведением оперативного вмешательства. МРТ с ангиографией и традиционная ангиография примерно одинаковы по своей диагностической ценности, однако основным их преимуществом по сравнению КТ является отсутствие ионизирующей радиации [60].

Говоря о роли лапароскопии в диагностике ОНМК, мнения авторов разнятся. Например, в исследовании А.А. Баешко и соавт. [61] у 74 больных с подозрением на острое хирургическое заболевание органов брюшной полости лапароскопическое исследование позволило установить диагноз ОНМК лишь 42 (56,8%) больным. В первые сутки после госпитализации диагноз ОНМК при помощи лапароскопии был установлен у 28 больных, а в течение двух суток или позже – у 14 [62,63].

Некоторые авторы отмечают, что во время лапароскопии диагноз ОНМК у 32 (43%) больных вовсе не смогли установить, а у 14 обнаружили признаки перитонита [61,64]. Всем данным пациентам провели конверсию на лапаротомию, после которой диагноз был установлен. При ОНМК диагностическая значимость лапароскопического метода не высока, несмотря на это он остается методом выбора при обследовании больных с острыми хирургическими заболеваниями. Это объясняется факторами: нечеткость изменений кишечной стенки в ишемической стадии,

высокая степень субъективности оценки и интерпретации выявляемых нарушений, невозможность проведения полноценного обследования брюшной полости.

Такие современные методы диагностики, как эндоскопическая, лазерная и ультразвуковая флоуметрия, термометрия, люминесцентный контроль, реовазография, в настоящее время в клинической практике широко не применяются [65].

Успех исхода лечения больных с ОНМК зависит от времени начала заболевания. При начальной стадии ОНМК проводятся общие мероприятия и парентеральное восполнение жидкости, компенсация метаболического ацидоза, проведение превентивной антибиотикотерапии. При продолжительной инфузии в ВБА разных групп препаратов (вазоактивные, антиоксиданты, антиферменты, антибиотики) восстанавливаются регионарные нарушения гемодинамики и барьерной функции стенки кишки [66].

В случае неэффективности консервативной терапии переходят к оперативному лечению, которое решает сразу несколько задач: 1) возобновление мезентериального кровотока; 2) удаление при необходимости омертвевших участков кишечника; 3) купирование перитонита, эндотоксикоза и их последствий [67].

На сегодняшний день самый эффективный метод лечения – эндоваскулярный. Он может быть представлен ангиопластикой, стентированием, эндопротезированием, эндоваскулярной катетерной атерозктомией, тромбэмболэктомией, тромболизом. Но для эффективности должны быть обеспечены некоторые критерии: сохраняющийся стеноз не более 20% (учитывая данные ангиографии), наличие улучшения пульсации и кровотока в дистальном отделе артерии, снижение градиента артериального давления между пре- и постстенотическими участками [68]. Если есть шансы на восстановление определенного сегмента, то выполняют тромбэмболэктомию из ВБА. После восстановления кровотока накладывается шов артерии, далее производится резекция некротизированных участков кишечника. Существуют рекомендации, согласно которым для профилактики ретромбоза необходимо завершать операцию аутовенозной пластикой с использованием наружной яремной вены или мезентерикопортальным шунтированием [69,70].

В ряде случаев при ишемии применяется методика «second-look». Суть ее заключается в релапаротомии через 12-24 часа после первой операции. Также целесообразно при-

менение данной методики после диагностической лапароскопии при подозрении на ОНМК и отсутствии видимых изменений кишечника в течение 3-6 часов [71]. Релапаротомия снизила послеоперационную летальность с 90,0

до 61,3%, в том числе после резекции кишечника – с 85,7 до 51,0% [72]. Исследованием Багдасарова Е.А. доказано уменьшение летальности с 84,2 до 66,7% при использовании этого метода [73].

#### Сведения об авторах статьи:

**Тимербулатов Шамиль Вилевич** – д.м.н., профессор кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: timersh@yandex.ru.

**Гафарова Айгуль Радиковна** – аспирант кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: argafarova@yandex.ru.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Alhan E., Usta A., Ceki A. [et al.] A study on 107 patients with acute mesenteric ischemia over 30 years. *Int. J. Surg.* - 2012. - Vol. 10. - № 9. - P. 510-513. doi: 10.1016/j.ijsu.2012.07.011.
- Szabone Revesz E. Acute mesenteric ischemia: analysis of cases admitted to a hospital during 10 years (2001-2010). // *Orv. Hetil.* - 2012. - Vol. 153.-№36.-P. 1424- 1432. doi: 10.1556/Orv.2012.29444.
- Acosta S., Ogren M., Slermby N.-H. [et al.] Clinical implications for the management of acute thromboembolic occlusion of the superior mesenteric artery (autopsy findings in 213 patients). // *Ann. Surg.* - 2005. - Vol. 241. - № 3. - P. 516-522. DOI: 10.1097/01.sla.0000154269.52294.57
- Aouini F., Bouhaffa A., Baazaoui J. [et al.] Acute mesenteric ischemia: Study of predictive factors of mortality. // *Tunis Med.* - 2012. - Vol. 90. - № 7. -P. 533-536. PMID: 22811227
- Klar E., Rahmaniyan P.B., Bucker A. [et al.] Acute mesenteric ischemia: a vascular emergency. // *Dtsch. Arztebl. Int.* - 2012. - Vol. 109. - № 14. - P. 249 - 256. doi: 10.3238/arztebl.2012.0249
- Савельев В.С. Острые нарушения мезентериального кровообращения/ В.С. Савельев, И.В. Спиридонов. – М.: Медицина, 1979. – 232 с.
- Debus E.S., Müller-Hülsbeck S., Kölbel T. [et al.] Intestinal ischemia. // *Int. J. Colorectal. Dis.* - 2011. - Vol. 26. - № 9. - P. 1087- 1097. doi: 10.1007/s00384-011-1196-6.
- Ryer E.J., Kalra M., Oderich G.S. [et al.] Revascularization for acute mesenteric ischemia. // *J. Vase. Surg.* - 2012. - Vol. 55. - № 6. - P. 1682 - 1689. doi: 10.1016/j.jvs.2011.12.017
- Aquino R.V., Rhee R.Y. Mesenteric venous thrombosis. // In.: Hallett Jr. J. W. ed. *Comprehensive vascular and endovascular surgery.* - Mosby. - 2004. -P. 295-301.
- Баешко, А.А. Острые нарушения брыжеечного кровообращения – этиология, факторы риска, распространенность / А.А. Баешко // *Ангиология и сосудистая хирургия.* – 2004. – Т. 10, №4. – С. 99-113.
- Давыдов Ю.А. Инфаркт кишечника и хроническая мезентериальная ишемия. – М.: Медицина, 1997. – 208 с.
- Савельев, В.С. Новый метод энтеросорбции при синдроме кишечной недостаточности / В.С. Савельев, В.А. Петухов, Д.А. Сон [и др.] // *Анналы хирургии.* – 2005. – №1. – С. 29-32.
- Hsu H.P., Shan Y.S., Hsich Y.H. [et al.] Impact of etiologic factors and APACHE II and POSSUM scores in management and clinical outcome of acute intestinal ischemic disorders after surgical treatment. // *World J. Surg.* -2006. - Vol. 30. - № 12. - P. 2152 - 2162; discussion 2163 - 2164. DOI: 10.1007/s00268-005-0716-3
- Lock G. Acute mesenteric ischemia: classification, evaluation and therapy. // *ActaGastroenterol. Belg.* - 2002. - Vol. 65. - № 4. - P. 220 - 225. PMID: 12619429
- Brolin R.E., Orland P.J., Bibbo C., Reddell M.T., Fedorciw B., Gazi G., Semmlow J.L. Comparison of blood flow and myoelectric measurements in two chronic models of mesenteric ligation. // *Arch. Surg.* - 1995. - Vol. 130. - № 2. -P. 147-152. DOI: 10.1001/archsurg.1995.01430020037004
- Eguchi T., Koike S., Maeno K. [et al.] A case of nonocclusive mesenteric ischemia (NOMI) which occurred in a patient with torsion of gallbladder. // *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi.* - 2007. - Vol. 104. - № 4. - P. 555 - 560. PMID: 17409665
- Kassahun W.T., Schulz T., Richter O. [et al.] Unchanged high mortality rates from acute occlusive intestinal ischemia: six year review. // *Langenbecks Arch. Surg.*-2008.-Vol. 393.-№2.-P. 163-171. https://doi.org/10.1007/s00423-007-0263-5
- Lock G. // *Acute intestinal ischaemia.* *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*-2001.-Vol. 15.-№ 1.-P. 83-98. DOI: 10.1053/bega.2000.0157
- Park W.M., Gloviczki P., Cherry K.J. [et al.] Contemporary management of acute mesenteric ischemia: factors associated with survival. // *J. Vase. Surg.* - 2002. - Vol. 35. - № 3. - P. 445 - 452. DOI: 10.1067/mva.2002.120373.
- Sreenarasimhaiah J. Diagnosis and management of intestinal is-chaemic disorders. // *B.M.J.* - 2003. - Vol. 326. - P. 1372 - 1376. DOI: 10.1136/bmj.326.7403.1372
- Svab J., Rathous I., Klofanda J. [et al.] Intestinal ischaemia - consequence of intestinal malrotation. // *Rozhl. Chir.* - 2005. - Vol. 84. - № 12. - P. 626 -630. PMID: 16447585
- Фомин, А.В. Критерии диагностики нарушения мезентериального кровообращения / А.В. Фомин, М.О. Русецкая // *Материалы Международного хирургического конгресса «Новые технологии в медицине», Ростов-на-Дону, 2005.* – С. 383-384.
- S. Shah [et al.] Acute superior mesenteric vein thrombosis associated with factor V 'Leiden' gene mutation // *JAPI.* – 2003. – Vol. 51. – № 1. – P. 611 –613. PMID: 15266932
- Jon J. Mesenteric and portal vein thrombosis: Treated with early initiation anticoagulation / J. Jon, D. Kim // *eur J VascEndovasc Surg.* – 2005. –№29. 204 – 208. DOI: 10.1016/j.ejvs.2004.10.005
- Андреева, М.Б. Лечение больных острой окклюзионной артериальной мезентериальной ишемией с декомпенсацией кровотока / М.Б. Андреева // *Кубанский научный медицинский вестник.* – 2013. – №7. – С. 54-57.
- Freislag J.A., Farooq M.M., Towne J.B. // *Mesenteric ischemia.* // In.: Enrico Ascher ed. *Hamovici's Vascular Surgery*, 5th edition. – Blackwell Publishing. - 2004. - Chapter 73. - P. 875 - 886.
- Mohamed A.A. Acute and chronic mesenteric ischemia: Multidetector CT and CT angiographic findings / A.A. Mohamed, N.A. Noonman, G.I. Moussa// *The Egyptian J of Radiology and nuclear Medicine.* – 2014. – Vol. 45. – № 4. – P. 1063-1070. DOI: 10.1016/j.ejnm.2014.06.001
- Radwan K. Acute mesenteric ischemia / K. Radwan, M. batovsky // *GastroentHepatol.* – 2011. \Vol. 65. – № 1. – P. 9-14.
- Баешко, А.А. Причины и особенности поражений кишечника и его сосудов при остром нарушении брыжеечного кровообращения. / А.А. Баешко, С.А. Климук, В.А. Юшкевич // *Хирургия.* – 2005. – № 4. – С. 57-63.
- Игнатович, И.Н. Острая непроходимость верхней брыжеечной артерии с массивным некрозом тонкой кишки / И.Н. Игнатович, О.П. Пашкевич // *Хирургия.* – 2008. – №12. – С. 56-57.
- Кашибадзе, К.Н. Ретроспективный анализ результатов лечения больных с диагнозом инфаркт кишечника и построение стандарта действия // *Анналы хирургии.* – 2006. – № 5. – С. 48-53.
- Огоновский, В.К. [и др.] Острая мезентериальная ишемия // *Мед. трансп. Украины.* – 2008. – №2. – С. 71-74.

33. Снытко, Н.П. Острая артериальная непроходимость магистральных мезентериальных сосудов / Н.П. Снытко. – Смоленск: Изд-во: СГМА. – 2003. – 11 с.
34. Османов, А.О. Тромбоз мезентериальных сосудов / А.О. Османов, З.М. Закариев, Р.М. Газиев [и др.] // Материалы Международного хирургического конгресса «Новые технологии в медицине», Ростов-на-Дону, 2005. – С. 381-382.
35. Шапошников, В.И. К вопросу острого нарушения мезентериального кровообращения / В.И. Шапошников // Фундамент исслед. – 2006. – №1. – С. 39-40.
36. M. Marco [et al.] A Septic Thrombus Cause of an Massive Aortic-iliac and Mesenteric occlusion// RJDR. – 2013. № 1. – P. 4-8. DOI: 10.12966/rjdr.05.02.2013
37. P. Katsinelos [et al.] Video capsule endoscopy findings in subacute superior mesenteric vein thrombosis // Hippokratia. – 2011. – Vol. 15. – № 3. – P. 275-277. PMID: 22435030
38. Karaagac H., Zeybek N., Peker Y. [et al.] // Diagnostic value of plasma cytokine levels in acutemesenteric ischemia: an experimental study. // Gulhane J. Med. - 2007. - Vol. 49. - P. 216-221. ID: 33094906
39. Y.Karaca [et al.] Diagnostic value of procalcitonin levels in acute mesenteric ischemia// Balkan Med J. – 2015. Vol. 32. – № 3. – P. 291-295. doi: 10.5152/balkanmedj.2015.15661
40. Dewitte A., Biais M., Coquin J. [et al.] // Diagnosis and management of acute mesenteric ischemia. // Ann. Fr. Anesth. Reanim. - 2011. - Vol. 30. - № 5. - P. 410-420. doi: 10.1016/j.annfar.2011.02.013.
41. Herbert G.S., Steele S.R. Acute and chronic mesenteric ischemia // Surgical Clinics. – 2007. – Vol. 87. – № 5. – P. 1115-1134. DOI: 10.1016/j.suc.2007.07.016
42. Acosta S., Nilsson T.K., Malina J. [et al.] // L-lactate after embolization of the superior mesenteric artery. // J. Surg. Res. - 2007. - Vol. 143. - № 2. - P. 320-328. DOI: 10.1016/j.jss.2007.02.003
43. Вовк А.В. Пути оптимизации лечения больных с острым нарушением артериального кровоснабжения кишечника: дис.... канд. мед. наук/ А.В. Вовк. – СПб., 2009. – 116 с.
44. Хрипун, А.И. Компьютерная томография и КТ-ангиография в диагностике острого нарушения мезентериального кровообращения / А.И. Хрипун [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2012. – №2. – С. 53-58.
45. Луканова, В.В. Трудности диагностики острых сосудистых заболеваний брюшной полости. / В.В. Луканова, И.Г. Фомина, З.О. Георгадзе [и др.] // Клиническая медицина. – 2005. – № 5. – С. 61-65.
46. Freeman A.J., Graham J.C. // Damage control surgery and angiography in cases of acute mesenteric ischaemia. // ANZ J. Surg. - 2005. - Vol. 75. - № 5. - P. 308-314. DOI: 10.1111/j.1445-2197.2005.03373.x
47. Гусева Т.В. Совершенствование алгоритма диагностики острого нарушения мезентериального кровообращения: дис. ... канд. мед. наук/ Т.В. Гусева. – М., 2014. – 99 с.
48. Сахтуева, Л.М. Диагностика тромбоза мезентериальных сосудов/ Л.М. Сахтуева, Б.А. Мизаушев, Х.Х. Гаштов [и др.] // Материалы Международного хирургического конгресса «Новые технологии в медицине». – Ростов-на-Дону, 2005. – С. 383.
49. Хрипун, А.И. Диагностика острой окклюзии верхней брыжеечной артерии / А.И. Хрипун [и др.] // Хирургия. – 2009. – №10. – С. 56-60.
50. Прямыков, А.Д. Острое нарушение мезентериального кровообращения: современный подход к диагностике и лечению: дис. ... д-ра. мед. наук / А.Д. Прямыков. – М., 2014. – 306 с.
51. Hellinger J.C. Evaluating mesenteric ischemia with multidetectorrow CTangiography / J.C. Hellinger // Tech. Vasc. Interv. Radiol. – 2004. – Vol. 7. – № 3. – P. 160-166. DOI: 10.1053/j.tvir.2005.02.002
52. Rosow D. E. [et al.] Imaging of acute mesenteric ischemia using multidetector CT and CT angiography in a porcine model // J. Gastrointest.Surg. – 2005. – Vol. 9. – № 9. – P. 1262-1274; discussion 1274 – 1275. DOI: 10.1016/j.gassur.2005.07.034
53. Hellinger J.C. // Evaluating mesenteric ischemia with multidetector-row CT angiography. // Tech. Vase. Interv. Radiol. - 2004. - Vol. 7. - № 3. - P. 160- 166. DOI: 10.1053/j.tvir.2005.02.002
54. Савельев, В.С. Острые нарушения мезентериального кровообращения / В.С. Савельев, И.В. Спиридонов, Б.В. Болдин: руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости / под ред. В.С. Савельева. – М.: Триада-Х, 2004. – Гл. 8. – С. 281.
55. Шугаев, А.И. Острые нарушения артериального мезентериального кровообращения / А.И. Шугаев, А.В. Вовк // Вестн. хирургии. – 2005. – Т.164, №4. – С. 112-115.
56. Бабкова, И.В. Ультразвуковая диагностика нарушения внутрисстеночного кровотока при острой тонкокишечной непроходимости с помощью доплерографии/ И.В. Бабкова, Л.Б. Мишукова, С.Е. Ларичева // Медицинская визуализация. – 2010. – №3. – С. 5-9.
57. Кизименко, Н.Н. Диагностика окклюзионных поражений сосудов кишечника с использованием компьютерной томографии/ Н.Н. Кизименко [и др.]// Научный медицинский вестник. – 2012. – Т. 131, – №2. – С. 107-110.
58. Дроздова О.А. Возможности компьютерной томографии в ранней диагностике, определении тактики лечения острых нарушений мезентериального кровообращения: дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2015. – 185 с.
59. Duber C., Wustner M., Diehl S.J. [et al.] // Emergency diagnostic imaging in mesenteric ischemia. // Chirurg. - 2003. - Vol. 74. - № 5. - P. 399 - 406. DOI: 10.1007/s00104-003-0663-1
60. Mazzei M.A., Mazzei F.G, Marrelli D. [et al.] // Computed tomographic evaluation of mesentery: diagnostic value in acute mesenteric ischemia. // J. Comput. Assist. Tomogr. - 2012. -Vol. 36. - № 1. - P. 1 - 7. doi: 10.1097/RCT.0b013e31823b4465.
61. Shih M.C., Angle J.F., Leung D.A. [et al.] // CTA and MRA in mesenteric ischemia: part 2, Normal findings and complications after surgical and endo-vascular treatment. // Am. J. Roentgenol. - 2007. - Vol. 188. - № 2. - P. 462-471. DOI: 10.2214/AJR.05.1168
62. Баешко, А.А. Лапароскопическая диагностика острого нарушения мезентериального кровообращения / А.А. Баешко, И.С. Подымако, И.М. Сологуб [и др.] // Здоровоохранение. – 2001. – № 7. – С. 50-53.
63. Крукович, Е.А. Лапароскопическая диагностика острого нарушения мезентериального кровообращения / Е.А. Крукович // Здоровоохранение Беларуси. – 2001. – №7. – С. 51-53.
64. Jiri P., Alexander F., Michal P. [et al.] // Laparoscopic diagnostics of acute bowel ischemia using ultraviolet light and fluorescein dye: an experimental study. // Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech. - 2007. - Vol. 17. - N° 4. - P. 291 -295. DOI: 10.1097/SLE.0b013e3180dc9376
65. Фёдоров, И.В. Лапароскопия при острой мезентериальной ишемии/ И.В. Федоров // Эндоскопическая хирургия.-2012.- №3. – С. 1-12.
66. Лубянский, В.Г. Хирургическое лечение больных острым мезентериальным тромбозом с некрозом кишки и перитонитом / В.Г. Лубянский, А.Н. Жариков, Ю.Л. Кантеева // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – №3(138). – С. 85-89.
67. Курбонов, К.М. Современные технологии в диагностике и лечении острого нарушения мезентериального кровообращения / К.М. Курбонов, Ф.М. Абдуллоев, Р.Р. Рахимов //Здоровоохранение Таджикистана. – 2016. – №3. – С. 34-37.
68. Тимербулатов, В.М. Послеоперационное мониторирование абдоминально-ишемического синдрома и тромбоза мезентериальных сосудов / В.М. Тимербулатов, И.М. Уразбахтин, Р.Б. Сагитов, Д.И. Асманов [и др.]// Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2013. – Т. 7, №1. – С. 6-10.
69. Милонов О.Б. Послеоперационные осложнения и опасности в абдоминальной хирургии / О.Б. Милонов, К.Д. Тоскин, В.В. Жебровский. – М.: Медицина, 1990. – С. 45-84.
70. Демченко, В.И. Мезентериальный тромбоз и плановая релапаротомия / В.И. Демченко, М.В. Кукош, Д.Л. Колесников, В.А. Трухалев//Хирургическая практика. – 2015. – №2. – С. 8-11.
71. Юшкевич, Д.В. Диагностика и лечение острого нарушения мезентериального кровообращения: современное состояние проблемы / Д.В. Юшкевич, В.Я. Хрышанович, И.М. Ладутко //Медицинский журнал. – 2013. – №3. – С. 38-44.

72. Ярошук, С.А. Острая мезентериальная ишемия: подходы к диагностике и оперативному лечению/ С.А. Ярошук, А.И. Баранов, Л.Ю. Каташева, Я.М. Лещинин // Медицина в Кузбассе. – 2018. – Т. 17, №2. – С. 35-42.
73. Багдасаров, В.В. Лечение-диагностическая тактика при острой интестинальной ишемии / В.В. Багдасаров, Е.А. Багдасарова, А.И. Чернооков // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2013. – № 6. – С. 44-50.

## REFERENCES

- Alhan E., Usta A., Ceki A. [et al.] // A study on 107 patients with acute mesenteric ischemia over 30 years. // Int. J. Surg. - 2012. - Vol. 10. - № 9. - P. 510-513. doi: 10.1016/j.ijvs.2012.07.011.
- SzaboneRevesz E. // Acute mesenteric ischemia: analysis of cases admitted to a hospital during 10 years (2001-2010). // Orv. Hetil. - 2012. - Vol. 153.-№36.-P. 1424- 1432. doi: 10.1556/OH.2012.29444.
- Acosta S., Ogren M., Slernby N.-H. [et al.] // Clinical implications for the management of acute thromboembolic occlusion of the superior mesenteric artery (autopsy findings in 213 patients). // Ann. Surg. - 2005. - Vol. 241. - № 3. - P. 516-522. DOI: 10.1097/01.sla.0000154269.52294.57
- Aouini F., Bouhaffa A., Baazaoui J. [et al.] // Acute mesenteric ischemia: Study of predictive factors of mortality. // Tunis Med. - 2012. - Vol. 90. - № 7. - P. 533-536. PMID: 22811227
- Klar E., Rahmanian P.B., Bucker A. [et al.] // Acute mesenteric ischemia: a vascular emergency. // Dtsch. Arztebl. Int. - 2012. - Vol. 109. - № 14. - P. 249-256. doi: 10.3238/arztebl.2012.0249
- Savel'ev, B.C. Ostrye narusheniya mezenterial'nogo krovoobrashheniya. / B.C.Savel'ev, I.V.Spiridonov // M.: «Medicina». - 1979. - 232 s. (In Russ.)
- Debus E.S., Müller-Hülsbeck S., Kölbel T. [et al.] // Intestinal ischemia. // Int. J. Colorectal. Dis. - 2011. - Vol. 26. - № 9. - P. 1087-1097. doi: 10.1007/s00384-011-1196-6.
- Ryer E.J., Kalra M., Oderich G.S. [et al.] // Revascularization for acute mesenteric ischemia. // J. Vase. Surg. - 2012. - Vol. 55. - № 6. - P. 1682-1689. doi: 10.1016/j.jvs.2011.12.017
- Aguino R.V., Rhee R.Y. // Mesenteric venous thrombosis. // In.: Hallett Jr.J.W. ed. Comprehensive vascular and endovascular surgery. - Mosby. - 2004. - P. 295-301.
- Baeshko, A.A. Ostrye narusheniya bryzheechnogo krovoobrashheniya –jetiologija, factory riska, rasprostranennost' / A.A. Baeshko // Angiologija i sosudistaja hirurgija. – 2004. – Т. 10, №4. – С. 99-113. (In Russ.)
- Davydov, Ju.A. Infarkt kishechnika i hronicheskaja mezenterial'naja ishemija. // M.: «Medicina». - 1997. - 208 s. (In Russ.)
- Savel'ev, B.C. Novyj metod jenterosorbicii pri sindrome kishečnoj nedostatčnosti. / B.C. Savel'ev, V.A. Petuhov, D.A. Son i soavt. // Annaly hirurgii. -2005. -№ 1. -S. 29-32. (In Russ.)
- Hsu H.P., Shan Y.S., Hsich Y.H. [et al.] // Impact of etiologic factors and APACHE II and POSSUM scores in management and clinical outcome of acute intestinal ischemic disorders after surgical treatment. // World J. Surg. -2006. - Vol. 30. - № 12. - P. 2152-2162; discussion 2163 - 2164. DOI: 10.1007/s00268-005-0716-3
- Lock G. // Acute mesenteric ischemia: classification, evaluation and therapy. // ActaGastroenterol. Belg. - 2002. - Vol. 65. - № 4. - P. 220-225. PMID: 12619429
- Brolin R.E., Orland P.J., Bibbo C., Reddell M.T., Fedorciw B., Gazi G., Semmlow J.L. // Comparison of blood flow and myoelectric measurements in two chronic models of mesenteric ligation. // Arch. Surg. - 1995. - Vol. 130. - № 2. -P. 147-152. DOI: 10.1001/archsurg.1995.01430020037004
- Eguchi T., Koike S., Maeno K. [et al.] // A case of nonocclusive mesenteric ischemia (NOMI) which occurred in a patient with torsion of gallbladder. // Nippon ShokakibyogakkaiZasshi. - 2007. - Vol. 104. - № 4. - P. 555-560. PMID: 17409665
- Kassahun W.T., Schulz T., Richter O. [et al.] // Unchanged high mortality rates from acute occlusive intestinal ischemia: six year review. // Langenbecks Arch. Surg.-2008.-Vol. 393. - №2. - P. 163-171. https://doi.org/10.1007/s00423-007-0263-5
- Lock G. // Acute intestinal ischaemia. // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.-2001.-Vol. 15.-№ 1.-P. 83-98. DOI: 10.1053/bega.2000.0157
- Park W.M., Glociczki P., Cherry K.J. [et al.] // Contemporary management of acute mesenteric ischemia: factors associated with survival. // J. Vase. Surg. - 2002. - Vol. 35. - № 3. - P. 445-452. DOI: 10.1067/mva.2002.120373
- Sreenarasimhaiah J. // Diagnosis and management of intestinal ischaemic disorders. // B.M.J. - 2003. - Vol. 326. - P. 1372-1376. DOI: 10.1136/bmj.326.7403.1372
- Svab J., Rathous I., Klofanda J. [et al.] // Intestinal ischaemia - consequence of intestinal malotation. // Rozhl. Chir. - 2005. - Vol. 84. - № 12. - P. 626-630. PMID: 16447585
- Fomin, A.B. Kriterii diagnostiki narusheniya mezenterial'nogo krovoobrashheniya. / A.B. Fomin, M.O. Ruseckaja // Materialy Mezhdunarodnogo hirurgicheskogo kongressa «Novye tehnologii v medicine», Rostov-na-Donu. oktjabr', 2005 - S. 383-384. (In Russ.)
- S. Shah [et al.] Acute superior mesenteric vein thrombosis associated with factor V 'Leiden' gene mutation // JAPI. – 2003. – Vol. 51. – № 1. – P. 611-613. PMID: 15266932
- Jon J. Mesenteric and portal vein thrombosis: Treated with early initiation anticoagulation / J. Jon, D. Kim // eur J VascEndovasc Surg. – 2005. –№29. 204 – 208. DOI: 10.1016/j.ejvs.2004.10.005
- Andreeva, M.B. Lechenie bol'nyh ostroj okkluzionnoj arteril'noj mezenterial'noj ishemiej s dekompenzaciej krovotoka / M.B. Andreeva // Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. – 2013. – №7. –S. 54-57. (In Russ.)
- Freislag J.A., Farooq M.M., Towne J.B. // Mesenteric ischemia. // In.: Enrico Ascher ed. Hamovici's Vascular Surgery, 5th edition. - Blackwell Publishing. - 2004. - Chapter 73. - P. 875-886.
- Mohamed A.A. Acute and chronic mesenteric ischemia: Multidetector CT and CT angiographic findings / A.A. Mohamed, N.A. Noonan, G.I. Moussa // The Egyptian J of Radiology and nuclear Medicine. – 2014. – Vol. 45. – №4. – P. 1063-1070. DOI: 10.1016/j.ejrm.2014.06.001
- Radwan K. Acute mesenteric ischemia / K. Radwan, M. batovsky //GastroentHepatol. – 2011. \Vol. 65. – №1. – P. 9-14.
- Baeshko, A.A. Prichina i osobennosti porazhenij kishechnika i ego sudov pri ostrom narushenii bryzheechnogo krovoobrashheniya. / A.A. Baeshko, S.A. Klimuk, V.A. Jushkevich // Hirurgija. - 2005. - № 4. - S. 57 - 63. (In Russ.)
- Ignatovich, I.N. Ostraja neprohodimost' verhnjej bryzheečnoj arterii s massivnym nekrozom tonkoj kishki / I.N. Ignatovich, O.P. Pashkevich // Hirurgija. – 2008. – №12. – S. 56-57. (In Russ.)
- Kashibadze, K.N. Retrospektivnyj analiz rezul'tatov lecheniya bol'nyh s diagnozom infarkt kishechnika i postroenie standarta dejstvija. // Annaly hirurgii. - 2006. - № 5. - S. 48-53. (In Russ.)
- Ogonovskij, V.K. [i dr.] Ostraja mezenterial'naja ishemija // Med. Transp. Ukrainy. – 2008. – №2. – S. 71-74. (In Russ.)
- Snytko, N.P. Ostraja arterial'naja neprohodimost' magistral'nyh imezenterial'nyh sudov / N.P. Snytko // Smolenskaja gosudarstvennaja medicinskaja akademija. 2003. – 11 s. (In Russ.)
- Osmanov, A.O. Tromboz mezenterial'nyh sudov. / A.O. Osmanov, Z.M. Zakariyev, R.M. Gaziev i soavt. // Materialy Mezhdunarodnogo hirurgicheskogo kongressa «Novye tehnologii v medicine», Rostov-na-Donu. - oktjabr' 2005 goda. S. 381-382. (In Russ.)
- Shaposhnikov, V.I. K voprosu ostrogo narusheniya mezenterial'nogo krovoobrashheniya / V.I. Shaposhnikov // Fundament issled. – 2006. – №1. – S. 39-40. (In Russ.)

36. M. Marco [et al.] A Septic Thrombus Cause of an Massive Aortic-iliac and Mesenteric occlusion// RJDR. – 2013. № 1. – P. 4-8. DOI: 10.12966/rjdr.05.02.2013
37. Video capsule endoscopy findings in subacute superior mesenteric vein thrombosis / P. Katsinelos [et al.] // Hippokratia. – 2011. – Vol. 15. – № 3. – P. 275-277. PMID: 22435030
38. Karaagac H., Zeybek N., Peker Y. [et al.] // Diagnostic value of plasma cytokine levels in acutemesenteric ischemia: an experimental study. // Gulhane J. Med. - 2007. - Vol. 49. - P. 216-221. ID: 33094906
39. Diagnostic value of procalitonin levels in acute mesenteric ischemia / Y.Karaca [et al.] // Balkan Med J. – 2015. Vol. 32. – № 3. – P. 291-295. doi: 10.5152/balkanmedj.2015.15661
40. Dewitte A., Biais M., Coquin J. [et al.] // Diagnosis and management of acute mesenteric ischemia. // Ann. Fr. Anesth. Reanim. - 2011. - Vol. 30. - № 5. - P. 410-420. doi: 10.1016/j.annfar.2011.02.013.
41. Herbert G.S., Steele S.R. Acute and chronic mesenteric ischemia // Surgical Clinics. – 2007. – Vol. 87. – № 5. – P. 1115-1134. DOI: 10.1016/j.suc.2007.07.016
42. Acosta S., Nilsson T.K., Malina J. [et al.] // L-lactate after embolization of the superior mesenteric artery. // J. Surg. Res. - 2007. - Vol. 143. - № 2. - P. 320-328. DOI: 10.1016/j.jss.2007.02.003
43. Vovk, A.V. Puti optimizacii lechenija bol'nyh s ostrym narusheniem arterial'nogo krovoobrashhenija kishechnika: dis. kand. med. nauk/ A.V. Vovk. – Spb., 2009. – 116 s. (In Russ.)
44. Hripun, A.I. [i dr.] Komp'ternaja tomografija i KT- angiografija v diagnostike ostrogonarushenija mezenterial'nogo krovoobrashhenija //Angiologija i sosudistaja hirurgija. – 2012. – №2. – S. 53-58. (In Russ.)
45. Lukanova, V.V. Trudnosti diagnostiki ostryh sosudistyh zabolevanij brjushnoj polosti. / V.V. Lukanova, I.G. Fomina, Z.O. Georgadze i soavt. // Klinicheskaja medicina. - 2005. - № 5. - S. 61-65. (In Russ.)
46. Freeman A.J., Graham J.C. // Damage control surgery and angiography in cases of acute mesenteric ischaemia. // ANZ J. Surg. - 2005. - Vol. 75. - № 5. - P. 308-314. DOI: 10.1111/j.1445-2197.2005.03373.x
47. Guseva, T.V. Sovershenstvovanie algoritma diagnostiki ostrogo narushenija mezenterial'nogo krovoobrashhenija: dis. kand. med. nauk/ T.V. Guseva. – Moskva, 2014. – 99 s. (In Russ.)
48. Sahtueva, L.M. Diagnostika tromboza mezenterial'nyh sosudov./ L.M. Sahtueva, B.A. Mizaushev, H.H. Gashtov i soavt. // Materialy Mezhdunarodnogo hirurgicheskogo kongressa «Novye tehnologii v medicine», Rostov-na-Donu. - oktjabr' 2005 goda. - S. 383. (In Russ.)
49. Hripun, A.I. [i dr.] Diagnostika ostroj okkluzii verhnej bryzhechnoj arterii / A.I. Hripun [i dr.] // Hirurgija. – 2009. – №10. – S. 56-60. (In Russ.)
50. Prjamikov, A.D. Ostroe narushenie mezenterial'nogo krovoobrashhenija: sovremennyj podhod k diagnostike i lecheniju: dis. d-ra. med. nauk /A.D. Prjamikov. – Moskva, 2014. – 306 s. (In Russ.)
51. Hellinger J.C. Evaluating mesenteric ischemia with multidetectorrow CTangiography / J.C. Hellinger // Tech. Vasc. Interv. Radiol. – 2004. – Vol. 7. – № 3. – P. 160-166. DOI: 10.1053/j.tvir.2005.02.002
52. Rosow D. E. [et al.] Imaging of acute mesenteric ischemia using multidetector CT and CTangiography in a porcine model // J. Gastrointest.Surg. – 2005. – Vol. 9. – № 9. – P. 1262-1274; discussion 1274 – 1275. DOI: 10.1016/j.gassur.2005.07.034
53. Hellinger J.C. // Evaluating mesenteric ischemia with multidetector-row CT angiography. // Tech. Vasc. Interv. Radiol. - 2004. - Vol. 7. - № 3. - P. 160- 166. DOI: 10.1053/j.tvir.2005.02.002
54. Savel'ev, B.C. Ostrye narushenija mezenterial'nogo krovoobrashhenija / B.C. Savel'ev, I.V. Spiridonov, B.V. Boldin // Rukovodstvo poneotložnoj hirurgii organov brjushnoj polosti pod redakciej V. S. Savel'eva. – M.: «Triada-H», 2004. – Gl. 8. – S. 281. (In Russ.)
55. Shugaev, A.I. Ostrye narushenija arterial'nogo mezenterial'nogo krovoobrashhenija / A.I. Shugaev, A.V. Vovk // Vestn. hirurgii. –2005. – T. 164, №4. – S. 112-115. (In Russ.)
56. Babkova, I.V. Ul'trazvukovaja diagnostika narushenija vnutristenochnogo krovotoka pri ostroj tonkokishechnoj neprohodimosti s pomoshh'ju dopplerografii/ I.V. Babkova, L.B. Mishukova, S.E. Laricheva // Medicinskaja vizualizacija. – 2010. – № 3. – S. 5-9. (In Russ.)
57. Kizimenko, N.N. [i dr.] Diagnostika okkluzionnyh porazhenij sosudov kishechnika s ispol'zovaniem komp'juternoj tomografii// Nauchnyj medicinskij vestnik. –2012. –T. 131, – № 2. – S. 107-110. (In Russ.)
58. Drozdova, O.A. Vozmozhnosti komp'juternoj tomografii v rannej diagnostike, opredelenii taktiki lechenija ostryh narushenij mezenterial'nogo krovoobrashhenija: dis. kand. med. nauk. – Spb., 2015. – 185 s. (In Russ.)
59. Duber C., Wustner M., Diehl S.J. [et al.] // Emergency diagnostic imaging in mesenteric ischemia. // Chirurg. - 2003. - Vol. 74. - № 5. - P. 399-406. DOI: 10.1007/s00104-003-0663-1
60. Mazzei M.A., Mazzei F.G, Marrelli D. [et al.] // Computed tomographic evaluation of mesentery: diagnostic value in acute mesenteric ischemia. // J. Comput. Assist. Tomogr. - 2012. -Vol. 36. - № 1. - P. 1-7. doi: 10.1097/RCT.0b013e31823b4465.
61. Shih M.C., Angle J.F., Leung D.A. [et al.] // CTA and MRA in mesenteric ischemia: part 2, Normal findings and complications after surgical and endo-vascular treatment. // Am. J. Roentgenol. - 2007. - Vol. 188. - № 2. - P. 462-471. DOI: 10.2214/AJR.05.1168
62. Baeshko, A.A. Laparoskopicheskaja diagnostika ostrogo narushenija mezenterial'nogo krovoobrashhenija. / A.A. Baeshko, I.S. Podymako, I.M. Sologub i soavt. // Zdravoohranenie. - 2001. - № 7. - S. 50-53. (In Russ.)
63. Krukovich, E.A. Laparoskopicheskaja diagnostika ostrogo narushenija mezenterial'nogo krovoobrashhenija / E.A. Krukovich // Zdravoohranenie Belarusi. – 2001. – №7. – S. 51-53. (In Russ.)
64. Jiri P., Alexander F., Michal P. [et al.] // Laparoscopic diagnostics of acute bowel ischemia using ultraviolet light and fluorescein dye: an experimental study. // Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech. - 2007. - Vol. 17. - N° 4. - P. 291-295. DOI: 10.1097/SLE.0b013e3180dc9376
65. Fjodorov, I.V. Laparoskopija pri ostroj mezenterial'noj ishemii // JeH. № 3. – 2012. – S. 1-12. (In Russ.)
66. Lubjanskij, V.G. Hirurgicheskoe lechenie bol'nyh ostrym mezenterial'nym trombozom s nekrozom kishki i peritonitom / V.G. Lubjanskij, A.N. Zharikov, Ju.L. Kanteeva // Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. 2013. № 3(138). (In Russ.)
67. Kurbonov, K.M. Sovremennye tehnologii v diagnostike i lechenii ostrogo narushenija mezenterial'nogo krovoobrashhenija / K.M. Kurbonov, F.M. Abdulloev, R.R. Rahimov //Zdravoohranenie Tadjikistana. 2016. № 3. S. 34-37 (In Russ.)
68. Timerbulatov, V.M. Posleoperacionnoe monitorirovanie abdominal'no-ishemicheskogo sindroma i tromboza mezenterial'nyh sosudov / V.M. Timerbulatov, I.M. Urazbahtin, R.B. Sagitov, D.I. Asmanov, V.M. Sibaevev, Sh.V. Timerbulatov [i dr.]// Klinicheskaja i jeksperimental'naja hirurgija. 2013. T. 7, № 1. S. 6-10. (In Russ.)
69. Milonov, O.B. Posleoperacionnye osloznenija i opasnosti v abdominal'noj hirurgii. / O.B. Milonov, K.D. Toskin, V.V. Zhebrovskij // M.: Medicina, 1990. S. 45-84. (In Russ.)
70. Demchenko, V.I. Mezenterial'nyj tromboz i planovaja relaparotomija / V.I. Demchenko, M.V. Kukosh, D.L. Kolesnikov, V.A. Truhalev.//Hirurgicheskaja praktika. 2015. № 2. S. 8-11. (In Russ.)
71. Jushkevich, D.V. Diagnostika i lechenie ostrogo narushenija mezenterial'nogo krovoobrashhenija: sovremennoe sostojanie problemy / D.V. Jushkevich, V.Ja. Hryshhanovich, I.M. Ladu'ko //Medicinskij zhurnal. 2013. № 3. S. 38-44. (In Russ.)
72. Jaroshhuk, S.A. Ostraja mezenterial'naja ishemija: podhody k diagnostike i operativnomu lecheniju/ S.A. Jaroshhuk, A.I. Baranov, L.Ju. Katasheva, Ja.M. Leshhishin // Medicina v Kuzbasse. 2018. T.17 №2. S. 35-42. (In Russ.)
73. Bagdasarov, V.V. Lechebno-diagnosticheskaja taktika pri ostroj intestinal'noj ishemii / V.V. Bagdasarov, E.A. Bagdasarova, A.I. Chernookov //Hirurgija. Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2013. № 6. S. 44-50. (In Russ.)

Ш.В. Тимербулатов, М.В. Тимербулатов, Р.Б. Сагитов, В.М. Тимербулатов, А.Р. Гафарова  
**ЯЗВЕННЫЕ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ:  
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ**  
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, г. Уфа*

В статье представлен обзор иностранной литературы за последние 15 лет по проблеме острых язвенных гастроудоденальных кровотечений. Подробно изложены вопросы диагностики, рассмотрены методы исследования первой и второй линий, диагностическая значимость гастроудоденоскопии, компьютерной томографии, ангиографии висцеральных ветвей брюшной аорты. Эндоскопия, как правило, является методом диагностики первой линии, значимость КТ окончательно не определена. При сложных случаях у тяжелых пациентов по результатам междисциплинарного обсуждения в качестве метода диагностики может применяться ангиография. Проведен анализ существующих методов стратификации тяжести кровотечения, наличия и угрозы рецидива кровотечения. Представлены характеристика и показания к эндоскопическим, консервативным, хирургическим и эндоваскулярным методам гемостаза, последовательности их применения. Особое внимание уделено вопросам прогнозирования, выбора лечебной тактики и профилактики рецидива кровотечения.

**Ключевые слова:** кровотечения гастроудоденальные язвенной этиологии, диагностика, стратификация тяжести кровотечения, методы лечения, эндоскопия, ангиография, хирургическое лечение.

Sh.V. Timerbulatov, M.V. Timerbulatov, R.B. Sagitov, V.M. Timerbulatov, A.R. Gafarova  
**GASTRODUODENAL ULCER BLEEDING:  
CURRENT STATE OF PROBLEM**

The article presents a review of foreign literature over the past 15 years on the problem of acute ulcerative gastroduodenal bleeding. Diagnostic issues are described in detail, methods for studying the first and second lines, diagnostic significance of gastroduodenoscopy, computed tomography, angiography of visceral branches of the abdominal aorta are considered. Endoscopy, as a rule, is a method of diagnosing the first line, the significance of CT is not completely determined. In difficult cases, in severe patients, according to the results of an interdisciplinary discussion, angiography can be used as a diagnostic method. The analysis of existing methods of stratification of the severity of bleeding, the presence and threat of recurrence of bleeding has been performed. The characteristic, indications for endoscopic, conservative, surgical and endovascular methods of hemostasis, the sequence of their application are presented. Particular attention is paid to the issues of forecasting, the choice of therapeutic tactics and prevention of recurrence of bleeding.

**Key words:** gastroduodenal bleeding of ulcer etiology, diagnosis, stratification of the severity of bleeding, treatment methods, endoscopy, angiography, surgical treatment.

Язвенная болезнь по-прежнему является основной причиной неварикозных кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, а гиповолемический шок или его последствия – причиной смертности при острых кровотечениях из верхних отделов желудочно-кишечного тракта [1,2]. В острой ситуации с подозрением на кровотечение при язвенной болезни у всех пациентов должны быть определены уровни гемоглобина, гематокрита, электролитов и проведена оценка свертываемости крови. Повышение международного нормализованного отношения (МНО) более 1,5 ассоциировано с повышенным риском летальности [3].

В литературе имеются ограниченные данные об использовании КТ-сканирования при оценке желудочно-кишечных кровотечений. Учитывая предположение, что гастроскопия является первым диагностическим шагом, у пациентов, у которых она отрицательна или неосуществима, КТ-сканирование может быть ценным инструментом для определения места и степени кровотечения. КТ-ангиография – это исследование первой линии для недифференцированного массивного желудочно-кишечного кровотечения (особенно

полезна для локализации острого кровотечения из тонкой и толстой кишок). Имеются данные, свидетельствующие о том, что КТ-сканирование должно быть следующим шагом в исследовании случаев активного кровотечения из ЖКТ [4,5].

Гастроскопия должна проводиться как можно раньше. Многие исследования, включая метаанализ рандомизированных контролируемых исследований [6], показали роль гастроскопии в снижении рецидива кровотечения, необходимости хирургического вмешательства и смертности. Ранняя эндоскопия, выполненная в течение 24 часов обеспечивает как эффективную терапию кровотечения, так и прогностическую информацию на основе эндоскопических стигматов [7,8].

Результаты гастроскопии могут быть классифицированы с использованием модифицированной классификации Форреста. При выявлении очагов поражения со стигматами высокого риска можно стратифицировать риск повторного кровотечения, необходимость вмешательства и смертность [8,9]. Кроме того, гастроскопия имеет важное значение для выявления пациентов с низким риском, которые могут быть рано выписаны [6,7]. Многочис-

ленные шкалы были протестированы для прогнозирования потребности в хирургии и гастроскопии. Шкалы Глазго-Блатчфорда (GBS), Роколла и AIMS65 были наиболее широко оценены и приняты. Стратификация риска позволяет выявлять факторы высокого риска для раннего вмешательства и сокращать продолжительность пребывания в стационаре пациентов с низким риском [10,11].

Кровотечение при язвенной болезни – это клиническая чрезвычайная ситуация, требующая быстрого хирургического/медицинского обследования для оценки стабильности клинической картины кровотечения [12]. Предлагается обратиться к последнему изданию европейского руководства по лечению крупных кровотечений и коагулопатий после травмы [13]. Параметры, которые должны быть оценены при направлении в ОПИТ, представлены в руководстве Американского колледжа хирургов Advanced Trauma Life Support (ATLS) (American College of Surgeons Committee on Trauma. ATLS © Student Manual 10th Edition; 2018) с оценкой кровопотери (подсчет частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, измерение артериального давления, пульсового давления, изменение диуреза, оценка по шкале комы Глазго и базовая оценка). Кроме того, очень важно иметь точные анамнестические данные [12], особенно в отношении:

лекарственных средств и заболеваний, которые могут повлиять на состояние свертывания крови (например, антиагреганты, антикоагулянты, печеночная недостаточность);

сердечных (например, ишемическая болезнь сердца) и легочных заболеваний, при которых пациенты более восприимчивы к неблагоприятным последствиям анемии;

неврологических заболеваний (например, слабоумие), которые предрасполагают к аспирации желудочного содержимого у пациента.

Существует несколько систем для оценки пациентов с кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Шкала Роколла [14] может быть использована для идентификации пациентов с риском неблагоприятных исходов. Шкала по Глазго-Блатчфорду [15] определяет пациентов, нуждающихся во вмешательствах, таких как переливание крови или эндоскопия.

Ранняя реанимация больных с желудочно-кишечными кровотечениями имеет первостепенное значение для снижения летальности; она должна проводиться одновременно с эндоскопическими и хирургическими вмешательствами [16]. Быстрая оценка ABC (дыхательные пути, дыхание, кровообращение)

должна быть проведена немедленно. Достоверными показателями для реанимации у больных с кровотечением можно считать те же, что используются у травматических больных с кровотечением (систолическое артериальное давление 90-100 мм рт. ст. до остановки кровотечения; нормализация лактатного и щелочного дефицита; гемоглобин 7-9 г/дл; коррекция / профилактика коагулопатии) [13]. Относительно уровня гемоглобина было проведено рандомизированное контролируемое исследование, сравнивающее эффективность и безопасность рестриктивной стратегии трансфузии (трансфузия с Hb > 7 г/дл) и либеральной стратегии трансфузии (трансфузия с Hb > 9 г/дл) при тяжелых острых желудочно-кишечных кровотечениях [17]. Ограничительная стратегия по сравнению с либеральной стратегией была связана с лучшими результатами.

Неоперативное лечение кровоточащей язвы включает принципы ABCDE [18]:

A – управление (контроль) дыхательными путями (Airway-Control);

B – дыхание – вентиляция и оксигенация (Breathing);

C – циркуляция – в/в жидкости и контроль кровотечения (Circulation);

D – лекарственные средства (фармакотерапия ингибиторами протонной помпы (ИПП), прокинетики и др.) (Drugs);

E – эндоскопия (диагностическая и лечебная) или эмболизация (Endoscopy).

Метаанализ, включавший 41 рандомизированное исследование, показал, что все эндоскопические методы лечения уменьшали рецидив кровотечения по сравнению с одной только фармакотерапией [19]. Эндоскопия показана для установления диагноза и назначения терапии при кровоточащей язве [20]. При острых кровоточащих язвах эндоскопия является частью реанимации.

WSES предлагает определение риска для пациентов с помощью шкалы Блатчфорда, классификации Форреста и клинической оценки.

Предлагается три уровня стратификации рисков:

– очень низкий риск – безопасный для амбулаторного ведения больных, низкий риск смерти;

– низкий риск – необходимость госпитализации и ранней эндоскопии;

– высокий риск – необходимость в реанимации, неотложной помощи и эндоскопии.

Стратификация рисков основана на многих моделях прогнозирования, и оценка

по шкале Блатчфорда и является одним из самых надежных инструментов. В международном многоцентровом проспективном исследовании, включавшем 3012 пациентов [21], показано, что оценка Блатчфорда 1 или менее (группа очень низкого риска) имела чувствительность 98,6%, специфичность 34,6%, положительное прогностическое значение 96,6% и отрицательное предиктивное значение 56,0% для невмешательства и выживаемости как в качестве комбинированной конечной точки. Пороговый балл Блатчфорда 7 и более (группа высокого риска) был лучшим при прогнозировании эндоскопического лечения с чувствительностью 80,4%, специфичностью 57,4%, положительной прогностической ценностью 31,3% и отрицательной прогностической ценностью 92,4%. Эндоскопия обеспечивает безопасную и раннюю диагностику у пациентов с низким риском и помогает проводить терапию у пациентов с высоким риском. Хотя сроки проведения эндоскопии определяются местными протоколами и ресурсами (чем раньше, тем лучше), WSES выступает за проведение эндоскопии при первой же доступной возможности независимо от риска, и единственным ограничением будут ресурсы и опыт. Эндоскопия «по часам» – это руководство к действию, и если эндоскопию можно было бы сделать раньше, то это должен сделать врач-клиницист. Эндоскопия является частью реанимационной стратегии, и переливание крови не должно заменять ранний гемостаз. Предпочтение отдается двойной методике эндоскопического гемостаза по сравнению с одномодалностью. В метаанализе [23], включающем 20 рандомизированных контролируемых исследований и 2472 пациента, сравнивали двойную терапию с монотерапией при эндоскопическом лечении кровоточащих язв высокого риска, пришли к выводу, что эта двойная эндоскопическая терапия превосходит только инъекции эпинефрина в улучшении исходов болезни у пациентов с кровоточащими язвами высокого риска. В Кокрейновском обзоре, включающем 19 рандомизированных исследований и 2033 пациента, показано, что дополнительное эндоскопическое лечение после инъекции адреналина уменьшает дальнейшее кровотечение и необходимость хирургического вмешательства у пациентов с язвенной болезнью с высоким риском кровотечения. Однако не было показано, что определенная форма двухмодального лечения равна или превосходит другую [23]. В метаанализе по выбору двойной терапии [24] установлено, что добавление ме-

ханического метода после инъекции адреналина значительно уменьшает вероятность повторного кровотечения (ОШ 0,19, 95% ДИ 0,07-0,52) и не требует хирургического вмешательства (ОШ 0,10, 95% ДИ 0,01 – 0,50). Адреналин при термокоагуляции снижает частоту повторного кровотечения (ОШ 0,30, 95% ДИ 0,10-0,91), но не отменяет хирургическое вмешательство (ОШ 0,47, 95% ДИ 0,16-1,20). Таким образом, механический способ наряду с инъекцией адреналина является адекватным. У пациентов с кровотечением Forrest 2b WSES выступает за неагрессивные попытки промывания сгустка, а не за механические методы. Азиатско-Тихоокеанская рабочая группа выступает за интенсивное целевое орошение в течение не менее 5 мин и двухмодальный гемостаз при Forrest 2b [25]. Рекомендуются осторожный подход к удалению адгезивных сгустков. При наличии опыта можно применять активный подход [26]. Более новые возможности, такие как клипсы (over the scope clips - OTSC Endoclot), эндоскопическая перевязка, криотерапия и эндоскопические сшивающие устройства, также доступны, хотя их роль еще не определена. В шести исследованиях показана роль клипс в качестве первой или второй линии лечения при рефрактерных кровотечениях [27-32]. Доплеровская зондовая оценка риска кровотечения более точна, чем эндоскопическая оценка риска повторного кровотечения. В проспективном когортном исследовании, включавшем 163 пациента, показано, что кровотечения Forrest 1a, Forrest 2a и Forrest 2b имеют более высокий доплеровский поток по сравнению с Forrest 1b; доплеровская оценка улучшила стратификацию риска [33]. Важно отметить, что прогнозирование риска повторного кровотечения превосходит классификационную систему Форреста, т.е. Forrest 1b имеет низкий риск повторного кровотечения по сравнению с Forrest 2a и Forrest 2b. Показано, что с помощью доплеровского зонда уменьшается повторное кровотечение и дальнейшее вмешательство не требуется. В одиночном слепом рандомизированном контролируемом исследовании 148 пациентов доказано, что доплеровский зондовый эндоскопический гемостаз значительно снижает 30-дневные показатели повторного кровотечения по сравнению со стандартным визуальным направленным гемостазом [34].

Роль подавления кислотности в лечении пептической язвы и ее осложнений хорошо известна [35], но дозировка и продолжительность введения ингибиторов протонной пом-

пы (ИПП) для лечения кровоточащей язвы до сих пор остаются предметами дискуссий. Многочисленные исследования показали, что высокодозные режимы ИПП [36] снижают рецидив кровотечения, необходимость в хирургическом вмешательстве и смертность после эндоскопического гемостаза. В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании 767 пациентам с кровотечением при язвенной болезни, получавшим эндоскопический гемостаз из стигматов высокого риска, вводили высокие дозы внутривенных ИПП (80 мг эзомепразола болюсно плюс 8 мг/ч непрерывной инфузии в течение 72 ч), что значительно снижало рецидив кровотечения (5,9% против 10,3%,  $P=0,03$ ) и необходимость эндоскопического лечения [37]. Аналогичные результаты были получены при метаанализе – высокодозное внутривенное введение ИПП после эндоскопической терапии значительно снижало рецидив кровотечения, потребность в операции и смертность по сравнению с терапией плацебо/но [38]. С другой стороны, в Кокрейновском обзоре [39], включающем 22 рандомизированных клинических исследования (РКИ), нет достаточных доказательств, подтверждающих превосходство, неполноценность или эквивалентность лечения ИПП в высоких дозах по сравнению с более низкими дозами при кровотечениях. Другой систематический обзор, проведенный Cochrane Collaboration [40], включал шесть РКИ с 2223 пациентами и показал, что лечение ИПП, начатое до эндоскопии при кровотечении из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, может уменьшить долю пациентов со стигматами недавнего кровотечения при эндоскопии и значительно снизить потребность в эндоскопической терапии. Однако данное исследование не выявило доказательств того, что лечение ИПП влияет на клинически важные исходы, а именно на смертность, повторное кровотечение или необходимость хирургического вмешательства. В свете вышеизложенного введение высоких доз ИПП, начиная до эндоскопии и продолжая в течение первых 72 часов, представляется разумным и может быть рекомендовано. Однако применение ингибиторов протонной помпы не должно заменять срочную эндоскопию у пациентов с активным кровотечением.

Прокинетический препарат, назначаемый перед эндоскопией, помогает очистить содержимое желудка и улучшает обзор при эндоскопии. Опубликовано пять рандомизированных исследований: три с использованием эритромицина и два с метоклопрамидом

[41]. Прием до эндоскопии эритромицина был широко изучен и показал, что он улучшает визуализацию, а также уменьшает потребность во второй эндоскопии [42,43]. Однако такая практика не показала снижения потребности в хирургическом вмешательстве или снижения смертности [44].

После первоначального гемостаза риск повторного кровотечения должен быть сведен к минимуму вспомогательной терапией. У пациентов с кровотечением существует 33% риск повторного кровотечения через 1–2 года. Кроме того, существует 40–50% риск повторного кровотечения в течение последующих 10 лет после первоначального эпизода кровотечения [45]. ИПП рекомендуются в течение 6–8 недель после эндоскопического лечения кровотечений при язвенной болезни, чтобы обеспечить заживление слизистой оболочки [46]. После заживления слизистой оболочки вопрос о том, как долго следует продолжать ИПП, остается спорным. Рандомизированные проспективные исследования продемонстрировали преимущество длительной кислотоподавляющей терапии при двух условиях: у хронических потребителей НПВП и у больных, инфицированных *H. pylori* [47]. Тестирование на *H. pylori* рекомендуется всем пациентам с ЯБ. За этим должна последовать эрадикационная терапия для тех, у кого *H. pylori* положительна, с последующей оценкой результатов этой терапии и возобновлением лечения у тех, у кого не удастся достигнуть эффекта от эрадикации.

Экстренная эндоскопия – это первая линия лечения рецидива кровотечения [48]. Такая эндоскопия должна быть сделана при первой же возможности. У пациентов, гемодинамически стабильных, возможна ангиоэмболизация кровоточащего сосуда. Тем не менее это должно быть тщательно сбалансировано с учетом присущих рисков перемещения пациента, контрастной нефропатии, панкреатита или холецистита, а также рисков, связанных с материалом для эмболизации и с сосудистым доступом.

Ангиография может помочь как в диагностике, так и в лечении кровотечений, связанных с язвенной болезнью. Тем не менее эндоскопия остается первой линией исследования при недифференцированном кровотечении из верхних отделов желудочно-кишечного тракта [49].

Ангиография в диагностических целях является вторым этапом исследования, а ангиография перед эндоскопией не оправдывает себя, учитывая ее инвазивный характер. Ангиография полезна для подтверждения лока-

лизации кровотечения и позволяет проводить лечение путем эмболизации. При необходимости может быть проведена провокационная ангиография с применением антикоагулянтов. Междисциплинарное согласие должно сопровождать это исследование в каждом конкретном случае.

При гемодинамически стабильных кровотечениях у больных язвенной болезнью, когда эндоскопического гемостаза дважды не удается достигнуть или он невозможен, предлагается ангиография с ангиоэмболизацией при наличии технических навыков и оборудования.

Эндоскопия – это гемостаз первой линии для лечения кровотечений, связанных с язвенной болезнью. Целесообразно также проводить повторное эндоскопическое исследование с консервативной терапией в случаях рецидива кровотечения. Однако там, где это также не удается, традиционно показано хирургическое лечение, хотя эти операции связаны с летальностью, достигающей 40% [49,50]. Из-за такой высокой послеоперационной смертности были найдены другие стратегии. В течение последних двух десятилетий все чаще предлагается ангиоэмболизация.

Хирургические пациенты высокого риска являются идеальными кандидатами для ангиоэмболизации [49,51].

Для принятия такого решения необходим междисциплинарный консенсус (хирургия, гастроэнтерология, интенсивная терапия, анестезия). Хирургические пациенты с низким риском, вероятно, выиграют от операционной стратегии из-за низкой смертности.

Кроме того, согласно физиологии заживления раны, возможно, что ангиоэмболизация может осложнить последующее хирургическое вмешательство из-за уменьшения кровотока в операционном поле, но никаких конкретных данных, подтверждающих это утверждение, не существует.

Нет конкретных данных и об относительной безопасности ангиоэмболизации по сравнению с хирургическим вмешательством у гемодинамически не стабильных пациентов. Описаны успешные случаи ангиоэмболизации у пациентов с геморрагическим шоком. Недавняя ретроспективная серия наблюдений, описывающая суперселективную ангиоэмболизацию у 51 пациента с активным желудочно-кишечным кровотечением (причем у 57% из верхних отделов ЖКТ), продемонстрировала возможность такого подхода у пациентов с шоком (определяемым в данном исследовании как систолическое артериальное давление < 90 мм рт.ст.) [52].

Целесообразность проведения ангиоэмболизации у гемодинамически нестабильных пациентов зависит от целого ряда факторов, включая своевременную доступность и квалификацию службы ангиоэмболизации, качество первичной и текущей реанимации, качество перипроцедурной и постпроцедурной интенсивной терапии и другие условия. Кроме того, наличие гибридных вмешательств является обязательным для ангиографического подхода к нестабильным пациентам. Скоординированный междисциплинарный подход (хирургия, интервенционная радиология, гастроэнтерология, интенсивная терапия и анестезия), вероятно, принесет пользу этим тяжелым пациентам, хотя нет никаких конкретных данных, подтверждающих эту гипотезу.

При рецидивирующем кровотечении, определяемом как повторное кровотечение после 2-х эндоскопических терапевтических попыток, следует рассмотреть варианты ангиоэмболизации и хирургического вмешательства [53]. Однако исследований высокого уровня, сопоставляющих результаты ангиоэмболизации с хирургией, не существует. Имеются одно проспективное и несколько ретроспективных когортных исследований, сравнивающих результаты между пациентами, перенесшими ангиоэмболизацию, и пациентами, перенесшими операцию по повторному кровотечению после неудачного эндоскопического контроля. Эти исследования были обобщены в трех метаанализах [54-56]. Обобщены результаты 6 ретроспективных когортных исследований, в которых было установлено, что хирургическое вмешательство значительно снижает вероятность дальнейшего (постинтервенционного) кровотечения и ассоциируется с тенденцией к снижению потребности в дальнейшем вмешательстве. Однако хирургическое лечение также ассоциировалось с тенденцией к увеличению смертности. В 9 когортных исследованиях (8 ретроспективных и 1 проспективное), в которых был сделан простой вывод о том, что хирургическое вмешательство ассоциировано с существенно меньшим риском повторного кровотечения и лишь незначительной тенденцией к увеличению смертности. После этих первых двух метаанализов в исследовании случай – контроль, сравнивающим ангиоэмболизацию с хирургическим лечением [57], были выявлены тенденции к более высокой частоте повторного кровотечения после ангиоэмболизации и к более высокой смертности после операции. В группе пациентов с ангиоэмболизацией отмечалась значительно бо-

лее низкая частота постпроцедурных осложнений. Последний метаанализ [56] показал сходные результаты, но выявил небольшой сдвиг в сторону более низкой смертности в группе ангиоэмболизации.

Успех эмболизации желудочных и двенадцатиперстных артерий зависит от выраженности коллатерального кровообращения. Предпроцедурная эндоскопическая локализация точки кровотечения может помочь в проведении селективной и суперселективной ангиографии, а ангиография может быть дополнительно ориентирована путем размещения эндоскопического зажима на язве, если это было идентифицировано. Диагностическая ангиография обычно начинается с селективной целиакографии и катетеризации верхней брыжеечной артерии. Там, где экстравазации не наблюдается, обычно выполняют суперселективное исследование.

Профилактическая эмболизация может рассматриваться в двух ситуациях:

1. Эмпирически, во время отрицательной ангиограммы: несколько авторов предложили слепую эмболизацию при кровотечении из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Следует отметить, что эти пациенты имели сходные исходы с пациентами, которым была проведена эмболизация после демонстрации точки кровотечения [53,58,59]. При этом методе используется эндоскопическая информация для направления области эмболизации [60,61]. Однако эти подходы основаны на ретроспективных когортных исследованиях. Данных высокого уровня недостаточно для того, чтобы сделать четкие выводы.

2. Как плановое вмешательство в сочетании с эндоскопическим контролем: добавление профилактической эмболизации в дополнение к эндоскопическому гемостазу. Эта ситуация была описана несколькими авторами, в том числе в последнее время подтверждена в двух рандомизированных контролируемых исследованиях [62,63]. Авторами продемонстрирована тенденция к улучшению исходов у пациентов, перенесших дополнительную профилактическую эмболизацию. Однако во не удалось подтвердить это наблюдение. Этот подход был также поддержан ретроспективной серией работ [64].

Известные РКИ, проведенные в 1999 году [48], сравнили повторные эндоскопические вмешательства с операцией по поводу повторного кровотечения после первичной эндоскопии. За 40-месячный период было обследовано 92 пациента с рецидивирующим кровотечением. Из них 48 пациентов были

рандомизированы для немедленного эндоскопического лечения и 44-м было выполнено хирургическое лечение. Из 48 пациентов, которым было назначено эндоскопическое лечение, 35 имели длительный контроль кровотечения, 13 из них подверглись операции (11 – из-за неудачного гемостаза и 2-из-за перфораций, вызванных термокоагуляцией). Пять пациентов в группе эндоскопии умерли в течение 30 дней, 8 пациентов – в группе хирургического лечения ( $P=0,37$ ). У 7 пациентов в группе эндоскопии были осложнения, у 16 – в группе хирургического вмешательства ( $P=0,03$ ). Длительность госпитализации, необходимость госпитализации в реанимацию, длительность пребывания в реанимации и количество переливаний крови были одинаковыми в обеих группах. В многофакторном анализе гипотензия при рандомизации ( $P=0,01$ ) и размер язвы не менее 2 см ( $P=0,03$ ) были независимыми факторами, предсказывающими безуспешность эндоскопического лечения. В соответствии с этими данными повторная эндоскопия показана стабильным пациентам с язвами менее 2см в диаметре, в то время как для пациентов с более крупной язвой и тяжелым кровотечением хирургическое вмешательство может быть в качестве терапии первой линии.

Отсутствуют данные о влиянии на клинический исход времени до операции по поводу кровотечения при язвенной болезни. Предлагается немедленное хирургическое вмешательство для нестабильных пациентов с кровоточащей язвой, рефрактерной к эндоскопии/ангиоэмболизации.

Рефрактерная кровоточащая язва определяется как язва, кровоточащая после повторной эндоскопии/ангиоэмболизации. Открытое хирургическое вмешательство рекомендуется в тех случаях, когда эндоскопическое лечение было безуспешным и когда имеются признаки продолжающегося кровотечения, плюс или минус гемодинамическая нестабильность. Выбор подходящей хирургической процедуры при кровотечении из язвы должен быть сделан на основании локализации и размеров язвы, а также особенностей кровоточащего сосуда. Хирургический подход включает в себя ушивание язвы или резекцию. При кровоточащих язвах желудка должна быть выполнена резекция или, по крайней мере, биопсия на предмет возможности возникновения новообразований. И, наоборот, большинство язв двенадцатиперстной кишки, требующих оперативного вмешательства при активных кровотечениях,

обычно являются большими по размеру и локализируются в задней стенке с кровотечением из желудочно-двенадцатиперстной артерии (ГДА). В недавнем проспективном когортном исследовании, проведенном в Дании [65], сравнивали исходы кровотечений при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и желудка и выявили значительно более высокую 90-дневную смертность и частоту повторных операций при локализации язвы в двенадцатиперстной кишке, подтвердив сложность хирургического лечения этой язвы. Крайне важно выполнить трехконтурное ушивание кровотечения из ГДА с учетом коллатерального кровоснабжения поперечными панкреатическими артериями. Хирург может не знать до операции локализацию источника кровотечения. В этом случае интраоперационная эндоскопия может быть полезной [147]. Из анализа большой базы данных (ACS-NSQIP) установлено, что ваготомия / дренирование у пациентов с трудными язвами, Schroederetal связаны со значительно меньшей смертностью, чем простое ушивание язвы [66].

Кровотоочащая пептическая язва (у 75% пациентов, перенесших интенсивную терапию (ИТ) по поводу язвенной болезни [67]) имеет различную этиологию (ульцерогенные препараты – ацетилсалициловая кислота и НПВП, инфекция *H. pylori* и др.). Инфекция *H. pylori* имеет переменную распространенность в 20-50% случаев среди пациентов с кровоточащей язвой в различных странах, но ее эрадикация связана со значительным снижением частоты рецидивов язвы и повторных кровотечений [68-70]. В систематическом обзоре выявлена частота рецидива кровотечения в 26% случаев среди пациентов, инфицированных *H. pylori*, которые не получали эрадикационной терапии [69].

Эмпирическая эрадикационная терапия сразу после начала кормления была предложена в качестве наиболее экономически эффективной стратегией [70], но ее реальная эффективность может варьировать в зависимости от распространенности бактерий в регионе. Таким образом, подтверждение результатов теста *H. pylori* и инициирование эрадикационной терапии у *H. pylori* - позитивных пациентов до выписки представляется более подходящей стратегией, чем применение эмпирической терапии у пациентов с ЯБ [71].

По этой причине все пациенты с ЯБ должны пройти тестирование на *H. Pylori*. Существуют различные тесты для подтверждения инфекции *H. pylori*. Дыхательный тест мочевины (ДТМ) и тест на антиген кала яв-

ляются приемлемыми неинвазивными тестами с чувствительностью 88-95% для ДТМ и 94% для теста на антиген кала соответственно. Специфичность составляет 95-100% для ДТМ и 92% для тестирования кала на антиген соответственно [70]. При кровоточащей язве может быть доступно тестирование *H. pylori* при эндоскопической биопсии слизистой оболочки желудка [70].

Общемировая распространенность инфекции *H. pylori* составляет около 50%, причем самая высокая в развивающихся странах [72]. Стандартные методы лечения инфекции *H. pylori* были одобрены западными научными обществами и регулирующими органами, полагающимися на кларитромицин, метронидазол или амоксициллин в сочетании с ИПП [73].

Поскольку ответ на эрадикационную терапию в значительной степени связан с распространенностью первичной резистентности в популяции, выбор схемы лечения должен основываться на знании основной распространенности резистентных штаммов в сообществе [70-73].

Несколько международных руководств [70,71] и метаанализы [72,73] рекомендуют использовать стандартную тройную терапию (амоксициллин, кларитромицин и ИПП) в качестве терапии первой линии при наличии низкой резистентности к кларитромицину. Рекомендуемые дозы: стандартная доза ИПП два раза в день + кларитромицин 500 мг два раза в день + амоксициллин 1000 мг два раза в день + метронидазол 500мг два раза в день.

В отдельных случаях следует проводить последовательную терапию четырьмя препаратами – амоксициллином, кларитромицином, метронидазолом и ИПП, если удастся сохранить соблюдение запланированного режима и если обнаружена высокая резистентность к кларитромицину. Данная терапия включает применение одного ИПП и амоксициллина в течение первых 5 дней с последующим ИПП плюс кларитромицин и метронидазол в течение следующих 5 дней [74]. Рекомендуемые дозы следующие: стандартная доза ИПП два раза в день + амоксициллин 1000 мг два раза в день + кларитромицин 500 мг два раза в день + метронидазол 500 мг два раза в день.

Если какой-либо из этих режимов не удастся, применяется терапия второй линии – 10-дневная тройная терапия левофloxацином-амоксициллином. Рекомендуемые дозы: стандартная доза ИПП два раза в день + левофloxацин 500 мг один раз в день или 250 мг два раза в день + амоксициллин 1000 мг два раза в день.

**Сведения об авторах статьи:**

**Тимербулатов Шамиль Вилевич** – д.м.н., профессор кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: timersh@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4832-6363.  
**Тимербулатов Махмуд Вилевич** – д.м.н., профессор, член-корр. АН РБ, завкафедрой факультетской хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: timerm@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6664-1308.  
**Сагитов Равиль Борисович** – д.м.н., профессор кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: srb@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7459-388.  
**Тимербулатов Виль Мамилевич** – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, завкафедрой хирургии с курсом эндоскопии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: timervil@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1696-3146.  
**Гафарова Айгуль Радиковна** – аспирант кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: argafarova@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-2874-7213.

**ЛИТЕРАТУРА**

- Lanas A. Peptic ulcer disease/ A. Lanas, F. Chan // *Lancet*. – 2017. – V. 390. – P. 613-624.
- Al Dhahab H State-of-the-art management of acute bleeding peptic ulcer disease /H. Al Dhahab [et al.]// *Saudi J Gastroenterol*. – 2013. – V. 19. – P.195-204.
- Shingina A Systematic review: the presenting international normalised ratio (INR) as a predictor of outcome in patients with upper non-variceal gastrointestinal bleeding/ A. Shingina [et al.]// *Aliment Pharmacol Ther*. – 2011. – V.33. – P.1010-1018.
- Stunell H. The role of computerized tomography in the evaluation of gastrointestinal bleeding following negative or failed endoscopy: a review of current status/ H. Stunell [et al.]// *J Postgrad Med*. – 2008. – V.54. – P.126-134.
- Laing C J Acute gastrointestinal bleeding: emerging role of multidetector CT angiography and review of current imaging techniques/ C.J.Laing [et al.]// *Radiographics*. – 2007. – V. 27. – P.1055-1070.
- Cook DJ Endoscopic therapy for acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: A meta-analysis/ D.J. Cook [et al.] // *Gastroenterology*. -1992.-V. 102.-P.139-148.
- Marmo R Outcome of endoscopic treatment for peptic ulcer bleeding: Is a second look necessary? A meta-analysis/R. Marmo [et al.] // *Gastrointest Endosc*. -2003.-V. 57.-P.62-67.
- Tsoi KK Endoscopy for upper gastrointestinal bleeding: is routine second-look necessary? / KK Tsoi, PW Chiu, JJ Sung // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*.- 2009.-№6.-P.717-722.
- Wong SH Management of GI emergencies: peptic ulcer acute bleeding/ SH Wong, JJ.Sung // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. - 2013.-V.27.-P.639-647.
- Stanley AJ Multicentre comparison of the Glasgow Blatchford and Rockall Scores in the prediction of clinical end-points after upper gastrointestinal haemorrhage/ AJ Stanley [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther*. -2011.-V.34.-P.470-475.
- Mokhtare M Comparison of Glasgow-Blatchford score and full Rockall score systems to predict clinical outcomes in patients with upper gastrointestinal bleeding /M. Mokhtare [et al.]// *Clin Exp Gastroenterol*. -2016.-№9.-P.337-343.
- Nelms DW The Acute Upper Gastrointestinal Bleed/ DW Nelms, CA Pelaez // *Surg Clin North Am*.- 2018.-V. 98.-P.1047-1057.
- Spahn DR The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition/ DR Spahn // *Crit Care*. -2019.-V.23.-P.98.
- Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut*. 1996;38:316-21.
- Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for uppergastrointestinalhaemorrhage. *Lancet*. 2000;356:1318-21.
- Baradarian R, Ramdhaney S, Chapalamadugu R, Skoczylas L, Wang K, Rivilis S, Remus K, Mayer I, Iswara K, Tenner S. Early intensive resuscitation of patients with upper gastrointestinal bleeding decreases mortality. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99:619-22.
- Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepcion M, Hernandez-Gea V, Aracil C, Graupera I, Poca M, Alvarez-Urturi C, Gordillo J, Guarner-Argente C, Santalo M, Muniz E, Guarner C. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2013; 368:11-21.
- Martinez-Alcala A, Monkemuller K. Emerging Endoscopic Treatments for Nonvariceal Upper Gastrointestinal Hemorrhage. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2018; 28: 307-20.
- Barkun AN, Martel M, Toubouti Y, Rahme E, Bardou M. Endoscopic hemostasis in peptic ulcer bleeding for patients with high-risk lesions: a series of meta-analyses. *Gastrointest Endosc*. 2009;69:786-99.
- Sacks HS, Chalmers TC, Blum AL, Berrier J, Pagano D. Endoscopic hemostasis. An effective therapy for bleeding peptic ulcers. *JAMA*. 1990; 264:494-9.
- Stanley AJ, Laine L, Dalton HR, Ngu JH, Schultz M, Abazi R, Zakko L, Thornton S, Wilkinson K, Khor CJ, Murray IA, Laursen SB. International Gastrointestinal Bleeding C. Comparison of risk scoring systems for patients presenting with upper gastrointestinal bleeding: international multicentre prospective study. *BMJ*. 2017; 356:i6432.
- Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, Bianco MA, D'Angella R, Cipolletta L. Dual therapy versus monotherapy in the endoscopic treatment of high-risk bleeding ulcers: a meta-analysis of controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102:279-89 quiz 469.
- Vergara M, Bennett C, Calvet X, Gisbert JP. Epinephrine injection versus epinephrine injection and a second endoscopic method in high-risk bleeding ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD005584.
- Shi K, Shen Z, Zhu G, Meng F, Gu M, Ji F. Systematic review with network meta-analysis: dual therapy for high-risk bleeding peptic ulcers. *BMC Gastroenterol*. 2017;17:55.
- Sung JJ, Chiu PW, Chan FKL, Lau JY, Goh KL, Ho LH, Jung HY, Sollano JD, Gotoda T, Reddy N, Singh R, Sugano K, Wu KC, Wu CY, Bjorkman DJ, Jensen DM, Kuipers EJ, Lanas A. Asia-Pacific working group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding: an update 2018. *Gut*. 2018;67:1757-68.
- Bleau BL, Gostout CJ, Sherman KE, Shaw MJ, Harford WV, Keate RF, Bracy WP, Fleischer DE. Recurrent bleeding from peptic ulcer associated with adherent clot: A randomized study comparing endoscopic treatment with medical therapy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2002; 56:1-6.
- Manno M, Mangiafico S, Caruso A, Barbera C, Bertani H, Mirante VG, Pigo F, Amardeep K, Conigliaro R. First-line endoscopic treatment with OTSC in patients with high-risk non-variceal upper gastrointestinal bleeding: preliminary experience in 40 cases. *Surg Endosc*. 2016; 30:2026-9.
- Richter-Schrag HJ, Glatz T, Walker C, Fischer A, Thimme R. First-line endoscopic treatment with over-the-scope clips significantly improves the primary failure and rebleeding rates in high-risk gastrointestinal bleeding: A single-center experience with 100 cases. *World J Gastroenterol*. 2016; 22:9162-71.
- Wedi E, Fischer A, Hochberger J, Jung C, Orkut S, Richter-Schrag HJ. Multicenter evaluation of first-line endoscopic treatment with the OTSC in acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding and comparison with the Rockall cohort: the FLETRock study. *Surg Endosc*. 2018; 32:307-14.

30. Manta R, Galloro G, Mangiavillano B, Conigliaro R, Pasquale L, Arezzo A, Masci E, Bassotti G, Frazzoni M. Over-the-scope clip (OTSC) represents an effective endoscopic treatment for acute GI bleeding after failure of conventional techniques. *Surg Endosc*. 2013; 27:3162–4.
31. Skinner M, Gutierrez J, Neumann H, Wilcox C, Burski C, Mönkemüller K. Over-the-scope clip placement is effective rescue therapy for severe acute upper gastrointestinal bleeding. *Endoscopy International Open*. 2014; 2:E37–40.
32. Chan SM, Chiu PW, Teoh AY, Lau JY. Use of the Over-The-Scope Clip for treatment of refractory upper gastrointestinal bleeding: a case series. *Endoscopy*. 2014;46:428–31.
33. Jensen DM, Ohning GV, Kovacs TO, Ghassemi KA, Jutabha R, Dulai GS, Machicado GA. Doppler endoscopic probe as a guide to risk stratification and definitive hemostasis of peptic ulcer bleeding. *GastrointestEndosc*. 2016; 83:129–36.
34. Jensen DM, Kovacs TO, Ohning GV, Ghassemi K, Machicado GA, Dulai GS, Sedarat A, Jutabha R, Gornbein J. Doppler Endoscopic Probe Monitoring of Blood Flow Improves Risk Stratification and Outcomes of Patients With Severe Nonvariceal Upper Gastrointestinal Hemorrhage. *Gastroenterology*. 2017;152:1310–8 e1.
35. Selby N, Kubba A, Hawkey C. Acid suppression in peptic ulcer haemorrhage: a 'meta-analysis'. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2000;14:1119–26.
36. Lin HJ, Lo WC, Cheng YC, Perng CL. Role of intravenous omeprazole in patients with high-risk peptic ulcer bleeding after successful endoscopic epinephrine injection: a prospective randomized comparative trial. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:500–5.
37. Sung JY. Intravenous Esomeprazole for Prevention of Recurrent Peptic Ulcer Bleeding. *Ann Intern Med*. 2009;150:455.
38. Laine L, McQuaid KR. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:33–47 quiz 1–2.
39. Neumann I, Letelier LM, Rada G, Claro JC, Martin J, Howden CW, Yuan Y, Leontiadis GI. Comparison of different regimens of proton pump inhibitors for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD007999.
40. Sreedharan A, Martin J, Leontiadis GI, Dorward S, Howden CW, Forman D, Moayyedi P. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD005415.
41. Lau JYW, Barkun A, D-m F, Kuipers EJ, Yang Y-s, Chan FKL. Challenges in the management of acute peptic ulcer bleeding. *Lancet*. 2013;381:2033–43.
42. Theivanayagam S, Lim RG, Cobell WJ, Gowda JT, Matteson ML, Choudhary A, Bechtold ML. Administration of erythromycin before endoscopy in upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Saudi J Gastroenterol*. 2013;19:205–10.
43. Szary NM, Gupta R, Choudhary A, Matteson ML, Arif M, Hammad HT, Bechtold ML. Erythromycin prior to endoscopy in acute upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46:920–4.
44. Barkun AN, Bardou M, Martel M, Gralnek IM, Sung JJ. Prokinetics in acute upper GI bleeding: a meta-analysis. *GastrointestEndosc*. 2010;72:1138–45.
45. Aljebreen AM, Fallone CA, Barkun AN, for the Ri. Nasogastric aspirate predicts high-risk endoscopic lesions in patients with acute upper-GI bleeding. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2004;59:172–8.
46. Ali T, Roberts DN, Tierney WM. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. *Am J Med*. 2009;122:896–903.
47. Chan FKL, Sung JY, Sydney Chung SC, To KF, Yung MY, Leung VKS, Lee YT, Chan CSY, Li EKM, Woo J. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet*. 1997;350:975–9.
48. Lau JY, Sung JJ, Lam YH, Chan AC, Ng EK, Lee DW, Chan FK, Suen RC, Chung SC. Endoscopic retreatment compared with surgery in patients with recurrent bleeding after initial endoscopic control of bleeding ulcers. *N Engl J Med*. 1999;340:751–6.
49. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, Lanas A, Sanders DS, Kurien M, Rotondano G, Hucl T, Dinis-Ribeiro M, Marmo R, Racz I, Arezzo A, Hoffmann RT, Lesur G, de Franchis R, Aabakken L, Veitch A, Radaelli F, Salgueiro P, Cardoso R, Maia L, Zullo A, Cipolletta L, Hassan C. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015;47:a1–46.
50. Cheynel N, Peschaud F, Hagry O, Rat P, Ognois-Ausset P, Favre JP. Ulcèregastroduodénalhémmorragique :résultats du traitement chirurgical |Communication présentée à l'Académie nationale de chirurgie au cours de la séance du 31 janvier 2001. *Annales de Chirurgie*. 2001;126:232–5.
51. Loffroy R, Favelier S, Pottecher P, Estivalet L, Genson PY, Gehin S, Cercueil JP, Krause D. Transcatheter arterial embolization for acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: Indications, techniques and outcomes. *Diagn Interv Imaging*. 2015;96:731–44.
52. Mejjad AM, Cropano CM, Kalva S, Walker TG, Imam AM, Velmahos GC, de Moya MA, King DR. Outcomes following “rescue” superselective angiographic embolization for gastrointestinal hemorrhage in hemodynamically unstable patients. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;75:398–403.
53. Loffroy R, Guiu B, D'Athis P, Mezzetta L, Gagnaire A, Jouve JL, Ortega-Deballon P, Cheynel N, Cercueil JP, Krause D. Arterial embolotherapy for endoscopically unmanageable acute gastroduodenal hemorrhage: predictors of early rebleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:515–23.
54. Kyaw M, Tse Y, Ang D, Ang TL, Lau J. Embolization versus surgery for peptic ulcer bleeding after failed endoscopic hemostasis: a meta-analysis. *Endosc Int Open*. 2014;2:E6–E14.
55. Beggs AD, Dilworth MP, Powell SL, Atherton H, Griffiths EA. A systematic review of transarterial embolization versus emergency surgery in treatment of major nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Clin Exp Gastroenterol*. 2014;7:93–104.
56. Tarasconi A, Baiocchi GL, Pattonieri V, Perrone G, Abongwa HK, Molfino S, Portolani N, Sartelli M, Di Saverio S, Heyer A, Ansaloni L, Coccolini F, Catena F. Transcatheter arterial embolization versus surgery for refractory non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *World J Emerg Surg*. 2019;14:3.
57. Nykänen T, Peltola E, Kylänpää L, Udd M. Bleeding gastric and duodenal ulcers: case-control study comparing angioembolization and surgery. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2017;52:523–30.
58. Aina R, Oliva VL, Therasse É, Perreault P, Bui BT, Dufresne M-P, Soulez G. Arterial Embolotherapy for Upper Gastrointestinal Hemorrhage: Outcome Assessment. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2001;12:195–200.
59. Padia SA, Geisinger MA, Newman JS, Pierce G, Obuchowski NA, Sands MJ. Effectiveness of coil embolization in angiographically detectable versus non-detectable sources of upper gastrointestinal hemorrhage. *J Vasc Interv Radiol*. 2009;20:461–6.
60. Walsh R. Role of angiography and embolization for massive gastroduodenal hemorrhage. *J Gastrointest Surg*. 1999;3:61–6.
61. Defreyne L, Vanlangenhove P, Decruyenaere J, Van Maele G, De Vos M, Troisi R, Pattyn P. Outcome of acute nonvariceal gastrointestinal haemorrhage after nontherapeutic arteriography compared with embolization. *Eur Radiol*. 2003;13:2604–14.
62. Laursen SB, Hansen JM, Andersen PE, Schaffalitzky de Muckadell OB. Supplementary arterial embolization an option in high-risk ulcer bleeding—a randomized study. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49:75–83.
63. Lau JYW, Pittayanon R, Wong KT, Pinjaroen N, Chiu PWY, Rerknimitr R, Holster IL, Kuipers EJ, Wu KC, Au KWL, Chan FKL, Sung JY. Prophylactic angiographic embolisation after endoscopic control of bleeding to high-risk peptic ulcers: a randomised controlled trial. *Gut*. 2018.
64. Mille M, Huber J, Wlasak R, Engelhardt T, Hillner Y, Kriechling H, Aschenbach R, Ende K, Scharf JG, Puls R, Stier A. Prophylactic Transcatheter Arterial Embolization After Successful Endoscopic Hemostasis in the Management of Bleeding Duodenal Ulcer. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49:738–45.
65. Lolle I, Møller MH, Rosenstock SJ. Association between ulcer site and outcome in complicated peptic ulcer disease: a Danish nationwide cohort study. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51:1165–71.

66. Schroder VT, Pappas TN, Vaslef SN, De La Fuente SG, Scarborough JE. Vagotomy/drainage is superior to local oversew in patients who require emergency surgery for bleeding peptic ulcers. *Ann Surg.* 2014;259:1111–8.
67. Yoon H, Lee DH, Jang ES, Kim J, Shin CM, Park YS, Hwang JH, Kim JW, Jeong SH, Kim N. Optimal initiation of *Helicobacter pylori* eradication in patients with peptic ulcer bleeding. *World J Gastroenterol.* 2015;21:2497–503.
68. Satoh K, Yoshino J, Akamatsu T, Itoh T, Kato M, Kamada T, Takagi A, Chiba T, Nomura S, Mizokami Y, Murakami K, Sakamoto C, Hiraishi H, Ichinose M, Uemura N, Goto H, Joh T, Miwa H, Sugano K, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2015. *J Gastroenterol.* 2016;51:177–94.
69. Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F, Calvet X, Gene E, Dominguez-Munoz E. Meta-analysis: *Helicobacter pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *AlimentPharmacolTher.* 2004;19:617–29.
70. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ, European Helicobacter Study G. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut.* 2012;61:646–64.
71. Zagari RM, Romano M, Ojetti V, Stockbrugger R, Gullini S, Annibale B, Farinati F, Ierardi E, Maconi G, Rugge M, Calabrese C, Di Mario F, Luzzo F, Pretolani S, Savio A, Gasbarrini G, Caselli M. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Italy: The III Working Group Consensus Report 2015. *DigLiverDis.* 2015;47:903–12.
72. Di Caro S, Fini L, Daoud Y, Grizzi F, Gasbarrini A, De Lorenzo A, Di Renzo L, McCartney S, Bloom S. Levofloxacin/amoxicillin-based schemes vs quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in second-line. *World J Gastroenterol.* 2012;18:5669–78.
73. Gatta L, Vakil N, Vaira D, Scarpignato C. Global eradication rates for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. *BMJ.* 2013;347:f4587.
74. Das R, Sureshkumar S, Sreenath GS, Kate V. Sequential versus concomitant therapy for eradication of *Helicobacter Pylori* in patients with perforated duodenal ulcer: A randomized trial. *Saudi J Gastroenterol.* 2016;22:309–15.

## REFERENCES

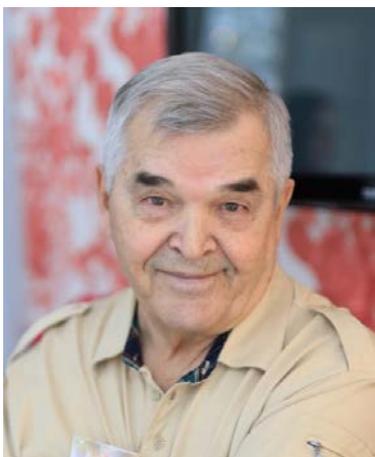
1. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet.* 2017; 390:613–24.
2. Al Dhahab H, McNabb-Baltar J, Al-Taweel T, Barkun A. State-of-the-art management of acute bleeding peptic ulcer disease. *Saudi J Gastroenterol.* 2013; 19:195–204.
3. Shingina A, Barkun AN, Razzaghi A, Martel M, Bardou M, Gralnek I, Investigators R. Systematic review: the presenting international normalised ratio (INR) as a predictor of outcome in patients with upper nonvariceal gastrointestinal bleeding. *Aliment PharmacolTher.* 2011;33:1010–8.
4. Stunell H, Buckley O, Lyburn ID, McGann G, Farrell M, Torreggiani WC. The role of computerized tomography in the evaluation of gastrointestinal bleeding following negative or failed endoscopy: a review of current status. *J Postgrad Med.* 2008;54:126–34.
5. Laing CJ, Tobias T, Rosenblum DI, Banker WL, Tseng L, Tamarkin SW. Acute gastrointestinal bleeding: emerging role of multidetector CT angiography and review of current imaging techniques. *Radiographics.* 2007;27:1055–70.
6. Cook DJ, Guyatt GH, Salena BJ, Laine LA. Endoscopic therapy for acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: A meta-analysis. *Gastroenterology.* 1992;102:139–48.
7. Marmo R, Rotondano G, Bianco MA, Piscopo R, Prisco A, Cipolletta L. Outcome of endoscopic treatment for peptic ulcer bleeding: Is a second look necessary? A meta-analysis. *GastrointestEndosc.* 2003;57:62–7.
8. Tsoi KK, Chiu PW, Sung JJ. Endoscopy for upper gastrointestinal bleeding: is routine second-look necessary? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;6:717–22.
9. Wong SH, Sung JJ. Management of GI emergencies: peptic ulcer acute bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013;27:639–47.
10. Stanley AJ, Dalton HR, Blatchford O, Ashley D, Mowat C, Cahill A, Gaya DR, Thompson E, Warshow U, Hare N, Groome M, Benson G, Murray W. Multicentre comparison of the Glasgow Blatchford and Rockall Scores in the prediction of clinical end-points after upper gastrointestinal haemorrhage. *Aliment PharmacolTher.* 2011;34:470–5.
11. Mokhtare M, Bozorgi V, Agah S, Nikkhah M, Faghihi A, Boghratian A, Shalbaf N, Khanlari A, Seifmanesh H. Comparison of Glasgow-Blatchford score and full Rockall score systems to predict clinical outcomes in patients with upper gastrointestinal bleeding. *Clin Exp Gastroenterol.* 2016;9:337–43.
12. Nelms DW, Pelaez CA. The Acute Upper Gastrointestinal Bleed. *Surg Clin North Am.* 2018;98:1047–57.
13. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, Komadina R, Maegele M, Nardi G, Riddez L, Samama CM, Vincent JL, Rossaint R. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care.* 2019;23:98.
14. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut.* 1996;38:316–21.
15. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper gastrointestinal haemorrhage. *Lancet.* 2000;356:1318–21.
16. Baradaran R, Ramdhany S, Chapalamadugu R, Skoczylas L, Wang K, Rivilis S, Remus K, Mayer I, Iswara K, Tenner S. Early intensive resuscitation of patients with upper gastrointestinal bleeding decreases mortality. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:619–22.
17. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepcion M, Hernandez-Gea V, Aracil C, Graupera I, Poca M, Alvarez-Urturi C, Gordillo J, Guarner-Argente C, Santalo M, Muniz E, Guarner C. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med.* 2013;368:11–21.
18. Martinez-Alcala A, Monkemuller K. Emerging Endoscopic Treatments for Nonvariceal Upper Gastrointestinal Hemorrhage. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2018;28: 307–20.
19. Barkun AN, Martel M, Toubouti Y, Rahme E, Bardou M. Endoscopic hemostasis in peptic ulcer bleeding for patients with high-risk lesions: a series of meta-analyses. *Gastrointest Endosc.* 2009;69:786–99.
20. Sacks HS, Chalmers TC, Blum AL, Berrier J, Pagano D. Endoscopic hemostasis. An effective therapy for bleeding peptic ulcers. *JAMA.* 1990;264:494–9.
21. Stanley AJ, Laine L, Dalton HR, Ngu JH, Schultz M, Abazi R, Zakko L, Thornton S, Wilkinson K, Khor CJ, Murray IA, Laursen SB. International Gastrointestinal Bleeding C. Comparison of risk scoring systems for patients presenting with upper gastrointestinal bleeding: international multicentre prospective study. *BMJ.* 2017;356:i6432.
22. Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, Bianco MA, D'Angella R, Cipolletta L. Dual therapy versus monotherapy in the endoscopic treatment of high-risk bleeding ulcers: a meta-analysis of controlled trials. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:279–89 quiz 469.
23. Vergara M, Bennett C, Calvet X, Gisbert JP. Epinephrine injection versus epinephrine injection and a second endoscopic method in high-risk bleeding ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD005584.
24. Shi K, Shen Z, Zhu G, Meng F, Gu M, Ji F. Systematic review with network meta-analysis: dual therapy for high-risk bleeding peptic ulcers. *BMC Gastroenterol.* 2017;17:55.
25. Sung JJ, Chiu PW, Chan FKL, Lau JY, Goh KL, Ho LH, Jung HY, Sollano JD, Gotoda T, Reddy N, Singh R, Sugano K, Wu KC, Wu CY, Bjorkman DJ, Jensen DM, Kuipers EJ, Lanas A. Asia-Pacific working group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding: an update 2018. *Gut.* 2018;67:1757–68.

26. Bleau BL, Gostout CJ, Sherman KE, Shaw MJ, Harford WV, Keate RF, Bracy WP, Fleischer DE. Recurrent bleeding from peptic ulcer associated with adherent clot: A randomized study comparing endoscopic treatment with medical therapy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2002;56:1–6.
27. Manno M, Mangiafico S, Caruso A, Barbera C, Bertani H, Mirante VG, Pigo F, Amardeep K, Conigliaro R. First-line endoscopic treatment with OTSC in patients with high-risk non-variceal upper gastrointestinal bleeding: preliminary experience in 40 cases. *Surg Endosc*. 2016;30:2026–9.
28. Richter-Schrag HJ, Glatz T, Walker C, Fischer A, Thimme R. First-line endoscopic treatment with over-the-scope clips significantly improves the primary failure and rebleeding rates in high-risk gastrointestinal bleeding: A single-center experience with 100 cases. *World J Gastroenterol*. 2016;22:9162–71.
29. Wedi E, Fischer A, Hochberger J, Jung C, Orkut S, Richter-Schrag HJ. Multicenter evaluation of first-line endoscopic treatment with the OTSC in acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding and comparison with the Rockall cohort: the FLETRock study. *Surg Endosc*. 2018;32:307–14.
30. Manta R, Galloro G, Mangiavillano B, Conigliaro R, Pasquale L, Arezzo A, Masci E, Bassotti G, Frazzoni M. Over-the-scope clip (OTSC) represents an effective endoscopic treatment for acute GI bleeding after failure of conventional techniques. *Surg Endosc*. 2013;27:3162–4.
31. Skinner M, Gutierrez J, Neumann H, Wilcox C, Burski C, Mönkemüller K. Over-the-scope clip placement is effective rescue therapy for severe acute upper gastrointestinal bleeding. *Endoscopy International Open*. 2014;2:E37–40.
32. Chan SM, Chiu PW, Teoh AY, Lau JY. Use of the Over-The-Scope Clip for treatment of refractory upper gastrointestinal bleeding: a case series. *Endoscopy*. 2014;46:428–31.
33. Jensen DM, Ohning GV, Kovacs TO, Ghassemi KA, Jutabha R, Dulai GS, Machicado GA. Doppler endoscopic probe as a guide to risk stratification and definitive hemostasis of peptic ulcer bleeding. *GastrointestEndosc*. 2016;83:129–36.
34. Jensen DM, Kovacs TO, Ohning GV, Ghassemi K, Machicado GA, Dulai GS, Sedarat A, Jutabha R, Gornbein J. Doppler Endoscopic Probe Monitoring of Blood Flow Improves Risk Stratification and Outcomes of Patients With Severe Nonvariceal Upper Gastrointestinal Hemorrhage. *Gastroenterology*. 2017;152:1310–8 e1.
35. Selby N, Kubba A, Hawkey C. Acid suppression in peptic ulcer haemorrhage: a 'meta-analysis'. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2000;14:1119–26.
36. Lin HJ, Lo WC, Cheng YC, Perng CL. Role of intravenous omeprazole in patients with high-risk peptic ulcer bleeding after successful endoscopic epinephrine injection: a prospective randomized comparative trial. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:500–5.
37. Sung JY. Intravenous Esomeprazole for Prevention of Recurrent Peptic Ulcer Bleeding. *Ann Intern Med*. 2009;150:455.
38. Laine L, McQuaid KR. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:33–47 quiz 1-2.
39. Neumann I, Letelier LM, Rada G, Claro JC, Martin J, Howden CW, Yuan Y, Leontiadis GI. Comparison of different regimens of proton pump inhibitors for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD007999.
40. Sreedharan A, Martin J, Leontiadis GI, Dorward S, Howden CW, Forman D, Moayyedi P. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD005415.
41. Lau JYW, Barkun A, D-m F, Kuipers EJ, Yang Y-s, Chan FKL. Challenges in the management of acute peptic ulcer bleeding. *Lancet*. 2013;381:2033–43.
42. Theivanayagam S, Lim RG, Cobell WJ, Gowda JT, Matteson ML, Choudhary A, Bechtold ML. Administration of erythromycin before endoscopy in upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Saudi J Gastroenterol*. 2013;19:205–10.
43. Szary NM, Gupta R, Choudhary A, Matteson ML, Arif M, Hammad HT, Bechtold ML. Erythromycin prior to endoscopy in acute upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46:920–4.
44. Barkun AN, Bardou M, Martel M, Gralnek IM, Sung JJ. Prokinetics in acute upper GI bleeding: a meta-analysis. *GastrointestEndosc*. 2010;72:1138–45.
45. Aljebreen AM, Fallone CA, Barkun AN, for the Ri. Nasogastric aspirate predicts high-risk endoscopic lesions in patients with acute upper-GI bleeding. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2004;59:172–8.
46. Ali T, Roberts DN, Tierney WM. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. *Am J Med*. 2009;122:896–903.
47. Chan FKL, Sung JY, Sydney Chung SC, To KF, Yung MY, Leung VKS, Lee YT, Chan CSY, Li EKM, Woo J. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet*. 1997;350:975–9.
48. Lau JY, Sung JY, Lam YH, Chan AC, Ng EK, Lee DW, Chan FK, Suen RC, Chung SC. Endoscopic retreatment compared with surgery in patients with recurrent bleeding after initial endoscopic control of bleeding ulcers. *N Engl J Med*. 1999;340:751–6.
49. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, Lanas A, Sanders DS, Kurien M, Rotondano G, Hucl T, Dinis-Ribeiro M, Marmo R, Racz I, Arezzo A, Hoffmann RT, Lesur G, de Franchis R, Aabakken L, Veitch A, Radaelli F, Salgueiro P, Cardoso R, Maia L, Zullo A, Cipolletta L, Hassan C. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015;47:a1–46.
50. Cheynel N, Peschard F, Hagry O, Rat P, Ognis-Ausset P, Favre JP. Ulcères gastro-duodénaux hémorragiques : résultats du traitement chirurgical. Communication présentée à l'Académie nationale de chirurgie au cours de la séance du 31 janvier 2001. *Annales de Chirurgie*. 2001;126:232–5.
51. Loffroy R, Favelier S, Pottecher P, Estivalet L, Genson PY, Gehin S, Cercueil JP, Krause D. Transcatheter arterial embolization for acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: Indications, techniques and outcomes. *Diagn Interv Imaging*. 2015;96:731–44.
52. Mejjad AM, Cropano CM, Kalva S, Walker TG, Imam AM, Velmahos GC, de Moya MA, King DR. Outcomes following "rescue" superselective angioembolization for gastrointestinal hemorrhage in hemodynamically unstable patients. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;75:398–403.
53. Loffroy R, Guiu B, D'Athys P, Mezzetta L, Gagnaire A, Jouve JL, Ortega-Deballon P, Cheynel N, Cercueil JP, Krause D. Arterial embolotherapy for endoscopically unmanageable acute gastroduodenal hemorrhage: predictors of early rebleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:515–23.
54. Kyaw M, Tse Y, Ang D, Ang TL, Lau J. Embolization versus surgery for peptic ulcer bleeding after failed endoscopic hemostasis: a meta-analysis. *Endosc Int Open*. 2014;2:E6–E14.
55. Beggs AD, Dilworth MP, Powell SL, Atherton H, Griffiths EA. A systematic review of transarterial embolization versus emergency surgery in treatment of major nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Clin Exp Gastroenterol*. 2014;7:93–104.
56. Tarasconi A, Baiocchi GL, Pattonieri V, Perrone G, Abongwa HK, Molfino S, Portolani N, Sartelli M, Di Saverio S, Heyer A, Ansaloni L, Coccolini F, Catena F. Transcatheter arterial embolization versus surgery for refractory non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *World J Emerg Surg*. 2019;14:3.
57. Nykänen T, Peltola E, Kylänpää L, Udd M. Bleeding gastric and duodenal ulcers: case-control study comparing angioembolization and surgery. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2017;52:523–30.
58. Aina R, Oliva VL, Therasse É, Perreault P, Bui BT, Dufresne M-P, Soulez G. Arterial Embolotherapy for Upper Gastrointestinal Hemorrhage: Outcome Assessment. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2001;12:195–200.
59. Padia SA, Geisinger MA, Newman JS, Pierce G, Obuchowski NA, Sands MJ. Effectiveness of coil embolization in angiographically detectable versus non-detectable sources of upper gastrointestinal hemorrhage. *J Vasc Interv Radiol*. 2009;20:461–6.
60. Walsh R. Role of angiography and embolization for massive gastroduodenal hemorrhage. *J Gastrointest Surg*. 1999;3:61–6.

61. Defreyne L, Vanlangenhove P, Decruyenaere J, Van Maele G, De Vos M, Troisi R, Pattyn P. Outcome of acute nonvariceal gastrointestinal haemorrhage after nontherapeutic arteriography compared with embolization. *Eur Radiol.* 2003;13:2604–14.
62. Laursen SB, Hansen JM, Andersen PE, Schaffalitzky de Muckadell OB. Supplementary arterial embolization an option in high-risk ulcer bleeding—a randomized study. *Scand J Gastroenterol.* 2014;49:75–83.
63. Lau JYW, Pittayanon R, Wong KT, Pinjaroen N, Chiu PWY, Rerknimitr R, Holster IL, Kuipers EJ, Wu KC, Au KWL, Chan FKL, Sung JY. Prophylactic angiographic embolisation after endoscopic control of bleeding to high-risk peptic ulcers: a randomised controlled trial. *Gut.* 2018.
64. Mille M, Huber J, Wlasak R, Engelhardt T, Hillner Y, Kriechling H, Aschenbach R, Ende K, Scharf JG, Puls R, Stier A. Prophylactic Transcatheter Arterial Embolization After Successful Endoscopic Hemostasis in the Management of Bleeding Duodenal Ulcer. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49:738–45.
65. Lølle I, Møller MH, Rosenstock SJ. Association between ulcer site and outcome in complicated peptic ulcer disease: a Danish nationwide cohort study. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51:1165–71.
66. Schroder VT, Pappas TN, Vaslef SN, De La Fuente SG, Scarborough JE. Vagotomy/drainage is superior to local oversew in patients who require emergency surgery for bleeding peptic ulcers. *Ann Surg.* 2014;259:1111–8.
67. Yoon H, Lee DH, Jang ES, Kim J, Shin CM, Park YS, Hwang JH, Kim JW, Jeong SH, Kim N. Optimal initiation of *Helicobacter pylori* eradication in patients with peptic ulcer bleeding. *World J Gastroenterol.* 2015;21:2497–503.
68. Satoh K, Yoshino J, Akamatsu T, Itoh T, Kato M, Kamada T, Takagi A, Chiba T, Nomura S, Mizokami Y, Murakami K, Sakamoto C, Hiraishi H, Ichinose M, Uemura N, Goto H, Joh T, Miwa H, Sugano K, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2015. *J Gastroenterol.* 2016;51:177–94.
69. Gisbert JP, Khorrani S, Carballo F, Calvet X, Gene E, Dominguez-Munoz E. Meta-analysis: *Helicobacter pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *AlimentPharmacolTher.* 2004;19:617–29.
70. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ, European *Helicobacter* Study G. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut.* 2012;61:646–64.
71. Zagari RM, Romano M, Ojetti V, Stockbrugger R, Gullini S, Annibale B, Farinati F, Ierardi E, Maconi G, Rugge M, Calabrese C, Di Mario F, Luzzo F, Pretolani S, Savio A, Gasbarrini G, Caselli M. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Italy: The III Working Group Consensus Report 2015. *DigLiverDis.* 2015;47:903–12.
72. Di Caro S, Fini L, Daoud Y, Grizzi F, Gasbarrini A, De Lorenzo A, Di Renzo L, McCartney S, Bloom S. Levofloxacin/amoxicillin-based schemes vs quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in second-line. *World J Gastroenterol.* 2012;18:5669–78.
73. Gatta L, Vakil N, Vaira D, Scarpignato C. Global eradication rates for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. *BMJ.* 2013;347:f4587.
74. Das R, Sureshkumar S, Sreenath GS, Kate V. Sequential versus concomitant therapy for eradication of *Helicobacter Pylori* in patients with perforated duodenal ulcer: A randomized trial. *Saudi J Gastroenterol.* 2016;22:309–15.

## ЮБИЛЕЙ

### АНАТОЛИЙ ПЕТРОВИЧ МАЙОРОВ (К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



23 апреля исполняется 80 лет со дня рождения Анатолия Петровича Майорова, доктора филологических наук, который в течение 45 лет являлся бессменным заведующим кафедрой иностранных языков с курсом латинского языка ФГБОУ ВО БГМУ и ныне продолжает трудиться в должности профессора кафедры.

После окончания с отличием Башкирского государственного медицинского института в 1962 году Анатолий Петрович был оставлен для работы на кафедре немецкого языка факультета иностранных языков в должности ассистента. Проработав два года на кафедре, он поступил в аспирантуру при Российском лингвистическом университете (г. Москва), защитил кандидатскую диссертацию и в октябре 1973 года прошел по конкурсу на должность заведующего кафедрой Башкирского государственного медицинского института.

В 1999 году защитил докторскую диссертацию, ему было присвоено ученое звание профессора. За годы работы в медицинском университете Анатолий Петрович принимал активное участие в общественной жизни вуза, возглавлял партийную организацию института, привлекался к переводческой работе на правительственном уровне, работал переводчиком в Австрии.

Анатолий Петрович Майоров заслуженный работник культуры БАССР, Почетный работник высшего профессионального образования Российской Федерации, награжден Почетной грамотой Минздрава РФ, Почетной грамотой Республики Башкортостан. За активное участие в работе интернациональных студенческих строительных отрядов (в качестве командира) награжден серебряной медалью Союза свободной немецкой молодежи.

Имеет более 300 научных работ. Специалист по теории языка (общее языкознание, психолингвистика, социоллингвистика, германистика) и методики преподавания иностранных языков.

Анатолий Петрович пользуется заслуженным авторитетом в ученых кругах. Является членом двух советов по защите докторских и кандидатских диссертаций. Выступает в качестве эксперта и рецензента, официального оппонента кандидатских и докторских диссертаций. Является руководителем аспирантов и соискателей. Его имя включено в романо-германскую энциклопедию «Ведущие языковеды мира» (А.П. Юдакин), а также в энциклопедию Башкортостана (Том 4). Свободно владея кроме иностранных еще башкирским и тюркскими языками, Анатолий Петрович увлекается литературными переводами с башкирского языка на русский. Опубликованные переводы: Башкирские анекдоты. – Уфа, 1993; Исторический эпос. – Уфа: «Китап», 1999; Карасакал (из народного творчества); Кулямясы (башкирские анекдоты); Ринат Камал. Кара (повесть); повесть Ибрагима Гизатуллина «Через 30 лет после смерти». Роман «Одно мгновенье вечности» Фаниды Исхаковой – Уфа: «Китап», 2008 и др. Во многих журналах и периодических изданиях появлялись переводы стихов башкирских поэтов и собственные стихи Анатолия Петровича. На его слова на русском, башкирском и немецком языках написаны песни известным композитором Р. М. Хасановым.

Анатолий Петрович – прекрасный семьянин, имеет трёх дочерей, является дедом троих внуков и прадедом правнучки. За годы его руководства кафедра превратилась в одно из заметных подразделений университета. Если в 1973 году на кафедре не было ни одного кандидата наук, не говоря уже о докторах, то в настоящее время на кафедре трудятся около десятка кандидатов наук, доценты.

Мы ценим Анатолия Петровича Майорова за его деловые качества, доброжелательное отношение к коллегам, открытость, лояльность, склонность к компромиссам, миролюбивый характер. Мы приносим нашему дорогому юбиляру благодарность за все его добрые деяния, желаем крепкого здоровья, благополучия и творческого долголетия.

*Ректорат, профком Башкирского государственного медицинского университета,  
Коллектив кафедры иностранных языков с курсом латинского языка  
Редакция журнала «Медицинский вестник Башкортостана»*

## **ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА»**

«Медицинский вестник Башкортостана» – регулярное рецензируемое научно-практическое медицинское издание, в котором публикуются оригинальные исследования, описания клинических случаев, научные обзоры, лекции, дискуссии, нормативные документы. Тематика всех указанных разделов отражает медицинскую специфику.

Редакция будет руководствоваться положениями «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», так называемым Ванкуверским стилем. В связи с этим к печати будут приниматься статьи, оформленные в соответствии только с этими требованиями.

**В редакцию должен быть направлен пакет следующих документов:**

- 1. Официальное направление от учреждения**
- 2. Статья (три экземпляра)**
- 3. Резюме и ключевые слова**
- 4. Сведения об авторах**
- 5. Иллюстрации (при их наличии в статье)**
- 6. CD-R(W) с информацией, указанной в пунктах 2-5**

### **Требования к оформлению документов**

**1. Статья должна сопровождаться направлением** на имя главного редактора журнала на бланке учреждения, в котором выполнена работа.

#### **2. Оформление статьи.**

- На первой странице одного экземпляра статьи в верхнем левом углу должна быть виза руководителя подразделения («в печать»), на последней странице основного текста должны стоять подписи всех авторов. Подписи авторов под статьей означают согласие на публикацию на условиях редакции, гарантии авторами прав на оригинальность информации, соблюдение общепринятых правовых норм в исследовательском процессе и согласие на передачу всех прав на издание и переводы статьи редакции журнала «Медицинский вестник Башкортостана».

- Объем оригинальной статьи не должен превышать 8 страниц машинописи. Статья, набранная в текстовом редакторе Word, шрифт Times New Roman, 14, междустрочный интервал 1,5 пт (в таблицах междустрочный интервал 1 пт), форматирование по ширине, без переносов и нумерации страниц, должна быть напечатана на одной стороне листа бумаги размером А4, левое поле 30 мм, остальные поля – 20 мм.

- Рукопись оригинальной статьи должна включать: 1) УДК; 2) инициалы и фамилию автора(ов); 3) название статьи (заглавными буквами); 4) наименование учреждения, где выполнена работа, город; 5) резюме (рус./англ.); 6) ключевые слова (рус./англ.); 7) введение; 8) материал и методы; 9) результаты и обсуждение (возможно разделение на «Результаты» и «Обсуждение»); 10) заключение (выводы); 11) список литературы. Пункты 2-5 помещаются через пробел между ними.

- Другие типы статей, такие как описание клинических наблюдений, обзоры и лекции, могут оформляться иначе.

- Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена авторами. Исправления и пометки от руки не допускаются. Должна использоваться международная система единиц СИ.

- Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Аббревиатуры включаются в текст лишь после их первого упоминания с полной расшифровкой: например – ишемическая болезнь сердца (ИБС). В аббревиатурах использовать заглавные буквы.

- Специальные термины приводятся в русской транскрипции. Химические формулы и дозы визируются автором на полях. Математические формулы желательно готовить в специализированных математических компьютерных программах или редакторах формул типа «Equation».

- **Список литературы следует размещать в конце текста рукописи. Рекомендуется использовать не более 15 литературных источников за последние 10 лет. Ссылку на литературный источник в тексте приводят в виде номера в квадратных скобках (например**

[3]). Обязательным является оформление списка References, последовательность в котором должна совпадать с русскоязычным списком.

**3. Оформление резюме осуществляется на русском и английском языках**, каждое – на отдельной странице (объем от 130 до 150 слов). Текст резюме на английском языке должен быть аутентичен русскому тексту. В начале страницы следует поместить название статьи, инициалы и фамилии авторов. Резюме должно быть достаточно информативным, чтобы по нему можно было судить о содержании статьи. Резюме должно отражать цели и задачи исследования, материал и методы, основные результаты (в том числе с цифровыми показателями) и выводы. Все аббревиатуры в резюме нужно раскрывать (несмотря на то, что они были раскрыты в основном тексте статьи). Под резюме после обозначения «ключевые слова» помещают от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний.

#### **4. Сведения об авторах.**

На отдельной странице нужно указать фамилию, полное имя, отчество, место работы, должность, звание, полный адрес организации (кафедры), телефоны для оперативной связи и E-mail (при наличии) каждого автора. Для удобства на этой же странице указывается название статьи.

#### **5. Требования к иллюстрациям.**

- Таблицы, диаграммы, рисунки и фотографии помещаются в текст статьи с соответствующими названиями (подрисуночными подписями), нумерацией и обозначениями. Данные, представленные в таблицах, не должны дублировать данные рисунков и текста, и наоборот.

- Иллюстрации публикуются в черно-белом варианте. Однако возможно их цветное исполнение по согласованию с редакцией. Рисунки должны быть четкими, фотографии – контрастными.

- Дополнительно фотографии, отпечатанные на фотобумаге размером 10×15 см, представляются в 2-х экземплярах. На обороте каждой иллюстрации простым карандашом без нажима указывается ФИО первого автора, название статьи, номер рисунка, верх и низ обозначаются словами «верх» и «низ» в соответствующих местах.

- Кроме того, на CD-R(W) записывается электронный вариант фотографий (с обязательной подписью и указанием номера рисунка) отдельными файлами в формате TIFF (расширение для PC - \*.tif) или JPEG с минимальной компрессией (расширение \*.jpg) в натуральную величину с расширением 300 dpi.

**6. На CD-R(W) записывается электронная версия статьи (идентичная печатной) в формате rtf (название файла – фамилия первого автора), а также фотографии отдельными файлами.**

- ✓ Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование присланных статей.

- ✓ Статьи, оформленные не в соответствии с настоящими требованиями, рассматриваться не будут, присланные рукописи не возвращаются.

- ✓ Датой поступления статьи в редакцию считается дата поступления и регистрации в редакции печатной версии окончательного авторского оригинала с учетом всех внесенных изменений по замечаниям научного редактора.

- ✓ В одном номере публикуется не более двух статей одного автора.

- ✓ Стоимость публикации составляет 500 рублей за каждую полную (неполную) страницу текста формата А4. Оплата за статью производится после положительного решения редакционной коллегии и уведомления авторов со стороны редакции.

- ✓ На страницах журнала предполагается размещение информации о медицинских и оздоровительных организациях, сведений о лекарственных препаратах, изделиях медицинской техники.

- ✓ Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

- ✓ С примерами оформления статей и списка литературы (References) можно ознакомиться на сайте <http://www.mvb-bsmu.ru>

Лицензия № 0177 от 10.06.96 г.  
Дата выхода 30.04.2020 г.  
Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе с оригинал-макета.  
Формат 60×84 <sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Усл.-печ. л. 11,63. Тираж 500 экз. Заказ № 30.

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3  
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России